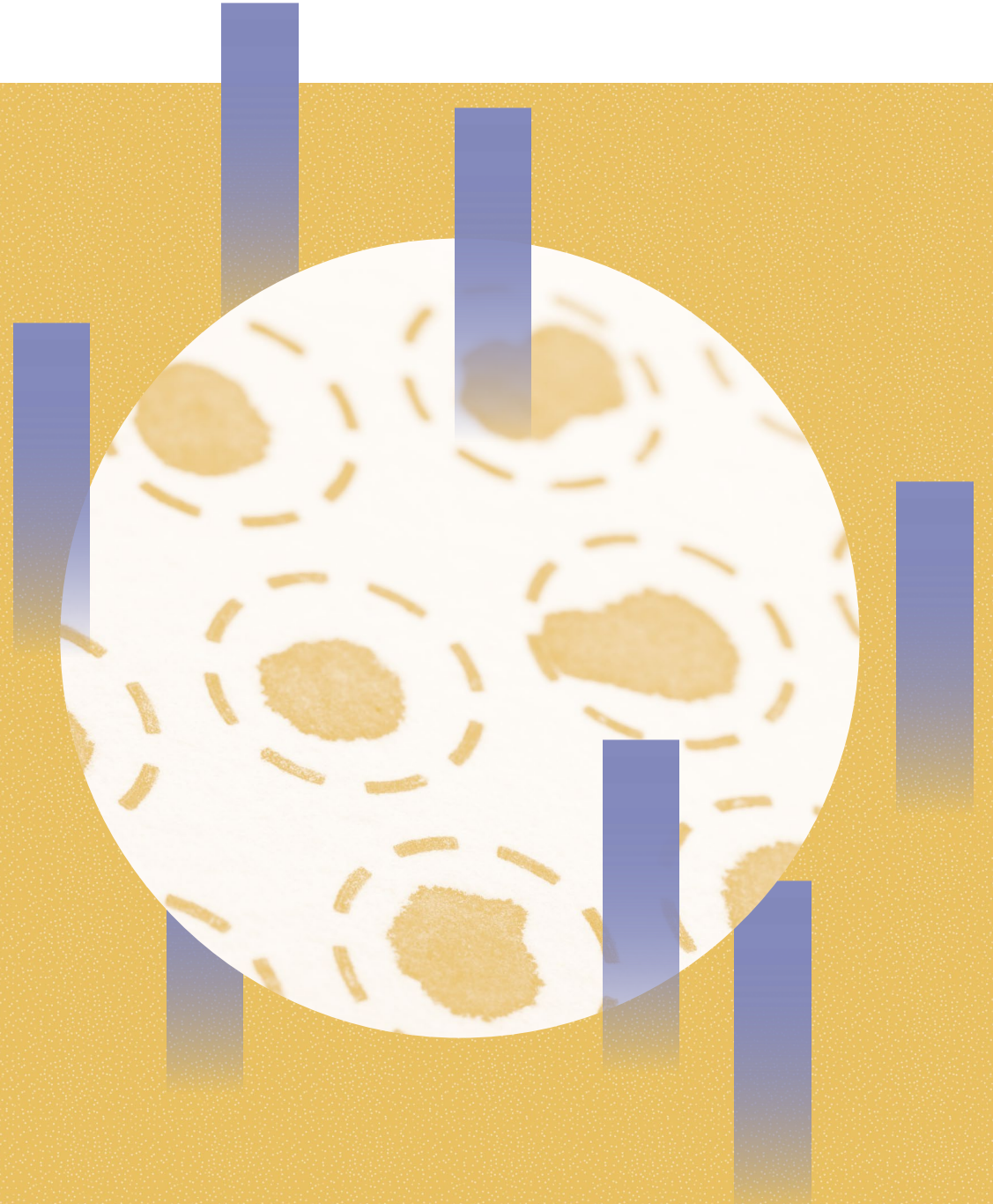


**Diagnostik
der schweren
Hypertriglyceridämie
bei Labor Berlin**





Die Chylomikronämie ist eine Störung des Fettstoffwechsels, die durch stark erhöhte Nüchtern-Triglyzeridwerte $> 885 \text{ mg/dl}$ ($> 10 \text{ mmol/l}$) gekennzeichnet ist. Zu den schweren Hypertriglyceridämien (sHTG) gehört das äußerst seltene monogene familiäre Chylomikronämie-Syndrom (FCS). Dieses ist überwiegend autosomal-rezessiv und wird durch biallelische pathogene Varianten im **Lipoproteinlipase(LPL)-Gen** oder in weiteren die LPL-Funktion regulierenden Genen (u. a. **APOC2, APOA5, GPIHBP1, LMF1**) verursacht. Seltener wurden kodominante Varianten beschrieben. FCS gilt als Orphan Disease mit einer geschätzten Prävalenz von **1:100.000 bis 1:1.000.000**.

Das **polygene bzw. multifaktorielle Chylomikronämie-Syndrom (MCS)** entsteht durch das Zusammenwirken zahlreicher genetischer Risikovarianten mit ungünstigen Lebensstilfaktoren und metabolischen Begleiterkrankungen. Beide Formen gehen mit einem erhöhten Risiko für eruptive Xanthome, Lipämia retinalis, neurologische Symptome, Hepatosplenomegalie und insbesondere für **schwere akute Pankreatitiden** einher. Beim MCS ist zusätzlich das kardiovaskuläre Risiko durch begleitend erhöhte VLDL-Spiegel erhöht, während beim FCS eine kardiovaskuläre Beteiligung selten ist.

Für eine eindeutige Zuordnung zwischen FCS und MCS ist eine genetische Diagnostik zwingend erforderlich.



Bei der Abklärung der Schwere Hypertriglyceridämie stellen sich folgende Fragen:

- A) Liegt eine Sekundäre Hypertriglyceridämie vor?
- B) Liegt ein monogenes FCS oder ein polygenes MCS vor und wie stelle ich eine genaue Diagnose

A. Abklärung einer sekundären Hypertriglyceridämie

Zunächst müssen sekundäre Ursachen ausgeschlossen oder bestätigt werden. Relevante Faktoren sind:

- Diabetes mellitus
- Schilddrüsenfunktionsstörungen
- Hochkalorische Ernährung (fettreich, zuckerreich)
- Alkoholüberkonsum
- Adipositas, metabolisches Syndrom, MASLD
- Nierenfunktionsstörungen
- Triglyzeridsteigernde Medikamente

Empfohlene Laborparameter:

- **TSH basal**
- **Kreatinin, Harnstoff**
- **Glucose, HbA1c**
- **AST, ALT, GGT**



B. Differenzierung polygenes MCS vs. monogenes FCS

Polygene Hypertriglyceridämie (MCS)³

Eine einzelne Mutation reicht nicht aus, um einen klinischen Phänotyp zu verursachen. Der Schweregrad der HTG wird durch die kumulativen/interaktiven Auswirkungen mehrerer genetischer Risikovarianten und sekundärer Faktoren bestimmt. *

- Genetische Veranlagung (> 300 identifizierte Einzelnukleotid-Varianten)
- Sekundäre Einflüsse (z. B. Adipositas oder Typ-2-Diabetes) spielen eine wesentliche Rolle
- Prävalenz: ca. 1:600

Monogene Hypertriglyceridämie (FCS)³:

Eine einzelne (biallelische) Mutation reicht aus, um eine **persistierend schwere HTG** zu verursachen – unabhängig von Lebensstil oder Begleiterkrankungen.

- Betroffene Gene: bislang **8** identifiziert; weitere möglich
- HTG bleibt trotz Optimierung sekundärer Faktoren bestehen • Prävalenz: ca. 1:100.000 - 1.000.000

*Diese Risikovarianten umfassen sowohl seltene heterozygote Varianten mit großen metabolischen Auswirkungen als auch häufige Varianten (Polymorphismen) mit kleineren Auswirkungen. Diese Mutationen kommen in Kombination mit TG-erhöhenden SNPs vor. Auch eine große Zahl von SNPs mit Wirkung auf die TG kann alleine eine polygene HTG entstehen lassen.

FCS-Score zur Differenzierung (ab 18 Jahren)
Zur klinischen Abgrenzung von FCS und MCS eignet sich der FCS-Score nach **Moulin et al. (Atherosclerosis 2018)**. Dieser basiert auf neun klinischen Parametern. Die Punkte werden addiert:

≥10 Punkte: FCS wahrscheinlich → genetische Diagnostik indiziert
9 Punkte: FCS unwahrscheinlich
≤8 und weniger Punkte: FCS sehr unwahrscheinlich

Die Diagnose gilt als gesichert, wenn eine **funktionell relevante Mutation** nachgewiesen wird.

DER FCS-SCORE

Europäisches Expertengremium empfiehlt FCS-Score als valides Diagnose-Tool¹

FCS-Parameter	Punkte	Ihr Patient
Triglyzeride nüchtern > 10 mmol/l (885 mg/dl) in drei aufeinanderfolgenden Blutanalysen*	+ 5	
Triglyzeride nüchtern > 20 mmol/l (1.770 mg/dl) mindestens einmalig	+ 1	
Vorherige Triglyzeride < 2 mmol/l (177 mg/dl)	- 5	
Keine Sekundärfaktoren** (ausgenommen Schwangerschaft [#] und Ethinylestradiol)	+ 2	
Pankreatitis-Anamnese	+ 1	
Ungeklärter wiederkehrender Abdominalschmerz	+ 1	
Keine familiäre Vorgeschichte mit FCH ^{##}	+ 1	
Kein Ansprechen (TG Senkung < 20 %) auf hypolipidämische Behandlung	+ 1	
Alter bei Beginn der Symptomaktivität		
< 40 Jahre	+ 1	
< 20 Jahre	+ 2	
< 10 Jahre	+ 3	
Summe	≥ 10 ≤ 9 ≤ 8	

Adaptiert nach Moulin P. et al. Atherosclerosis 2018, mit Erlaubnis von Elsevier, Copyright Clearance Center.

● ≥ 10: FCS wahrscheinlich
● ≤ 9: FCS unwahrscheinlich
● ≤ 8: FCS sehr unwahrscheinlich

* Plasma-Triglycerid-Konzentrationen, gemessen in einem Abstand von mindestens einem Monat. Eruptive Xanthome können stellvertretend für hohe TG-Werte herangezogen werden (selten). ** Sekundärfaktoren beinhalten Alkohol, unkontrollierten Diabetes, Metabolisches Syndrom, Hypothyreose, Kortikoidtherapie und andere Medikamente. [#] Bei Diagnose in der Schwangerschaft ist eine erneute Beurteilung post-partum angezeigt. ^{##} FCH: Familiäre kombinierte Hyperlipidämie

Referenz: 1. Moulin P. et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score", Atherosclerosis (2018). doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814.

