



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Aktivierte Protein C-Resistenz infolge eines 1691G>A-/Arginin506→Glutamin-Austausches in Exon 10 des F5-Gens

Venöse thromboembolische Erkrankungen treten oft familiär gehäuft auf. Seltene Ursachen dieser Thromboseneigung sind Antithrombin-, Protein C- oder Protein S-Mängel sowie die 20210G>A-Mutation im Prothrombin-/F2-Gen, die zu erhöhten Thrombinspiegeln führt. Die Prävalenz dieser vier Defekte beträgt etwa 4 % in der Gesamtbevölkerung und etwa 10-15 % unter Patienten. Weitaus häufiger ist dagegen in der kaukasischen Bevölkerung eine angeborene Resistenz des Gerinnungsfaktors V gegenüber aktiviertem Protein C, die durch eine Substitution der Aminosäure Arginin (CGA) an Position 506 (nach neuer Nummerierung: 534) der Polypeptidkette durch Glutamin (CAA) verursacht wird (p.Arg534Gln oder R506Q). Folge ist eine mangelnde Inaktivierung des Faktor V und daraus resultierend eine anhaltende Prothrombin-Aktivierung.

Rund 5-7 % der deutschen Gesamtbevölkerung, etwa 11 bis 27 % der Patienten mit einer venösen Thromboembolie und bis zu 60 % der Patienten mit einer familiären Thrombophilie sind heterozygot für die zugrundeliegende 1691G>A-/c.1601G>A-Mutation in Exon 10 des F5-Gens. Patienten mit einem heterozygoten Faktor V-Leiden-Genotyp haben nach heutigem Kenntnisstand ein bis zu 7-fach erhöhtes Thromboserisiko, bei Homozygoten ist es dagegen um bis zu 80-fach erhöht. Die Kombination einer heterozygoten Faktor V-Leiden-Mutation mit weiteren genetischen Risikofaktoren wie z. B. der F2-20210G>A-Mutation, einem Protein C-, S- und Antithrombin-Mangel oder Umweltfaktoren (Alter, Immobilisation, Operation, Zeit nach der Geburt, orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie, Malignome, Phospholipid-Antikörper, myeloproliferative Erkrankungen, Polyzthämia vera) erhöht das Thromboserisiko ebenfalls erheblich.

Die Mutation hat eine inkomplette Penetranz und variable Expression. Man schätzt, dass die meisten homozygoten und ca. 10 % der heterozygoten Merkmalsträger einmal in ihrem Leben an einer venösen Thromboembolie erkranken werden. Unter den Heterozygoten sind Patienten mit einem Alter ≥ 60 Jahre am stärksten gefährdet (Heit et al. 2005. J. Thromb. Haemost. 3: 305-311). Dagegen ist das Risiko für Ereignisse in der arteriellen Strombahn (Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PVK)) nur gering erhöht. Das Risiko für alle arteriellen Ereignisse ist bei Heterozygoten im Mittel um den Faktor 1,21 (21 %) und in der Subgruppe der Patienten unter 55 Jahren im Mittel um den Faktor 1,37 (37 %) erhöht. Besonders ausgeprägt ist die Beziehung zum Schlaganfall, während sie zur PVK fehlt (Kim und Becker. 2003. Am. Heart J. 146: 948-957).

Sowohl die Faktor V-Leiden- als auch die F2-20210G>A-Mutation sind europäischen Ursprungs und haben sich durch Migration z.B. in Südamerika verbreitet. So wurde die Prävalenz der R506Q-Substitution in großen Städten Venezuelas, Costa Ricas und Argentiniens mit 1,6 %, 2 % und 5,1 % bestimmt (Herrmann et al. 1997. Genet. Epidemiol. 14: 403-411). In Afrika, Zentral- und Südostasien, Australien und bei den indianischen Ureinwohnern Mittel- und Südamerikas lassen sich diese Mutationen dagegen nicht und in Indien nur mit deutlich niedrigerer Heterozygoten-Frequenz (R506Q: 1,3-2,4 %, F2-20210G>A: 0,6 %) nachweisen (Herrmann et al. 1997. Genet. Epidemiol. 14: 403-411; Rees et al. 1999. Br. J. Haematol. 105: 564-566).

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

Methode: DNA wird aus den weißen Blutzellen isoliert und ein Teilfragment des Exon 10 des F5-Gens auf Chromosom 1q24.2 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert. Der Nachweis bzw. Ausschluss der G→A-Mutation an Position 1691/1601 erfolgt anschließend mit Hilfe eines Mnl I-Restriktionsfragment-Längenpolymorphismus.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen