



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Extralangketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase ("very long chain acyl-CoA Dehydrogenase"; VLCAD)-Defizienz

Glukose, Fettsäuren und Aminosäuren sind für die Energiegewinnung und die Synthese von (Makro-)Molekülen essentiell. In Zeiten ausreichender Glukose-Zufuhr wird der Energiebedarf des Körpers hauptsächlich durch den Glukose-Abbau mittels Glykolyse gedeckt. Für das Nierenmark und die Erythrozyten ist Glukose sogar das einzige verwertbare Substrat. Ist die Glukose-Zufuhr dagegen limitiert, werden alternative Wege der Energiegewinnung immer wichtiger. Dazu gehört insbesondere die Degradation der der Triglyzerid-Hydrolyse entstammenden Fettsäuren durch die in den Mitochondrien ablaufende β -Oxidation. Diese reziproke Beziehung ist auch als Glukose-Fettsäure- oder Randle-Zyklus bekannt. Die mitochondriale β -Oxidation verläuft in vier Reaktionsschritten, die sich wiederholen, bis die mit Coenzym A veresterten energiereichen Fettsäuren abgebaut sind. Dabei werden jeweils zwei carboxylterminale C-Atome abgespalten, die als Acetyl-CoA-Einheiten freigesetzt werden. Die Acyl-CoAs durchlaufen einen weiteren Degradationszyklus, während die Acetyl-CoAs im Citratzyklus oxidiert werden oder im Falle eines Überschusses in der Leber als Substrat für die Synthese der Ketonkörper Acetoacetat und β -Hydroxybuttersäure dienen, die den Energiebedarf vieler extrahepatischer Gewebe decken. Die Acyl-CoAs werden durch den sogenannten „Carnitin-Pendelbetrieb“ in die Mitochondrien importiert. Dazu werden die Acyl-CoAs mit Carnitin zu Acylcarnitin verestert. Der Import in die Mitochondrien erfolgt dann im Austausch gegen unverestertes Carnitin. An der mitochondrialen Innenmembran werden die Acylcarnitine anschließend erneut gespalten, so dass freies Carnitin und Acyl-CoA entsteht. Ebenfalls membranständig ist die Extralangketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase ("very long chain acyl-CoA dehydrogenase"; VLCAD), ein 655 Aminosäuren langes Enzym, das den ersten Schritt im Abbau der C18-, C16- und C14-Acyl-CoAs katalysiert. Die autosomal rezessiv vererbte VLCAD-Defizienz kann klinisch in drei verschiedene Formen unterteilt werden: 1.) die schwere, sich früh manifestierende kardiale Form mit den Leitsymptomen Hypotonie, Arrhythmie, Kardiomyopathie und Hepatopathie, die eine hohe Mortalitätsrate besitzt, 2.) die intermediäre, hepatische Form mit hypoketotischer Hypoglykämie, Hypotonie und Hepatomegalie sowie deutlich seltener Kardiomyopathie und Rhabdomyolyse oder Myoglobinurie, die sich um das 4. Lebensjahr manifestiert, und 3.) die myopathische Form des Erwachsenen mit einem Beginn nach dem 13. Lebensjahr, die durch eine Myalgie sowie eine Rhabdomyolyse oder Myoglobinurie und deutlich seltener durch eine Hypotonie und Kardiomyopathie als Folge einer körperlichen Belastung oder einer Fastenzeit charakterisiert ist. Wichtig ist eine frühzeitige Diagnose der Erkrankung, da durch das Vermeiden längeren Fastens und die regelmäßige Kalorienzufuhr rezidivierende Attacken mit möglicher Todesfolge verhindert werden können. Die Erkrankung ist deshalb mittlerweile Bestandteil des erweiterten Neugeborenen-Screenings und kann durch den massenspektrometrischen Nachweis der Anreicherung von C14:2-, C14:1-, C16- und C18:1-Acylcarnitinen diagnostiziert werden. Das Neugeborenen-Screening hat auch gezeigt, dass die Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:31.500 etwa doppelt so häufig ist wie die Langketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase (LCHAD)-Defizienz. Die anhand des Plasma-Acylcarnitin-Profiles gestellte Diagnose kann durch den molekulargenetischen Nachweis der zugrundeliegenden Mutationen im ACADVL-Gen gesichert werden. Außerdem erlaubt die genetische Analyse in manchen Fällen eine Aussage hinsichtlich des Schweregrads der Erkrankung, da Patienten mit zwei Null-Allelen z. B. infolge eines Stopkodons, einer Deletion oder einer Insertion mit hoher Wahrscheinlichkeit an der schweren Form der Erkrankung leiden.

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

Methode: Nach Isolierung der DNA des Patienten aus den kernhaltigen Zellen des peripheren Blutes werden die zwanzig Exons des ACADVL-Gens auf Chromosom 17p13.1 mittels der Polymerase-Kettenreaktion 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 (mit Ausnahme von Exon 2) bestimmt, um auch größere Deletionen und Duplikationen im Bereich des Genlokus zu detektieren.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen