

Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung

Primäre systemische Carnitin-Defizienz (MIM ID #212140) infolge von Mutationen im SLC22A5-Gen (MIM ID #603377)

Die mitochondriale β -Oxidation langkettiger Fettsäuren (14-24 C-Atome) ist für den Skelett- und Herzmuskel sowie die Leber eine wichtige Energiequelle insbesondere während ausgedehnter aerober Belastung und Zeiten längeren Fastens. Die Substratversorgung wird durch den sogenannten Carnitin-"shuttle" gesichert, der aus zwei Enzymen (Carnitin-Acyl-/Palmitoyltransferase 1 und 2 (CPT1 und CPT2)) und einem Transportprotein, der Carnitin-Acylcarnitin-Translokase (CACT; auch als Carnitin-Acylcarnitin-Antiporter bezeichnet) besteht. Mit Hilfe von CPT1 und unter Verwendung von Carnitin werden Acylcarnitin-Ester der langkettigen Fettsäuren synthetisiert. Diese werden dann von der Carnitin-Acylcarnitin-Translokase durch die innere mitochondriale Membran transportiert, um nach Abspaltung des Carnitins mit Hilfe der CPT2 in der mitochondrialen Matrix der ATP-Erzeugung zu dienen. Kurz- (4-6 C-Atome) und mittelkettige (8-12 C-Atome) Fettsäuren diffundieren dagegen passiv durch diese Membran hindurch.

Carnitin (4-Trimethylamino-3-Hydroxybutyrat) ist ein kleines, lösliches Molekül, das vom Menschen hauptsächlich mit der tierischen Nahrung aufgenommen wird. In geringen Mengen kann es auch vom Körper selbst im Rahmen des Proteinkatabolismus vor allem in der Leber und im Gehirn aus Trimethyl-Lysin gebildet werden. Der tägliche Umsatz an Carnitin macht weniger als 1 % der körpereigenen Speicher (98 % in den Zellen, 2 % im Blut) aus. Carnitin wird mit dem Urin ausgeschieden, aber zu 98 % reabsorbiert. Die Reabsorptionsrate bestimmt die Plasmakonzentration und die Füllung der Vorratsspeicher.

Fehlt Carnitin, so können die langkettigen Fettsäuren nicht verestert werden und der Energiehaushalt von Skelett- und Herzmuskel sowie der Leber ist nachhaltig gestört, da Fett nicht mehr als Energiequelle genutzt werden kann. Ursache des primären systemischen Mangels ist ein Funktionsverlust des Carnitin-Transporters OCTN2 infolge autosomal rezessiv vererbter Mutationen des SLC22A5-Gens auf Chromosom 5q31.1. Folge ist der Verlust von Carnitin über den Urin, der zu niedrigen Serumspiegeln und intrazellulären Konzentrationen führt.

OCTN2 ist ein sogenannter „organischer Kationen-Transporter“ von 557 Aminosäuren Länge, der vor allem in der Niere, im Skelettmuskel, im Herzmuskel und in der Plazenta synthetisiert wird und sowohl (im Verhältnis 1:1 Natriumionen-gekoppelt) Carnitin als auch (Natriumionen-unabhängig) organische Kationen wie z. B. Tetraethylammonium durch die Plasmamembran hindurchschleust. Der Amino- und der Carboxylterminus des Proteins ragen ins Zytoplasma, während wahrscheinlich insgesamt zwölf gegenläufige Transmembran-Domänen eine Pore in der Plasmamembran bilden, durch die die Substrate ins Innere des Mitochondriums gelangen.

Der Mangel an Carnitin kann schon innerhalb der ersten zwei Lebensjahre zu einer metabolischen Dekompensation führen. Diese präsentiert sich als hypoketotische Hypoglykämie, die mit den Symptomen Lethargie, Somnolenz und Hepatomegalie einem Reye-Syndrom sehr ähnlich ist. Es kann eine Hyperammonämie bestehen, und die Leberenzym-Werte sind in der Regel erhöht. Nach dem dritten Lebensjahr kann der Carnitin-Mangel zu einer Muskelschwäche bis hin zur Myopathie sowie zu einer progressiven dilatativen Kardiomyopathie führen. Letztere kann Ursache einer Arrhythmie, eines "long QT"-Syndroms und eines Kammerflimmerns sein. Auch ein Perikarderguß ist in diesem Zusammenhang beschrieben. Histologisch findet sich eine Hypertrophie der Herzmuskels mit Lipidtröpfchen vor allem im Bereich des Subendokards.

Mit Hilfe der Tandem-Massenspektrometrie läßt sich bei den Betroffenen eine drastische Reduktion des freien Carnitins im Plasma auf unter 5 % der normalen Spiegel sowie eine deutliche Abnahme aller Carnitinerester auf etwa 30 % der Normalwerte nachweisen. Damit eignet sich diese Methode hervorragend für die Screening-Untersuchung von Neugeborenen. Dabei werden zunehmend Kinder identifiziert, deren erniedrigtes Carnitin Folge einer Carnitin-Defizienz der (häufig asymptomatischen) Mütter ist.

Ursache der Erkrankung sind Aminosäure-Substitutionen sowie Stopkodon-Mutationen, kleine Deletionen und Insertionen, die einen partiellen oder kompletten Verlust der Transportfunktion des OCTN2 bedingen. Der Schweregrad wird damit ganz wesentlich durch die residuale Transportaktivität bestimmt. So führen die Funktionsverlust-Mutationen in homozygoter und zusammengesetzt heterozygoter Form zu der potentiell tödlichen neonatalen Form der Erkrankung, während die Kombination aus schwerer und milderer Mutation eher in einer Myopathie oder Kardiomyopathie resultiert. Die asymptomatischen, aber gehäuft an Fatigue und Herzproblemen leidenden Patienten sind dagegen Träger zweier Mutationen, die im Mittel zu einer mindestens zweifach höheren Carnitin-Transportkapazität führen als die Defekte der symptomatischen Individuen (Rose et al. 2011. Hum. Mutat. 33: 118-123). Darüberhinaus spielen wahrscheinlich andere genetische und Umweltfaktoren (z. B. Medikamente wie Chinidin und Verapamil), die den Carnitin-Stoffwechsel negativ beeinflussen, eine Rolle in der Krankheitsmanifestation.

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

Methode: Nach Isolierung der DNA des Patienten aus einer EDTA-Blutprobe werden die zehn Exons des auf Chromosom 5q31.1 gelegenen SLC22A5-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert. Ist nur eine oder keine Mutation nachweisbar, wird in einem zweiten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der einzelnen Exons bestimmt, um auch größere Deletionen und Duplikationen im Bereich des Genlokus zu detektieren.

Zeitdauer: ca. zwei Wochen

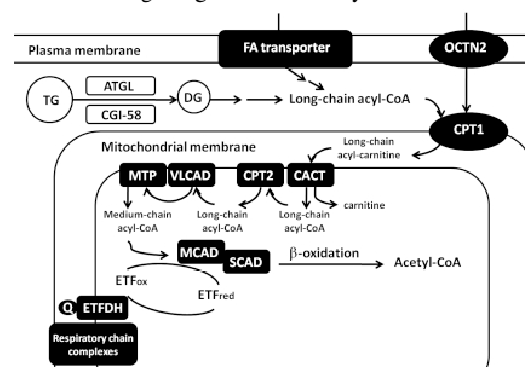


Abbildung aus: Liang und Nishino. 2010. Acta Myol. 29: 351-356