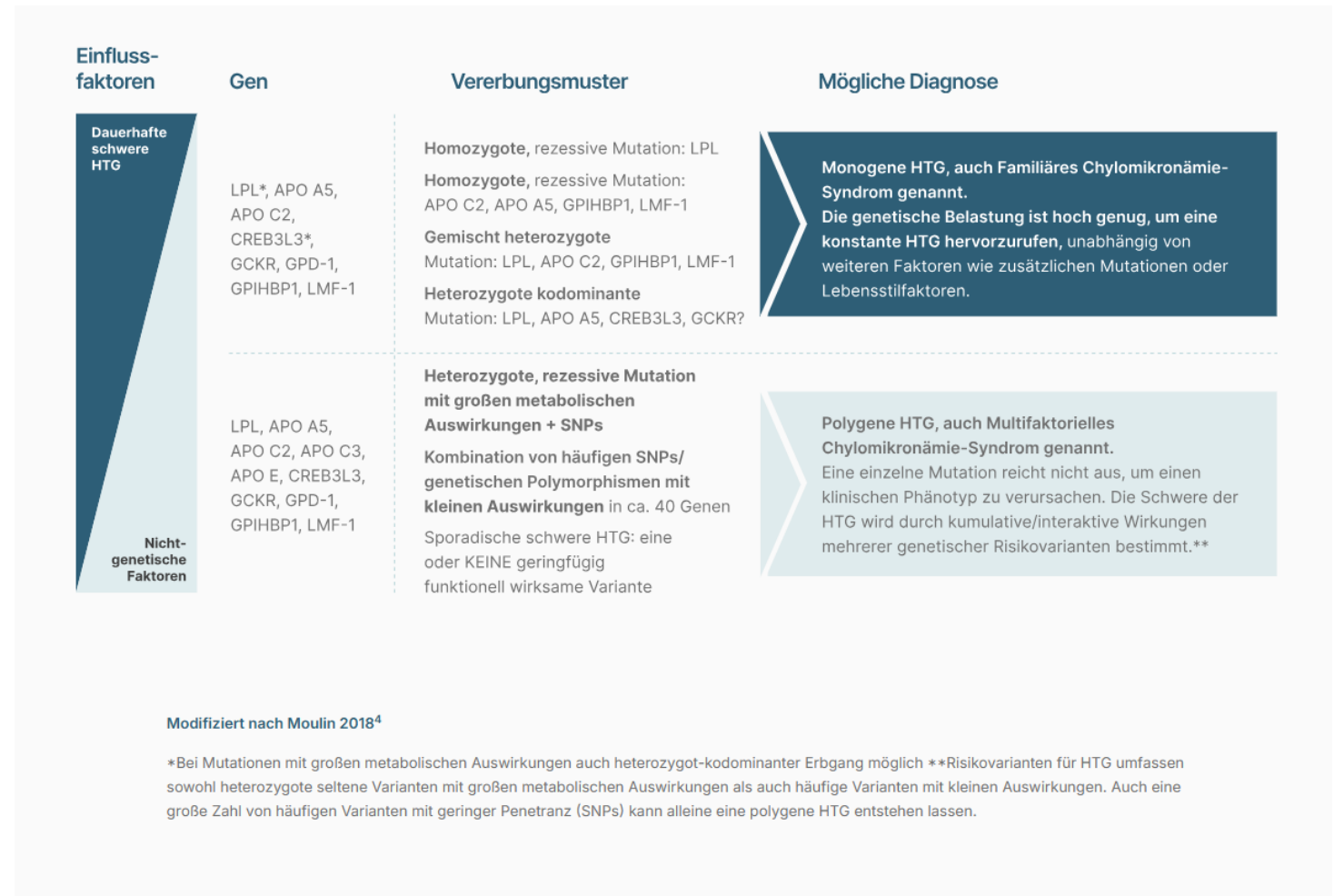
DE-FCS-0168-V01-2020-09

Diagnose FCS/MCS



Die definitive Diagnosestellung erfolgt durch:

1. Ausschluss sekundärer Ursachen
2. klinische Bewertung inklusive FCS-Score
3. molekulargenetische Untersuchung mit Nachweis pathogener Varianten bzw. polygenem Risikoscore





1. Hegele et al. Clinical and biochemical features of different molecular etiologies of familial chylomicronemia J Clin Lipidol. 2018 Jul-Aug;12(4):920-927.e4
2. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L; for patients and families living with FCS. Familial chylomicronemia syndrome: bringing to life dietary recommendations throughout the life span. J Clin Lipidol. 2018;12(4):908-919. doi:10.1016/j.jacl.2018.04.010.
3. Davidson M, Stevenson M, Hsieh A, et al. The burden of familial chylomicronemia syndrome: results from the global IN-FOCUS study. J Clin Lipidol. 2018;12(4):898-907.e2.
4. Moulin P et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score"; Atherosclerosis 2018
5. Gaudet D et al.; Targeting APOC3 in the Familial Chylomicronemia Syndrome; N Engl J Med 2014;371:2200–2206.
6. Bashir B et al. Ethnic Diversity and Distinctive Features of Familial Versus Multifactorial Chylomicronemia Syndrome: Insights From the UK FCS National Registry; Arterioscl Thromb Vasc Biol. 2024

Fachbereich Endokrinologie & Stoffwechsel

Direktor: Prof. Dr. Knut Mai

Leitung: Dr. Oliver Blankenstein

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH

Augustenburger Platz 1

Forum 4 – Gebäude 37 – EG

13353 Berlin

www.laborberlin.com

Kontakt:

Prof. Dr. Knut Mai

knut.mai@laborberlin.com

