



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

### **Autosomal rezessive kongenitale Neutropenie/Dursun-Syndrom infolge von Mutationen im G6PC3-Gen**

Die kongenitale Neutropenie (SCN) ist ein primärer Immundefekt, der zu schweren bakteriellen Infekten prädisponiert. Wegen der niedrigen Zahl peripherer neutrophiler Granulozyten ( $< 500/\mu\text{l}$ ) kommt es zu invasiven Infektionen, die typischerweise durch eine fehlende Eiterbildung charakterisiert sind. Es lassen sich dabei zwei Krankheitsentitäten unterscheiden, einerseits Neutropenien ohne zusätzliche Organbeteiligung und zum anderen Neutropenien als Teil eines Syndroms wie z. B. des Shwachman-Bodian-Diamond-Syndroms (zusätzlich exokrine Pankreasinsuffizienz und Skelettdysplasien) oder des Barth-Syndroms (zusätzlich zumeist dilatative, aber auch hypertrophe Kardiomyopathie, Skelettmyopathie und Acidurie). Mit 50–60 % häufigste genetische Ursache einer nicht-syndromalen kongenitalen Neutropenie sind autosomal dominant vererbte Mutationen des ELANE- (früher ELA2-) Gens, die auch zu einer zyklischen Neutropenie mit periodischen, in der Regel alle 20-22 Tage wiederkehrenden, etwa 4 bis fünf Tage dauernden Fieberschüben führen können. In seltenen Fällen finden sich dominant-negative Mutationen des transkriptionellen Repressors Gfi1 als Ursache einer Neutropenie mit autosomal dominantem Erbgang. Konstitutiv aktivierende Mutationen des Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS)-Gens sind dagegen als Ursache einer X-gekoppelten kongenitalen Neutropenie (XCN) bei Jungen beschrieben worden. Des Weiteren sind autosomal rezessiv vererbte Alterationen des HAX1-Gens identifiziert worden, die je nach ihrer Lokalisation entweder zu einer schweren kongenitalen Neutropenie ohne oder mit ZNS-Symptomen (Störung der Aufmerksamkeit, Motorik und Sprache, milde geistige Retardierung, Epilepsie) führen. Besonders häufig findet man HAX1-Mutationen bei Schweden, Türken, Iranern und Libanesen. Aber auch kaukasische, arabische und koreanische Mutationsträger sind mittlerweile beschrieben. In Einzelfällen lassen sich Alterationen zweier Gene beim gleichen Patienten nachweisen. Man spricht dann von einer sogenannten digenischen Vererbung. Germeshausen et al. beschrieben in einer 2010 publizierten Arbeit (Haematologica 95: 1207-1210) einen Türken und einen Araber mit einer gleichzeitigen heterozygoten ELANE- und homozygoten HAX1-Mutation sowie zwei Kaukasier mit einer heterozygoten bzw. zusammengesetzt heterozygoten HAX1- und homozygoten bzw. heterozygoten G6PC3-Mutation. Allerdings waren die zusätzlich detektierten ELANE-, HAX1- und G6PC3-Gendefekte eher benigner Natur. Die resultierenden Aminosäure-Substitutionen könnten den Phänotyp aber trotzdem negativ beeinflusst haben. Das G6PC3-Gen kodiert für eine der drei katalytischen Untereinheiten der Glukose-6-Phosphatase, die im endoplasmatischen Retikulum die Hydrolyse von Glukose-6-Phosphat zu Glukose und anorganischem Phosphat katalysiert und deren Defizienz zur Glykogen-Speicherkrankheit Typ 1a führt, die durch eine schwere Hypoglykämie, Hyperlipidämie, Hyperurikämie und Laktatazidose charakterisiert ist. Eine Neutropenie infolge eines Mangels an der katalytischen Untereinheit 3 wurde erstmals in homozygoten "knock out"-Mäusen beschrieben (Cheung et al. 2007. J. Clin. Invest. 117: 784-793). Zwei Jahre später erschien dann ein erster Bericht über G6PC3-Defekte beim Menschen, die zu einer schweren Neutropenie mit nur sehr wenigen reifen Neutrophilen im Knochenmark führten (Boztug et al. 2009. N. Engl. J. Med. 360: 32-43). Darüber hinaus wiesen die betroffenen Patienten in der Mehrzahl eine intermittierende Thrombozythämie, Vorhofseptumdefekte sowie prominente superfizielle Venen im Bereich des Stammes und der Extremitäten auf, die im Erwachsenenalter zur Varizenbildung und venösen Ulzerationen führen können. Eine bereits pränatal beginnende Wachstumsverzögerung, eine milde bis moderate Lernbehinderung, eine Störung der Sexualentwicklung, ein Hypothyreoidismus und ein primärer pulmonaler Hochdruck können neben einer Hepatosplenomegalie und Fehlbildungen der Urogenitalorgane (Fisteln, Kryptorchismus) weitere Krankheitsmanifestationen sein. Die Symptomen-Trias aus Vorhofseptumdefekt, Neutropenie, und primärer pulmonaler Hypertonie wird auch als Dursun-Syndrom bezeichnet (Banka et al. 2010. Am. J. Hum. Genet. 152A: 2609-2611). Ursache der Erkrankung ist eine Störung des Glukose-Transports aus dem endoplasmatischen Retikulum (ER) ins Zytoplasma, der zu einem ER-Stress und einer Dysfunktion und gesteigerten Apoptose der Neutrophilen führt.

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

**Methode:** Die genomische DNA des Patienten wird aus einer EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend werden die sechs Exons des G6PC3-Gens auf Chromosom 17q21.31 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert.

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