

SHG HFI ° Ligusterweg 24, 91056 Erlangen

31.10.2024

Medizinische Hinweise und Empfehlungen zur hereditären Fructoseintoleranz

Zusammenfassung, erstellt durch:

Dr. med. Sandra Lößner

Oberärztin am St. Marienstift Magdeburg
Klinik für Gastroenterologie | Leitung

Empfehlungen für den Hausarzt bzw. Gastroenterologen:

- jährliches sonographisches und laborchemisches Monitoring (inklusive Transaminasen, FIB 4 Score, Kreatinin, Harnstoff, Urinstatus, Vitamin C, Vitamin D, Vitamin B12, Folsäure, Zink, Selen)
- den FIB 4 Score / Index berechnen, siehe: <https://www.labor-suhl.de/laborrechner/labor-rechner/fib-4-index-fib-4/>
- bei Vegetarier/ Veganer zusätzlich kleines Blutbild
- bei bestehendem Leberschaden/ Fettleber auch Blutfette (für Kinder nicht unbedingt erforderlich)

Empfehlungen für alle HFI - Betroffenen:

- tgl. Supplementation mit Vitamin C (z.B. von der Firma formmed: C- form 500 retard)
- tgl. Zufuhr von Magnesium 300-350 mg (lt. dge), empfohlen wird Magnesiumcitrat oder - taurat, (z.B. der Firma Sunday natural)
- ggf. noch Omega 3 (als Kapsel oder Öl) einnehmen, empfohlen werden 2- 4 g pro Tag. Wichtig ist hier ein akkreditiertes Labor wegen der Schwermetallbelastung (z.B. von Norsan, Orthomol, formmed, Sunday Natural) oder Leinöl z.B. im Salat, Quark, Müsli, ... verwenden.

Eine weitere Mikronährstoffsupplementation ist nur bei Nachweis eines entsprechenden Mangels erforderlich (abhängig von der Blutspiegelbestimmung/ Analyse) oder allenfalls passager (vorübergehend) über einen limitierten Zeitraum (keine Dauermedikation ohne vorherige Spiegel Bestimmung).

Empfohlene Produkte für die Vitamin- und Mikronährstoffsupplementation der Firma:

- formmed <https://www.formmed.de/>
- Sunday Natural <https://www.sunday.de/>
- Norsan (Omega 3) <https://www.norsan.de/>

Empfehlungen ergänzend zu dem Vortrag über die Ernährung von Martin Sacherl (im Anhang):

- Tägliche Zufuhr von Probiotika (z.B. über Sauermilchprodukte, Joghurt, Buttermilch, Quark, Ayran, Skyr, ...)
- Tägliche ausreichende Ballaststoffzufuhr (ca. 30 g pro Tag), kann erreicht werden z. B. über eine zusätzliche Einnahme von 1- 2 EL Leinsamen pro Tag u/o. Flohsamenschalen (Achtung: Flohsamenschalen bitte nicht zeitlich zusammen mit Medikamenten, Mineralien (zum Beispiel Kalzium oder Magnesium) oder Vitaminen einnehmen, da die Resorption verzögert werden kann, 30 min Abstand einhalten)
- Regelmäßig Kräuter, insbesondere Brunnenkresse (gute Heilwirkung, gilt als eins der gesündesten Gemüse!), Petersilie, Bärlauch (jeweils hoher Vit. C - Gehalt) verwenden

Die **Ultraschallmethode zur nicht-invasiven Messung des Fettgehaltes in der Leber** die Frau **Dr. Löbner** durchgeführt hat nennt sich ATI- Attenuation Imaging. Die Stärke der ATI liegt besonders in der Differenzierung von leichtgradigen, mittel- und schwergradigen Leberverfettungen. Aber auch zur Diagnose einer leichtgradigen Leberverfettung ist sie durchaus geeignet, insbesondere in Zusammenschau mit der B-Bild-Sonografie (klassisches Sono „Schwarz-Weiss-Bild“)

Nachfolgend ein paar Erläuterungen (in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Th. Wex) zur Aktivitätsbestimmung der Aldolase B (Enzymdefekt der zur HFI führt):

Diese wird in Leberbiopsien zur Diagnose einer HFI nur bei den Patienten empfohlen, bei denen keine biallelischen (beide Allele betreffend) Mutationen gefunden wurden, wenn man jedoch klinisch einen sehr starken Verdacht für eine HFI hat.

Für die erste Option der Diagnose HFI ist in den Leitlinien generell die molekulargenetische Testung des ALDOB-Gens. Diese kodiert für die Leber-/Nieren-spezifische ALDOB. Andere Zelltypen haben andere Aldolasen (z.B. Aldolase A, C), die z.T. eine deutlich höhere Aktivität aufweisen.

Die, wenn vorhandenen, ALDOB-Mutationen sind natürlich in allen Körperzellen nachweisbar; daher kann man die molekulargenetische Analyse auch aus EDTA-Blut machen. Allerdings wird das Enzym nur in der Leber und Niere gebildet, sodass der Enzym-bzw. Aktivitätsmangel nur in diesen Organen relevant und nachweisbar ist. Eine Messung der ALDOB-Aktivität in einfach zu gewinnenden Proben wie Plasma, Serum oder Leukozyten ist daher nicht möglich.

Obgleich die biochemische Aktivitätsbestimmung in Leberbiopsien als „letzte“ diagnostische Option in den meisten Übersichtsarbeiten und Reviews genannt wird, haben wir keine Labore gefunden, die diesen Test anbieten. Neben der komplexen Entscheidung bzgl. einer Biopsientnahme beim Betroffenen ist es auch schwierig, alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte zu erstellen, denn eine Leberbiopsie erfolgt nur bei einer leberspezifischen Diagnose (z.B. Grading Zirrhose, Nachweis von Tumoren oder Autoimmunhepatitis).

Orientierung an der Art der Mutation

Die **3 Hauptmutationen** (A149P, A174D und N334 K) sind sogenannte Missence-Mutationen, das bedeutet, dass nur eine Aminosäure ausgetauscht wird. Es sind Punktmutationen, die durch den Austausch von nur einer Base zum Einbau einer anderen Aminosäure in das Protein führen. Missence-Mutationen bewirken somit eine Veränderung der Proteinstruktur und damit eine Funktionsstörung. Diese ist im Gegensatz zu denen der seltenen Mutationen nicht so hochgradig und führt demzufolge noch zu einer **gewissen Restaktivität des Enzyms Aldolase B**.

Diese Hauptmutationen sind für mehr als 80 % der HFI verantwortlich.

Besitzt man **2 Hauptmutationen** (z. B. 149 P + A 149 P = homozygote Mutation oder A149 P + A 174D = compound heterozygote Mutation) kann die Enzymaktivität sogar > 50 % sein, sodass diese Personen evtl. selten klinisch auffallen.

Die **seltenen Mutationen** (all die Mutationen, die nicht zu den 3 Hauptmutationen gehören) sind komplexe Mutationen (stop-, frameshift-, splice Mutationen sowie größere Deletionen), die meist zu einem Totalausfall des betroffenen Allels (Nullallel) führen.

Bei Patienten mit 2 seltene Mutationen (davon ist auszugehen, wenn man keine Hauptmutationen besitzt, ist extrem selten) dann ist die Aktivität der Aldolase B nahezu 0%.

Besitzt man **kombinierte Variante**, d.h. **1 Hauptmutation** (z.B. A149P) + **1 seltene Mutation** (eine weitere Mutation, die nur durch eine zusätzliche Gen-Sequenzierung detektiert werden kann) ist noch mit einer **Enzym-Restaktivität von 5-35 %** zu rechnen.

(In diesem Fall liegt dann auch eine compound heterozygote Mutation vor).

Diese Orientierung sind von Herrn Prof. Wex beschrieben bezogen auf die Art bzw. „Wertigkeit“ der Mutationen (lediglich Aminosäurenaustausch bei den Hauptmutationen versus größere Deletionen, stop-, frameshift, splice-Mutationen bei den seltenen Mutationen). Wir haben leider keine Publikationen gefunden, in denen der genaue Grad des Aktivitätsverlustes untersucht wurde.

Weitere Informationen finden Sie unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK333439/>

Diagnostik:

Wenn eine Abklärung aller Mutationen gewünscht ist, kann dies grundsätzlich durch den jeweiligen Hausarzt veranlasst werden. EDTA-Blut, unterschriebene Einverständniserklärung und ein Auftrag nach Muster 10 sind dafür erforderlich. Die Proben können per Post (ohne Kühlung) verschickt werden; es gibt keine präanalytischen Probleme beim Versand.

Die Kosten (EBM) betragen ca. 520 Euro, fallen aber nicht in das Laborbudget der Praxis.

Medizinisches Labor Prof. Schenk / Dr. Ansorge und Kollegen Ansorge in Magdeburg
<https://www.schenk-ansorge.de/>

Entscheidend ist, ob 1 oder 2 (ggf. unterschiedliche) Hauptmutationen vorliegen oder man zusätzlich auch eine seltene Mutation besitzt. Die Art der seltenen Mutation ist dann nicht so entscheidend.