



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Mevalonatkinase-Defizienz (Hyper-IgD-Syndrom (HIDS)) und Mevalonazidurie

Das Enzym ATP-Mevalonat-5-Phosphotransferase katalysiert in der Biosynthese von Cholesterol und Isoprenoiden die Umwandlung von Mevalonsäure zu 5-Phosphomevalonsäure. Eine partielle Defizienz des Enzyms geht mit rezidivierenden, plötzlich einsetzenden Fieberschüben einher. Laut einer Analyse von 50 Patienten aus 38 Familien (Bader-Meunier et al. 2011. Pediatrics 128: e152-e159) weisen 71 % der Betroffenen zusätzlich eine generalisierte Lymphadenopathie, jeweils 63 % Bauchschmerzen und eine Splenomegalie, 69 % Diarrhöen, 67 % Gelenkschmerzen (zumeist im Bereich der Sprunggelenke und Kniegelenke) und ebenfalls 67 % ein masernähnliches Exanthem auf. Seltener werden Aphthen in der Mundhöhle und im Genitalbereich beobachtet. Eine zusätzliche Hepatitis, Perikarditis oder Anämie wurde in Einzelfällen beschrieben. Im Gegensatz zum FMF und TRAPS treten die Attacken in 60 % der Fälle vor dem 6. Lebensmonat und in 92 % vor dem 5. Lebensjahr auf und wiederholen sich in der Regel alle vier bis acht Wochen. Die Patienten haben nach heutigem Kenntnisstand lebenslang inflammatorische Attacken, welche aber in etwa der Hälfte der Fälle mit zunehmendem Alter seltener werden und symptomärmer verlaufen. Das Amyloidose-Risiko ist mit etwa 3 % jedoch insgesamt gering. An die Diagnose HIDS sollte man nicht nur bei deutschen Kindern denken. Sie ist beispielsweise auch eine wichtige Differentialdiagnose bei türkischen und italienischen Kindern mit dem Verdacht auf ein familiäres Mittelmeerfieber, bei denen sich keine Mutation in den am häufigsten betroffenen Exons 2, 3, 9 und 10 des MEFV-Gens nachweisen lässt. Der Verdacht auf ein HIDS wird erhärtet durch den mindestens zweimaligen Nachweis konstitutiv erhöhter Serum-IgD-Spiegel (im Mittel um die 400 U/ml) im Abstand von vier Wochen (in ca. 80 % in Kombination mit altersbezogen erhöhten IgA Werten). Einschränkend ist allerdings anzumerken, dass die IgD-Spiegel (insbesondere bei Kleinkindern) trotz eines HIDS nicht erhöht sein müssen und andererseits aber auch erhöht sein können, obwohl kein HIDS vorliegt (z. B. im Rahmen von Tumorerkrankungen, Infektionskrankheiten oder infolge eines FMF oder TRAPS). Der komplette Verlust der MVK-Enzymaktivität führt dagegen im frühen Kindesalter zum Krankheitsbild der Mevalonazidurie, das in seiner schwersten, tödlichen Form durch Gedeihstörung, Entwicklungsverzögerung, Anämie, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Diarrhoe, Katarakt und eine Gesichtsdysmorphie (Mikrozephalie, dreieckiges Gesicht, hypoplastische Nasenflügel) charakterisiert ist. Weniger stark betroffene Kinder zeigen eine psychomotorische Retardierung sowie eine Hypotonie, Myopathie und Ataxie. Alle Patienten leiden zudem an wiederholt auftretenden Anfällen von Schüttelfrost und Fieber mit der oben beschriebenen Begleitsymptomatik. Ursache der autosomal rezessiv vererbten partiellen bzw. kompletten Mevalonatkinase-Defizienz sind Mutationen im MVK-Gen auf Chromosom 12q24, das aus zehn proteinkodierenden Exons besteht. Am häufigsten sind die Exons 9 und 11 mutiert, so dass man diese beiden Exons bei Verdacht auf ein HIDS im Sinne eines molekulargenetischen Screenings untersuchen sollte. Durch den Enzymmangel ist vor allem die Synthese des Geranylgeranylpyrophosphats (GGPP) gestört. Dies führt zu einer Aktivierung der GTPasen RhoA und Rac1 sowie zu einer vermehrten Cryopyrin-/NALP3-Synthese. Folge ist eine gesteigerte Bildung von Interleukin-1 β .

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

Methode: In einer Stufendiagnostik werden im Falle eines HIDS zunächst die Exons 9 und 11 untersucht, die für die häufigsten mit einem HIDS assoziierten Aminosäuresubstitutionen (p.Ile268Thr und p.Val377Ile) kodieren. Ist nur eine Mutation nachweisbar, werden anschließend die restlichen Exons des MVK-Gens amplifiziert und sequenziert. Findet sich dagegen keine Mutation, wird eine weitergehende Sequenzanalyse nach telefonischer Rücksprache oder bei nachgewiesener Enzymdefizienz durchgeführt.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen