



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Morbus Hirschsprung infolge einer RET-Protoonkogen-Mutation

Die angeborene intestinale Aganglionose oder Hirschsprungsche Erkrankung (HSCR), benannt nach dem Erstbeschreiber der Erkrankung, dem dänischen Arzt Harald Hirschsprung, ist durch eine fehlende Innervation insbesondere des Dickdarms charakterisiert. Durch das Fehlen der intramuralen Ganglion-Zellen kontrahiert sich der Darm nicht mehr in der üblichen wellenförmigen Bewegung, um den Stuhl weiter zu transportieren. Der resultierende Kotstau führt zu der Bildung Stuhlgefüllter Erweiterungen, die den Leib aufblähen und der Erkrankung auch den Namen Megacolon congenitum gegeben haben. Gleichzeitig besteht die Gefahr eines Ileus mit resultierendem Erbrechen. Die einzige Therapie besteht in der operativen Entfernung der betroffenen Darmabschnitte. Die Inzidenz wird mit 1:5000 Neugeborene angegeben. Dabei erkranken Jungen im Verhältnis 4:1 überzufällig häufig. Es gibt zwei verschiedene Formen. Eine betrifft vor allem das Rektum und nur einen kleinen Teil des Colons (Typ I, shortsegment HSCR oder S-HSCR) und wird in etwa 60-85 % aller Fälle gefunden. Die andere erstreckt sich über einen längeren Darmabschnitt (Typ II, long-segment HSCR oder L-HSCR). 70 % der Patienten mit Morbus Hirschsprung leiden „nur“ an einem Megacolon (nicht-syndromische Form). Bei den restlichen 30 % finden sich zusätzlich z. B. eine Schwerhörigkeit oder ein partieller Albinismus (syndromische Form).

Die nicht-syndromische Form des M. Hirschsprung ist eine Multigen-Erkrankung. Defekte in mindestens acht verschiedenen Genloci sollen, zum Teil autosomal dominant und teilweise auch rezessiv vererbt, zu einer Aganglionose führen. Insgesamt lassen sich zurzeit nur bei etwa 60 % aller Patienten überhaupt Mutationen nachweisen. Zudem führt keine der bekannten Mutationen in jedem Fall zu einer Krankheitsausprägung.

Autosomal dominant vererbte Mutationen im RET-Protoonkogen finden sich bei bis zu 50 % der Patienten mit positiver Familienanamnese und in ca. 7-20 % der sporadischen Fälle und betreffen vor allem die extrazelluläre Domäne der RET-Rezeptor-Tyrosinkinase. Die Penetranz wird bei betroffenen Frauen mit 50 %, bei Männern mit 70 % angegeben. Zudem sind RET-Mutationen häufiger mit dem Typ II und damit dem Ausfall längerer Darmsegmente assoziiert. Nur etwa 25 % führen zu der S-HSCR-Form. In einem kleinen Teil der Fälle haben die Hirschsprung-Patienten zudem ein erhöhtes Risiko, an einem medullären Schilddrüsenkarzinom zu erkranken, da die zugrundeliegende Mutation für beide Erkrankungen prädisponiert. Zu dem Risiko, an einem Morbus Hirschsprung zu erkranken, tragen neben den klassischen Mutationen (z. B. Aminosäure-Austausche, Stopkodon- oder Spleißstellen-Mutationen) im Bereich des RET-Genlokus auch Varianten in nichtkodierenden Regionen dieses Gens bei. Diese sollen für die meisten sporadischen Fälle verantwortlich sein und in familiären Fällen die Penetranz der klassischen Mutation(en) im Sinne einer multifaktoriellen Vererbung erhöhen. Am besten untersucht ist ein C→T-Austausch an Position c.73+9277 in Intron 1 des RET-Protoonkogens (rs2435357), der in einer DNA-Bindungsstelle des Transkriptionsfaktor SOX10 liegt und zu einer verminderten Gentranskription führt (Emison et al. 2010. Am. J. Hum. Genet. 87: 60-74). Diese Mutation ist bei Afrikanern selten (T-Allel-Frequenz <1 %), bei Europäern (rund 25 %) und Asiaten (ca. 45 %) dagegen häufig. Diese T-Allel-Frequenzen stimmen gut mit der Prävalenz der Erkrankung in diesen drei Bevölkerungsgruppen überein. Die Penetranz des T-Allels ist dabei höher für den häufigen Subtyp (männlich, S-HSCR, sporadisch) als für den seltenen Subtyp (weiblich, L-HSCR oder totale Aganglionose, familiär).

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

Methode: In einer Stufendiagnostik werden zunächst die Exons 2-11 sowie die den Polymorphismus rs2435357 enthaltende Intron 1-Region des RET-Protoonkogens amplifiziert und sequenziert. Ist keine Mutation nachweisbar, werden in einem zweiten Schritt die Exons 12-17 und in einem dritten Schritt die Exons 1 und 18-21 untersucht. Lässt sich erneut keine Mutation detektieren, wird in einem vierten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der einzelnen Exons bestimmt, um auch größere Deletionen und Duplikationen identifizieren zu können.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen