



Molekulargenetische Diagnostik

Aldolase B : Hereditäre Fructose-Intoleranz

Kausales Gen :

Aldolase B

Indikationen :

Verdacht auf Fructoseintoleranz oder Nahrungsmittel-Unverträglichkeit
Blähungen, Durchfall, Darmkrämpfe nach Verzehr von fructosehaltigen Nahrungsmitteln
CAVE : Industriell hergestellte Nahrungsmittel enthalten oft nicht deklarierte Fructose !

Anforderung : DNA-Diagnostik Aldolase B -Gen Ausnahmeziffer 32010
bestehend aus
Aldolase B Mutationen A150P, A175D und N335K

Untersuchungsmaterial : 2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

Dauer der Untersuchung : 1 - 3 Arbeitstage.

Das Ziel der Untersuchung auf genetisch bedingte (hereditäre) Fructose-Intoleranz ist die schnelle und klare Indikationsstellung für eine Fructose-freie oder auch Fructose-arme Diät, da eine solche Diät die Beschwerden effizient behebt.

Fructose (Fruchtzucker, Fruktose, auch Lävulose, lat. fructus - Frucht) gehört als Monosaccharid (Einfachzucker) zu den Kohlenhydraten. Fructose kommt in den meisten Früchten und Gemüsen natürlich vor und ist einer der zwei Bestandteile des Disaccharids Saccharose, das auch Haushaltszucker oder schlicht "Zucker" genannt wird. Reine Fructose wird Diabetikern häufig als Ersatz für Haushaltszucker empfohlen und ist in jeder Drogerie und in den meisten Supermärkten erhältlich. Es gibt zwei Grund-Formen von Fructose-Unverträglichkeiten: Die **Fructose-Malabsorption**, oft irrtümlich Fructoseintoleranz genannt, und die **hereditäre Fructoseintoleranz (HFI)**.

Die Fructose-Malabsorption : Die Fructose-Malabsorption beruht vermutlich auf einem defekten Transportsystem für Fructose im Dünndarm. Die Kapazität des GLUT-5 Transporters, der dafür sorgt, dass die über die Nahrung aufgenommene Fructose resorbiert wird, ist erworbenenerweise oder auch angeborenerweise vermindert. Dies führt zu zwei Hauptbeschwerden: Erstens sammelt sich durch Osmose Wasser im Dünndarm und es entstehen Durchfälle, da die Flüssigkeit vom Dickdarm nicht mehr resorbiert werden kann. Zweitens wird die Fructose im Dickdarm bakteriell abgebaut, es entstehen kurzkettige Fettsäuren und Gase, die verschiedene Beschwerden wie Flatulenz, Blähbauch und Kopfschmerzen hervorrufen. Oft wird eine Fructose-Malabsorption genau wie andere Kohlenhydrat-Malabsorptionen (z.B. Lactose-Malabsorption) als Reizdarm-Syndrom (RDS) fehlinterpretiert. Die Diagnose einer Fructose-Malabsorption erfolgt einfach und schmerzlos durch den H₂-Atemtest. (Achtung! Bei Verdacht auf HFI ist der H₂-Atemtest mit hohen Risiken verbunden, siehe unten). Therapiert werden kann die Fructose-Malabsorption momentan nicht, Betroffene müssen eine fructosearme, in schweren Fällen auch fructosefreie Diät halten.

Die hereditäre Fructoseintoleranz (HFI) ist eine sehr seltene, angeborene Störung des Fructosestoffwechsels, die zu schweren Leber- und Nierenschädigungen und zu Hypoglykämien führt. Patienten mit HFI werden nach Aufnahme von Fructose klinisch auffällig, meist schon im ersten Lebensjahr bei der ersten Aufnahme von Beikost. Viele Betroffene haben eine natürliche Aversion gegen Süßes, Obst und Gemüse, was sie vor der Aufnahme von Fructose schützt. Im Gegensatz zur Fructose-Malabsorption genügt bei der hereditären Fructoseintoleranz nicht eine fructosearme Diät, es muss streng fructosefrei gegessen werden. Bei einem Verdacht auf HFI muss vor der Belastung eines H₂-Atemtests gewarnt werden, da bei HFI-Patienten während des Fructose-Belastungstests schwere



hypoglykämische Reaktionen auftreten können. Diagnostiziert wird eine hereditäre Fructoseintoleranz u.a. durch eine molekulargenetische Untersuchung auf die 3 häufigsten Mutationen des Aldolase B-Gens (A150P, A175D und N335K).

Pathophysiologie : Es handelt sich um eine Abbaustörung der Fructose auf der Stufe des Metaboliten Fructose-1-Phosphat, der die Leber schädigt und Hypoglykämie auslöst. Ursache ist ein autosomal-rezessiv erblicher Aktivitätsverlust des Enzyms Aldolase B (Prävalenz auf 1 : 20.000 geschätzt).

Leitsymptome treten erst nach Aufnahme Fructose (Fruchtzucker)- oder Saccharose (Haushaltszucker)-haltiger Nahrungsmittel, beim Säugling erstmals bei Übergang auf Beikost (Säfte, Früchte, Gemüse, Honig) während des Abstillens oder auf eine saccharosehaltige Folgenahrung. Je jünger das Kind und je größer die Fructosemenge ist, desto schwerer ist die Symptomatik. Erste Zeichen sind gastrointestinale Beschwerden und Hypoglykämien mit Übelkeit, Erbrechen, Blässe, Schwitzen, Zittern, Lethargie und z.T. Krampfanfällen. Bei fortgesetzter Fructosezufuhr kommt es beim Säugling zu Gedeihstörung, progredienter Leberfunktionsstörung (Hepatosplenomegalie, Ikterus, schwere Gerinnungsstörung, Ödeme und Aszites) und immer auch zum renal-tubulären Schaden. Nach Elimination der Fructose aus der Nahrung tritt eine schnelle Verbesserung der klinischen Symptomatik und der Laborparameter ein.

Diagnostik

1. Elimination jeglicher Fructose und Saccharose aus der Nahrung: Rückgang sämtlicher Parameter der Hepatopathie innerhalb von wenigen Tagen erhärtet die Verdachtsdiagnose.

2. Molekulargenetische Analyse : Identifizierung von pathogenen Mutationen im Aldolase B-Gen gilt als beweisend für HFI.

3. Kontrollierter intravenöser Fructosetoleranztest (200 mg/kg KG Fructose i.v.), sobald Leberfunktion normalisiert. Charakteristisches Absinken von P-Glukose und S-Phosphat sowie Ansteigen von S-Urat und S-Magnesium gilt als beweisend für HFI. **Cave: Dieser Test kann zu bedrohlichen Stoffwechselkrisen führen und darf nur unter Sicherheitsmaßnahmen (normale Leberfunktion, sicherer venöser Zugang, ständige Präsenz eines Arztes) durchgeführt werden.**

Therapie : Im Säuglingsalter sofortige Elimination sämtlicher Fructose aus der Nahrung. Das betrifft alle Nahrungsmittel, welche natürlicherweise Fructose, Saccharose oder Sorbit enthalten oder denen diese Substanzen zugesetzt wurden. Cave: Medikamente in Form von Säften ! Wegen des Verzichts auf Obst sollte Ascorbinsäure substituiert werden. Mit zunehmendem Alter erhöht sich die Toleranz gegenüber Fructose leicht, so daß Kinder täglich bis zu 0,5 - 1 g und Erwachsene bis zu 2,5 g Fructose klinisch tolerieren können.

Literatur

Van den Berghe G. Disorders of fructose metabolism. In: Fernandes J, Saudubray JM, van den Berghe (eds.) Inborn Metabolic Diseases. Springer-Verlag Berlin (1995) 95 - 99

Gitzelmann, R, Steinmann B, van den Berghe G. Disorders of fructose metabolism. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D(eds.) The metabolic and molecular bases of inherited disease. 7th. ed. McGraw-Hill, N:Y.1995, pp905-934.

Methode : DNA-Extraktion, Nachweis von Aldolase B Mutationen mit Lightcycler- PCR

Untersuchungsmaterial : 2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

Dauer der Untersuchung: 1-3 Tage