



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Langketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz**

Die in den Mitochondrien ablaufende  $\beta$ -Oxidation langkettiger Fettsäuren spielt eine wesentliche Rolle in der Energieproduktion, insbesondere während Zeiten des Fastens. Jeder der Schritte der Fettsäure-Oxidation wird durch mitochondriale Enzyme mit unterschiedlichen, aber überlappenden Substratspezifitäten katalysiert. So ist für die letzten drei Reaktionsschritte langkettiger Substrate das sogenannte trifunktionelle Protein verantwortlich, ein Heterokomplex aus vier  $\alpha$ - und vier  $\beta$ -Untereinheiten. Die  $\alpha$ -Untereinheit ist für die Langketten-Enoyl-CoA-Hydratase- und Langketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Aktivität verantwortlich, die  $\beta$ -Untereinheit für die Langketten-3-Ketoacyl-CoA-Thiolase-Aktivität. Beide Untereinheiten werden durch zwei eng benachbarte Gene auf Chromosom 2 kodiert. Die autosomal rezessiv vererbte isolierte LCHAD-Defizienz manifestiert sich gewöhnlich innerhalb der ersten zwei Lebensjahre (Median: etwa 6. Lebensmonat; bei ca. 15 % bereits in der Neonatalperiode). Erstes Symptom ist in etwa drei Viertel der Fälle eine hypoketotische Hypoglykämie. Bei dem restlichen Viertel werden dagegen chronische Probleme wie eine Gedeihstörung,

Fütterungsschwierigkeiten, eine cholestatische Lebererkrankung und/oder eine Hypotonie beobachtet. Darüber hinaus entwickeln 30-50 % der betroffenen Kinder eine milde Chorioretinopathie bis hin zu einer schweren chorioretinalen Atrophie mit progressiver Myopie. Die Erkrankung verläuft in bis zu 40 % der Fälle infolge einer rapid progressiven Myopathie und Kardiomyopathie sowie eines Leberversagens tödlich (den Boer et al. 2002. Pediatrics 109: 99-104). Hauptmanifestationen im Erwachsenenalter sind dagegen Retinitis pigmentosa, Rhabdomyolyse und periphere Neuropathie. Die Erkrankung ist selten mit einer geschätzten Frequenz von einem Fall pro 62000 Schwangerschaften (Ibdah et al. 1999. NEJM 340: 1723-1731). Prädominante ursächliche Mutation ist ein Glutaminsäure510→Glutamin-/p.Glu510Gln-/E510Q-Austausch, der von Exon 15 des HADHA-Gens kodiert wird. Untersuchungen haben gezeigt, dass die LCHAD-Defizienz eines ungeborenen Kindes auch eine schwere Erkrankung der Mutter bedingen kann. Zu den Krankheitsbildern gehören die Schwangerschafts-induzierte Hypertonie (PIH), die Präeklampsie, eine Hyperemesis, eine Proteinurie, die intrahepatische Schwangerschafts-Cholestase, die akute Schwangerschafts-Fettleber (AFLP) und das HELLP-Syndrom (Hämolyse, erhöhte Leberenzyme und niedrige Thrombozytenwerte; Tyni et al. 1997. J. Pediatr. 130: 67-76; Tyni et al. 1998. Am. J. Obstet. Gynecol. 178: 603-608; Ibdah et al. 1999. NEJM 340: 1723-1731). Es wird geschätzt, dass etwa jede fünfte Frau, die eine AFLP oder ein HELPP-Syndrom entwickelt, ein LCHAD-defizientes Kind austrägt (Ibdah. 2006. World. J. Gastroenterol. 12: 7397-7404). Molekulargenetische Analysen demonstrierten, dass alle Feten betroffener Mütter homozygot oder zusammengesetzt heterozygot für den c.1528G>C-/p.Glu510Gln-Austausch waren, während diese Mutation bei der Mutter nur in etwa der Hälfte der Fälle nachweisbar war.

Für die Diagnose einer LCHAD-Defizienz während der Schwangerschaft ist deshalb eine gleichzeitige genetische Testung beider Eltern, später des Neugeborenen notwendig. Einer der Eltern muss heterozygot und das Kind heterozygot oder homozygot für die p.Glu510Gln-Mutation in der  $\alpha$ -Untereinheit des trifunktionellen Proteins sein (Ibdah et al. 1999. NEJM 340: 1723-1731).

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

**Methode:** DNA wird aus den kernhaltigen Zellen des peripheren Blutes präpariert. Anschließend wird in einer Stufendiagnostik zunächst das Exon 15 des für die  $\alpha$ -Untereinheit kodierenden HADHA-Gens mittels der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert. Ist die prävalente E510Q-Mutation nicht oder nur in heterozygoter Form nachweisbar, werden bei dem Verdacht auf eine isolierte LCHAD-Defizienz des Kleinkindes auch die restlichen 19 Exons des HADHA-Genlokus auf Chromosom 2p23 analysiert.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen