



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Familiäre Hypercholesterinämie (FH) infolge einer "low-density lipoprotein" (LDL)-Rezeptor-Mutation

Die familiäre Hypercholesterinämie ist charakterisiert 1.) durch eine erhöhte Konzentration des Gesamt- und LDL-Cholesterins im Serum, die zumeist bereits bei Geburt nachweisbar ist, 2.) durch die sichtbare Ablagerung des LDL-Cholesterins in Form von Xanthelasmen und als Arcus lipoides corneae im Bereich der Augen und in Form von Xanthomen in der Haut und den Sehnen und 3.) durch eine vorzeitige Atherosklerose infolge einer Einlagerung des LDL-Cholesterins in die Gefäßwände. Der Schweregrad der autosomal dominant vererbten Erkrankung ist davon abhängig, ob eines oder beide Allele des LDL-Rezeptor-Gens defekt sind. Bei FH-Heterozygoten können Arcus corneae und Xanthome gegen Ende der zweiten Lebensdekade auftreten und sind im dritten Lebensjahrzehnt bei etwa der Hälfte und gegen Ende des Lebens bei ca. 80 % vorhanden. Klinische Symptome einer koronaren Herzkrankheit manifestieren sich dagegen zumeist erst in der vierten Lebensdekade. Bei FH-Homozygoten treten die kutanen Xanthome dagegen typischerweise bereits in den ersten vier Lebensjahren auf und schon im Kindesalter entwickelt sich eine generalisierte Atherosklerose, die unbehandelt vor dem 30. Lebensjahr zum Tod durch Myokardinfarkt führt. Auch das Gesamt-Cholesterin bietet einen Anhaltspunkt, ob es sich um einen heterozygot oder homozygot bzw. zusammengesetzt heterozygot Betroffenen handelt. Bei FH-Heterozygoten beträgt es etwa 350-550 mg/dl, bei Patienten mit zwei defekten Allelen liegen die Werte dagegen im Bereich von 600-1200 mg/dl. Die Familienuntersuchung kann ebenfalls weiterhelfen. Bei FH-Heterozygoten weist mindestens ein Elternteil erhöhte Cholesterin-Werte auf, bei FH-Homozygoten/zusammengesetzt Heterozygoten sind beide Eltern betroffen. Die Triglyzerid-Werte sind bei FH-Heterozygoten dagegen in aller Regel nicht, bei FH-Homozygoten nur gelegentlich über 250 mg/dl erhöht. Die familiäre Hypercholesterinämie ist nach der Eisenspeicherkrankheit und der familiären Thromboseneigung die häufigste angeborene Erkrankung des Kaukasiers. Die Heterozygoten-Frequenz beträgt etwa 1:500 (1:200 bis 1:1000), die Zahl der Homozygoten / zusammengesetzt Heterozygoten wird dementsprechend mit 1 pro einer Million Personen angegeben.

Ursache der Erkrankung sind Mutationen im Bereich der 18 Protein-kodierenden Exons des LDL-Rezeptor-Gens auf Chromosom 19p13. Der 839 Aminosäuren lange LDL-Rezeptor transportiert über das Apolipoprotein B-100 gebundene LDL-Partikel mittels Rezeptor-mediierter Endozytose in die Zelle. In einem prälysosomalen Kompartiment dissoziiert das LDL, und das intakte Glykoprotein wird anschließend zur Zelloberfläche zurücktransportiert, um erneut LDL zu binden. Bei der FH nimmt dementsprechend in Abhängigkeit vom Schweregrad der Mutation und der Zahl der defekten LDL-Rezeptoren die Zahl der LDL-Partikel in der Zirkulation zu. Dies führt zu einem Anstieg des Gesamt- und LDL-Cholesterins im Blut, da das nicht über den LDL-Rezeptor entfernte LDL deutlich weniger effizient und damit langsamer über LDL-Rezeptor-unabhängige Stoffwechselwege in die Leber und in extrahepatische Gewebe transportiert wird und dort beispielsweise zur Bildung von kutanen Atheromen und arteriellen Gefäß-Plaques führt.

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

Methode: In einer Stufendiagnostik werden zunächst die Exons 3-10 sowie 13 und 14 des LDL-Rezeptor-Gens amplifiziert und sequenziert. Ist keine Mutation nachweisbar, werden in einem zweiten Schritt die restlichen acht Exons analysiert. Im negativen Fall wird in einem dritten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der einzelnen Exons bestimmt, um größere Deletionen und Duplikationen, die 2-10% aller LDL-Rezeptor-Mutationen ausmachen, zu identifizieren.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen