

Kurzinformation
zur humangenetischen Untersuchung

Kongenitale Alveolarproteinose (MIM ID #265120) infolge von Mutationen im SFTPB-Gen (MIM ID #178640; Surfactant-Protein B-Defizienz)

Pulmonaler Surfactant ist ein Gemisch aus Lipiden und lipophilen Proteinen, das die Oberflächenspannung an der Luft-Flüssigkeits-Grenze herabsetzt und damit einen end-expiratorischen Kollaps der Alveolen und terminalen Bronchiolen verhindert. Er besteht aus Phospholipiden, dem wasserlöslichen Glykoprotein Surfactant-Protein (SP)-A und SP-D und den sehr hydrophoben, Surfactant-assoziierten Proteinen B und C.

Eine ungenügende fetale Lungenreifung führt zu einem transienten Surfactant-Mangel und damit zu einer Entfaltungsstörung der Mehrzahl der Alveolen bei unreifen Neugeborenen, die als neonatales Atemnotsyndrom ("neonatal respiratory distress syndrome") oder als Krankheit der hyalinen Membranen bekannt ist. Ein Mangel an pulmonalem Surfactant kann aber in seltenen Fällen auch beim reifen Neugeborenen infolge einer angeborenen Defizienz der Surfactant-Proteine B und C oder des Transportproteins ABCA3 auftreten.

Eine isolierte Defizienz des Surfactant-Proteins B führt zu der autosomal rezessiv vererbten und potentiell tödlichen sog. kongenitalen Alveolarproteinose. Dabei sammelt sich vor allem in den distalen Alveolen ein granuläres, eosinophiles, proteinhaltiges Material an, das den Gasaustausch extrem behindert und zu einem Atemversagen kurz nach der Geburt führt. Einzige Therapieoption ist zur Zeit die Lungentransplantation.

Ursache der Erkrankung ist ein struktureller Defekt des Surfactant-Proteins B, das als 381 Aminosäuren langes Preproprotein vor allem in Typ II-Alveolarepithelzellen synthetisiert wird und als prozessiertes, 79 Aminosäuren-Homodimer eine Schlüsselrolle bei der intrazellulären Aggregation der Surfactant-Komponenten zu Lamellarkörperchen und bei der Ausbildung und Aufrechterhaltung der Phospholipid-Einzelschicht spielt. Insgesamt sind bislang mehr als zwanzig verschiedene Mutationen identifiziert worden, die zu einem veränderten oder verkürzten SP-B führen. Häufigster genetischer Defekt mit einer Heterozygotenfrequenz von etwa 1:1000 - 1:3000 scheint eine 121ins2 genannte kombinierte Deletions-/Insertionsmutation in Exon 4 des SFTPB-Gens zu sein, die etwa 66 % aller mutierten Allele repräsentiert und bei den betroffenen Kindern in homozygoter oder zusammengesetzt heterozygoter Form gefunden worden ist.

Differentialdiagnostisch muß an einen Funktionsverlust der α -Kette des GM-CSF-Rezeptors gedacht werden (Suzuki et al. 2008. J. Exp. Med. 205: 2703-2710; Martinez-Moczygemba et al. 2008. J. Exp. Med. 205: 2711-2716). Strukturelle Alterationen oder eine Defizienz des ABC-Transporters 3 infolge von Mutationen im ABCA3-Gen können ebenfalls zu einem neonatalen Surfactant-Mangel führen, der sich zumeist als diffuse Lungenerkrankung mit moderater bis schwerer Atemnot präsentiert (Shulenin et al. 2004. New Engl. J. Med. 350: 1296-1303; Bullard et al. 2006. Semin. Perinatol. 30: 327-334; beide Untersuchungen separat anforderbar).

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

Methode: In einer Stufendiagnostik wird zunächst das Vorhandensein der 121ins2-Mutation in Exon 4 des SFTPB-Gens auf Chromosom 2p untersucht. Ist diese Mutation nur in heterozygoter Form oder aber nicht nachweisbar, werden anschließend die restlichen neun Protein-kodierenden Exons aus der genomischen DNA des Patienten amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen
