

Kurzinformation *zur humangenetischen Untersuchung*

Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose Typ 3 (FHL3; MIM ID #608898) infolge von Mutationen im UNC13D-Gen (MIM ID #608897)

Die zytotoxische Wirkung natürlicher Killer (NK)-Zellen und zytotoxischer T-Lymphozyten (CTLs) ist essentiell für die Bekämpfung bakterieller, viraler und parasitärer Infektionen sowie für die Tumorumwehr. Nach einer T-Zell-Rezeptor-Stimulation bilden diese Zellen immunologische Synapsen (IS) aus, die den Kontakt mit der Antigen-präsentierenden Zelle (APC) herstellen und aus denen zytotoxische Granula freigesetzt werden, die diese Zelle abtöten sollen. Dazu werden Granzyme und andere Proteine vom Golgi-Netzwerk zu den Endosomen transportiert und hier sortiert. Anschließend verschmelzen die Endosomen mit Perforin-haltigen zytotoxischen Granula und bilden sogenannte reife zytotoxische Granula. Diese docken mit Hilfe des Proteins Rab27a an die Plasmamembran an. Munc13-4 triggert anschließend die Membranfusion, die unter Mitwirkung der Proteine Syntaxin 11 und Munc18-2 (STXBP2) abläuft. Dadurch werden die Inhaltsstoffe freigesetzt, die zu einer Zerstörung der Zielzelle mittels Caspase-abhängiger und -unabhängiger Apoptose führen.

Störungen dieses Prozesses resultieren in einer hämophagozytischen Lymphohistiozytose. Dieses potentiell fatale Lymphozyten- und Makrophagen-Aktivierungssyndrom ist entweder angeboren (familiäre Form; Inzidenz etwa 1,2 Individuen pro 1 Million Einwohner pro Jahr) oder erworben und tritt vor allem im Rahmen von schweren Infektionskrankheiten (vor allem EBV), Tumorleiden (z. B. Leukämien, Lymphome) und Autoimmunerkrankungen (z. B. SoJIA (M. Still), SLE) auf. Es kommt zu einer vermehrten Zytokin-Ausschüttung und zu einer Proliferation von CD8-positiven T-Lymphozyten und Makrophagen, die die Organe infiltrieren. Gleichzeitig führt die Unfähigkeit, die Antigen-präsentierenden Zellen zu eliminieren, zu einer andauernden Stimulation des Immunsystems.

Klinisch präsentiert sich die hämophagozytische Lymphohistiozytose infolge der gesteigerten Zytokin-Produktion („Zytokinsturm“) als exzessive Inflammation, die unbehandelt zu einem progressiven Multiorganversagen führen kann. Prolongiertes hohes Fieber, eine Hepatosplenomegalie, eine Lymphknotenvergrößerung, ein Ikterus, Hautausschläge, Blutungen sowie ein Perikard- und/oder Pleuraerguß sind charakteristische Symptome. Krampfanfälle und Hirnnervenlähmungen können ebenfalls auftreten. Laboruntersuchungen zeigen eine Anämie und/oder Neutropenie und/oder Thrombopenie, eine Hyperlipidämie, ein erniedrigtes Fibrinogen, erhöhte Leberwerte, eine Hyperbilirubinämie, eine Hyperferritinämie (typischerweise > 500 ng/ml), eine Hypoalbuminämie und eine Hyponatriämie. Diagnostisch wegweisend sind ein erhöhtes lösliches CD25 (sCD25; IL-2-Rezeptor; >2400 U/ml) und eine fehlende NK-Zell-Aktivität. Die Erkrankung kann sich in jedem Lebensalter manifestieren. Dies trifft auch auf die primäre, angeborene Form zu, bei der hypomorphe Mutationen zu einem Erkrankungsbeginn erst im Erwachsenenalter führen können (Zhang et al. 2011. Blood 118: 5794-5798). Typisch ist jedoch ein Beginn innerhalb des ersten Lebensjahres (etwa 70-80 % der Fälle).

Die hereditäre hämophagozytische Lymphohistiozytose wird zur Zeit in fünf Typen eingeteilt. Beim Typ 1 ist die genetische Ursache bislang unbekannt, während die Subtypen 2, 3, 4 und 5 durch Mutationen in den Genen PRF1, UNC13D, STX11 und STXBP2 verursacht werden, die für die Proteine Perforin, Munc13-4, Syntaxin 11 und Syntaxin-bindendes Protein 2 (auch Munc18-2 oder Munc18B genannt) kodieren.

Das UNC13D-Gen wird vor allem in den hämatopoetischen Zellen sowie in der Milz, im Thymus, im Darm, in der Prostata und im Ovar exprimiert. Es kodiert für das 1090 Aminosäuren lange Protein Munc13-4, das für die regulierte Sekretion zytotoxischer Granula essentiell ist. Die dem Subtyp 3 zugrundeliegenden UNC13D-Mutationen werden autosomal rezessiv vererbt. Betroffene Patienten leiden typischerweise an Fieber, einer Splenomegalie, einer Thrombozytopenie und einer Hyperferritinämie (90-95 % der Fälle). Eine Beteiligung des ZNS wird bei ca. 60 % beobachtet und damit deutlich häufiger als bei FHL2-Patienten mit Perforin-Mutationen (etwa 35 %). Auch manifestiert sich der Subtyp 3 im Schnitt später als der Subtyp 2.

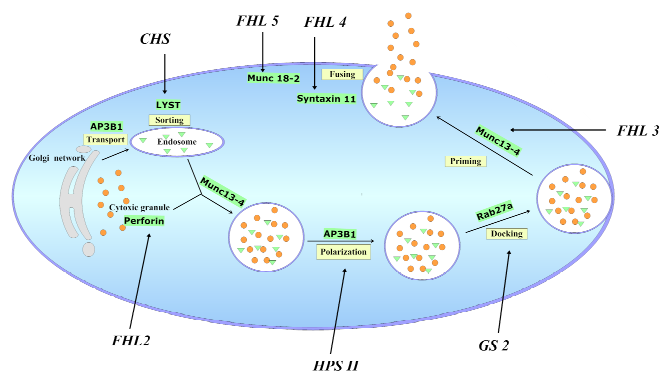


Abbildung aus: Tang und Xu, TheScientificWorldJOURNAL 11: 697-708

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

Methode: Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die zweiunddreißig Exons des UNC13D-Gens auf Chromosom 17q25.1 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. zwei Wochen