



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Hereditäres Angioödem infolge einer Mutation im Plasminogen-Gen

Das Krankheitsbild der hereditären Angioödeme (HAE) ist gekennzeichnet durch wiederkehrende Schwellungen (Ödeme) infolge von Plasmaaustritt (Extravasation) aus den kleinen Blutgefäßen. Die Schwellungen können die Haut, Schleimhäute oder aber auch innere Organe betreffen und sind begleitet von einer Rötung und Schmerz der betroffenen Region, während Juckreiz selten ist. Je nach Lokalisation der Ödeme (v.a. Larynx- und Zungenödeme) können die Episoden lebensbedrohlich verlaufen.

Die Ursachen des autosomal-dominant vererbten hereditären Angioödem Typ 1 und 2 ist ein genetischer Defekt, der zu einem Mangel an dem C1-Esterase-Inhibitor führt. Hier ist bei Typ 1 die Menge des hergestellten Proteins zu gering, während bei Typ 2 infunktionelles Protein hergestellt wird. Dieser Mangel führt über eine gesteigerte Synthese des Komplementproteins C1 zu einem erhöhten Verbrauch an C2 und C4 und gleichzeitig zu einer gesteigerten Synthese von Kallikrein. Kallikrein wiederum wandelt Kininogen zu Kinin um und steigert dadurch die Bildung des vasoaktiven Bradykinins. In 2006 wurden als weitere Ursache eines autosomal dominant vererbten hereditären Angioödems Mutationen in Exon 9 des F12-Gens beschrieben (Dewald und Bork. Biochem. Biophys. Res. Commun. 343: 1286-1289). Diese aktivierenden Mutationen des für den Gerinnungsfaktor XII kodierenden Gens führen zu einer gesteigerten Aktivität des Kallikreins und damit wie der C1-Esterase-Inhibitor-Mangel zu einer gesteigerten Produktion von Bradykinin. Dies verursacht das hier als hereditäres Angioödem Typ 3 bezeichnete Krankheitsbild. Da sich allerdings nur bei einem Teil der Patienten mit quantitativ und funktionell normalen Werten des C1-Esterase-Inhibitors Mutationen im F12 Gen nachweisen lassen, ist man davon ausgegangen, dass es weitere genetische Ursachen für diesen Subtyp geben muss. Der Nachweis einer solchen Ursache gelang in 2017:

Durch ein whole-exome sequencing (WES) wurde eine Mutation im Plasminogen (PLG)-Gen identifiziert. Diese c.988A>G befindet sich in Exon 9 des PLG-Gens und führt zu einem Austausch der Aminosäure Lysin an Position 330 durch Glutaminsäure (p.K330E; Bork et al. 2017. Allergy). Patienten mit der Plasminogen-Mutation zeigen im Vergleich zu Patienten mit Mutationen im F12-Gen besonders häufig Schwellungen der Zunge, während Ödeme der Gesichtes, der Extremitäten und der inneren Organe seltener auftreten.

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

Methode: Nach Isolation der genomischen DNA wird das Exon 9 des PLG-Gens amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen