



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Mittelketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz

Die in den Mitochondrien ablaufende β -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.

Häufigste angeborene Störung der β -Oxidations-Spirale ist die Mittelketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz, die mit einer geschätzten Frequenz von 1:6400 bis 1:46000 bei Kaukasiern vor allem in Nordwestmitteleuropa (insbesondere in Großbritannien, Belgien, Holland, Dänemark und Deutschland) und in einem östlichen Verbreitungsgebiet, das sich von Russland über Polen bis Bulgarien erstreckt, auftritt und autosomal rezessiv vererbt wird. Etwa 1-2 % der Bevölkerung sind heterozygote Überträger dieser Erkrankung. Neugeborene und Kinder mit MCAD-Defizienz erscheinen gesund, können bis in die zweite Lebensdekade auch asymptomatisch bleiben, werden aber meist innerhalb der ersten zwei Lebensjahre plötzlich nach einer Fastenperiode z. B. infolge einer Virusinfektion der oberen Luftwege oder des Magen-Darm-Traktes krank. Sie leiden typischerweise an wiederholtem Erbrechen, einer hypoketotischen Hypoglykämie und sind lethargisch bis komatös. Die klinische Präsentation kann jedoch erheblich variieren, auch innerhalb einer Familie. Laborchemisch ist während der Hypoglykämie eine massive Erhöhung von C6- bis C12-Dicarboxylsäuren im Serum und Urin nachweisbar. Darüber hinaus finden sich eine milde Azidose, moderat erhöhte Transaminasen- und Ammoniak-Werte sowie niedrige Plasma- und Gewebs-Carnitin-Spiegel. In Einzelfällen versterben die Patienten ohne typische Symptomatik, wodurch ein "sudden infant death"-Syndrom imitiert werden kann. Eine frühzeitige Diagnose ist essentiell, da durch das Vermeiden längeren Fastens und die regelmäßige Kalorienzufuhr rezidivierende Attacken mit möglicher Todesfolge verhindert werden können. Sie kann beispielsweise durch den massenspektrometrischen Nachweis der Intermediate des Fettsäure-Stoffwechsels und spezifischer Metabolite (Plasma-Acylcarnitin-Profil) erfolgen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, die zugrundeliegende(n) Mutation(en) zu identifizieren.

Rund 80 % der Patienten sind homozygot für eine einzige Mutation, einen c.985A>G-Austausch in Exon 11 des ACADM Gens, der an Aminosäure-Position 329 zu einer Substitution eines Lysins durch eine Glutaminsäure führt. Weitere etwa 17 % sind heterozygote Träger dieser Nukleotidsubstitution und besitzen auf dem zweiten Allel eine andere, extrem seltene Mutation, die ebenfalls mit einem Funktionsverlust oder einer erheblichen Funktionseinschränkung des Enzyms einhergeht. Durch die Kombination beider Methoden lassen sich zuverlässig alle heterozygoten, zusammengesetzt heterozygoten und homozygoten Patienten mit MCAD-Defizienz identifizieren.

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 11 des ACADM-Gens mittels der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert. Lässt sich die c.985A>G-/p.Lys329Glu-Substitution nicht oder nur in heterozygoter Form nachweisen, werden anschließend auch die restlichen elf Exons analysiert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen