



## ***Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:***

### **Hereditäres Angioödem Typ 3 infolge einer Mutation im F12-Gen**

Wiederholt auftretende Angioödeme sind das Symptom einer ganzen Reihe erworbener und angeborener Erkrankungen. Der lokale Permeabilitätsanstieg submuköser oder subkutaner Kapillaren und post-kapillärer Venolen führt zu einer Extravasation des Plasmas und damit zu den für diese Erkrankungen typischen Schwellungen, die sich vor allem im Bereich des Gesichts und der Genitalien manifestieren und von Rötung und Schmerz (selten dagegen von Juckreiz) begleitet sind. Ursache ist entweder eine Freisetzung von vasoaktiven Substanzen (z. B. Histamin, Prostaglandin D2, Leukotriene, Zytokine, Chemokine) aus den Mastzellen (z. B. allergisches und durch Aspirin oder nicht-steroidale Antirheumatika verursachtes Angioödem) oder aber eine gesteigerte Kinin-Bildung (z. B. hereditäres Angioödem (HAE) infolge einer C1-Esterase-Inhibitor-Defizienz und "angiotensin-converting enzyme" (ACE)-Inhibitor-induziertes Angioödem). Der autosomal dominant vererbte angeborene C1-Esterase-Inhibitor-Mangel kann sich als quantitativer (Typ 1) oder funktioneller (Typ 2) Defekt manifestieren. Folge der vermehrten Komplement C1-Synthese ist zum einen ein C2- und C4-Verbrauch und zum anderen eine gesteigerte Synthese des Enzyms Kallikrein und dadurch eine vermehrte Umwandlung von Kininogen zu Kinin, die letztlich in einer gesteigerten Bildung des vasoaktiven Nonapeptids Bradykinin resultiert.

Darüber hinaus sind erworbene Formen der C1-Esterase-Inhibitor-Defizienz im Rahmen von Lymphomen und Bindegewebserkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses sowie infolge spezifischer Auto-Antikörper beschrieben worden (Kaplan und Greaves. 2005. J. Am. Acad. Dermatol. 53: 373-388).

2006 wurden als zweite Ursache eines autosomal dominant vererbten hereditären Angioödems Mutationen in Exon 9 des F12-Gens beschrieben, die zum Ersatz eines Threonins an Aminosäure-Position 309 (jetzt 328) des Gerinnungsfaktors XII durch Lysin oder Arginin führen (Dewald und Bork. Biochem. Biophys. Res. Commun. 343: 1286-1289). Bei einer türkischen Familie war dagegen eine größere Deletion, die zu dem Verlust der vom 3'-Ende des Exon 9 kodierten Aminosäuren 324-340 sowie von 24 Basenpaaren des Intron 9 einschließlich der hochkonservierten GT-Donor-Spleißstelle führt, die Erkrankungsursache (Bork et al. 2011. Clin. Immunol. 141: 31-35). Folge dieser aktivierenden Mutationen ist wie beim klassischen HAE Typ 1 und 2 eine gesteigerte Kinin-Produktion infolge einer gesteigerten enzymatischen Aktivität des Gerinnungsfaktors XII. Aktivierter Faktor XIIa wandelt Prekallikrein in Kallikrein um, welches wiederum die Umsetzung von "high molecular weight kininogen" (HMWK) zu Bradykinin beschleunigt. Die Erkrankung trifft in einer Familie zumeist nur Frauen, und die Einnahme von Östrogenen ist ein wesentlicher präzipitierender Faktor. Dies lässt sich dadurch erklären, dass der Gerinnungsfaktor XII Östrogen-abhängig synthetisiert wird. Dementsprechend sind Frauen, die östrogenhaltige Medikamente wie z. B. die „Pille“ einnehmen oder schwanger sind, besonders gefährdet, weil sie neben der aktivierenden Mutation zusätzlich erhöhte Faktor XII Serumkonzentrationen aufweisen. Sehr vereinzelt sind auch betroffene Männer identifiziert worden, deren Attacken aber seltener und weniger ausgeprägt waren.

Die häufigsten Symptome der Patienten mit einem HAE Typ 3 sind Schwellungen des Gesichts (93 %) und der Zunge (54 %) sowie abdominelle Schmerzattacken (50 %). Larynx (25 %)- und Uvula-Ödeme (21 %) werden ebenfalls gehäuft beobachtet (Bork et al. 2007. Am. J. Med. 120: 987-992). Die quantitativen und funktionellen Werte des C1-Esterase-Inhibitors sind jedoch im Gegensatz zum Typ 1 bzw. 2 normal. Allerdings lassen sich nur bei einem Teil dieser Patienten Mutationen in Exon 9 des F12-Gens nachweisen. Deshalb muss man davon ausgehen, dass es weitere, bislang unbekannte genetische Ursachen für diesen Subtyp geben muss.

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

**Methode:** Die genomische DNA des Patienten wird aus einer EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend wird das Exon 9 des F12-Gens auf Chromosom 5q33-5qter einschließlich der flankierenden Intronsequenzen mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen