

Kurzinformation
zur humangenetischen Untersuchung

Barth-Syndrom (MIM ID #302060)
infolge einer hemizygoten Mutation im TAZ-Gen (MIM ID #300394)

Das Barth-Syndrom ist eine X-chromosomal vererbte Multisystem-Erkrankung, die durch eine dilatative Kardiomyopathie (DCM) mit endokardialer Fibroelastose, eine vor allem proximal betonte Skelettmypathie, eine Wachstumsverzögerung, eine Neutropenie und eine Acidurie mit Ausscheidung vor allem der 3-Methylglutacon (3-MCG)-Säure charakterisiert ist. Ursache der Erkrankung sind Mutationen des früher Taffazin genannten TAZ-Gens, die in hemizygoter Form bei Jungen zu einem kompletten Funktionsverlust der von diesem Gen kodierten Acyltransferase führen.

Die erste Großfamilie mit dieser Erkrankung wurde zunächst 1981 in einem Buchbeitrag und dann noch einmal 1983 in einer Publikation (J. Neurol. Sci. 62: 327-355) von dem holländischen Neurologen Peter G. Barth vorgestellt. Die betroffenen Jungen wiesen alle die Symptomen-Trias dilatative Kardiomyopathie, Skelettmypathie und Neutropenie auf und starben im Alter zwischen 3 Tagen und 31 Monaten nach der Geburt an den Folgen einer Sepsis infolge der Agranulozytose oder an einem Herzversagen. Ultrastrukturelle Untersuchungen führten zur Entdeckung abnormaler Mitochondrien im Herz- und Skelettmuskel und in Granulozyten-Vorstufen des Knochenmarks, die zusätzlich Membran-gebundene Vakuolen aufwiesen. Ähnliche Veränderungen der Mitochondrien hatten bereits Neuenstein et al. 1979 (Pediatrics 64: 24-29) in einer Familie beschrieben, deren männliche Nachkommen alle an einer Herzerkrankung gelitten hatten und im Säuglingsalter gestorben waren.

Kelley et al. beschrieben 1991 (J. Pediatr. 119: 738-747) als erste eine organische Acidurie mit präferentieller Ausscheidung der 3-Methylglutacon- und 2-Ethylhydracryl-Säure bei betroffenen Kindern. Neuwald stellte 1997 (Curr. Biol. 7: 465-466) die Hypothese auf, daß es sich bei dem mutierten Protein um eine Acyltransferase handeln könnte. Dies führte zu einer genaueren Untersuchung des Lipidstoffwechsels in Hautfibroblasten von Patienten mit einem Barth-Syndrom. Es zeigte sich, daß Cardiolipin vermehrt degradiert wird. Auch der Einbau der Linolsäure in Cardiolipin und Phosphatidylglycerid ist deutlich reduziert (Vreken et al. 2000. Biochem. Biophys. Res. Commun. 279: 378-382; Valianpour et al. 2002. J. Pediatr. 141: 729-733). Dies führt zu einem Mangel an Cardiolipin (CL) mit vier Linolsäuren als Seitenketten (L4-CL), einem relativen Überwiegen des Monolysocardiolipins (MLCL) und damit einem hoch abnormalen MLCL/CL-Verhältnis. Diese Beobachtungen gaben Anlaß zur Entwicklung eines sensitiven und spezifischen Detektionsverfahrens mittels HPLC-Tandem-Massenspektrometrie unter Verwendung von getrocknetem Blut (Kulik et al. 2008. Clin. Chem. 54: 371-378).

Das mutierte Gen wurde schon 1991 von Bolhuis et al. (Am. J. Hum. Genet. 48: 481-485) auf dem X-Chromosom in der Region q28 lokalisiert. 1996 erschien dann der erste Bericht über Alterationen des in dieser Chromosomenregion gelegenen, ursprünglich G4.5 genannten Taffazin-Gens als Ursache des Barth-Syndroms (Bione et al. Nature Genet. 12: 385-389). Aminosäure-Substitutionen, kleine Insertionen und Deletionen sowie Stopkodon- und Spleißstellen-Mutationen führen zu einem Funktionsverlust des Proteins. Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation läßt sich jedoch nicht beobachten.

Das Barth-Syndrom ist mit Sicherheit unterdiagnostiziert. Das liegt zum einen an dem sehr variablen Phänotyp, der durch die TAZ-Mutationen verursacht wird. Zum Spektrum der Symptome gehören mittlerweile auch eine hypertrophe Kardiomyopathie, eine linksventrikuläre Non-Compaction-Kardiomyopathie (LVNC), eine ventrikuläre Arrhythmie vor allem in der Adoleszenz, die zu einem plötzlichen Herztod führen kann, mangelnder Appetit, Fatigue, eine Belastungsintoleranz, eine Hypoglykämie, eine Laktatazidose, eine Hyperammonämie und ein später Wachstumsschub nach initialer Wachstumsverzögerung während der Kindheit. In den Familien werden darüberhinaus gehäuft Aborte männlicher Feten in der Spätschwangerschaft beobachtet. Die Azidurie dagegen kann nur gering ausgeprägt sein oder fehlen und auch eine Neutropenie muß nicht zwingend vorhanden sein. Zum anderen ist der Verlauf der Erkrankung vielgestaltiger als zu Beginn vermutet. Die Sterblichkeit ist während der ersten vier Lebensjahre am höchsten. Die Patienten können jedoch auch 50 Jahre und älter werden. Interessanterweise bessert sich die Kardiomyopathie im Laufe des Lebens, so daß häufig eine virale Genese der DCM vermutet wird.

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

Methode: Die genomische DNA des Patienten wird aus einer EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend werden die Protein-kodierenden Exons 1 – 11 sowie die alternativen Exons 1 und 5 des TAZ-Gens auf Chromosom Xq28 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. zwei bis drei Wochen