



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

### **Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Defizienz infolge von Mutationen im G6PD-Gen**

Das ubiquitär vorkommende Enzym Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) katalysiert die Oxidation von Glukose zu 6-Phospho-Gluconolacton und die gleichzeitige Reduktion von NADP zu NADPH im Pentosephosphatweg. Der X-chromosomal rezessiv bis kodominant vererbte G6PD-Mangel führt zu einer verminderten Bildung von NADPH. Deshalb fehlen Wasserstoff-Ionen für die intraerythrozytäre Reduktion von oxidiertem Glutathiondisulfid (GSSG) zu reduziertem Glutathion-SH (GSH). Infolgedessen steht kein reduziertes Glutathion-SH für die Oxidationsreaktion zur Verfügung, durch die oxidierende Agentien wie z. B. freie Radikale, Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) und organische Peroxidasen neutralisiert werden.

Gleichzeitig schützt Glutathion-SH normalerweise die SH-Gruppen anderer Proteine (z. B. die des Hämoglobins) vor Oxidation. Im Falle einer G6PD-Defizienz führt der Mangel an Glutathion-SH deshalb auch zu einer verstärkten Oxidierung des Hämoglobins. Folgen sind ein beschleunigter Abbau älterer Erythrozyten, der zu einer chronischen, nicht-sphärozytären hämolytischen Anämie führen kann, sowie die Bildung von Methämoglobin und Sulfmethämoglobin. In den Erythrozyten lassen sich nach Inkubation mit Acetylphenylhydrazin und Supravitalfärbung mit Brilliantkresylblau vermehrt Heinz'sche Innenkörper darstellen, die oxidiertem, denaturiertem Hämoglobin entsprechen.

Unter normalen Umständen reicht die antioxidative Kapazität der Erythrozyten jedoch zumeist aus. Eine akute hämolytische Episode wird deshalb meist erst durch einen „Oxidantienstress“ ausgelöst. Als Trigger fungieren in der Regel Medikamente (z. B. Anti-Malariamittel, Butazolidin, Phenacetin, Rasburicase, Sulfonamide), der Genuss der Sau- oder Vicia faba-Bohne (deshalb auch als „Favismus“ bezeichnet) sowie Infektionen und andere akute Erkrankungen. Die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Defizienz kann aber auch zu einer schweren neonatalen Hyperbilirubinämie und einem Kernikterus führen und ist deshalb eine wichtige Differentialdiagnose des Crigler-Najjar-Syndroms (Untersuchung separat anforderbar). So waren in Nordamerika über 20 % der Kernikterus-Fälle G6PD-defizient. Betroffen sind insbesondere Neugeborene, die gleichzeitig hetero- oder homozygote Träger der TATA-Box-Mutation im Promotor des UGT1A1-Gens sind, die zu einem Morbus Meulengracht/Gilbert-Syndrom prädisponiert (Untersuchung ebenfalls separat anforderbar).

Die G6PD-Defizienz tritt weltweit auf. Schätzungsweise 400 Millionen Menschen sollen betroffen sein. Die meisten Patienten stammen aus Afrika, dem Mittleren Osten oder Südostasien. Die Erkrankung ist vor allem unter Schwarzen und Bewohnern derjenigen Mittelmeerländer verbreitet, in denen die Malaria endemisch auftritt, da die G6PD-Defizienz zu einem deutlich verminderten Risiko führt, an einer Malaria zu erkranken. Die klinische Verdachtsdiagnose wird durch die enzymatische Bestimmung der G6PD-Aktivität im Hämolyt und den Nachweis der kausalen Mutationen in dem auf Chromosom Xq28 gelegenen und aus 13 Exons bestehenden G6PD-Gen bestätigt.

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

**Methode:** Die Stufendiagnostik orientiert sich an der Herkunft des Patienten und an dem Schweregrad des Enzymdefekts. Findet sich keine der für diese Population häufigen oder der Klasse des Enzymdefekts entsprechenden Mutationen, so werden in einem zweiten Schritt auch die restlichen Protein-kodierenden Exons und 195 Nukleotide der Promotor-Region des G6PD-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert.

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