



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Hereditäre Amyloidose infolge einer Mutation im APOA1-, APOA2-, LYZ- oder GSN-Gen

Ursache der Amyloidosen ist entweder eine dauerhaft erhöhte Serumkonzentration eines amyloidogen wirkenden Proteins oder eine durch eine Mutation bedingte fehlerhafte Proteinfaltung, die zur Ablagerung unlöslicher, 7,5 bis 10 nm breiter, unverzweigter, rigider Fibrillen mit antiparalleler β -Faltblattstruktur führt. Dabei wird unterschieden zwischen

- 1.) der erworbenen AL-Amyloidose, die die häufigste Form ist und durch die überschießende, monoklonale Plasmazell-Produktion leichter Ketten des Immunglobulins verursacht wird,
- 2.) der ebenfalls erworbenen AA-Amyloidose als Folge chronisch-entzündlicher Erkrankungen, die zu einem Anstieg des Serum-Amyloid A (SAA) führen, dessen Degradationsprodukt in den Geweben abgelagert wird, und
- 3.) den verschiedenen autosomal dominant vererbten Amyloidosen, die sich im Muster des Organbefalls unterscheiden.

Bei einem Patienten mit einer (systemischen) Erkrankung ohne Ursache sollte differentialdiagnostisch immer auch an eine Amyloidose gedacht werden. Gesichert wird die Diagnose durch eine Biopsie mit Kongorotfärbung und durch die anschließende Identifizierung des amyloidogenen Proteins mittels Antikörper. Wichtige Hinweise auf eine angeborene Erkrankung kann die positive Familienanamnese liefern. Da diese jedoch auf Grund einer reduzierten phänotypischen Penetranz der ursächlichen Mutationen fehlen kann und sich die Erkrankung oft erst jenseits des 50. Lebensjahres manifestiert, werden die hereditären Amyloidosen mit hoher Wahrscheinlichkeit zu selten diagnostiziert. Die Unterscheidung erworbener und angeborener Formen ist wegen der unterschiedlichen Therapieansätze jedoch enorm wichtig. So werden die AL-Amyloidosen mit Chemotherapeutika behandelt, während Patienten mit einer hereditären Amyloidose und einer Mutation in Proteinen, die überwiegend (Transthyretin, Fibrinogen-a) oder zu etwa 50 % (ApoA-I) in der Leber synthetisiert werden, Kandidaten für eine Lebertransplantation sind. ApoA-I und ApoA-II sind mit 243 bzw. 77 Aminosäuren Länge die beiden wichtigsten Strukturproteine der Lipoproteine hoher Dichte ("high-density lipoproteins", HDL) und werden im Darm und in der Leber (ApoA-I) bzw. nur im Darm (ApoA-II) synthetisiert. Amyloidogene Mutationen des A-I-Aminoterminus (Aminosäuren 1-75) führen im Gegensatz zu Alterationen der Fibrinogen- α -Kette eher zu einer interstitiellen als einer glomerulären Amyloidose, während solche des Carboxyterminus (Aminosäuren 173-178) sich überwiegend in Form einer Kardiomyopathie manifestieren. Aber auch in der Haut und im Larynx kann sich Amyloid ablagern. Für ApoA-II sind dagegen bislang nur Mutationen beschrieben, die das natürliche Stopkodon der Proteintranslation in Exon 4 eliminieren und dadurch zur Synthese einer längeren, selbstaggregierenden Proteinmutante führen. Lysozym ist ein bakteriolytisch wirkendes Enzym, das β -1,4-glykosidische Bindungen zwischen N-Acetylmuraminsäure-(NAM) und N-Acetylglucosaminresten (NAG) in Peptidoglykanen hydrolysiert. Amyloidogen wirkende Mutationen führen wie bei der Fibrinogen- α -Kette vorrangig zu einer meist nur langsam voranschreitenden glomerulären Nierenamyloidose. Eine Hepatosplenomegalie und oft asymptomatische gastrointestinale Amyloidablagerungen werden ebenfalls häufig beobachtet. Die von Exon 4 des GSN-Gens kodierten p.Asp187Asn- und p.Asp187Tyr-Substitutionen in der Aminosäure-Kette des Gelsolins resultieren dagegen vor allem in einer gitterartigen Dystrophie der Hornhaut, einer Neuropathie und einer Cutis laxa. Diese Erkrankung ist als familiäre Amyloidose vom Finnischen Typ (FAF) oder als Meretoja-Syndrom bekannt.

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

Methode: Nach Isolierung der genomischen DNA werden die Exons 3 und 4 des APOA1-Gens, das Exon 4 des APOA2-Gens und das Exon 2 des LYZ-Gens oder das Exon 4 des GSN-Gens mit Hilfe der PCR amplifiziert und sequenziert.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen