

Familiäre Hypercholesterinämie: wesentlicher Beitrag der Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung

P. Hutter, A. Bottani, N. Brun*, Zentralinstitut (ZIWS), Spital Wallis, Sitten ; *Kinderspital, Genf

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine erbliche Dyslipidämie, bei der nur das LDL-Cholesterin erhöht ist. In der Schweiz wird die theoretische Prävalenz auf 1/500 Personen geschätzt, es ist aber hervorzuheben, dass in den europäischen Ländern, in denen ein Screening der Allgemeinbevölkerung durchgeführt wurde, die beobachtete Prävalenz von Patienten mit FH in der Realität in der Nähe von 1/200 [1] liegt! Lokal wurden in einigen Populationen von einer Mutation ausgehend sogar höhere Prävalenzen beobachtet [2]. Die Träger einer heterozygoten Mutation haben ein sehr hohes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen (erster Infarkt zwischen 20 und 60 Jahren) und machen damit fast 30 % der frühzeitig Koronarkranken in unserem Land aus, häufig, bevor die Diagnose einer FH gestellt wurde. Wer unter einer mutationsbedingten FH leidet, erlebt nämlich ab der Geburt einen beschleunigten atherosklerotischen Prozess mit einem 13-fach erhöhten kardiovaskulären Risiko im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung. Dieses Risiko kommt zu anderen üblichen Risikofaktoren hinzu (Hypertonie, Adipositas, Rauchen, sitzenden Tätigkeit, Diabetes). Daher besteht die Notwendigkeit einer wirksamen Prävention, die das Auftreten von kardiovaskulären Komplikationen verhindert. Eine solche Prävention zielt einerseits auf die Optimierung der Lebenshygiene und andererseits auf die frühzeitige Einführung einer Behandlung mit Statinen ab. Auf der Basis einer Häufigkeit von 1/200 Trägern in der Population liegt die theoretische Prävalenz von homozygoten Kindern (Träger von 2 Mutationen) nahe 1/160'000, und bei letzteren treten die ersten kardiovaskulären Komplikationen in der 2. Dekade auf und sind vor dem Alter von 20 Jahren tödlich, wenn sie nicht behandelt werden.

Die FH ist in der Schweiz wie auch in den meisten Ländern in hohem Masse unterdiagnostiziert und unterbehandelt. Der Grad der Detektion unterscheidet sich erheblich und reicht von 1 % in Frankreich bis zu 70 % in Holland, während in der Schweiz 13 % der Fälle nachgewiesen sein sollen [3].

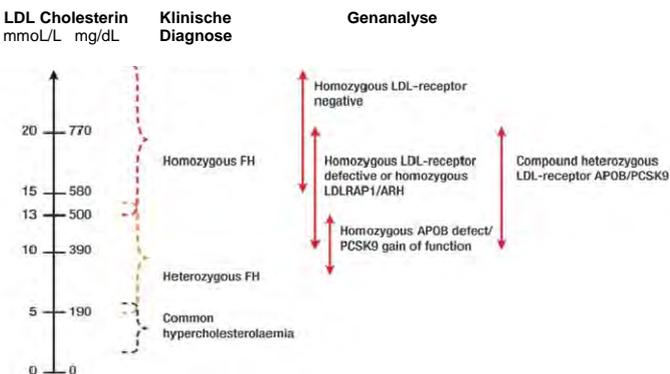


Abb. 1 : Phänotypische Variabilität, die bei familiärer Hypercholesterinämie beobachtet wird. LDL, Lipoprotein geringer Dichte; APOB, Apolipoprotein B; PCSK9, Proproteinconverting Subtilisin/Kexin Typ 9; LDLRAP1, LDL-Rezeptor-Adapter-Protein 1; ARH, autosomal-rezessive Hypercholesterinämie (nach Lit. [1]).

Präsentation und Indikationen für eine Genanalyse

Patienten mit einer FH benötigen eine besondere Versorgung, und es ist nicht möglich ihnen beispielsweise ein PROCAM-Risiko-Score zuzuteilen (für die Schweiz durch die Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose angepasst). Aus diesem Grund basiert die Entscheidung über eine Therapie zur Primärprävention auf dem LDL-Wert, der Familienanamnese (frühzeitiges Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen) und häufig auf einer nicht invasiven Messung der Atherosklerose. Daher wäre es besonders wichtig, möglichst früh Kandidaten einer FH ausfindig zu machen, was heute mit einer Genanalyse möglich ist. Vor diesem Hintergrund sollte der Kliniker an eine FH denken, wenn in der Familienanamnese eine frühzeitige Atherosklerose auftrat (Infarkt vor dem 55. Lebensjahr bei Männern und vor dem 65. Lebensjahr bei Frauen) oder eine Hyperlipidämie bei einem Verwandten 1. Grades. Bei der klinischen Untersuchung lassen sich beim Erwachsenen sehnige Xanthome oder ein Hornhautbogen vor dem 45. Lebensjahr beobachten. Die biologische Diagnostik beruht auf den wiederholten Messungen von LDL-Cholesterin > 5 mmol/L beim Erwachsenen und > 3,35 mmol/L beim Kind, nach Ausschluss einer sekundären Hypercholesterinämie in Folge einer chronischen Krankheit (Hepatoopathie, Schilddrüsendysfunktion, Diabetes, nephrotisches Syndrom usw.). Unter Berücksichtigung der Heterogenität des klinischen Bildes und der Schwere der verschiedenen bekannten Mutationen, wird daher dringend die Bestätigung der Diagnose mittels Molekularanalyse empfohlen.

Analysenauftrag: <http://www.hopitalvs.ch/de/gesundheitsfachpersonal/zentralinstitut-zivs/laboratorien/dienstleistungen/praeanalytik/bestellung-formular.html>

Genetisches Screening

Gegenüber einem universellen Screening wird einem Kaskaden-Screening der Vorzug gegeben und die Familienanamnese bleibt der Eckpfeiler um gefährdete Menschen zu identifizieren. Die Proteine, die von den bei dieser Erkrankung implizierten Genen kodiert werden, wirken auf die Beseitigung des LDL-Cholesterins: der LDL-Rezeptor (LDLR), Apolipoprotein B (APOB), Proproteinconverting Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) und Apolipoprotein E (APOE). Bis heute wurden über 1000 verschiedene Mutationen des LDLR-Gens mit der FH in Verbindung gebracht. In unserem Labor werden die vier Gene, die für die oben erwähnten Proteine kodieren, auf einer Plattform der Hochdurchsatz-DNA-Sequenzierung analysiert, die nach der ISO-Norm 15189 akkreditiert ist. Diese Analyse erfolgt mit einer einfachen Blutabnahme mit EDTA-Manovette 2,7 ml rot (gemäss Auftragsformular für medizinische Genetik). Da es sich um Analysen handelt, die bis zum heutigen Tag formell nicht in der Analysenliste (KLV) verzeichnet sind, ist es angezeigt, zuvor eine genetische Beratung durchzuführen, insbesondere um sich der Übernahme der Kosten zu vergewissern. Die Bestätigung der Diagnose mittels Gentest beim Indexfall ermöglicht anschliessend das gezielte Screening bei gefährdeten Angehörigen.

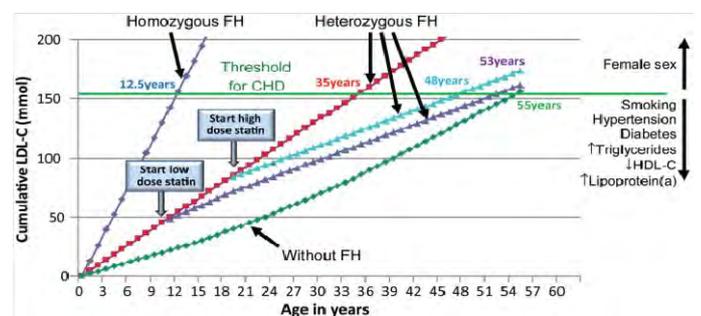


Abb. 2 : Kumulativer LDL-Cholesterinspiegel bei Personen mit und ohne FH, in Abhängigkeit vom Alter zu Beginn der Behandlung mit Statinen (nach Lit. [1]).

Behandlung

In den angelsächsischen Ländern wird die Einführung von Statinen ab dem Alter von 12 Jahren oder, bei allen Erwachsenen mit einem LDL $\geq 4,9$ mmol/L, eines Statins, mit dem sich der LDL-Spiegel um ≥ 50 % senken lässt, ohne Bestätigung der Diagnose empfohlen. In Kontinentaleuropa wird im Allgemeinen ein individuellerer Ansatz propagiert. Dennoch ist in einem Umfeld einer wahrscheinlichen Überverwendung von Statinen bei Patienten mit geringem kardiovaskulärem Risiko (fast 50 % der in der Schweiz behandelten Fälle, ohne dass wir über ausreichend Daten aus randomisierten Studien in dieser Patientengruppe verfügen) die geringe Erkennung einer FH bedauerlich, zumal bekannt ist, dass sich mit einer adäquaten Versorgung das kardiovaskuläre Risiko bis auf ein ähnliches Niveau wie das von Menschen ohne diese Störung senken lässt. Derzeit werden andere Moleküle als Statine geprüft, z. B. Mipomersen oder Lomitapid, in Kombination mit einem Statin oder allein, das LDL-Cholesterin offenbar senken.

Schlussfolgerung

Die jüngsten technologischen Durchbrüche, die die rasche Sequenzierung von zahlreichen Genen ermöglichen, oder sogar des gesamten Genoms, haben jüngst Türen geöffnet, die das konkrete Screening von Personen mit sehr hohem Risiko für die Entstehung häufiger und potenziell schwerwiegender Erkrankungen ermöglichen. Da die FH in unserem Land stark unterdiagnostiziert ist, ist es höchste Zeit, eine wirksamere Screening-Strategie umzusetzen. Derartige neue Ansätze sind umso mehr gerechtfertigt, als diese Krankheiten behandelbar sind und die Genanalyse entscheidend für die Wahl einer optimalen Behandlung ist. In dieser Hinsicht ist die familiäre Hypercholesterinämie ein sehr typisches Beispiel für die beachtlichen Fortschritte im Bereich der medizinischen Genetik.

Literatur

- [1] Nordestgaard BG et al. Eur Heart J 2013; 34:3478-3490. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and untreated in the general population : guidance for clinicians to prevent coronary heart disease.
- [2] Austin MA et al. Am J Epidemiol 2004; 160: 407-420. Genetic causes of monogenic heterozygous hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review.
- [3] Brun N et Rodondi N. Rev Med Suisse 2012; 331:494-500. Dépistage et prise en charge des dyslipidémies familiales: point de vue du pédiatre et de l'interniste généraliste.

Kontaktpersonen

Dr. Pierre Hutter
Dr Nathalie Brun

pierre.hutter@hopitalvs.ch
Nathalie.Brun-Druc@hcuge.ch