

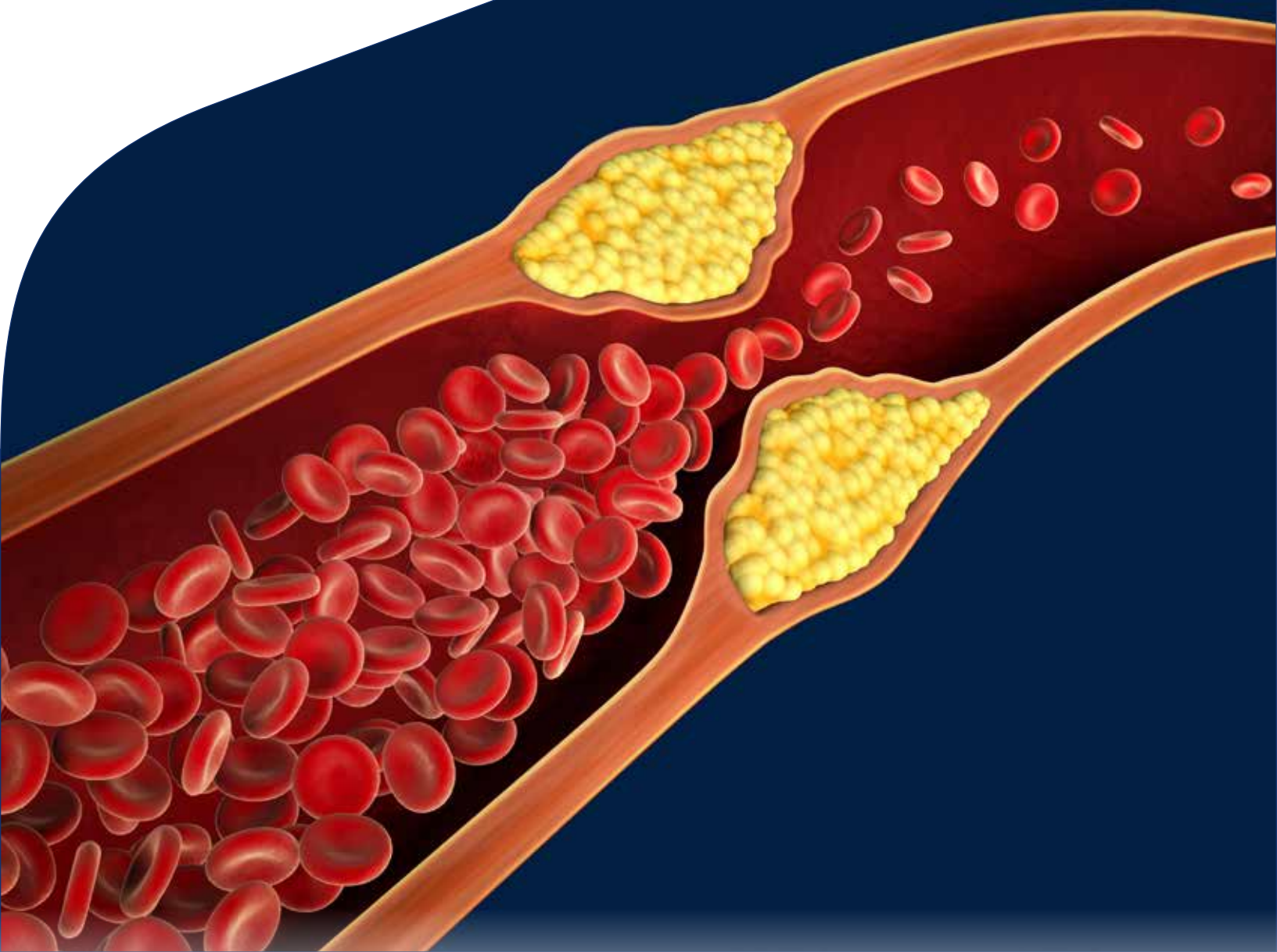


LABOR STABER

Informationen für Einsender

Familiäre Hypercholesterinämie

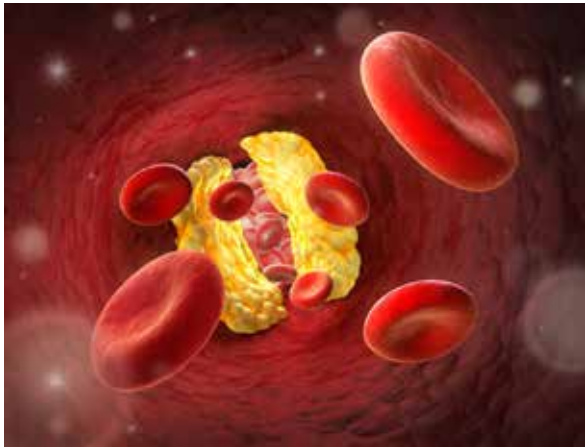
Leitfaden für Ärzte



FAMILIÄRE HYPERCHOLESTERINÄMIE

betrifft in Deutschland 5 von 1.000 Personen und ist damit eine der häufigsten monogenen Erkrankungen. Diese Störung des Lipidstoffwechsels manifestiert sich häufig bereits im Kindesalter mit einer Erhöhung des LDL-Cholesterins (LDL-C) im Blutplasma.

Eine frühzeitige Diagnostik rettet Leben und schützt vor Folgeschäden.



Die genetisch bedingte familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist einer der bedeutendsten Risikofaktoren für Atherosklerose. Mögliche Folgen sind u.a. eine frühzeitige koronare Herzerkrankung, Apoplex, Myokardinfarkt, Niereninsuffizienz und periphere arterielle Verschlusserkrankungen.

Nur 10% der Risikopatienten werden rechtzeitig diagnostiziert!

Ursächlich für eine Hypercholesterinämie sind pathogene Varianten in Genen, die die Funktion des LDL (Low Density Lipoprotein)-Rezeptors beeinflussen. Am häufigsten sind autosomal-dominant vererbte Genmutationen im LDL-Rezeptor (*LDLR*) krankheitsursächlich, seltener im Apolipoprotein B (*APOB*) und der Protease *PCSK9* (Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9). Seltene autosomal-rezessiv vererbte Mutationen wurden zudem im *LDLRAP1*-Gen (LDL-Adaptor-Protein 1) identifiziert. Die Therapie von Anlageträgern mit zwei *LDLRAP1*-Mutationen (homozygot oder compound-heterozygot) entspricht der von *LDLR*-Mutationen in heterozygoter Form.

Um eine familiäre Hypercholesterinämie klinisch zu diagnostizieren, müssen das LDL-Cholesterin > 190 mg/dl erhöht sein UND eine positive Familienanamnese vorliegen. Typische klinische Symptome sind zudem (tendinöse) Xanthome und Arcus lipoides corneae.

Der molekulargenetische Nachweis einer funktionell relevanten Genmutation sichert die klinische Verdachtsdiagnose. Das Risiko, an der klassischen Form der familiären Hypercholesterinämie zu erkranken, liegt bei 50% bei erstgradigen Angehörigen von Erkrankten mit einer autosomal-dominant vererbten Genmutation. Bei Patienten mit biallelischen Mutationen treten bereits im frühzeitigen Erkrankungsalter klinische Symptome auf. Das Morbiditätsrisiko von Betroffenen ist bei gleichem LDL-Level gegenüber Nicht-Anlageträgern etwa vierfach erhöht.

Familienangehörige können hinsichtlich einer nachgewiesenen Genmutation gezielt untersucht und behandelt werden. Die humangenetische Diagnostik belastet nicht das Laborbudget des veranlassenden Arztes.

Unser MVZ für Humangenetik in Regensburg ist für Rückfragen zur Diagnostik und Anforderung Montag bis Freitag von 8:00-14:00 Uhr telefonisch erreichbar unter 0941-946 822-0.

Literatur:

Lee et al. 2019, *Lipids in Health and Disease* 18:95
März et al. 2017, *Herz* 42(5):449-458
Khera et al. 2016, *J Am Coll Cardiol* 67:2578-2589
Klose et al. 2014, *Dtsch Arztebl Int* 111:523-529

Um eine rechtzeitige klinische Diagnose zu vereinfachen, hilft folgende Tabelle:

Kriterium gemäß Empfehlung des Konsensus der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft / Dutch-Lipid-Clinic-Network (DLCN)-Kriterien (https://www.fhscore.eu)	Punkte	
A. Familienanamnese		
• Verwandter ersten Grades mit frühzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung (< 60 Jahre) oder LDL-C > 190 mg/dl	ja/nein	1
• Verwandter ersten Grades mit Xanthomen oder Arcus lipoides (< 60 Jahre) oder Kinder unter 18 Jahren mit LDL-C > 190 mg/dl	ja/nein	2
B. Anamnese		
• frühzeitige (< 60 Jahre) koronare Herzkrankheit	ja/nein	2
• frühzeitige (< 60 Jahre) kardiovaskuläre Erkrankung oder periphere arterielle Verschlusskrankheit	ja/nein	1
C. Körperliche Untersuchung		
• Sehnenxanthome	ja/nein	6
• Arcus lipoides (< 45 Jahre)	ja/nein	4
D. LDL-C (unbehandelt)		
• > 325 mg/dl (> 8,4 mmol/l)	ja/nein	8
• 251 - 325 mg/dl (6,5 - 8,4 mmol/l)	ja/nein	5
• 191 - 250 mg/dl (5,0 - 6,4 mmol/l)	ja/nein	3
• 155 - 190 mg/dl (4,0 - 4,9 mmol/l)	ja/nein	1

Die Gesamtpunktzahl bedeutet:

- 9 und mehr Punkte: FH definitiv (Genetische Diagnostik indiziert und dringend empfohlen)
- 6 bis 8 Punkte: FH wahrscheinlich (Genetische Diagnostik indiziert)
- 3 bis 5 Punkte: FH möglich (Indikation für die genetische Diagnostik von der klinischen Situation abhängig)
- 2 und weniger Punkte: FH unwahrscheinlich

Die Molekulargenetik trägt zu einer höheren Spezifität der Diagnostik, Begründung der Behandlungsintensität und Vereinfachung der Familienuntersuchung bei.

Für die genetische Diagnostik zur Diagnosesicherung der familiären Hypercholesterinämie wird eine EDTA-Blutprobe des Patienten hinsichtlich spezifischer Mutationen untersucht („FH-Multigenpanel“). Die Standardtherapie mit Statinen und deren Derivaten ist bereits mit 8 bis 12 Jahren zugelassen. Bei Homozygotie des Gendefekts ist die Lipidapherese die einzige lebensverlängernde Maßnahme.





Denken Sie dran:

- Frühzeitige Diagnostik rettet Leben
- Humangenetische Diagnostik belastet **NICHT** das Laborbudget

Um die Gendiagnostik für familiäre Hypercholesterinämie anzufordern, können Sie auf unserer Homepage (<https://www.genetik-regensburg.de>) unseren ausführlichen Anforderungsbogen für humangenetische Diagnostik abrufen und uns mit einem Überweisungsschein 10 zusenden:

STOFFWECHSELERKRANKUNGEN

- ☐ Cystische Fibrose (Mukoviszidose) *CFTR*
- ☒ Familiäre Hypercholesterinämie
LDLR, APOB, LDLRAP1, PCSK9
- ☐ Hereditäre Pankreatitis
PRSS1, SPINK1 / PSTI, CFTR, CPA1, CTRC
- ☐ Morbus Wilson *ATP7B*

Alternativ können Sie das FH-Multigenpanel mit dem maschinenlesbaren Auftragsformular humangenetische Diagnostik mit dem Überweisungsschein 10 anfordern oder uns Ihren Auftrag im **star.net**® elektronisch übermitteln.

Stoffwechselerkrankungen	
☐ Angioödem, hereditär (HAE)	SERPING1
☐ α1-Antitrypsin	AAT: Typ M, Z, S
☐ Hämochromatose	HFE: C282Y, H63D, S65C
☒ Hypercholesterinämie, familiär	Multigenpanel inkl. LDLR
☐ Mittelmeerfieber, familiäres und verwandte Fiebersyndrome	Multigenpanel inkl. MEFV
☐ Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)	Multigenpanel
☐ Mukoviszidose (Zystische Fibrose) <i>CFTR</i>	

Falls Sie weitere Informationen wünschen, sprechen Sie unseren Außendienst an oder besuchen Sie unsere Homepage.



LABOR STABER