

1. Bedeutung

Bei der hereditären Fruktoseintoleranz (HFI) handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Krankheit, bedingt durch Mutationen im ALDOB Gen (OMIM 612724). Mit einer geschätzten Inzidenz von 1 in 20'000 in der kaukasischen Bevölkerung gehört die HFI zu den seltenen Krankheiten [1]. Das ALDOB Gen liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 9 (9q31.1) und kodiert für das Enzym Aldolase B (Fruktose-1,6 Bisphosphat-Aldolase), welches Fruktose-1-Phosphat spaltet [2]. Die häufigsten pathogenen Varianten sind p.Ala150Pro (A149P), p.Ala175Asp (A174D), p.Asn335Lys (N334K) und p.Asn120Lysfs (Delta4-E4), sie erklären über 84 % aller HFI [3, 4, 5]. Durch Mutationen im ALDOB Gen wird die Enzymaktivität der Aldolase B herabgesetzt und es kommt zur toxischen Akkumulation von Fruktose-1-Phosphat in der Leber, den Nieren und im Dünndarm. Dies inhibiert die Glykolyse und die Glukoneogenese. Bei hoher Fruktosezufuhr kann die daraus resultierende Hypoglykämie bis zum Tod des Patienten führen. Klinische Symptome der HFI sind starke abdominale Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, schwere Hypoglykämie nach der Einnahme von Fruktose oder anderen Zuckern wie Saccharose oder Sorbit und Gedeihstörungen bei Säuglingen. Unerkannt führt die HFI schon im Kindesalter zu schweren Leber- und Nierenschäden. Auffällig sind eine starke Abneigung gegenüber Obst und Süßigkeiten sowie kariesfreie Zähne. HFI ist zu unterscheiden von der häufigeren und weniger gravierenden Fruktose-Malabsorption, bei der die Fruktose auf Grund mangelnder Resorption im Dünndarm bis in den Dickdarm gelangt und dort von Bakterien unter Bildung von Kohlenstoffdioxid, Wasserstoff und anderen Stoffwechselprodukten abgebaut wird.

2. Nachweismethode

Durch DNA-Sequenzierung der Exone 4, 5 und 9 des ALDOB Gens werden die häufigsten HFI verursachenden Mutationen nachgewiesen.

- Exon 4: 11 Mutationen inkl. p.Asn120Lysfs (Delta4-E4)
- Exon 5: 35 Mutationen inkl. p.Ala150Pro (A149P), p.Ala175Asp (A174D)
- Exon 9: 15 Mutationen inkl. p.Asn335Lys (N334K)

3. Indikation

- Klinischer Verdacht auf hereditäre Fruktoseintoleranz
- Unklare gastrointestinale Beschwerden nach Aufnahme von fruktosehaltigen Nahrungsmitteln
- Rezidivierende Hypoglykämien
- Familiäre Vorbelastung

4. Untersuchungsmaterial

- 1 ml EDTA Blut oder Abstrich von Wangenschleimhaut

Literatur:

- [1] Cross, N. C. P., de Franchis, R., Sebastio, G., Dazzo, C., Tolan, D. R., Gregori, C., Odievre, M., Vidailhet, M., Romano, V., Mascali, G., Romano, C., Musumeci, S., Steinmann, B., Gitzelmann, R., Cox, T. M. Molecular analysis of aldolase B genes in hereditary fructose intolerance. *Lancet* 1990;335: 306-309
- [2] Baker P II, Ayres L, Gaughan S, et al. Hereditary Fructose Intolerance. 2015 Dec 17. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333439/>
- [3] Coffee EM, Yerkes L, Ewen EP, Zee T, Tolan DR. Increased prevalence of mutant null alleles that cause hereditary fructose intolerance in the American population. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33:33–42
- [4] Sánchez-Gutiérrez JC, Benlloch T, Leal MA, Samper B, García-Ripoll I, Felú JE. Molecular analysis of the aldolase B gene in patients with hereditary fructose intolerance from Spain. *J Med Genet.* 2002;39:e56
- [5] Santer R, Rischewski J, von Weihe M, Niederhaus M, Schneppenheim S, Baerlocher K, Kohlschütter A, Muntau A, Posselt HG, Steinmann B, Schneppenheim R. The spectrum of aldolase B (ALDOB) mutations and the prevalence of hereditary fructose intolerance in Central Europe. *Hum Mutat.* 2005;25:594