



## Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase

**Material** Heparin-Blut, EDTA-Blut oder Citrat-Blut, 2,7 mL

**Referenzbereich** > 146 mU/10<sup>9</sup> Erythrozyten

**Methode** PHOT

**Qualitätskontrolle** UK NEQAS

**Anforderungsschein** Download und Analysenposition

**Auskünfte** Klinische Chemie und Toxikologie

**Indikationen** Hämolytische Krisen nach oxidativer Belastung, chronische hämolytische Anämie, Favismus (Verzehr von Favabohnen, Saubohnen im Mittelmeerraum).

**Pathophysiologie** Die Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PD); EC 1.1.1.49; Chromosom Xq28) kommt in zwei durch alternatives Spleißen entstandenen Isoformen (lange Form, M<sub>r</sub> 63,7 kDa; kurze Form, M<sub>r</sub> 59,1 kDa) in allen Geweben vor. Sie katalysiert im ersten Schritt des Pentosephosphatweges (Produktion des für die DNA und RNA essentiellen C5-Zuckers Ribose) die Oxidation von Glukose-6-phosphat zu Glukonat-6-phosphat und gleichzeitig die Reduktion von NADP<sup>+</sup> zu NADPH. G6PD ist für die Aufrechterhaltung einer adäquaten Konzentration von NADPH in der Zelle verantwortlich. NADPH, ein Kofaktor vieler biologischer Reaktionen dient auch dem Erhalt der reduzierten Form des Glutathions (siehe Glutathion), das an der Neutralisierung reaktiver und gefährdender Stoffwechselmetabolite beteiligt ist. Da den Erythrozyten andere Enzyme zur Gewinnung von NADPH fehlen, sind sie auf die G6PD zur Bereitstellung von NADPH angewiesen. Mangelzustände an G6PD beeinträchtigen den Energiestoffwechsel und führen zu einer verkürzten Überlebenszeit der Erythrozyten und zu hämolytischen Anämien (kongenitale, nicht sphärozytäre hämolytische Anämie). Der nicht seltene Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel ist der häufigste Enzymdefekt der Erythrozyten. Seine geographische Verteilung entspricht den Malaria-Gebieten. Die Hauptfunktion von NADPH in den Erythrozyten ist die Reduktion der Disulfidform des Glutathions zur Sulfhydrylform, die unter Beteiligung von NADPH durch die Glutathion-Reduktase erfolgt. Das reduzierte Glutathion mit einer freien SH-Gruppe dient als Sulfhydrylpuffer, der die Cysteinreste des Hämoglobin und anderer Erythrozytenproteine in reduziertem Zustand hält. Das reduzierte Glutathion ist für die Aufrechterhaltung der normalen Erythrozytenstruktur und des zweiwertigen Zustandes des Eisen im Hämoglobin notwendig. Zellen mit vermindertem Gehalt an reduziertem Glutathion hämolysieren schneller.

Der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel wird geschlechtsverbunden vererbt. Entsprechend den Enzymaktivitäten wurden die Varianten der G6PD in fünf Klassen eingeteilt:

- ▶ Klasse 1-Enzymdefizienz mit nicht sphärozytärer hämolytischer Anämie
- ▶ Klasse 2 mit schwerer Enzymdefizienz (< 10 %)
- ▶ Klasse 3 mit mäßiger bis milder Enzymdefizienz (10 - 60 %)
- ▶ Klasse 4 mit geringem oder nicht nachweisbarem Enzymmangel (> 60 %)
- ▶ Klasse 5 mit erhöhter Enzymaktivität. Mutationen, die zu einer nicht sphärozytären hämolytischen Anämie führen, liegen hauptsächlich am C-terminalen Ende des Enzyms (aa 362-446).



## Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase

Es wurden mehrere klinisch relevante Allele beschrieben u. a. eine Variante mit fast fehlender Enzymaktivität (Klasse 2; mediterran), ein Allel mit mäßiger Aktivitätsminderung bei Afrikanern und Afroamerikanern (GDA<sup>+</sup>), ein Allel mit einer Enzymdefizienz (Klasse 1) ebenfalls bei Afrikanern und Afroamerikanern (GDA<sup>-</sup>). Zahlreiche weitere Allele sind bekannt. Die weite Verbreitung der Enzymvarianten lässt vermuten, dass sie unter bestimmten Bedingungen vorteilhaft sind. Tatsächlich scheint der Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel der Erythrozyten ein Individuum vor den pathologischen Folgen einer Falciparum malariae-Infektion zu schützen, da die Parasiten für ein optimales Wachstum reduziertes Glutathion und Metabolite des Pentosephosphatwegs benötigen.

Der überwiegende Teil der Patienten mit G6PD-Varianten hat normale Hb- und Retikulozyten-Konzentrationen, sofern keine Exposition gegenüber einer oxidativen Schädigung besteht. Bestimmte Medikamente (Malariamittel, Sulfonamide, Nitrofurane, Chloramphenicol, Phenacetin), Infektionen, Favabohnen, Azidose u. a. können hämolytische Krisen auslösen. Oxidiertes Glutathion (durch H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, freie Radikale) kann infolge des G6PD-Mangels nicht mehr reduziert werden. Die nachfolgende Präzipitation des Hämoglobins in Form von Heinz-Körpern löst eine massive intravasculäre Hämolyse aus, die nach der Destruktion der älteren Erythrozyten selbstlimitierend sein kann.

Bei Enzymvarianten, die ungünstige kinetische Eigenschaften, geringe Stabilität und niedrigere Aktivität aufweisen, ist die Lebensdauer der Erythrozyten stark reduziert. Es findet sich eine chronische hämolytische Anämie ohne Sphärozyten.

H.-P. Seelig