



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

### **Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose Typ 2 infolge von Mutationen im PRF1-Gen**

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 Tumorbewehr. 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 Perforinhaltigen 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 Caspaseabhängiger 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. Autosomal rezessiv vererbte Alterationen des PRF1-Gens sind für etwa 15-50 % der FHL-Fälle verantwortlich. Sie führen zu einer komplett fehlenden oder reduzierten Perforin-Synthese oder aber einem kompletten oder partiellen Funktionsverlust des Proteins. Dementsprechend sind ganz überwiegend Aminosäure-Austausche sowie Stopkodon-Mutationen und nur vergleichsweise selten kleine Deletionen und Insertionen die Ursache der Erkrankung. Normalerweise fungiert das 555 Aminosäuren lange Perforin in Anwesenheit von Calcium als Poren-bildendes Protein, das einen Tunnel in der Zellmembran der Zielzelle bildet, durch den die Apoptose-induzierenden Granzyme eingeschleust werden.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten werden die zwei Protein-kodierenden Exons des PRF1-Gens auf Chromosom 10q22.1 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert.

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