

## Die familiäre Hypercholesterinämie – Genetische Diagnostik

Bei der Familiären Hypercholesterinämie (FH) handelt es sich um eine autosomal dominant vererbte genetische Erkrankung, die von Kindheit an zu einer ausgeprägten Erhöhung der Plasma-LDL-Cholesterin-Konzentration führt und mit einem gesteigerten Risiko von vorzeitigen koronaren Herzerkrankungen assoziiert ist (bis zu 20-fach erhöhtes Risiko). Die FH ist für ca. 5 % der Herzinfarkte bei unter 60-jährigen und bis zu 20 % bei unter 45-jährigen ursächlich.

Die FH ist eine der häufigsten vererbten metabolischen Erkrankungen. Die heterozygote Form tritt mit einer Häufigkeit von 1:500 in den meisten Populationen auf. Trotzdem ist die FH unterdiagnostiziert. Nach derzeitigen Schätzungen erhalten nur 15 % der FH-Patienten die korrekte Diagnose, typischerweise erst nach einem Herzinfarkt in jungem Alter, und nur ein Teil der identifizierten Patienten erhält die richtige, Prognose-verbessernde Therapie.

Die molekularen Ursachen der autosomal dominant vererbten FH umfassen Mutationen im LDLR- (85 – 90 %), APOB- (2 – 7 %) und PCSK9-Gen (<3 %). Da Defekte in den drei Genen klinisch nicht unterscheidbar sind, wird eine Stufendiagnostik durchgeführt.

- **Stufe 1:** Testung auf die Mutationen R3527Q, R3527W und R3558C (historische Bezeichnung R3500Q, R3500W und R3531C) des **APOB-Gens** (OMIM 107730).

	Kriterien	Score
<b>Familiäre Vorgeschichte</b>	Verwandter 1. Grades mit frühzeitiger KHK* und/oder Verwandter 1. Grades mit LDL-C > 95. Perzentile	1
	Verwandter 1. Grades mit Sehnenxanthomen und/oder Kinder <18 Jahre mit LDL-C >95. Perzentile	1
<b>Klinische Vorgeschichte</b>	Patient hat eine frühzeitige KHK	2
	Patient hat eine frühzeitige zerebrovaskuläre oder peripher vaskuläre Erkrankung	1
<b>Ärztliche Untersuchung</b>	Sehnenxanthome	6
	Arcus cornealis im Alter <45 Jahre	4
<b>LDL-C</b>	>~330 mg/dl	8
	~250 – 329 mg/dl	5
	~190 – 249 mg/dl	3
	~155 – 189 mg/dl	1

**Tab. 1: Algorithmus zur Diagnose der FH**

Score:

> 8: eindeutige FH,  
6 - 8: wahrscheinliche FH,  
3 -5: mögliche FH,  
< 3: keine Diagnose

Quelle: adaptiert aus E. Schulze-Bahr et al., Kardiologie 2015; 9:213-243.

\*Frühzeitige KHK: Männer vor dem 55., Frauen vor dem 60. Lebensjahr. KHK: koronare Herzkrankheit

- **Stufe 2:** Sequenzierung des Promotors und der Exons 1-18 des **LDLR-Gens** (OMIM 606945).
- **Stufe 3:** Sequenzierung des Promotors und der kodierenden Exons 1-12 des **PCSK9-Gens** (OMIM 607786).

Bei der heterozygoten Form der FH liegen meist Nüchtern-Cholesterin-Serumwerte von 290 – 550 mg/dl vor. Homozygote Merkmalsträger können LDL-Cholesterin-Werte von 400 bis >1000 mg/dl aufweisen. An eine FH sollte gedacht werden, wenn ein nüchtern LDL-Cholesterin von >190 mg/dl (Kinder >155 mg/dl) vorliegt, sowie eine positive Familienanamnese für Hypercholesterinämie und frühzeitige koronare Herzerkrankung oder Xanthome bestehen. Ein Algorithmus zur Diagnose der FH wurde im Positionspapier der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Kardiologie veröffentlicht (siehe Tab. 1).

Die genetische Diagnostik hat eine höhere Spezifität als die klinische Diagnostik und dient der Diagnosesicherung, wenn die Diagnose einer FH möglich ist (Score  $\geq 3$ ). Sie ermöglicht eine präzisere Prognoseerstellung und eine Grundlage für eine intensivierte Behandlung von z.B. jüngeren Betroffenen.

Bei Nachweis einer kausalen Mutation in einem der Prädispositionsgene liegt das Lebenszeitrisiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung bei ca. 60 %, was einer ca. 8-fachen Risikosteigerung gegenüber der Allgemeinbevölkerung entspricht. In Abhängigkeit von der klinischen Situation hat die genetische Diagnostik eine Nachweiswahrscheinlichkeit von 50 – 80 %.

Die Identifikation einer kausalen Mutation ermöglicht bei bestehendem klinischen Verdacht das Kaskaden-Screening von Verwandten und so den Beginn einer frühzeitigen Therapie mit der Möglichkeit, Folgeerkrankungen entgegenzuwirken – auch bei Patienten, die nur eine milde Ausprägung aufweisen.

**Abrechnung**  
Diese Untersuchung belastet nicht Ihr Budget.

Parameter	Probenmaterial	EBM Ziffer	GOÄ Ziffer
Stufe 1: APOB	5 ml DTA-Blut	2 x 11511	1 x 3920, 2 x 3922, 2 x 3926
Stufe 2: LDLR		10 x 11522, 1 x 11512	20 x 3922, 20 x 3926
Stufe 3: PCSK9		8 x 11513	12 x 3922, 12 x 3926

Gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG) besteht bei diagnostischen genetischen Untersuchungen Aufklärungspflicht seitens des veranlassenden Arztes. Bitte senden Sie uns den ausgefüllten und unterschriebenen **Einsendeschein für genetische Untersuchung (Best.-Nr. 114485)** nach erfolgter Aufklärung mit Angabe der **Verdachtsdiagnose, der klinischen Symptome incl. aktueller LDL-C-Werte und der Familienanamnese** des Patienten zusammen mit der Probe zu.

Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

**LADR**

**LADR Laborzentrum  
Baden-Baden**  
T: 07221 21 17-0

**Hormonzentrum  
Münster**  
T: 0251 871 13-23

**LADR Laborzentrum  
Nord-West, Schüttorf**  
T: 05923 98 87-100  
**Zweigpraxis Leer**  
T: 0491 454 59-0

Partner des Laborverbundes:  
**LIS Labor im Sommershof,**  
Köln  
T: 0221 93 55 56-0

**LADR Laborzentrum  
Berlin**  
T: 030 30 11 87-0

**LADR Laborzentrum  
an den Immanuel Kliniken,**  
Hennigsdorf  
T: 03302 20 60-100  
**Zweigpraxis Bernau,  
Zweigpraxis Rüdersdorf**

**LADR Laborzentrum  
Paderborn**  
T: 05251 28 81 87-0

**LADR Der Laborverbund  
Dr. Kramer & Kollegen GbR**  
Lauenburger Straße 67  
21502 Geesthacht  
T: 04152 803-0  
F: 04152 803-369  
interesse@LADR.de

**LADR Laborzentrum  
Braunschweig**  
T: 0531 310 76-100

**LADR Laborzentrum  
Neuruppin**  
T: 03391 35 01-0

**LADR Laborzentrum  
Recklinghausen**  
T: 02361 30 00-0

**LADR Laborzentrum  
Bremen**  
T: 0421 43 07-300

**LADR Laborzentrum  
Nord, Flintbek**  
T: 04347 90 80-100

**LADR Zentrallabor  
Dr. Kramer & Kollegen,**  
Geesthacht  
T: 04152 803-0

**LADR Laborzentrum  
Hannover**  
T: 0511 901 36-0

Diese GbR dient ausschließlich der Präsentation des LADR Laborverbundes unabhängiger LADR Einzelgesellschaften.