

Monatsschr Kinderheilkd  
<https://doi.org/10.1007/s00112-019-0760-y>

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

**Redaktion**

B. Koletzko, München  
T. Lücke, Bochum  
E. Mayatepek, Düsseldorf  
N. Wagner, Aachen  
S. Wirth, Wuppertal  
F. Zepp, Mainz



K. Widhalm<sup>1,2</sup> · L. Lang<sup>1,2</sup> · D. Zaknun<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>2</sup> Österreichisches Akademisches Institut für Ernährungsmedizin, Wien, Österreich

<sup>3</sup> Zentrum für Kinderheilkunde, Med 22, Wien, Österreich

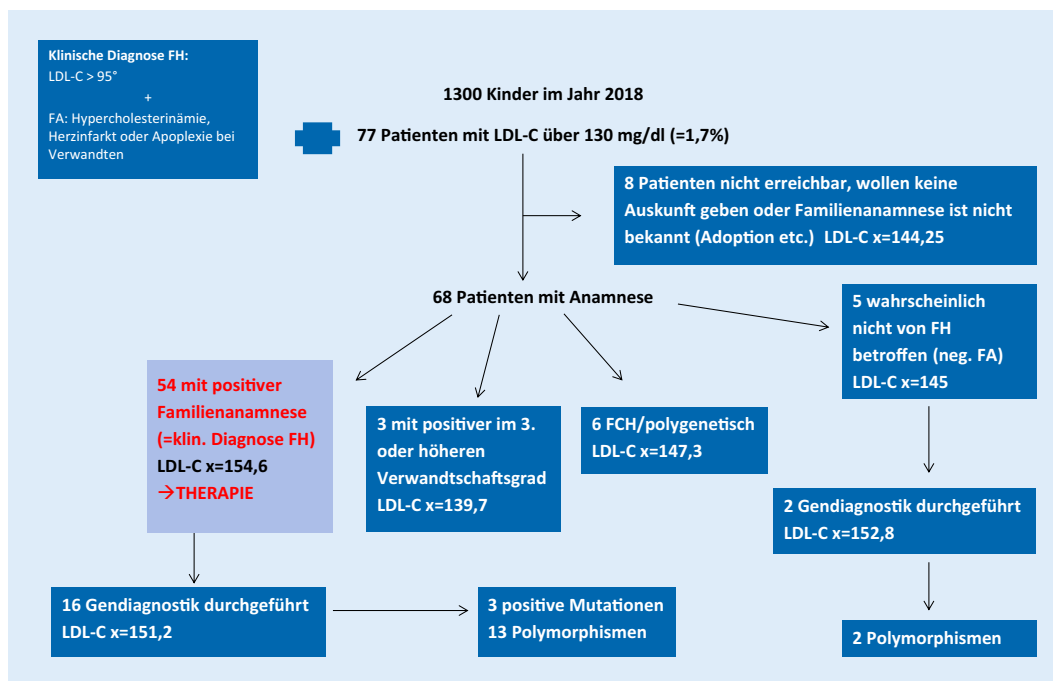
# Screening auf familiäre Hypercholesterinämie in einer pädiatrischen Praxis – Ein wichtiger Beitrag zur Prävention von CVD

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist mit einer geschätzten Prävalenz von 1:200 eine der häufigsten angeborenen Stoffwechselerkrankungen mit erheblichen Folgen wie Herzinfarkt, Gefäßerkrankungen, Apoplexie etc. im jungen Erwachsenenalter. Die Ursache liegt in genetischen Defekten des LDL-Rezeptors des Apo-B oder der PCSK9-Mechanismen [1]. Bis zu 90 % der Betroffenen sind laut internationaler Literatur nicht erfasst und daher auch nicht in

Behandlung [1]. Die vorgeschlagenen Methoden eines Kaskadenscreenings bzw. eines generellen Screenings haben mit wenigen Ausnahmen nicht zu einer breiten Erfassung der betroffenen Personen geführt. Es ist heute ausreichend erwiesen, dass eine frühe Diagnostik (vornehmlich schon vor dem 10. Lebensjahr) möglich ist und, falls die Therapie sachgemäß durchgeführt wird, eine Hintanhaltung der Entwicklung der Atherosklerose (bis zu 80 %) erreicht

werden kann. Valide Zahlen aus Studien bei Erwachsenen beweisen klar, dass Manifestationen der CVD (Cardiovasculäre Erkrankungen) weit hinausgeschoben bzw. ganz verhindert werden können [2].

In der vorliegenden Arbeit soll über eine Pilotstudie in einer pädiatrischen Praxis berichtet werden, bei der das Ziel verfolgt wurde, bei Patienten, die aus anderen Gründen die Praxis aufgesucht haben, nach möglichem Vorliegen einer FH



**Abb. 1** ◀ Übersicht über das Screeningprogramm auf familiäre Hypercholesterinämie. FA Familienanamnese

zu suchen. Ein derartiger Approach über Pädiater sollte eine Erfassung von Familien mit FH ermöglichen und damit einen wesentlichen Beitrag zur Prävention von CVD leisten.

## Methode

Im Jahr 2018 haben ca. 2000 Patienten die pädiatrische Praxis wegen unterschiedlicher Probleme aufgesucht.

Im Rahmen der Routineuntersuchungen wurden bei 1300 Kindern/Jugendlichen Blutabnahmen zur Abklärung von Anämie, Infekten, endokrinen Störungen etc. durchgeführt. Laut Guidelines der American Academy for Pediatrics wurde zusätzlich Chol, LDL-C, HDL und TG mit üblichen Labormethoden bestimmt. Unter diesen wurde bei 76 Kindern ein LDL-C >130 mg/dl (Grenzwert laut Am. Acad. Ped.) festgestellt [3]. Bei diesen Kindern wurde durch eine 2. Blutuntersuchung der erhobene Laborwert bestätigt. Danach wurden bei der nächsten Vorstellung genaue Familienanamnesegespräche (Herzinfarkt, Schlaganfall, Gefäßerkrankungen, Hypercholesterinämie etc.) geführt. Diese Gespräche gestalteten sich nicht einfach, da manche Eltern über Erkrankungen in der Familie entweder nicht Bescheid wussten oder sich erst darüber erkundigen mussten. Auch die Erhebung des Alters z.B. bei einem Herzinfarkt war nicht immer einfach.

## Ergebnisse

Von den 76 Patienten mit LDL-C >130 mg/dl wurde zur Erhärtung der möglichen Diagnose FH in der Familienanamnese das Vorliegen von Hypercholesterinämie, Herzinfarkt, Gefäßerkrankungen, Schlaganfall etc. erfragt. Bei 68 Familien konnten konkrete Angaben zur Familienanamnese erhoben werden, davon konnten bei 54 Familien Herzinfarkt, Gefäßerkrankungen, Stents oder Hypercholesterinämie, Apoplexie bei 1. oder 2.-gradig Verwandten berichtet werden (Abb. 1). Somit konnte bei diesen Kindern die klinische Diagnose FH gestellt werden. Bei 2 Familien wurden CVD im 3. oder höheren Verwandtschaftsgrad berichtet, somit ist nach int.

Monatsschr Kinderheilkd <https://doi.org/10.1007/s00112-019-0760-y>  
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2019

K. Widhalm · L. Lang · D. Zaknun

## Screening auf familiäre Hypercholesterinämie in einer pädiatrischen Praxis – Ein wichtiger Beitrag zur Prävention von CVD

### Zusammenfassung

In einer pädiatrischen Praxis wurden während eines Jahres bei 1300 Kindern, bei denen aus anderen Gründen eine Blutabnahme durchgeführt wurde, zusätzlich Cholesterin, Triglyzeride, LDL- und HDL-Cholesterin bestimmt. Entsprechend den Guidelines der American Academy of Pediatrics wurden jene Kinder, bei denen das LDL-C >130 mg/dl lag, erneut untersucht und bei einem LDL <130 mg eine genaue Familienanamnese erhoben. Bei 54 Familien konnten anamnestisch bei erst- und

zweitgradigen Verwandten das Vorliegen von Herzinfarkt, Gefäßerkrankungen, Apoplexie oder Hypercholesterinämie festgestellt und somit die klinische Diagnose einer familiären Hypercholesterinämie verifiziert werden. Zur Bestätigung wurden DNA-Untersuchungen durchgeführt.

### Schlüsselwörter

Familiäre Hypercholesterinämie · Screening · DNA-Diagnostik · Kardiovaskuläre Erkrankungen · Pädiatrie

## Screening for familial hypercholesterolemia in a pediatric practice—an important contribution to prevention of cardiovascular diseases

### Abstract

In a general pediatric practice, in 1300 children (age 2–8 years) from whom a blood sample was taken for other reasons during 1 year, cholesterol, triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were additionally determined. According to the guidelines of the American Academy of Pediatrics in those children with LDL-C >130 mg/dl a second investigation was organized and when the elevated LDL-C was confirmed, a detailed family history was undertaken. In 54 families a myocardial

infarction, vascular disease, apoplexy and hypercholesterolemia could be found in the family history in first or second degree relatives. The clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia could therefore be verified. For confirmation DNA investigations were carried out.

### Keywords

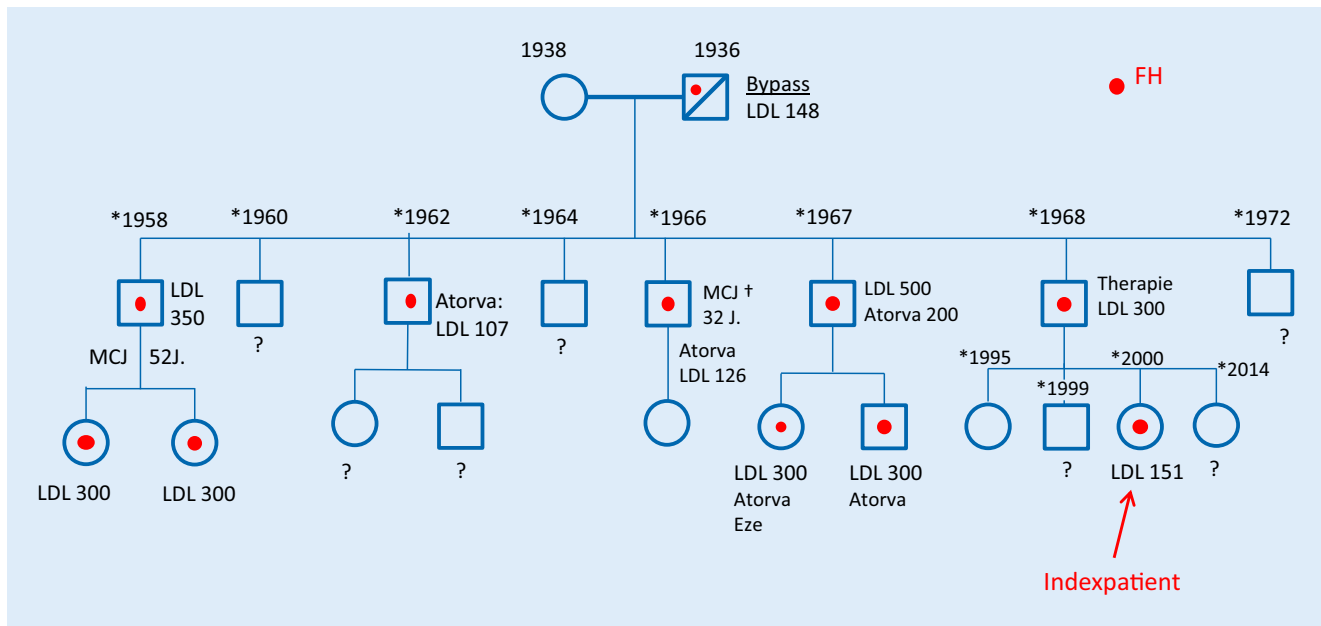
Familial hypercholesterolemia · Screening · DNA diagnostics · Cardiovascular diseases · Pediatrics

Kriterien die Diagnose als „möglich“ anzusehen.

Da nach heutigem Wissensstand und nach internationalen Guidelines die Bestimmung der DNA-Mutationen einen integrierenden Bestandteil der finalen Diagnose darstellt, wird im Rahmen dieser Pilotstudie sukzessive nach DNA-Mutationen gesucht, obwohl in mehreren Publikationen die klinische Diagnose aufgrund der genannten Kriterien als ausreichend angesehen wird. Bei 13 Kindern wurde bisher nach Mutationen gesucht; bisher sind in 3 Fällen große Deletionen im LDL-Receptor-Gen gefunden worden, in 13 Fällen fanden sich Polymorphismen. Die Genaktivität der

Testung auf Genmutationen ist jedoch nicht perfekt. Einen nicht unbeträchtliche Zahl (bis zu 60%) der Patienten mit klinischer Diagnose FH lassen keinen genetischen Defekt nachweisen [4, 5].

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass anhand eines Kindes, bei dem die Diagnose FH gestellt werden konnte, die Erhebung der Familienanamnese einen interessanten Stammbaum, der typisch für die Entität FH ist, zutage brachte (Abb. 2). Es zeigte sich, dass von den Familienmitgliedern der Großfamilie bereits 2 Personen in jungen Jahren an einem Herzinfarkt verstorben waren und 2 weitere einen Herzinfarkt erlitten hatten. Das Vorliegen einer genetischen – behan-



**Abb. 2** ▲ Stammbaum eines Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie

delbaren – Erkrankung war den meisten Familienmitgliedern nicht bewusst.

Nach ausführlicher Aufklärung über eine genetische Erkrankung und über die Charakteristik der FH werden alle Patienten einer diätischen und fallweise einer medizinischen Therapie zugeführt.

## Diskussion

Anhand eines Screeningprogramms für FH in einer pädiatrischen Praxis konnte gezeigt werden, dass in einem Jahr bei 76 Kindern eine eindeutig erhöhte LDL-C-Konzentration nachgewiesen werden konnte. Bei 68 Familien konnte eine Familienanamnese erhoben werden, in 54 Fällen entsprach diese dem Kriterium für die klinische Diagnose einer FH. Diese Kinder wurden in ein Therapieprogramm übernommen. Bei 8 Familien war es nicht möglich, Anamnesen zu erheben, z. T. wollten die Eltern gar keine Auskunft geben, z. T. waren die Eltern nicht bekannt.

Jene 5 Familien, bei denen keinerlei positive Familienanamnese erhoben werden konnte, wurden als FH-unwahrscheinlich eingestuft; es wurde jedoch empfohlen, Lipidbestimmungen jährlich durchzuführen.

In 6 Fällen wurde die Diagnose fam. comb. Hypercholesterinämie oder eine

polygenetische Form gestellt, und die Familien wurden auf die Wertigkeit einer präventiven Ernährung hingewiesen. Die Mutationsdiagnostik ist eine Möglichkeit, insbesondere bei Familien mit bekannter Mutation nach Betroffenen zu suchen, die möglicherweise noch nichts vom Vorliegen einer FH gewusst haben. Darüber hinaus ist nachgewiesen, dass betroffene FH-Patienten mit nachgewiesener Mutation ein deutlich höheres kardiovaskuläres Risiko aufweisen [5]. In pädiatrischen Studien liegt die Trefferquote derzeit – je nach Anwendung unterschiedlicher Kriterien für die klinische Diagnostik – zwischen 20 und 50 % [6].

## Fazit

Die vorliegende Pilotstudie in einer pädiatrischen Praxis zeigt klar auf, dass auf Basis eines einfachen Routinescreenings auf erhöhte LDL-C-Konzentrationen bei einem unselektierten Kollektiv in ca. 1,7 % der untersuchten Kinder eine LDL-C-Konzentration über dem festgelegten Grenzwert festgestellt werden konnte. In dieser Hinsicht wird darauf hingewiesen, dass in Deutschland entsprechend der SZK-Leitlinie ein generelles Screening auf Hypercholesterinämie im Rahmen der U9 im Alter von 5 Jahren vorgesehen ist. Durch sorgfältige Erhe-

bung der Familienanamnese konnte in einem Jahr bei 54 Familien die Diagnose FH gestellt und konsekutiv konnten therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

Diese Vorgangsweise ist einfach in jeder pädiatrischen Praxis durchführbar, und der Pädiater kann als Schlüsselperson für die Diagnostik der FH bei Kindern, aber auch bei Angehörigen fungieren [7]. Voraussetzung ist allerdings, dass profunde Kenntnisse über die Diagnostik und Therapie der Hyperlipoproteinämien und v. a. der FH vorhanden sind.

## Korrespondenzadresse

**Univ.-Prof. Dr. K. Widhalm**  
Österreichisches Akademisches Institut für Ernährungsmedizin  
Alserstraße 14/4a, 1090 Wien, Österreich  
kwidhalm@gmx.at

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** K. Widhalm, L. Lang und D. Zaknun geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Wiegman A et al (2015) Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 36:2425–2437
2. Knowles JW, Rader DJ, Khoury MJ (2017) Cascade screening for familial Hypercholesterolemia and the use of genetic testing. *JAMA* 318:381–382
3. NCEP (1992) National cholesterol education program (NCEP): highlights of the report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatr Electron Pages* 89:495–501
4. Gidding SS, Champagne MA, de Ferranti SD et al (2015) The agenda for familial Hypercholesterolemia: a scientific statement from the American heart association. *Circulation* 132:2167–2192
5. Khera AV et al (2016) Diagnostiv yield and clinical utility of sequencing familial Hypercholesterolemia genes in patients with severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 67:2578–2589
6. Minicocci I et al (2017) Analysis of children and adolescents with familial Hypercholesterolemia. *J Pediatr* 183:100–107
7. Kusters DM, de Beaufort C, Widhalm K et al (2012) Paediatric screening for hypercholesterolaemia in Europe. *Arch Dis Child* 97:272–276