

## 55 Hyperlipoproteinämien

K. Widhalm

**Definition** Hyperlipidämien (Synonym: Hyperlipoproteinämien) sind biochemische Veränderungen, bei denen ein oder mehrere Anteile der Serumlipide (Cholesterin, Triglyceride oder beide) und eines oder mehrere der diese Lipide transportierenden Lipoproteine vermehrt sind. Bei den meisten sind multiple genetische und/oder exogene Faktoren kausal beteiligt; bei manchen wird die Hyperlipoproteinämie durch einen ganz bestimmten Gendefekt, der den Lipidmetabolismus beeinflussen kann, verursacht. Epidemiologische Studien haben den Beweis erbracht, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Serumcholesterinkonzentration und der Häufigkeit des Auftretens von atherosklerotischen Gefäßveränderungen besteht.

Atherosklerose stellt nach wie vor die weitaus überwiegende Ursache der Koronargefäßerkrankung dar. Etwa die Hälfte der Todesfälle in Europa wird mittelbar oder unmittelbar durch diese Krankheit verursacht.

**Ätiologie und Pathogenese** Atherosklerotische Gefäßerkrankungen beginnen bereits in der frühen Kindheit. Die Risikofaktoren, die für die Entstehung von kardiovaskulären Veränderungen bei Erwachsenen festgestellt werden können, sind bereits im Kindesalter exprimiert: Dazu gehören erhöhte Blutkonzentrationen von Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-Cholesterin), ein niedriger High-density-Lipoprotein-Cholesterin-Wert (HDL-Cholesterin), Hypertonie, Nikotinabusus, Glukoseintoleranz und Insulinresistenz, eine positive Familienanamnese und Adipositas. Das Vorhandensein dieser Risikofaktoren ist ein valider Prädiktor für die Entwicklung von „Fatty streaks“ und „fibrösen Plaques“ bei Jugendlichen sowie jungen Erwachsenen. Ferner konnten Studien zeigen, dass sowohl die Plasmacholesterinkonzentration, der Blutdruck und das Körpergewicht in der Kindheit diese im Erwachsenenalter voraussagen.

Da die einzelnen Risikofaktoren im Wesentlichen vom Kindesalter ins Erwachsenenalter persistieren („tracking phenomenon“), sind die Entstehung und die Bildung des atherosklerotischen Prozesses bereits im Kindesalter sehr wahrscheinlich. Eindeutig gesichert ist die Zunahme von klinisch signifikanten Läsionen im Alter zwischen 15 und 34 Jahren. Zwei US-Studien haben in dieser Hinsicht den Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der atherosklerotischen Läsionen bei Kindern und Jugendlichen sowie der Höhe insbesondere des Gesamtcholesterins, aber auch von LDL-Cholesterin klar belegt: Sowohl in der PDAY-Multicenter Postmortem Study als auch in der letzten Auswertung der Bogalusa Heart Study konnte ein direkter Zusammenhang zwischen den Risikofaktoren (Blutdruck, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyceriden) und in letzterer Studie ein gewisser negativer Zusammenhang zwischen HDL-Cholesterin und präatherosklerotischen Veränderungen gezeigt werden.

In der Fortführung der Bogalusa Heart Study zeigte sich, dass bei 93 Personen, die im Alter zwischen 2 und 39 Jahren vorwiegend durch Unfälle ums Leben gekommen waren, ein klarer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der asymptomatischen koronaren sowie aortalen Atherosklerose und der Anzahl der vorhandenen Risikofaktoren besteht. Der engste Zusammenhang ließ sich für Fatty streaks, den Body-Mass-Index und den systolischen Blutdruck in den Koronararterien bzw. für Fatty streaks und Gesamtcholesterin bzw. LDL-Cholesterin zeigen.

**Physiologie der Plasmalipoproteine** Sowohl Cholesterin als auch Triglyceride sind als hydrophobe Lipide wasserunlöslich und können nur an einen Lösungsvermittler gebunden im Blutplasma transportiert werden. Sie tragen eine äußere Schicht von Apolipoproteinen (Apo A, B, C und E), Phospholipiden und freiem Cholesterin. Im Fall des Cholesterins wird dieses für den Transport mit langkettigen Fettsäuren verestert, und diese Ester werden im hydrophoben Kern der Plasmalipoproteine verpackt.

Die Hauptlipoproteinklassen werden entsprechend ihrer Mobilität in der Elektrophorese unterteilt in:

- Chylomikronen,
- VLDL („very low density lipoproteins“),
- LDL, Untergruppe: „small dense lipoproteins“,
- HDL.

Der Stoffwechsel der Lipoproteine ist aus [Tab. 55.1](#) ersichtlich. Im Nüchternplasma des Gesunden sind alle Lipoproteine, ausgenommen die Chylomikronen, nachweisbar. Ein Zwischenprodukt zwischen VLDL und LDL stellen die „intermediate density lipoproteins“ (IDL) dar, die beim Gesunden in nur sehr geringen Mengen nachweisbar sind. Hinsichtlich einer potenziellen Atherogenität ist heute gesichert, dass die größte Bedeutung einer erhöhten Gesamtcholesterin- und LDL-Konzentration zukommt. Kleine dichte LDL-Partikel („small dense LDL“) sind offenbar noch stärker atherogen. Sie kommen bei verschiedenen Hyperlipoproteinämien in unterschiedlicher Konzentration vor, sind aber auch durch ungünstige (z. B. fettreiche) Ernährung induzierbar. Für VLDL und Triglyceride ist dieser Zusammenhang – möglicherweise – geringer ausgeprägt. Untersuchungen über postprandiale Verhältnisse liegen jedoch kaum vor. Dem HDL kommt hingegen eine Schutzfunktion gegen die Atherogenese zu, so dass nur niedrigen HDL-Werten eine Risikoindikatorfunktion zugeschrieben werden kann. Diese Tatsache unterstreicht jedoch ganz besonders die Bedeutung der Bestimmung der einzelnen Lipoproteinfraktionen, um eine individuelle Risikobeurteilung vornehmen zu können.

**Diagnose** Die Konzentration von Gesamtcholesterin sowie Triglyceriden im Blutplasma einerseits und die Konzentration von Gesamtcholesterin in verschiedenen Lipoproteinklassen stellen die Basis der klinischen Diagnostik von Hyperlipidämien und Hyperlipoproteinämien dar. Üblicherweise werden Blutkonzentrationen oberhalb der 95. Perzentile bzw. unterhalb der 5. Perzentile als abnorm bezeichnet

Für die Praxis können jedoch jene Werte als Cut-off-Level angesehen werden, die vom Expert Panel der American Heart Association für das Kindesalter empfohlen wurden ([Tab. 55.2](#)):

Um kardiovaskuläre Erkrankungen wirksam vermeiden zu können (Prävention!) müssen Kinder und Jugendliche, die ein Risiko für die Entstehung frühzeitiger Atherosklerose haben, identifiziert und so früh wie möglich einer effizienten Behandlung zugeführt werden.

**Screening** Das Expertenkomitee der American Academy of Pediatrics zum Thema Blutcholesterin bei Kindern und Jugendlichen empfiehlt in den in [Tab. 55.3](#) angegebenen Situationen, dass Untersuchungen auf Anomalien des Lipoproteinmetabolismus bei Kindern gemacht werden sollten.

■ **Tab. 55.1** Charakteristik der Serumlipoproteine beim Gesunden

Lipoprotein	Dichte (g/ml)	Mobilität in der Elektro-phorese	Chemische Zusammensetzung (Gew.-%)				
			Protein	TG	Cholesterin		Phospholipide
					Frei	Ester	
Chylomikronen	0,94	Start	1–2	85–95	13	2–4	3–6
VLDL	0,94–1,006	Prä-β	6–10	50–65	4–8	16–22	15–20
LDL	1,006–1,063	b	18–22	4–8	6–8	45–50	18–24
HDL	1,063–1,21	a	45–55	2–7	3–5	15–20	26–32

*HDL* High-density-Lipoprotein, *LDL* Low-density-Lipoprotein, *TG* Triglyceride, *VLDL* Very-low-density-Lipoprotein.

■ **Tab. 55.2** Leitlinien für die Identifikation von Kindern und Jugendlichen mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen

Plasmalipoprotein	Konzentrationen		
	Akzeptierbar	Grenzbereiche	Erhöht/erniedrigt
Gesamtcholesterin (mg/dl) <sup>a</sup>	<170	170–200	>200 (erhöht)
LDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>a</sup>	<110	110–130	>130 (erhöht)
Triglyceride (mg/dl) <sup>b</sup>	<90	90 – ca. 110	>110
0–9 Jahre	<75	75–99	>100
10–19 Jahre	<90	90–129	>130
HDL-Cholesterin (mg/dl) <sup>a</sup>	>45	40–45	<40 (erniedrigt)

Umrechnung: <sup>a</sup> Cholesterin: mg/dl × 0,02586 = mmol/l.

<sup>b</sup> Triglycerid: mg/dl × 0,01129 = mmol/l.

*LDL* Low-density-Lipoprotein.

■ **Tab. 55.3** Indikationen zur Untersuchung auf Lipoproteinanomalien

Alter (Jahre)	Screening
Geburt bis 2	Kein Screening
2–8	Kein Routinelipidscreening; Nüchternlipidstatus, falls bei Eltern, Großeltern, Tante/Onkel oder Geschwister bekannt: Herzinfarkt, KHK, Apoplexie, Stent, Angioplastik <55 Jahre (m) oder <65 Jahre (w); Eltern: Cholesterin >240 mg/dl <sup>a</sup> oder bekannte Dyslipidämie Wenn Kind an Diabetes, Hypertonie erkrankt bzw. BMI >95 <sup>a</sup>
9–11	Generelles Screening! Nichtnüchternlipidstatus: Berechnung von Non-HDL-Cholesterin = Total Cholesterin – HDL-Cholesterin Wenn Non-HDL-Cholesterin >145 mg/dl oder HDL-Cholesterin <40 mg/dl, TG >100 mg/dl <sup>b</sup>
12–16	Kein generelles Screening Nüchternlipidstatus 2-mal, wenn neue Kenntnisse über Erkrankungen in der Familie vorhanden sind
17–19	Generelles Screening 1-mal Non-HDL-Cholesterin >145 mg/dl bzw. HDL-Cholesterin <40 mg/dl oder LDL-Cholesterin >130 mg/dl, TG >130 mg/dl
20–21	Non-HDL-Cholesterin >190 mg/dl, HDL-Cholesterin <40 mg/dl oder LDL-Cholesterin >160 mg/dl, Non-HDL-Cholesterin >190 mg/dl, HDL-Cholesterin <40 mg/dl, TG >150 mg/dl

<sup>a</sup> Umrechnung: Cholesterin: mg/dl × 0,02586 = mmol/l.

<sup>b</sup> Triglycerid: mg/dl × 0,01129 = mmol/l.

*HDL* High-density-Lipoprotein, *KHK* koronare Herzkrankheit, *LDL* Low-density-Lipoprotein, *m* männlich, *TG* Triglyceride, *w* weiblich.

Es existieren genügend evidenzbasierte Argumente für breit angelegte Screeningverfahren sowohl in der Klinik als auch in der pädiatrischen Praxis.

## 55.1 Primäre Hyperlipoproteinämien

### 55.1.1 Familiäre Hypercholesterinämie

**Ätiologie und Pathogenese** Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) wurde bereits 1938 von Carl Müller als ein „inborn error of metabolism“, bei dem hohe Blutcholesterinwerte gefunden werden und Herzinfarkte schon bei jungen Menschen auftreten, beschrieben. Es werden die weniger schwere heterozygote Form und die schwere homozygote Form (■ Tab. 55.4) unterschieden.

Heterozygote tragen eine einzelne Mutante eines *LDL-Rezeptor*-Gens (LDLR) und kommen in der Bevölkerung in einer Häufigkeit von mindestens 1 : 500 Personen vor. Die Erkrankung zählt somit zu den häufigsten bekannten angeborenen Stoffwechselstörungen. Die betroffenen Personen haben ab der Geburt eine etwa auf das Doppelte erhöhte LDL-Konzentration im Plasma und meistens zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr die erste Herzattacke. Das Risiko einer klinisch manifesten Koronargefäßerkrankung liegt bei 40-jährigen Männern bei ca. 20 %, bei 50-jährigen bereits bei 50 %. Nur 15 % der betroffenen Männer erreichen das 65. Lebensjahr ohne Manifestation einer kardiovaskulären Krankheit (CVD). Wesentlich für die Diagnose einer FH ist neben der Labordiagnostik der Nachweis der Familiarität (frühzeitige Koronargefäßerkrankung, „Herzschlag“, Gefäßverkalkungen, Herzinfarkt und Hypercholesterinämie).

Homozygote Träger der FH (Häufigkeit 1 : 1.000.000) haben 2 Genmutanten von ihren Eltern geerbt, zeigen eine 6- bis 10-fache LDL-Konzentration von Geburt an, entwickeln meist massive Xanthome und haben bereits im Kindesalter z. T. tödliche Herzattacken infolge weit fortgeschrittener Koronargefäßerkrankungen.

Die bahnbrechenden Arbeiten von Brown und Goldstein in den 1970er und 1980er Jahren klärten den Pathomechanismus dieser Erkrankung auf, indem sie zeigen konnten, dass heterozygote Träger nur ca. 50 % der für den Abtransport der zirkulierenden LDL-Partikel notwendigen LDL-Rezeptoren besitzen. Beim homozygoten Träger sind sie entweder gar nicht vorhanden oder fast funktionsuntüchtig. Diese Tatsache führt dazu, dass im Plasma ständig erhöhte LDL-Mengen zirkulieren, in die Blutgefäße eingelagert werden und zur Entstehung der frühzeitigen Atherosklerose beitragen.

**Diagnose** Der rasante Fortschritt der molekularbiologischen Diagnostik führte dazu, dass in den letzten Jahren eine hohe Zahl von verschiedenen Genmutationen entdeckt wurde. Mit Methoden, wie der denaturierenden Gradienten-Gelelektrophorese (DGGE) bzw. mit sog. Chip-Analysen gelingt es innerhalb kurzer Zeit, festzustellen, ob und wo eine mögliche Mutation zu liegen kommt:

- am LDLR-Promotor,
- an den 18 LDLR-Genexons,
- in den korrespondierenden Intron-splice-Sequenzen,
- in der Codon-3500-Region des Apo-B-100,
- in der „phosphotyrosine-binding domain“.

Mehrere Gremien (u. a. die NICE-Guidelines aus Großbritannien) sehen die DNA-Analyse als die Standarddiagnostik an. Bis heute sind mehr als 1000 verschiedene Mutationen des *LDL-Rezeptor*-Gens, das auf dem Chromosom 19 lokalisiert ist, beschrieben wor-

den. Versuche, einzelnen Genotypen ganz bestimmte Phänotypen zuzuordnen, sind allein schon von der Vielzahl bisher beschriebener Mutationen außerordentlich schwierig. Allerdings gibt es bereits ausreichend Daten, die Hinweise dafür liefern, dass eine Genmutationsdiagnostik klinische Relevanz hat: So konnten Studien klar zeigen, dass Patienten mit *LDL-Rezeptor*-Genmutationen eine aggressivere lipidsenkende Therapie benötigen, um wünschenswerte LDL-Konzentrationen zu erreichen. Andererseits fanden sich bei 645 holländischen Kindern sehr wohl Unterschiede hinsichtlich der Lipidwerte, aber auch hinsichtlich der Ausprägung der CVD-Familienanamnese und spezifischer *LDL-Rezeptor*-Mutationen. Ferner ist mit der Detektion eines molekularbiologischen Defektes die Diagnose gesichert, mit üblichen Labortesten, insbesondere im Grenzbereich, nur wahrscheinlich.

Eine zusätzliche Bestimmung von Lipoprotein a ermöglicht die Erkennung von Kindern mit FH mit dem höchsten CVD-Risiko.

Mit der heute üblichen Labordiagnostik, die Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride einschließt, gelingt es nur in ca. 80 % der Fälle, die Träger von genetischen Hypercholesterinämien im Kindesalter zu diagnostizieren. Mithilfe der Genanalyse ist die Diagnostik unabhängig von der phänotypischen Expression in jedem Alter möglich, dies auch dann, wenn noch „normale“ Lipidwerte vorliegen.

**Therapie und Diät** Heterozygote FH Die Behandlung der heterozygoten FH hat zum Ziel, die erhöhten LDL-Werte in Richtung „Normalbereich“ zu senken. Das wichtigste therapeutische Prinzip stellt die Diät dar, die fettarm (<30 % der Energiezufuhr), cholesterinarm (<200 mg/Tag) und mono- bzw. polyensäurereich, also arm an gesättigten Fetten, ist. Mit einer derartigen Diät gelingt meist eine Senkung des Blutcholesterin- und LDL-Cholesterin-Spiegels um ca. 10–15 %.

Diese Kostform ist dadurch gekennzeichnet, dass wenige tierische Produkte und überwiegend pflanzliche Lebensmittel verwendet werden. Eine effektive Fetteinsparung gelingt meist nur durch Verwendung von fettreduzierter Milch bzw. fettarmen Milchprodukten. Da meist auch weitere Familienmitglieder von dieser Stoffwechselstörung betroffen sind, ist es sehr ratsam, die gesamte Familie in die diätetische Betreuung miteinzubeziehen.

Neben der Fetteinschränkung und der Fettmodifikation gelang es in letzter Zeit durch Proteinmodifikation, z. B. durch Verwendung von Sojaprotein, wesentlich ausgeprägtere Reduktionen (bis zu 30 %) von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin zu erzielen. In letzter Zeit sind einige gut schmeckende Lebensmittel bzw. Produkte, die Sojaprotein in ausreichender Menge beinhalten, im Handel verfügbar.

**Medikamente** Werden unter Ausschöpfung aller diätetischen Maßnahmen Serumcholesterin- und LDL-Cholesterin-Konzentrationen nicht deutlich in Richtung des Referenzbereiches gesenkt, so ist der Einsatz von lipidsenkenden Medikamenten ab dem 8.–10. Lebensjahr indiziert. Die Entscheidung, eine medikamentöse Therapie einer FH bei einem Kind zu beginnen, soll immer individuell nach sorgfältiger Überprüfung aller Fakten (Alter und Familienanamnese) erfolgen. Medikamente der Wahl stellen Statine (Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin) dar.

Diese direkt in den zellulären Stoffwechsel eingreifenden Substanzen (sie inhibieren die 3-Hydroxy-Methylglutaryl-[HMG]-CoA-Reduktase in der Leberzelle) werden mit großem Erfolg bei Erwachsenen eingesetzt und sind nun auch für das Kindesalter verfügbar. Neue cholesterinsenkende Substanzen (Ezemibide, Cholestagel) wurden bereits bei Kindern erfolgreich eingesetzt.

■ **Tab. 55.4** Primäre Hyperlipoproteinämien und Hypocholesterinämien im Kindesalter

Form	Inzidenz	Klinische Befunde	Biochemische und Labordiagnostik
<i>Primäre Hyperlipoproteinämien im Kindesalter</i>			
Familiäre Hypercholesterinämie			
Heterozygote Form	1 : 500	Im Kindesalter praktisch nie Symptome, Manifestation des Gefäßbefalls in 3.–5. Lebensdekade Xanthome selten Immer liegt Familiarität vor; meist kardiovaskuläre Anamnese in der Familie	LDL-Rezeptor-Defekt Cholesterin > ca.180 mg/dl <sup>a</sup> LDL-Cholesterin >100 mg/dl <sup>a</sup> Apo B ↑ LDLR-Gen-Diagnostik
Homozygote Form	1 : 1.000.000	Manifestation des Gefäßbefalls im frühen Kindesalter (Herzinfarkte!) Beide Elternteile haben Hypercholesterinämie	LDL-Rezeptoren nicht oder praktisch nicht funktionstüchtig Cholesterin >500 mg/dl <sup>a</sup> LDL-Cholesterin >300 mg/dl <sup>a</sup>
Apo-B-100-Defekt	Nicht bekannt	Ähnlich	DGGE-Technik
Familiäre polygenetische Hyperlipidämie	?	Häufig Keine im Erwachsenenalter erhöhte Atherogenese	Cholesterin ↑ und/oder Triglyceride ↑
Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (familiär vorkommende Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie)	3 : 1000 bis 5 : 1000	Im Kindesalter keine Im Erwachsenenalter erhöhte Atherogenese	Pathobiochemie nicht bekannt Total Cholesterin ↑ LDL-Cholesterin ↑ HDL-Cholesterin ↓ Triglyceride ↑ Apo B ↑
Autosomal-rezessive Hypercholesterinämie	Nicht bekannt	Xanthome, frühzeitige KHK	LDL-Cholesterin ↑ ↑ Defekt in der Phosphotyrosinbindungsdomäne
Hypertriglyceridämie	Nicht bekannt		Triglyceride ↑, VLDL ↑ Pathobiochemie unbekannt
Familiäre Hypertriglyceridämie		Bauchkoliken, Pankreatitis, Gefäßbefall selten	Triglyceride (>500 mg/dl <sup>b</sup> ) (VLDL und/oder Chylomikronen)
Exzessive Hypertriglyceridämien, entweder nur Chylomikronen (Typ I) oder VLDL und Chylomikronen im Nüchternplasma (Typ V)		Pankreatitis	
<i>Primäre Hypocholesterinämien im Kindesalter</i>			
Familiäre Hypo-β-Lipoproteinämie (bei Homozygotie: Abetalipoproteinämie)	Nicht bekannt	Neurologische Symptome, Blutbildveränderungen, Malabsorption	Apo B ↓, LDL ↓, VLDL ↓
Familiäre Analpha-Lipoproteinämie (Tangier-Krankheit)	Nicht bekannt	Hyperplastische orangefarbige Tonsillen und Adenoide, Hepatomegalie, periphere Neuropathie	Im Plasma fehlendes HDL, niedriges Cholesterin, normal bis erhöhte Lipide. Speicherung von Cholesterinestern im Gewebe

Umrechnung: <sup>a</sup> Cholesterin: mg/dl × 0,02586 = mmol/l.

<sup>b</sup> Triglycerid: mg/dl × 0,01129 = mmol/l.

Apo Apolipoprotein, DGGE denaturierende Gradienten-Gelelektrophorese, HDL High-density-Lipoprotein, LDL Low-density-Lipoprotein, VLDL Very-low-density-Lipoprotein.

Ergebnisse bei Kindern lassen den Schluss zu, dass diese Medikamente auch in der Pädiatrie erfolgreich eingesetzt werden können. Blutcholesterinsenkungen bis zu 30 % sind mit relativ niedrigen Dosen (5–10 mg Simvastatin), in Kombination bis 50 %, beschrieben worden.

Die Kriterien für den Einsatz von medikamentösen Therapien bei Kindern mit FH sind von der American Academy of Pediatrics klar definiert und werden auch in Europa akzeptiert: Ist die LDL-Cholesterin-Konzentration bei bestehender Familienanamnese trotz


intensiver und nachweislich eingehaltener Diät (mindestens 3 Monate lang) nicht unter 160 mg/dl abzusenken, so ist der Einsatz von Medikamenten indiziert. Beim Nichtvorliegen einer Risikokonstellation der Familie gilt als Grenzwert 190 mg/dl.




**Homozygote FH** Die Therapie der homozygoten Form der FH muss auf aggressive Regime zurückgreifen, da bei diesen Patienten eine markante Senkung der extrem erhöhten Serumcholesterinkonzentration mit Diät und Medikamenten nicht erzielt werden kann. Neben

Versuchen mit verschiedenen Medikamentenkombinationen werden auch Verfahren angewendet, bei denen die atherogenen LDL-Partikel selektiv aus dem Plasma entfernt werden (LDL-Apherese). Diese Verfahren müssen jedoch in Abständen von 1–2 Wochen erfolgen. Bei schwersten Formen wurden Herz-Leber-Transplantationen vorgenommen; hierdurch konnte eine weitgehende Normalisierung des LDL-Stoffwechsels erzielt werden. Die Gentherapie bei der FH ist noch experimentell.

**Screening** Ein generelles Screening auf Vorliegen einer FH wird von der American Academy of Pediatrics ab dem 10. Lebensjahr empfohlen. Die europäischen Leitlinien empfehlen sogar ein generelles Screening zwischen dem 1. und 9. Lebensjahr. Allerdings ist es ratsam, in Risikofamilien schon bei Kindern ab dem 2. Lebensjahr eine Cholesterinbestimmung vorzunehmen. Moderne Labormethoden ermöglichen die Bestimmung von Cholesterin und Triglyceriden aus kleinsten Blutmengen (z. B. 1–2 Blutstropfen). Wird dabei eine Hypercholesterinämie festgestellt, empfiehlt sich eine HDL-Cholesterin-Bestimmung. Falls die Hypercholesterinämie nicht durch HDL verursacht wird, ist die Behandlung mit einer geeigneten Diät und/oder Medikation angezeigt. Mithilfe der Cholesterin- und LDL-Cholesterin-Bestimmung im Nabelschnurblut ist die Diagnose einer FH schon bei Neugeborenen möglich.


### 55.1.2 Familiäre kombinierte Hyperlipidämie

Die familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCH;  Tab. 55.4) ist eine relativ häufige (3 : 1000 bis 5 : 1000) autosomal-dominant vererbte Stoffwechselstörung, bei der die betroffenen Familienmitglieder verschiedene Typen von Hyperlipoproteinen aufweisen können. Etwa ein Drittel der Erkrankten weist nur eine Hypercholesterinämie auf, ein Drittel hat nur eine Hypertriglyceridämie (VLDL), ein Drittel ist durch erhöhte Triglyceride und Cholesterin (VLDL und LDL) gekennzeichnet. Patienten mit dieser Stoffwechselstörung haben meist LDL-Partikel, die mit Apo B angereichert sind, so dass eine Apo-B-Bestimmung ( $>110 \text{ mg/dl}^1$ ) eine Unterscheidung zwischen dieser Erkrankung und einer familiären Hypertriglyceridämie erlaubt. Der Erkrankung können 3 metabolische Defekte zugrunde liegen:

-  Überproduktion von VLDL in der Leber,
-  vermindertes Trapping sowie Retention von Fettsäuren im Fettgewebe und
-  verminderter Abtransport von postprandial triglyceridangereicherten Lipoproteinen (Chylomikronen-Remnants).

Patienten mit familiärer kombinierter Hyperlipidämie weisen ein erhöhtes Risiko für eine frühzeitige Koronargefäßerkrankung auf. Die Therapie besteht in einer fettarmen, fettmodifizierten und cholesterinarmen Diät. Manchmal kann auch der Einsatz von Medikamenten (Statine) sinnvoll sein.

### 55.1.3 Hypertriglyceridämien/ Chylomikronämiesyndrom

Die familiäre Hypertriglyceridämie ( Tab. 55.4), die durch eine Vermehrung der VLDL gekennzeichnet ist, manifestiert sich im Kindesalter selten. Meist ist sie mit Übergewicht assoziiert. Im Unterschied zur FCH ist bei dieser Erkrankung die hepatische Apo-







B-100-Produktion nicht erhöht; die Leber sezerniert jedoch große triglyceridreiche VLDL, die langsam katabolisiert werden.

Diese Stoffwechselstörung ist oft mit einer Glukoseintoleranz assoziiert. Die Hypertriglyceridämie – bedingt durch einen Lipoproteinlipasedefekt (LPL-Defekt) ist selten, charakterisiert durch Chylomikronämie, Pankreatitis, eruptive Xanthome und neurologische Symptome. Der Defekt der LPL kann durch eine i.v.-Verabreichung von Heparin (60 IE/kg KG) durch Nachweis der beeinträchtigten postheparinlipolytischen Aktivität (PHLA) diagnostiziert werden.

Heterozygote Träger haben im Kindesalter meist eine mäßige Hypertriglyceridämie mit niedrigen HDL-Cholesterin-Spiegeln; homozygote Träger haben meist eine schwere Hypertriglyceridämie. Der Gendefekt für den LPL-Mangel ist auf dem Chromosomenabschnitt 8p22 lokalisiert. Die Therapie besteht somit aus Reduktion von Übergewicht und Verabreichung von Diäten, die arm an niedermolekularen Kohlenhydraten, relativ fettarm und mono- bzw. polyensäurereich sind. Durch fettarme/fettmodifizierte Diäten (zwischen 20- und 30%iger Fettanteil) lässt sich meist eine drastische Reduzierung der Triglyceride erreichen. Die Therapie besteht in einer drastischen Fettrestriktion; die Energiezufuhr soll z. T. zu weniger als 10 % aus Fett ( $<15 \text{ g Fett}$  für Kinder unter 12 Jahren) bestehen. Es sind auch Erfolge mit Zusatz von mittelkettigen Triglyceriden (MCT) und  $\omega$ -3-Fettsäuren beschrieben worden.

## 55.2 Sekundäre Hyperlipoproteinämien

Beim Vorliegen bestimmter Krankheiten finden sich z. T. erhebliche Hyperlipoproteinämien, die durch die Grundkrankheit selbst zustande kommen. Deshalb ist es immer notwendig, mögliche Grundkrankheiten auszuschließen, bevor die Diagnose einer primären Hyperlipoproteinämie gestellt wird. Bei den folgenden Krankheiten sind sekundäre Hyperlipidämien im Kindesalter häufig:

-  Hypothyreose,
-  nephrotisches Syndrom,
-  chronische Nierenkrankheiten,
-  Cholestase,
-  Glykogenose Typ I,
-  Steroidtherapie etc.

### 55.2.1 Mevalonacidurie (Mevalonkinasedefekt)

► Abschnitt 58.3.

### 55.2.2 Wolman-Krankheit

**Ätiologie und Pathogenese** Diese Krankheit wurde erstmals 1961 mit folgenden Symptomen beschrieben: Erbrechen, Durchfall, Ge-  
deihstörung, Hepatosplenomegalie, Verkalkungen der Nebennieren, vakuolisierte periphere Lymphozyten und Schaumzellen im Knochenmark, Speicherung von Cholesterinestern und Triglyceriden. Ursache ist eine Defizienz der lysosomalen Lipase. Der molekulare Defekt liegt in der Defizienz der lysosomalen sauren Lipase. Der Gendefekt ist auf dem Chromosomenabschnitt 10q23 lokalisiert; oft wird auch eine Hyper- $\beta$ -Lipoproteinämie mit einer eindrucksvollen prämaturnen Atherosklerose beobachtet.

1 Umrechnung:  $\text{mg/dl} \times 0,01 = \text{g/l}$ .

**Klinische Symptome und Verlauf** Die klinische Symptomatik der Krankheit beginnt meist im Alter von 2–7 Wochen mit Durchfällen und Erbrechen. Das Abdomen ist stark gebläht, so dass oft eine Laparotomie beim Verdacht auf intestinale Obstruktion durchgeführt wird. Dabei wird meist die Diagnose einer Lipidspeicherkrankheit durch Anwesenheit von Fett in der Leber und in der Milz gestellt. Ein weiteres Hauptmerkmal ist die Verkalkung der Nebennieren. Diese kann im normalen Röntgenbild gesehen werden, wird aber auch, besonders bei Anwesenheit eines Aszites, übersehen. Das Biopsiematerial zeigt gelb angefärbte Zellen; im Elektronenmikroskop sind Fetttropfchen, die an eine laminierte Membran gebunden sind, zu sehen. Sie befinden sich innerhalb der Lysosomen. Das Speicher-material besteht aus Cholesterinestern und Triglyceriden.

**Therapie** Es gibt keine anerkannte Behandlung für die Wolman-Krankheit. Bei deutlicher Cholesterinesterspeicherung in der Leber können vor allem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren von Vorteil sein. Bei einem Patienten wurde eine Lebertransplantation durchgeführt, bei 3 Patienten eine Knochenmarktransplantation ohne überzeugende Erfolge.

### 55.2.3 Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

► Abschnitt 58.3.

#### Literatur

- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition (1998) Cholesterol in childhood. *Pediatrics* 101:141–147
- Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W et al (1998) Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 338:1650–1656
- Clarke WR, Schrott HG, Leaverton PE et al (1978) Tracking of blood lipids and blood pressures in school age children: the Muscatine study. *Circulation* 58:626–663
- Clauss SB, Kwiterovich PO (2003) Genetic disorders of lipoprotein transport in children. *Prog Pediatr Cardiol* 17:123–133
- Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents (2011) Summary report. *Pediatrics* 128:S213
- Goldstein JL, Brown MS (1973) Familial hypercholesterolemia: Identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 70:2804–2808
- Havel RJ, Kane JP (2001) Introduction: Structure and metabolism of plasma lipoproteins. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (Hrsg) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8. Aufl. McGraw Hill, New York, S 2705–2716
- Heath KE, Gudnason V, Humphries SE, Seed M (1999) The type of mutation in the low density lipoprotein receptor gene influences the cholesterol-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 143:41–54
- Karvey RE, Daniels SR, Lauer RM et al (2003) American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation* 107:1562–1566
- Klag MJ, Ford DE, Mead LA et al (1993) Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 328:313–318
- Koeijvoets KC, Wiegman A, Rodenburg J et al (2005) Effect of low-density lipoprotein receptor mutation on lipoproteins and cardiovascular disease risk: A parent-offspring study. *Atherosclerosis* 180:93–99
- Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K, Guardamagna D, Ose L, Wiegman A (2012) Pediatric screening for hypercholesterolemia in Europe. *Arch Dis Child* 97:272–276
- McGill HC Jr, McMahan CA, Malcolm GT et al (1997) Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17:95–106
- Müller C (1938) Xanthomata, hypercholesterolemia, angina pectoris. *Acta Med Scand* 89:75
- Newman WP, Freedman DS, Voos AW et al (1986) Relation of serum lipoprotein levels and systolic blood pressure to early atherosclerosis. The Bogalusa heart study. *N Engl J Med* 314:138–144
- Stein EA, Illingworth DR, Kwiterovich PO et al (1999) Efficacy and safety of lovastatin in adolescent males with heterozygous familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 281:137–144
- Strong JP, Malcolm GT, McMahan CA et al (1999) Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 281:727–735
- Widhalm K, Brazda G, Schneider B et al (1993) Effect of soy protein diet versus standard low fat, low cholesterol diet on lipid and lipoprotein levels in children with familial of polygenic hypercholesterolemia. *J Pediatr* 123:30–34
- Wiegman A, Rodenburg J, de Jongh S et al (2003) Family history and cardiovascular risk in familial hypercholesterolemia. Data in more than 1000 children. *Circulation* 107:1473–1478
- Williams CL, Hayman LL, Daniels SR et al (2002) Cardiovascular health in childhood: A statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 106:143–160