



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Neutrallipid-Speicherkrankheit mit Myopathie infolge von Mutationen im PNPLA2-Gen

Die Neutrallipid-Speicherkrankheit mit Myopathie, aber ohne Ichthyose (NLSDM) ist durch zytoplasmatische Lipidvakuolen in vielen Zellen und Organen wie den Leukozyten (Jordans-Anomalie), dem Knochenmark, der Leber, der Haut sowie der Skelett- und Herzmuskulatur charakterisiert. Betroffenen Patienten fallen durch eine langsam progrediente Muskelschwäche bis hin zur Muskelatrophie auf, die sich zumeist ab dem Ende des zweiten und Beginn des dritten Lebensjahrzehnt manifestiert und initial meist asymmetrisch ausgeprägt ist. In der Kindheit kann die motorische Entwicklung verzögert sein. Der Schultergürtel ist früher und stärker betroffen als die Becken-, Arm- und Beinmuskulatur. Häufig wird jedoch eine Mitbeteiligung der Finger-Extensoren und Fuß-Flexoren beobachtet. Die Muskel-Creatinkinase (CK-MM) ist um mehr als das Fünffache erhöht. Eine Hepatomegalie bis hin zur Fettleber, ein Diabetes, eine Hypertriglyzeridämie und eine sich um das 40. Lebensjahr entwickelnde Kardiomyopathie werden häufiger beobachtet. Letztere kann auch isoliert auftreten, ist potentiell tödlich und Anlass für eine Herztransplantation. Da die Triglyzerid-Speicherung über Jahre bis Jahrzehnte unbemerkt verläuft, kann eine isolierte CK-Erhöhung erstes Symptom der Erkrankung sein (Schweiger et al. 2009. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 297: E289-E-296; Reilich et al. 2011. J. Neurol. 258: 1987-1997). Ursache ist der funktionelle Defekt einer intrazellulären Lipase, die Triglyzeride vor allem in Diglyzeride sowie freie Fettsäuren spaltet. Sie trägt heute den Namen "patatin-like phospholipase domain-containing protein 2" (PNPLA2), ist aber auch unter dem Namen "adipose triglyceride lipase" (ATGL) oder Desnutrin bekannt (Fischer et al. 2007. Nat. Genet. 39: 28-30). Ähnlich wie die Lipoprotein-Lipase Apolipoprotein C-II als Coaktivator benötigt, wird PNPLA2/ATGL durch Bindung des Proteins "comparative gene identification"-58 (CGI-58) aktiviert. Dieses ist bei Patienten mit einer Neutrallipid-Speicherkrankheit ohne Myopathie, aber mit Ichthyose (Chanarin-Dorfman-Syndrom; NLSDI) mutiert (Untersuchung separat anforderbar). Dementsprechend sind beide Erkrankungen unterschiedliche phänotypische Ausprägungen einer ATGL-/CGI-58-Defizienz, wobei die beim ATGL-Mangel fehlende Hautbeteiligung durch die geringere Akkumulation von Triglyzeriden in der Epidermis erklärt wird, die nicht zu einer Störung der Barrierefunktion der Haut und damit nicht zu einer Hyperkeratose führt. Umgekehrt wird bei einem Mangel an dem Coaktivator-Protein CGI-58 keine Kardiomyopathie beobachtet. In der Literatur sind bislang weniger als 20 Patienten beschrieben worden, die an einer Neutrallipid-Speicherkrankheit mit Myopathie litten. Sie waren zumeist homozygote Träger einer Leseraster- oder Stopkodon-Mutation des PNPLA2-Gens. Spleißstellen- und Aminosäureaustausch-Mutationen wurden dagegen bislang eher selten beobachtet. Zumeist ist die carboxylterminale, hydrophobe Domäne des Proteins betroffen, die für die Bindung des Proteins an Lipidtröpfchen verantwortlich ist, die Triglyzeride und Sterolester speichern. Seltener sind dagegen Mutationen, die die Patatin-ähnliche, katalytische Phospholipase-Domäne betreffen.

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

Methode: Die DNA des Patienten wird aus den kernhaltigen Zellen einer EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend werden die zehn Exons des auf Chromosom 11p15.5 gelegenen PNPLA2-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen