



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

X-chromosomales lymphoproliferatives Syndrom Typ 1 (XLP-1) infolge einer Mutation im SH2D1A-Gen

Das seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte lymphoproliferative Syndrom, das mit einer Inzidenz von etwa 1:500.000 bis 1:1 Million bei kaukasischen Jungen auftritt und auch als Duncan- oder Purtilo-Syndrom bekannt ist, gehört zur Familie der hämophagozytischen Lymphohistiozytosen (HLH). XLP-Patienten sind durch eine extreme Anfälligkeit gegenüber Epstein-Barr-Virus-Infektionen charakterisiert, die zu einer unkontrollierten, polyklonalen Expansion von B- und T-Zellen sowie Monozyten und Makrophagen und zu einer erheblichen Splenomegalie führen. Mittleres Alter bei Erkrankungsbeginn ist 2,5 Jahre. Die Mehrzahl verstirbt im Mittel nach nur 33 Tagen. Die Überlebenden entwickeln in etwa 30 % der Fälle eine erworbene Hypogammaglobulinämie. Bei etwa einem Viertel der Betroffenen entsteht ein malignes Lymphom zumeist vom Burkitt-Typ, das präferentiell die Ileozökal-Region befällt. Hypogammaglobulinämie und maligne Lymphome sind mit einem längeren Überleben assoziiert. Die primäre Todesursache ist eine Nekrose der Leber und ein Knochenmarksversagen infolge einer übermäßigen Produktion inflammatorischer Zytokine durch die aktivierten Zellen. Die Therapie besteht in einer Knochenmarkstransplantation möglichst vor dem 15. Lebensjahr. Die Erkrankung wurde erstmals 1974 von Purtilo et al. (New Engl. J. Med. 291: 736) bei einer Familie namens Duncan beschrieben, in der sechs von 18 männlichen Nachkommen im Alter zwischen zwei und neunzehn Jahren an den Folgen einer lymphoproliferativen Erkrankung verstorben waren. Typisch waren eine Proliferation atypischer Lymphozyten, eine Lymphadenopathie sowie eine Alteration der Immunglobulin-Spiegel, die von einer Agammaglobulinämie bis hin zu einer polyklonalen Hypergammaglobulinämie reichte. Drei der sechs Jungen waren vor ihrem Tode an einer infektiösen Mononukleose erkrankt. Fieber, Pharyngitis, ein makulopapulärer Hautausschlag sowie eine Hepatosplenomegalie waren weitere Symptome. Bei der Autopsie fand sich eine diffuse Infiltration des Ösophagus, des Herzens, des Gastrointestinaltraktes, der Hoden, des Gehirns und anderer Organe durch Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten, während gleichzeitig der Thymus, die Lymphknoten und die Milz lymphozytenarm waren. Zwei weitere Halbbrüder entwickelten Lymphome des Ileums und des ZNS. Ursache der Erkrankung sind in etwa 80 % der Fälle Mutationen des auf dem X-Chromosom gelegenen SH2D1A-Gens in Form von Aminosäure-Austauschen, Spleißstellen-Mutationen, Insertionen sowie kleineren und größeren Deletionen, die einzelne Exons oder den gesamten Genlokus umfassen können. Das von diesem Gen kodierte, vor allem in T-Lymphozyten und "natural killer" (NK)-Zellen sowie in Thymozyten synthetisierte 128 Aminosäuren lange SLAM ("signaling lymphocyte activation molecule")-assoziierte Protein (SAP) ist ein Adaptor-Molekül, das normalerweise an den intrazellulären Teil einer ganzen Reihe von SLAM-Rezeptoren bindet, die auf hämatopoetischen Zellen exprimiert sind. Ist SAP mutiert oder fehlt, kann es nicht an die Rezeptoren andocken oder aber die Tyrosin-Kinase Fyn nicht rekrutieren, wodurch es zu einer Störung der Signal-Übertragung kommt. Folgen sind eine fehlregulierte Zytokin-Produktion und das Fehlen von reifen NKTLymphozyten, so dass die EBV-infizierten B-Zellen nicht eliminiert werden.

Bei etwa 20 % der Patienten finden sich dagegen Defekte im ebenfalls auf dem X-Chromosom lokalisierten XIAP ("Xlinked inhibitor of apoptosis")-Gen, die zu demselben Phänotyp führen (Rigaud et al. 2006. Nature 444: 110-114; Untersuchung separat anforderbar).

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

Methode: Die genomische DNA des Patienten wird aus dem EDTA-Blut isoliert. Anschließend werden die vier Exons des SH2D1A-Gens auf Chromosom Xq25-q26 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert. Lässt sich keine Mutation nachweisen, wird in einem zweiten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der Exons bestimmt, um auch größere Deletionen zu erfassen.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen