

Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung

Chanarin-Dorfman-Syndrom (MIM ID #275630) infolge von Mutationen im ABHD5-Gen (MIM ID #604780)

Das Chanarin-Dorfman-Syndrom (CDS) ist eine wahrscheinlich sehr seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung aus dem Formenkreis der nicht-bullösen kongenitalen ichthyosiformen Erythrodermien (NCIE), die durch die Präsenz intrazellulärer Lipid-Tröpfchen in den meisten Geweben wie z. B. Haut, Leber, Muskel, ZNS und Blutzellen charakterisiert ist. Die Erkrankung wird deshalb auch als „Neutrallipid-Speicherkrankheit mit Ichthyosis“ (NLSDI) bezeichnet, um sie von der Neutrallipid-Speicherkrankheit ohne Ichthyosis, aber mit Myopathie abzugrenzen (NLSDM), die auf Mutationen im PNPLA2-Gen zurückzuführen ist (Untersuchung separat anforderbar). Etwa 50 CDS-Patienten sind bislang in der Literatur beschrieben worden, die zumeist aus dem Mittleren Osten und aus Indien stammen (Wollenberg et al. 1997. *Hautarzt* 48: 753-758; Schweiger et al. 2009. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297: E289-E-296).

Kardinalsymptome der Erkrankung sind eine ausgedehnte, manchmal generalisierte entzündliche Rötung und lamelläre Schuppung der Haut, die mit einer Hepato- oder Hepatosplenomegalie, einer Fettleber, Fettstühlen, doppelseitigen Linsenkatarakten, einer Kardiomyopathie, einer bilateralen sensorineuralen Innenohrschwerhörigkeit, einer Ataxie und mentalen Retardierung, einem Kleinwuchs und einer Muskelschwäche einhergehen können. Diagnostisch wegweisend sind Vakuolen in den Leukozyten (Jordans-Anomalie). Allerdings kann das klinische Bild stark variieren. So kann eine Mitbeteiligung innerer Organe auch komplett fehlen. Die meisten Blutuntersuchungen, auch die des Cholesterins und der Triglyzeride, liefern zumeist normale Werte, während Muskel- und Leberenzyme um etwa das Zwei- bis Dreifache erhöht sein können.

Ursache der Erkrankung ist die intrazelluläre Akkumulation von Triglyzeriden in vielen Zellen, da diese die Fähigkeit verloren haben, die als Energievorrat gespeicherten Triglyzeride wieder in Monoglyzeride und Fettsäuren zu hydrolisieren. So ist der mit dem Schweregrad der Ichthyose korrelierende Triglyzerid-Gehalt der Keratinozyten der Epidermis beispielsweise um das 2- bis 20fache erhöht. Dies führt zu Mikroinklusionen in Lipid-transportierenden und -sezernierenden lamellären Granula, die dadurch eine eigene Schicht im Stratum corneum interstices bilden, sowie zu einem Mangel an freien Fettsäuren und Acylceramid. Folge ist eine Störung der natürlichen Permeabilitätsbarriere der Haut. Um dies zu kompensieren, kommt es zu einer verstärkten Proliferation der Epidermis und zur Hyperkeratose.

Die Untersuchung betroffener Familien resultierte im Jahr 2001 in der Identifizierung des ubiquitär exprimierten CGI ("comparative gene identification")-58-/ABHD ("α/β-hydrolase domain-containing protein") 5-Gens, dessen Struktur bei CDS-Patienten durch Missense-, Leseraster-, Stopkodon- oder Spleißstellen-Mutationen sowie größere Deletionen verändert ist (Lefèvre et al. 2001. *Am. J. Hum. Genet.* 69: 1002-1012). CGI-58/ABHD5 kodiert für ein zuvor unbekanntes Protein aus der Esterase-/Lipase-/Thioesterase-Familie, dessen katalytische Triade im Gegensatz zu den anderen Mitgliedern dieser Familie aus Asparagin, Asparaginsäure und Histidin und nicht aus Serin, Asparaginsäure und Histidin besteht, so daß es keine hydrolytische Aktivität besitzt. Funktionelle Untersuchungen haben gezeigt, daß das CGI-58-Protein als Aktivator-Protein der Fett-Triglyzerid-Lipase (ATGL) und als Acyltransferase eine essentielle Rolle in der Mobilisierung von Monoglyzeriden und Fettsäuren und 1.) ihrer Wiederverwendung zur Phospholipid-Synthese, 2.) ihrer Verpackung in Apolipoprotein B-haltige Lipoproteine, 3.) ihres weiteren Abbaus durch β-Oxidation oder 4.) der Bildung von Ketonkörpern im Hungerzustand spielt.

Therapeutisch wird eine fettarme, proteinreiche Diät, supplementiert mit Triglyzeriden mittlerer Länge, empfohlen. Die Verhornungsstörung der Haut kann lokal mit einer Urea-Kochsalzsalbe oder systemisch mit Acitretin (Israeli et al. 2011. *Clin. Exp. Dermatol.* Epub ahead of print) behandelt werden.

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

Methode: Nach Isolierung der DNA werden die sieben Exons des auf Chromosom 3p21 gelegenen ABHD5-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und anschließend sequenziert.

Zeitdauer: ca. zwei Wochen

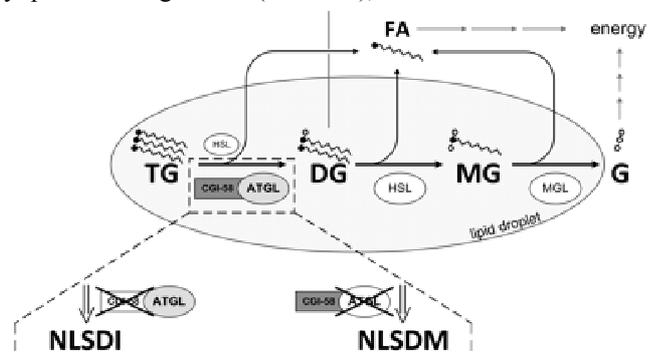


Abbildung aus: Schweiger et al. 2009. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 297: E289-E296