

5.10 Die genetischen Ursachen des primären Lymphödems

K. Mattonet, J. Wilting, M. Jeltsch

Primäre Lymphödeme sind behandelbar, aber nicht heilbar. Zudem ist die Diagnostik aufgrund heterogener Phänotypen oft nicht eindeutig. Um diese Probleme anzugehen, müssen die das Ödem verursachenden genetischen Ursachen gefunden, diagnostiziert und gezielt behandelt werden. Die hierzu notwendigen Techniken liefern die neuen Entwicklungen in der Molekularbiologie. Insbesondere durch die Technik der Exom-Sequenzierung wurden in den letzten Jahren die genetischen Ursachen vieler primärer Lymphödeme identifiziert. Für einen weiteren großen Anteil dieser Erkrankungen werden multifaktorielle genetische Dispositionen vermutet.

Dieses Kapitel gibt einen Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand der genetischen Ursachen, der Kategorisierung sowie der molekularbiologischen und biochemischen Grundlagen primärer Lymphödeme.

5.10.1 Probleme der Klassifikation und Ursachenforschung

Das menschliche Genom kann heutzutage schnell und effizient sequenziert werden. Trotzdem sind längst noch nicht alle genetischen Elemente bekannt, die an der Ausbildung primärer Lymphödeme beteiligt sind.

Zum einen erfassen die meisten derzeit üblichen genomweiten Sequenzierungen nur das Exom des Patienten. Dadurch werden sämtliche Mutationen, die nicht die Sequenz des Proteins selbst betreffen (z. B. Promotormutationen, epigenetische Veränderungen) nicht erfasst. Zudem treten viele der Erkrankungen spontan auf, möglicherweise hervorgerufen durch somatische Mutationen in den selben Genen, die auch für familiäre Fälle ursächlich sind (1). Spontane Mutationen können einen Mosaik-Phänotyp zur Folge haben, bei dem nur bestimmte Körperteile die Mutation aufweisen. Selbst bei einer vollständigen Genomsequenzierung von Probenmaterial aus der ‚falschen‘ Körperregion könnten solche Mutationen nicht gefunden werden.

Aus diesen Gründen wurden Mutationen nur in einem gewissen Anteil der primären Lymphödeme gefunden, und die Klassifikation erfolgt noch

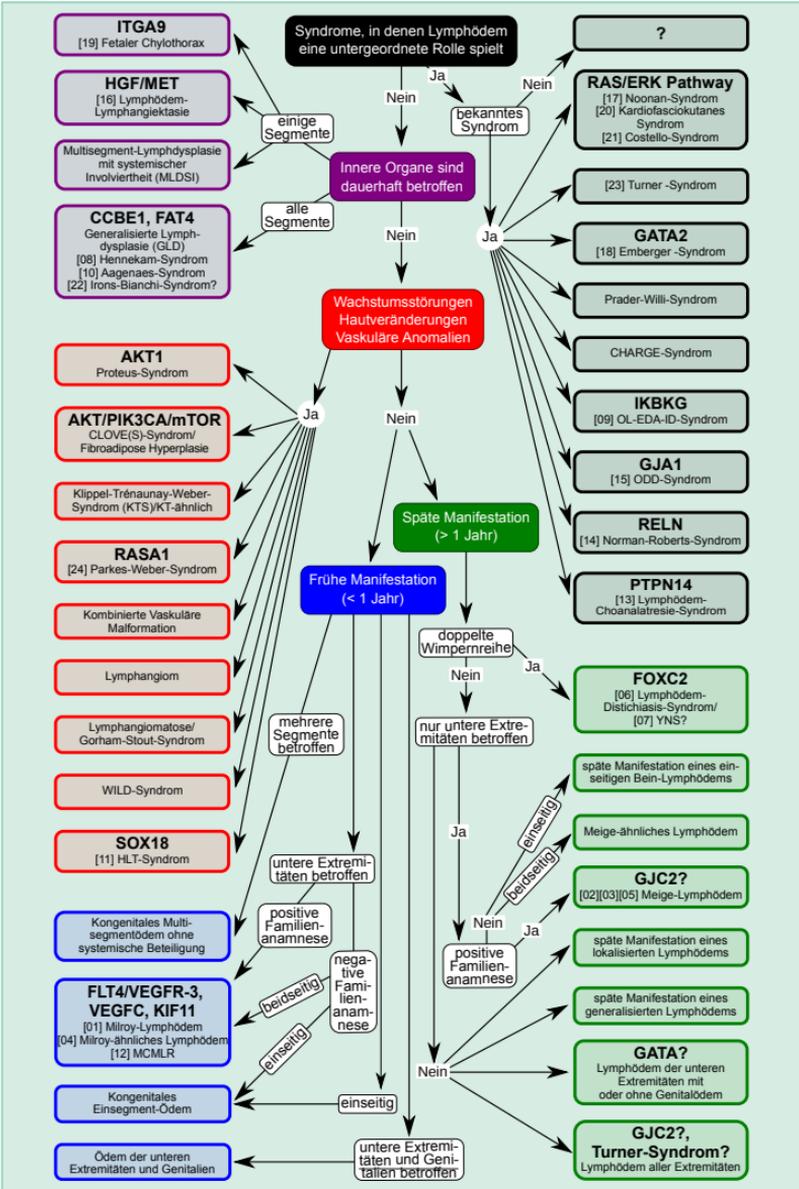


Abb. 5.10-1) Modifizierter diagnostischer Algorithmus für primäre lymphatische Dysplasie nach Connell et al. 2013 (2). Die Nummern in eckigen Klammern verweisen auf Einträge in Tabelle 5.10-1 und Abbildung 5.10-2.

5 Primäres Lymphödem

immer primär nach phänotypischen Merkmalen (2). Diese jedoch sind oftmals polysem und unterliegen häufig einer subjektiven Einschätzung des behandelnden Arztes (3). Zurzeit werden daher verstärkte Anstrengungen unternommen, Erkrankungen mit gleicher genetischer Ursache zusammenzufassen, neu zu ordnen und eine einheitliche Systematik zu etablieren, die die genetische Ursache nach Möglichkeit in den Vordergrund stellt (4). Als Hilfestellung für die klinische Praxis wurde in Abb. 5.10-1 ein derzeit

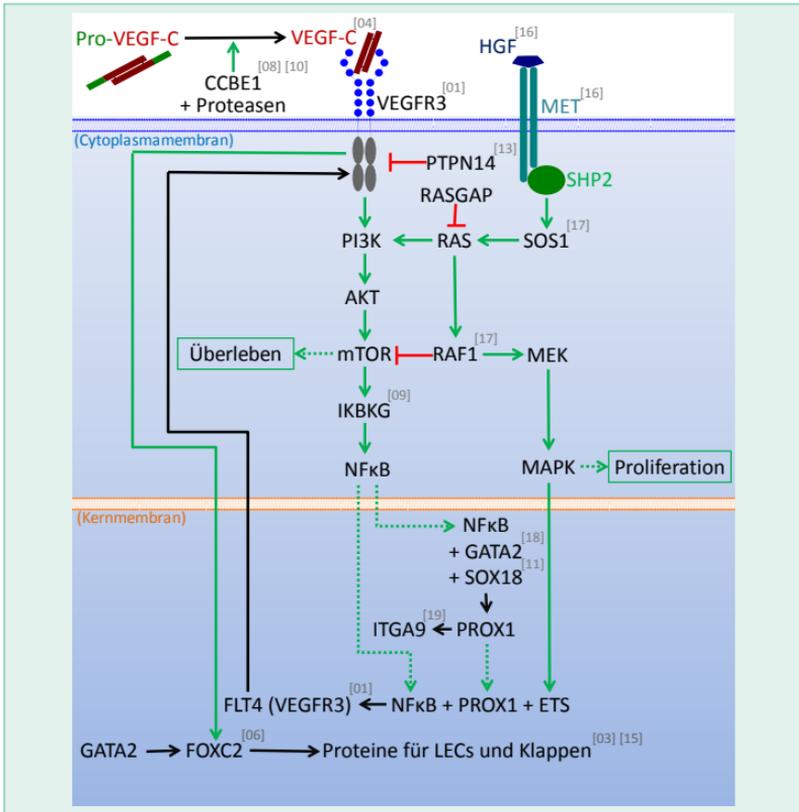


Abb. 5.10-2)

Überblick über die wichtigsten Signaltransduktionswege. Die dargestellten Pfeile weisen auf eine aktivierende (grün) oder inhibierende (rot) Wirkung hin, sowie auf eine Produktion des Proteins infolge der Signalgebung (schwarz). Sie sollten jedoch nicht als einen Hinweis auf direkte physische Interaktion interpretiert werden. Die Zahlen in eckigen Klammern weisen auf eine in Tab. 5.10-1 beschriebene Lymphgefäßerkrankung hin, die durch eine Mutation in der nummerierten Komponente verursacht wird.

[#]	Krankheit	Gen (Protein)	charakteristische Symptome	temporale Manifestation	Ätiologie	OMIM	Vererbung	Literatur*
[01]	hereditäres Lymphödem Typ IA (Milroy Krankheit)	<i>FLI4</i> (VEGFR-3)	LÖ der UE, chylöser Aszites	kongenital	Der mutierte VEGF-Rezeptor-3 verliert die Fähigkeit, die Zellteilung anzuregen, was zu einer Hypoplasie der Lymphgefäße führt.	153100	AD, AR, de novo	(5, 6)
[02]	hereditäres Lymphödem Typ IB	Locus 6q16.2-q22.1	bilaterales LÖ der UE	Kindheit bis Pubertät	unbekannt	611944	AD mit reduzierter Penetranz	(7)
[03]	hereditäres Lymphödem Typ IC	<i>G/C2</i> (Connexin 47)	LÖ der Extremitäten	Kindheit bis Pubertät	Die Connexin-Kommunikation zwischen LECs bzw. LECs und ihrer Umgebung ist gestört.	613480	AD	(8)
[04]	hereditäres Lymphödem Typ ID (Milroy ähnliche Krankheit)	<i>VEGFC</i> (VEGF-C)	LÖ der UE	kongenital oder in der frühen Kindheit	Das mutierte VEGF-C wird nicht mehr hineinziehend sezerniert. Zudem ist die Affinität zum VEGFR-3 wahrscheinlich verringert.	615907	AD	(9, 10)
[05]	hereditäres Lymphödem Typ II (Meige-Lymphödem)	–	LÖ der UE	späte Kindheit, Pubertät	unbekannt	153200	AD	(3, 11)
[06]	Lymphödem-Distichiasis-Syndrom (LD-Syndrome)	<i>FOX2</i> (FOX2)	LÖ der UE, Distichiasis, teilweise Prose, variköse Venen	Pubertät oder später	Die Lymphdrainage ist durch inkompetente Lymphgefäße beeinträchtigt. Es kommt zu Lymphklappenfehlbildungen und pathologischer Perizyten-Rekrutierung zu den initialen Lymphgefäßen	153400	AD, de novo	(12)
[07]	Yellow-Nail-Syndrom (VNS)	–	LÖ der UE, charakteristische Nagelveränderungen, chronische Atemwegserkrankungen	Pubertät oder später (meist in mittlerem Alter)	unbekannt	153300	AD	(13)

Tab. 5.10-1 (Fortsetzung auf den folgenden Seiten)