



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

### **X-chromosomales lymphoproliferatives Syndrom Typ 2 (XLP-2) infolge einer Mutation im XIAP-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, das auch als SAP (SLAM-assoziiertes Protein)-Gen bekannt ist (Untersuchung separat anforderbar). Bei etwa 20 % der Patienten finden sich dagegen Defekte im ebenfalls auf dem X-Chromosom lokalisierten XIAP (BIRC4)-Gen, das in hämatopoetischen Zellen wie NK-T-Lymphozyten exprimiert wird und für einen 56 kDa großen, X-Chromosom-gekoppelten Inhibitor der Apoptose (IAP) kodiert, der die Caspasen 3, 7 und 9 hemmt. Fehlt XIAP, so sind diese Zellen empfindlicher gegenüber proapoptotischen Stimuli, und es kommt zu einem vermehrten Absterben vor allem der NK-T-Zellen, was zu einer defekten Immunantwort auf eine Virusinfektion führt. Der Phänotyp der XIAP-defizienten Patienten entspricht dem von Individuen mit einer SH2D1A-/SAP-Mutation. Bei neun der zwölf von Rigaud et al. (2006. Nature 444: 110-114) beschriebenen Mitglieder dreier Familien war eine Lymphohistiozytose nachweisbar, die bis auf zwei Ausnahmen auf eine EBV-Infektion zurückzuführen war. Diese zwei und zwei weitere Individuen mit positivem EBV-Nachweis wiesen außerdem eine Hypogammaglobulinämie auf. Interessanterweise zeigten die Betroffenen als Erstsymptom häufig eine Splenomegalie, was sie von SAP-defizienten Patienten unterscheidet. Die genetische Untersuchung detektierte in zwei Familien ein durch einen Nukleotid-Austausch bzw. eine Nukleotid-Deletion entstandenes vorzeitiges Stop-Kodon als Ursache der XIAP-Defizienz, während sich bei der dritten Familie eine rund 2,6 Kilobasen große, das Exon 2 umfassende Deletion nachweisen ließ.

**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 sieben Exons des XIAP-Gens auf Chromosom Xq25 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert.

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