

## Aktuelle Labordiagnostik

Juni 2004

### Hereditäre Fruktose-Intoleranz (HFI), Aldolase B-Mangel

#### Klinische Relevanz

Die hereditäre Fruktose-Intoleranz (HFI) ist ein sehr schwerwiegender Defekt, da er bei hoher Fruktose-Zufuhr zum Tod des Patienten infolge einer Hypoglykämie führen kann. Verursacht wird die HFI durch eine katalytische Defizienz der Fruktose-1-Phosphat Aldolase (Aldolase B), die zur toxischen Akkumulation von Fruktose-1-Phosphat vor allem in der Leber, der Niere und dem Dünndarm führt. Das akkumulierte Fruktose-1-Phosphat inhibiert die Glykolyse und die Glukoneogenese. Klinische Symptome sind vor allem starke abdominelle Schmerzen, wiederholte Übelkeit und Erbrechen, sowie eine schwere Hypoglykämie, gefolgt von einer Malabsorption von Fruktose oder anderen Zuckern (z.B. Saccharose oder Sorbit), die über den Fruktose-1-Phosphat-Weg metabolisiert werden. Auffällig sind eine starke Abneigung gegen Obst und Süßigkeiten, sowie kariesfreie Zähne. Differentialdiagnostisch müssen ein Fruktose-1,6-Diphosphatase-Mangel, der mit einer Laktatazidose einhergeht, oder auch benigne Fruktosurien ausgeschlossen werden. Bleibt eine Fruktose-Malabsorption über einen längeren Zeitraum unbehandelt, kommt es schon im frühen Kindesalter zu schweren Leber- und/oder Nierenschäden, die zum Tode führen können.

#### Diagnostik

Der erhöhte Fruktose-Gehalt im Blut ist allein nicht ausreichend zur Diagnosestellung. Wegweisend für die Diagnose der hereditären Fruktose-Intoleranz ist der Nachweis des Aldolase-B-Mangels in einer Leber- oder auch Dünndarmschleimhautbiopsie sowie der 'Fruktose-Intoleranz-Test'. Letzterer misst, unter strenger klinischer Aufsicht, die akuten Glukose- Fruktose- und Phosphat-Spiegel nach intravenöser Fruktosegabe. Beide Verfahren beinhalten einige Risiken, insbesondere bei der Untersuchung Neugeborener. Eine Früherkennung der hereditären Fruktose-Intoleranz ist aber besonders wichtig, um durch rechtzeitiges Einleiten einer Therapie (strenge Fruktose- und Saccharosearme Diät) irreversible Organschäden zu vermeiden.

Seit Einführung der molekulargenetischen Analyse des Aldolase-B-Gens, der homozygote und heterozygote Anlageträger sicher erkennt, ist eine nicht-invasive Früherkennung der hereditären Fruktose-Intoleranz vor allen anderen diagnostischen Verfahren möglich.

#### Genetik

Die hereditäre Fruktose-Intoleranz (HFI) kommt mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 20 000 Personen in Nordeuropa vor und wird autosomal rezessiv vererbt. Für die HFI verantwortlich ist das auf dem langen Arm von Chromosom 9 lokalisierte Aldolase B Gen, für das bisher mehr als 21 verschiedene Mutationen identifiziert wurden. Durch den DNA-Test werden die Mutationen A149P, A174D, Y203X und N334K nachgewiesen und etwa 87% der nordeuropäischen HFI-Genträger sicher erkannt.

#### Indikationen

Hypoglykämie, wiederholte Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, erhöhter Fruktose-Gehalt im Blut, Transaminasenerhöhung, Quick-Erniedrigung, proximal-tubuläres Syndrom, unklare Leber und/oder Nierenfunktionsstörungen, familiäre Häufung von HFI-Krankheitsbildern

#### Material

2 - 5 ml EDTA-Blut (Aldolase B Gen-Mutationsanalyse)  
Wangenschleimhautabstrich (bei Neugeborenen)

Bei entsprechender Indikation werden die Kosten dieser Untersuchungen von den Krankenkassen übernommen (Überweisungsschein Muster 06-1) und belasten **nicht** das Budget des einsendenden Arztes.