

## *Kurzinformation*

### *zur humangenetischen Untersuchung*

## **Hereditäre Fruktose-Intoleranz (MIM ID #229600) infolge von Mutationen im ALDOB-Gen (MIM ID #612724)**

Die hereditäre Fruktose-Intoleranz (HFI) ist weltweit verbreitet. Die meisten Betroffenen sind jedoch in Europa und Nordamerika identifiziert worden. Die Inzidenz-Rate soll zwischen 1:20.000 und 1:100.000 Geburten liegen. Die Erkrankung manifestiert sich gemeinhin bei nicht gestillten Neugeborenen, die mit Säuglingsnahrung gefüttert werden, die Saccharose (Disaccharid aus Glukose und Fruktose) enthält, oder bei Kleinkindern, die zum ersten Mal Früchte, Fruchtsäfte, Gemüse, Nüsse oder Honig zu sich nehmen. Hypoglykämien mit Blässe, Schwitzen, Zittern und Schwindel bis hin zum hypoglykämischen Schock sowie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöen und Bauchschmerzen sind die Hauptsymptome einer akuten Exposition. Dies führt bei älteren Betroffenen zu einer Vermeidungsstrategie von süß-schmeckenden Lebensmitteln und Getränken, die manchmal als „Nahrungsmittelallergie“ fehlinterpretiert wird. Kariöse Defekte der Zähne treten dementsprechend deutlich seltener auf. Je jünger das Kind und je höher die Fruktose-Zufuhr ist, desto schwerer ist der klinische Verlauf, der (wenn die Erkrankung nicht erkannt wird) zu einem Leber- und/oder Nierenversagen führen und tödlich enden kann.

Die vorläufige Diagnose einer HFI kann durch das Sistieren der Symptome nach Weglassen Fruktose- bzw. Sorbitol-haltiger Nahrungsmittel gestellt werden. Diagnostische Methoden sind der Fruktose-Toleranz-Test sowie die Messung der Aldolase B-Enzymaktivität in einer Leberbiopsie. Beide Methoden sind invasiv und vor allem bei Neugeborenen nicht ohne Risiko. Deshalb ist die genetische Untersuchung potentiell betroffener Kinder die Methode der Wahl.

Die hereditäre Fruktose-Intoleranz wird autosomal rezessiv vererbt und ist durch Mutationen im Aldolase B (ALDOB)-Gen auf Chromosom 9q31.1 verursacht. Die von diesem Gen kodierte Fruktose-1-Phosphat-Aldolase oder Aldolase B katalysiert normalerweise in der Leber, der Niere und der Mukosa des Dünndarms die Spaltung von Fruktose-1-Phosphat in Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd. Folge eines Enzymmangels ist die Akkumulation von Fruktose-1-Phosphat. Unter Fruktosebelastung werden gleichzeitig die Glykogenolyse und die Glukoneogenese gehemmt. Dies kann zu einer Hypoglykämie führen, die sich durch die iv-Gabe von Glukose oder Galaktose korrigieren läßt.

Die Behandlung betroffener Patienten besteht im fast völligen Vermeiden von Saccharose und Fruktose, d. h. einer Aufnahme von weniger als 40 mg Fruktose/kg Körpergewicht pro Tag (normaler durchschnittlicher Konsum in Europa und den USA: 1-2 g/kg Körpergewicht pro Tag). Allerdings ist dies in der Praxis nicht immer umzusetzen, so daß manche Patienten an einem chronischen Fruktose-Intoxikations-Syndrom leiden, das durch Wachstumsretardierung, Hepatomegalie, chronische Lebererkrankung und rachitische Knochenveränderungen charakterisiert ist.

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

**Methode:** In einer Stufendiagnostik werden zunächst die Exons 5 (A149/150P und A174/175D) und 9 (N334/335K und A337/338V) des ALDOB-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und sequenziert. Findet sich keine oder nur eine Mutation, so werden in einem zweiten Schritt die Protein-kodierenden Exons 2-4 und 6-8 und in einem dritten Schritt auch das nichttranslatierte Exon 1 und 150 Nukleotide der Promotor-Region analysiert.

**Zeitdauer:** ca. zwei Wochen

---