

## *Kurzinformation*

### *zur humangenetischen Untersuchung*

## **Hereditäres Lymphödem (MIM ID #153100) infolge einer Mutation im FLT4-Gen (MIM ID #136352)**

Die Prävalenz der primären Lymphödeme wird in Deutschland auf 0,5 % und damit auf etwa 40.000 Fälle geschätzt. Davon sind etwa 97 % sporadische und nur ca. 3 % (~ 1200 Patienten) angeborene Lymphödeme ([www.oedemforum.de](http://www.oedemforum.de)). In Abhängigkeit vom Alter werden zwei Formen des angeborenen Lymphödems unterschieden: 1.) das Nonne-Milroy-Syndrom, bei dem die Ödeme zumeist bereits bei Geburt bestehen oder sich in den ersten Lebensmonaten manifestieren, und 2.) das Meige-Syndrom (Lymphoedema praecox), bei dem sich die Ödeme erst nach der Pubertät ausbilden. Bei einzelnen Milroy- und Meige-Patienten entwickeln sich die Schwellungen allerdings erst nach dem 35. Lebensjahr (Lymphoedema tarda).

Das Nonne-Milroy-Syndrom oder primäre, kongenitale Lymphödem (PCL) Typ I ist eine seltene, autosomal dominant vererbte Erkrankung mit reduzierter Penetranz und variabler Expression, die im Jahre 1892 von Milroy bei 26 Patienten einer Sechs-Generationen-Familie zum ersten Mal beschrieben worden ist. Die Aplasie oder extreme Hypoplasie der lymphatischen Kapillaren und Kollektoren führt zu dem ein- oder meist beidseitigen Anschwellen der Extremitäten, wobei auf Grund des hydrostatischen Drucks vor allem die Beine betroffen sind. Bis zu einem Drittel der Männer entwickelt zudem eine Hydrozele („Wasserbruch“) infolge einer Ansammlung seröser Flüssigkeit im Processus vaginalis peritonei. Wenn die Ödeme unbehandelt bleiben, tendieren sie dazu, mit der Zeit an Volumen zuzunehmen. In seltenen Fällen prädestiniert der chronische Entzündungsreiz zur Bildung von Lymphangiosarkomen (Stewart-Treves-Syndrom).

Die Untersuchung von Familien mit hereditärem Lymphödem Typ I hat 1998 zu der Entdeckung von Mutationen im FLT4-Gen auf Chromosom 5q35.3 als einer Ursache der Erkrankung geführt (Ferrell et al. Hum. Mol. Genet. 7: 2073-2078). Das FLT4-Gen kodiert für den "vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 3", eine Klasse III-Rezeptor-Tyrosin-Kinase, die die Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D bindet und für die Migration der Endothelzellen essentiell ist. Während der Embryonalphase spielt der Rezeptor eine wichtige Rolle in der Entwicklung des Gefäßsystems. Später ist er dagegen nur noch im Endothel der Lymphgefäße nachweisbar.

Die bislang bei Patienten mit hereditärem Lymphödem Typ I nachgewiesenen Mutationen betreffen die durch die Exons 17-25 des FLT4-Gens kodierten katalytischen Tyrosin-Kinase-Domänen des Rezeptors (Connell et al. 2009. Hum. Genet. 124: 625-631). Die resultierenden Aminosäure-Austausche führen zu einem Verlust der Tyrosinkinase-Aktivität des Rezeptors. Dadurch können intrazelluläre Domänen des Proteins nicht mehr an Tyrosin-Resten transphosphoryliert werden, und es kommt zu einem Verlust von Bindungsstellen für intrazelluläre Signalproteine. Auf Grund einer besseren Stabilität reichert sich der mutierte Rezeptor zudem auf der Zelloberfläche an und führt dort zur Bildung inaktiver Rezeptor-Dimere. Folge ist eine reduzierte Migrationsfähigkeit der Endothelzellen.

Auffallend ist eine erhebliche intra- und interfamiliäre Variabilität in der klinischen Ausprägung und im Manifestationsalter. Darüberhinaus gibt es Mutationsträger, die komplett asymptomatisch sind. Es ist dementsprechend sehr wahrscheinlich, daß weitere, bislang noch unbekannte Faktoren die Manifestation der Erkrankung beeinflussen.

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

**Methode:** Nach Isolierung der genomischen DNA aus den Leukozyten des Patienten werden die Exons 17 - 25 des FLT4-Gens auf Chromosom 5q35.3 mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und anschließend sequenziert.

**Zeitdauer:** ca. zwei Wochen

---