

5.10 Die genetischen Ursachen des primären Lymphödems

K. Mattonet, J. Wilting, M. Jeltsch

Primäre Lymphödeme sind behandelbar, aber nicht heilbar. Zudem ist die Diagnostik aufgrund heterogener Phänotypen oft nicht eindeutig. Um diese Probleme anzugehen, müssen die das Ödem verursachenden genetischen Ursachen gefunden, diagnostiziert und gezielt behandelt werden. Die hierzu notwendigen Techniken liefern die neuen Entwicklungen in der Molekularbiologie. Insbesondere durch die Technik der Exom-Sequenzierung wurden in den letzten Jahren die genetischen Ursachen vieler primärer Lymphödeme identifiziert. Für einen weiteren großen Anteil dieser Erkrankungen werden multifaktorielle genetische Dispositionen vermutet. Dieses Kapitel gibt einen Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand der genetischen Ursachen, der Kategorisierung sowie der molekularbiologischen und biochemischen Grundlagen primärer Lymphödeme.

5.10.1 Probleme der Klassifikation und Ursachenforschung

Das menschliche Genom kann heutzutage schnell und effizient sequenziert werden. Trotzdem sind längst noch nicht alle genetischen Elemente bekannt, die an der Ausbildung primärer Lymphödeme beteiligt sind.

Zum einen erfassen die meisten derzeit üblichen genomweiten Sequenzierungen nur das Exom des Patienten. Dadurch werden sämtliche Mutationen, die nicht die Sequenz des Proteins selbst betreffen (z. B. Promotormutationen, epigenetische Veränderungen) nicht erfasst. Zudem treten viele der Erkrankungen spontan auf, möglicherweise hervorgerufen durch somatische Mutationen in den selben Genen, die auch für familiäre Fälle ursächlich sind (1). Spontane Mutationen können einen Mosaik-Phänotyp zur Folge haben, bei dem nur bestimmte Körperteile die Mutation aufweisen. Selbst bei einer vollständigen Genomsequenzierung von Probenmaterial aus der ‚falschen‘ Körperregion könnten solche Mutationen nicht gefunden werden.

Aus diesen Gründen wurden Mutationen nur in einem gewissen Anteil der primären Lymphödeme gefunden, und die Klassifikation erfolgt noch

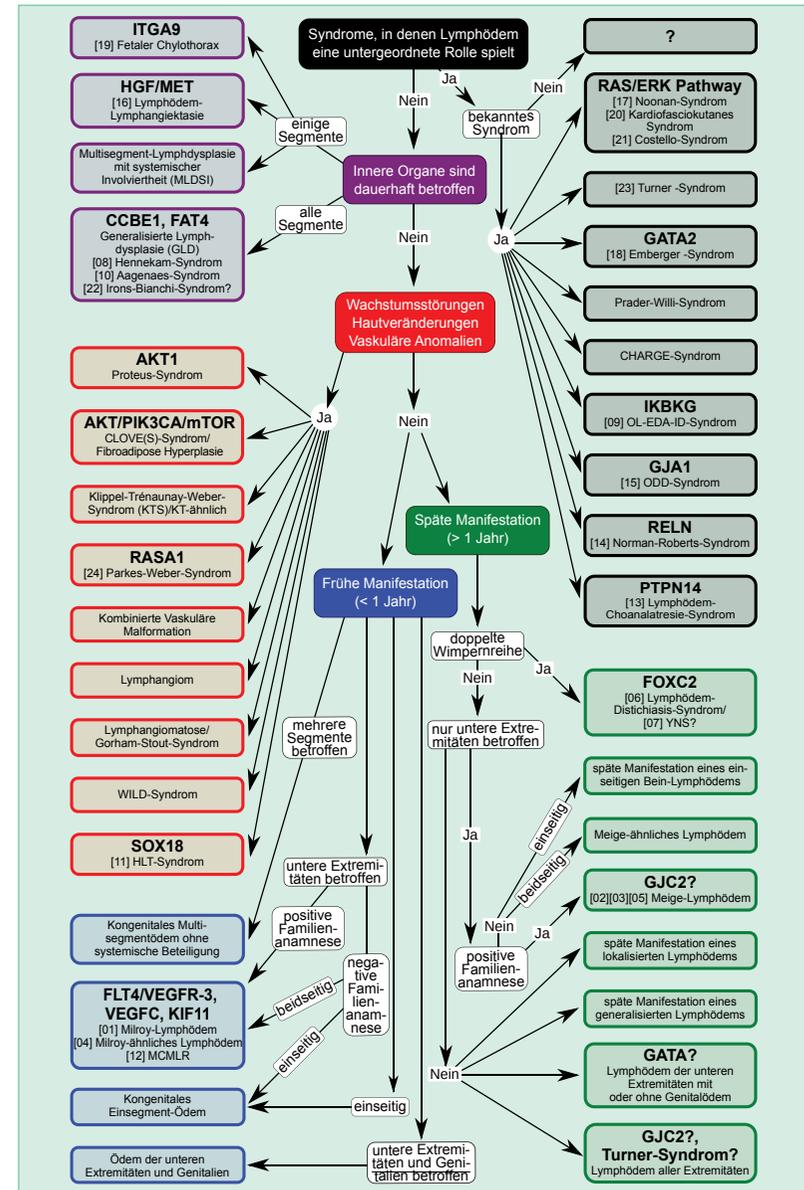


Abb. 5.10-1) Modifizierter diagnostischer Algorithmus für primäre lymphatische Dysplasie nach Connell et al. 2013 (2). Die Nummern in eckigen Klammern verweisen auf Einträge in Tabelle 5.10-1 und Abbildung 5.10-2.

immer primär nach phänotypischen Merkmalen (2). Diese jedoch sind oftmals polysem und unterliegen häufig einer subjektiven Einschätzung des behandelnden Arztes (3). Zurzeit werden daher verstärkte Anstrengungen unternommen, Erkrankungen mit gleicher genetischer Ursache zusammenzufassen, neu zu ordnen und eine einheitliche Systematik zu etablieren, die die genetische Ursache nach Möglichkeit in den Vordergrund stellt (4). Als Hilfestellung für die klinische Praxis wurde in Abb. 5.10-1 ein derzeit

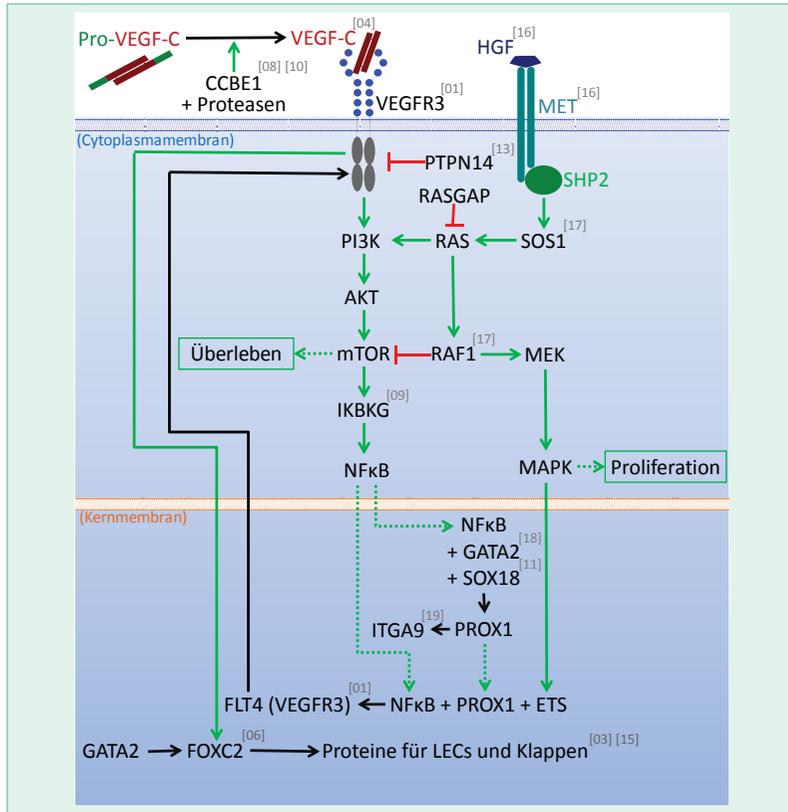


Abb. 5.10-2) Überblick über die wichtigsten Signaltransduktionswege. Die dargestellten Pfeile weisen auf eine aktivierende (grün) oder inhibierende (rot) Wirkung hin, sowie auf eine Produktion des Proteins infolge der Signalgebung (schwarz). Sie sollten jedoch nicht als einen Hinweis auf direkte physische Interaktion interpretiert werden. Die Zahlen in eckigen Klammern weisen auf eine in Tab. 5.10-1 beschriebene Lymphgefäßerkrankung hin, die durch eine Mutation in der nummerierten Komponente verursacht wird.

[#]	Krankheit	Gen (Protein)	charakteristische Symptome	temporale Manifestation	Ätiologie	OMIM	Vererbung	Literatur*
[01]	hereditäres Lymphödem Typ IA (Milroy Krankheit)	FLT4 (VEGFR-3)	LÖ der UE, chylöser Aszites	kongenital	Der mutierte VEGF-Rezeptor-3 verliert die Fähigkeit, die Zellteilung anzuregen, was zu einer Hypoplasie der Lymphgefäße führt.	153100	AD, AR, de novo	(5, 6)
[02]	hereditäres Lymphödem Typ IB	Locus 6q16.2-q22.1	bilaterales LÖ der UE	Kindheit bis Pubertät	unbekannt	611944	AD mit reduzierter Penetranz	(7)
[03]	hereditäres Lymphödem Typ IC	G/C2 (Connexin 47)	LÖ der Extremitäten	Kindheit bis Pubertät	Die Connexin-Kommunikation zwischen LECs bzw. LECs und ihrer Umgebung ist gestört.	613480	AD	(8)
[04]	hereditäres Lymphödem Typ ID (Milroy ähnliche Krankheit)	VEGFC (VEGF-C)	LÖ der UE	kongenital oder in der frühen Kindheit	Das mutierte VEGF-C wird nicht mehr hinreichend sezerniert. Zudem ist die Affinität zum VEGFR-3 wahrscheinlich verringert.	615907	AD	(9, 10)
[05]	hereditäres Lymphödem Typ II (Meigs-Lymphödem)	-	LÖ der UE	späte Kindheit, Pubertät	unbekannt	153200	AD	(3, 11)
[06]	Lymphödem-Distichiasis-Syndrom (LD-Syndrom)	FOXC2 (FOXC2)	LÖ der UE, Distichiasis, teilweise Prose, variköse Venen	Pubertät oder später	Die Lymphdrainage ist durch inkompetente Lymphgefäße beeinträchtigt. Es kommt zu Lymphklappenfehlbildungen und pathologischer Perizyten-Rekrutierung zu den initialen Lymphgefäßen	153400	AD, de novo	(12)
[07]	Yellow-Nail-Syndrom (VNS)	-	LÖ der UE, charakteristische Nagelveränderungen, chronische Atemwegserkrankungen	Pubertät oder später (meist in mittlerem Alter)	unbekannt	153300	AD	(13)

Tab. 5.10-1) (Fortsetzung auf den folgenden Seiten)

[#]	Krankheit	Gen (Protein)	charakteristische Symptome	temporale Manifestation	Ätiologie	OMIM	Vererbung	Literatur*
[08]	Hennekam-Lymphangiektasie-Lymphödem-Syndrom (HS)	<i>CCBE1</i> (CCBE1), <i>FAT4</i> (FAT4)	LÖ der Extremitäten, Lymphangiektasie des Darms, MR, CG	kongenital	Das mutierte CCBE1-Protein kann die Aktivierung von VEGF-C durch die ADAMTS-Protease nicht mehr unterstützen, die Molekularetiologie durch FAT4 ist unbekannt.	235510	AR	(14, 15)
[09]	OL-EDA-ID-Syndrom (anhidrotische ektodermale Dysplasie mit Immunschwäche, Osteopetrose und Lymphödem)	<i>KIKKG</i> (NEMO)	anhidrotische ektodermale Dysplasie, multiple Infektionen, Osteopetrose	kongenital, tödlich in früher Kindheit	Durch Stop-Codon-Mutationen wird das regulatorische KIKKG-Gen nicht transkribiert. Es resultiert eine reduzierte NF-κB-Aktivität, die globale Auswirkungen auf mehrere essenzielle Signalwege hat, die z. B. für das Überleben der Zelle und die Bildung von Zytokinen notwendig sind.	300301	XR	(16)
[10]	Aagaenaes-Syndrom (Cholestase-Lymphödem Syndrom 1)	Locus in 15q, <i>CCBE7</i> (CCBE1)	schwere Cholestase, LÖ der UE	neonatal und in der frühen Kindheit	Hypoplasie der Lymphgefäße. Im Falle der CCBE1-Mutation liegt eine Missense-Mutation im N-terminalen Bereich vor.	214900	AR	(17–19)
[11]	Hypotrichose-Lymphödem-Teleangiektasie-Syndrom (HUT-Syndrom)	<i>SOX18</i> (SOX-18)	Alopezie, ektatische Blutgefäße, LÖ	kongenitale Hypotrichose, später manifestierendes LÖ (vor Ende der Pubertät)	Eine Missense- (rezessiv) oder Rasterschub-Mutation (dominant) hat eine gestörte Funktion des Transkriptionsfaktors SOX-18 zur Folge.	607823	AD, AR, de novo	(20)
[12]	Microcephaly-chorioretinopathy-Lymphödemamentally retardation (MCLMR)	<i>KIF11</i> (Eg5)	variables Spektrum okulärer und zentralnervöser Entwicklungsstörungen (z.B. Mikrozephalus und Chorioretinopathie), CG, LÖ (meist auf dem Fußrücken)	kongenital	Verschiedene Mutationen im Gen des Kinesin EG5 führen zu einer gestörten Proteinfunktion, die wahrscheinlich die Entwicklung und Erhaltung der retinalen und lymphatischen Strukturen beeinträchtigt.	152950	AD	(21)

[13]	Lymphödem-Choanaltrie-Syndrom	<i>PTPN14</i> (PTPN14)	Blockade des Nasenganges, LÖ der Unterschenkel	frühe Kindheit	Durch eine Rasterschub-Mutation ist die PTPN14-Funktion gestört. PTPN14 steht im Verdacht einen Komplex mit VEGFR-3 zu bilden und dadurch regulierend auf die Lymphangiogenese einzuwirken.	613611	AR	(22)
[14]	Norman-Roberts-Syndrom (Lissencephaly 2)	<i>RELN</i> (Reelin)	LÖ, MR und Entwicklungsstörungen zentralnervöser Strukturen	kongenital	Die Mutation im RELN-Gen führt zu stark verminderten oder nicht detektierbaren Mengen von Reelin, was zu einer abnormalen Migration neuronaler Vorläuferzellen und abnormaler axonaler Konnektivität führt. Die Ausbildung des LÖ legt jedoch weitere bisher unbekannt Mechanismen von Reelin nahe.	257320	AR	(23)
[15]	ODD-Syndrom (okulodigital Dysplasie / Lymphödem)	<i>GAT1</i> (Connexin 43)	CG, Syndaktylie (zumeist 4/5), zuweilen LÖ und MR	kongenital	Das mutierte Connexin 43 stört die Aktivität des normalen Proteins (dominant negativer Mechanismus). Ist die Mutation jedoch durch eine Non-sense-Mutation so schwerwiegend, dass ein funktionsloses Protein entsteht, so ist der Erbgang rezessiv, da ein einzelnes Connexin 43 codierendes Allel für die normale physiologische Funktion ausreichend zu sein scheint.	164200 257850	AR, AD	(24, 25)
[16]	Lymphödem-Lymphangiektasie	<i>HGF</i> (HGF), <i>MET</i> (MET)	LÖ	unbekannt	Unbekannt.	–	AD (?)	(26)

[#]	Krankheit	Gen (Protein)	charakteristische Symptome	temporale Manifestation	Ätiologie	OMIM	Vererbung	Literatur*
[17]	Noonan-Syndrom (NS1-NS8, NSLH, NSL)	<i>PTPN11, RIT1, BRAF, KRAS, SOS1, RAF1, NRAS, SHOC2, CBL</i>	LÖ, kardiovaskuläre Erkrankungen, charakteristische altersabhängige Gesichtsanomalien, Kleinwüchsigkeit (leichter phänotypische Unterschiede der verschiedenen Syndrome)	kongenital	Alle mit dem Noonan-Syndrom assoziierten Mutationen bewirken eine überhöhte Aktivität der RAS-MAPK-Signalkaskade. Durch die Störung dieses zentralen Signalweges kommt es zu dem charakteristischen breiten Spektrum verschiedener Entwicklungsstörungen.	163950 605275 609942 610733 611553 613224 613706 615355 613563 607721	AD (AR aufgrund einiger Fallberichte scheinbar möglich)	(27)
[18]	Emberger-Syndrom (primäres Lymphödem und Myelodysplasie)	<i>GATA2 (GATA2)</i>	LÖ der UE (und Genitalien), Myelodysplasie (progredient zu akuter myelotischer Leukämie), abnormale Lymphozytenzahlen, Taubheit	Kindheit bis Pubertät	Es wird eine kritische Rolle von GATA2 in der Entwicklung und Erhaltung des Lymphgefäßsystems angenommen. Der genaue Mechanismus ist unbekannt.	614038	AD	(28)
[19]	fetaler Chylothorax	<i>ITGA9 (Integrin $\alpha 9$)</i>	Hydrops fetalis, Chylothorax	pränatal	Die ITGA9-Mutation G404S geht mit einer schlechten Prognose für eine Behandlung des Chylothorax mit OK-432 Pleurodesis einher. Die Mutation steht im Verdacht, die Proteinstruktur zu destabilisieren und zu fehlerhafter Faltung zu führen. Der genaue biochemische Mechanismus ist nicht bekannt.	-	AR, de novo	(29, 30)

[20]	kardiofaziales Syndrom (CFCT-CEC4)	<i>KRAS, BRAF, MAP2K1, MAP2K2</i>	CG, Herzerkrankungen, MR	kongenital	Der MAPK/ERK-Signaltransduktionsweg ist beeinträchtigt (siehe Noonan-Syndrom).	115150 615278 615279 615280	AD	(31)
[21]	Costello-Syndrom/chylöser Aszites	<i>HRAS (GTPase HRas)</i>	charakteristische Handhaltung, CG, Wachstumsstörungen, Herzerkrankungen, lose Haut	kongenital	Der MAPK/ERK-Signaltransduktionsweg ist beeinträchtigt (siehe Noonan-Syndrom).	218040	AD	(32)
[22]	Irons-Bianchi-Syndrom	unbekannt	LÖ der UE, MR, Gesichtsanomalien, Atrialseptumdefekt, Hydrops fetalis	kongenital / pränatal	Unbekannt, der Phänotyp ähnelt jedoch sehr dem Hennekam-Syndrom.	601927	AR	(33, 34)
[23]	Turner-Syndrom	<i>Xp11.4 (kritischer Locus für das LÖ)</i>	LÖ, reduziertes Wachstum, Gonadendysgenese, erhöhtes Risiko für Herzerkrankungen	kongenital	unbekannt	(nicht erblich)	45-X, 46,X, 1(Xq); 45,X, Mosaiktyp	(35, 36)
[24]	Patkes-Weber-Syndrom (CM-ANM/Lymphödem)	<i>RASA1 (RAS1)</i>	vaskuläre Missbildungen, LÖ der UE	kongenital	Das mutierte RASA1 hat eine unregulierte RAS-Aktivität zur Folge und führt dadurch eventuell zu Entwicklungsstörungen des lymphatischen Systems.	608354	AD	(37)

Tab. 5.10-1)

Auswahl bekannter Erkrankungen, die mit einem primären Lymphödem einhergehen. Nach Möglichkeit wurde im Literaturhinweis* ein aktueller Review-Artikel angegeben, der einen Überblick über die Erkrankung vermittelt; ansonsten wird auf Primärliteratur verwiesen. Über die OMIM-Nummer finden sich weitere Referenzen. Diese Tabelle ist weder eine vollständige Auflistung noch endgültige Kategorisierung aller bekannten primären Lymphödeme, sondern ein vorläufiger, auf dem jetzigen Kenntnisstand beruhender Entwurf. AD, autosomal dominant; AR, autosomal rezessiv; CG, charakteristische Gesichtsanomalien; LÖ, Lymphödem; MR, mentale Retardierung; UE, untere Extremitäten; XR, X-chromosomal rezessiv.

gültiger Algorithmus als Hilfestellung für die Klassifikation und Diagnose primärer Lymphödeme dargestellt.

Eine detaillierte Beschreibung aller primären Lymphödeme sprengte den Rahmen dieses Artikels, ist aber für viele Fälle auch nicht verfügbar. Der Fokus dieser Übersicht liegt daher auf Erkrankungen mit einer hohen Fallzahl oder bekannten genetischen Ursachen. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit ist eine solche Auswahl von Lymphödemem in Tabelle 5.10-1 zusammengefasst. Insbesondere Erkrankungen, die durch lymphatische Missbildungen und Tumoren definiert sind, wurden ausgelassen. Diese sind jedoch in Abbildung 5.10-1 mit aufgeführt. Abbildung 5.10-2 ist eine schematische Darstellung von Signalwegen, die in Tabelle 5.10-1 erläutert werden.

Entwicklung und Homöostase des lymphatischen Systems werden durch ein komplexes Netzwerk von Signaltransduktionswegen reguliert. Mutationen in den beteiligten Komponenten, die zu einer veränderten Aktivität (Funktionsgewinn oder Funktionsverlust) führen, beeinträchtigen die Signalwege und damit die Struktur oder Funktion des Lymphgefäßsystems (38). In den folgenden Abschnitten werden ausgewählte Gene vorgestellt, deren Mutationen mit dem Auftreten primärer Lymphödeme korrelieren.

5.10.2 Die VEGF-Rezeptor-3 / VEGF-C-Signalachse

Der wichtigste Wachstumsfaktor für die Entwicklung und Homöostase des Lymphgefäßsystems ist VEGF-C (39). Eine Gen-Deletion beider VEGF-C-Allele ist in einer frühen Phase der Embryonalentwicklung letal und geht mit einem generalisierten Lymphödem einher (40). Ein vollständiger Funktionsverlust des VEGF-C-Signalweges tritt daher klinisch nicht auf. Doch auch die Mutation nur eines Allels der beteiligten Gene kann gravierende Auswirkungen haben (41).

Eine Mutation im Gen für VEGF-Rezeptor-3 (VEGFR-3), dem primären lymphangiogenen Rezeptor für VEGF-C, ist die Hauptursache für hereditäre Lymphödeme. VEGFR-3 wird auf den Endothelzellen der Lymphgefäße exprimiert (Abb. 5.10-3). Er ermöglicht das Überleben, die Migration und die Proliferation dieser Zellen und ist somit essentiell für das Aussprossen neuer Lymphgefäße (41). Primäre Lymphödeme mit Mutationen in diesem Rezeptor werden als hereditäres Lymphödem Typ IA bezeichnet. Trotzdem führt eine Mutation nicht zwangsläufig zur Erkrankung. Nur bei etwa 85 % der Patienten mit einem mutierten Allel tritt ein Lymphödem auf (2). Somit sind die Mutationen, die zur Erkrankung führen, meist dominant mit redu-

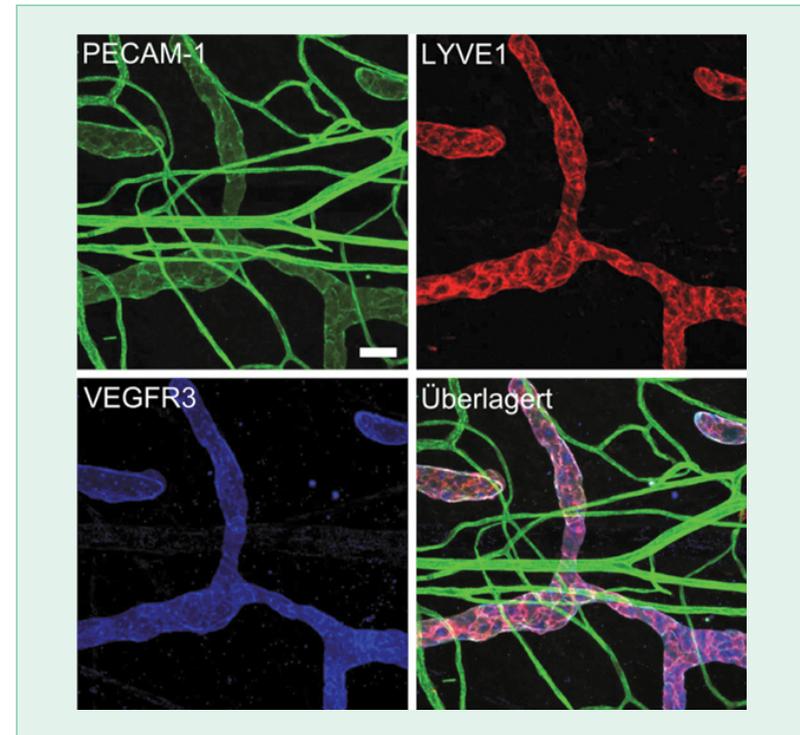


Abb. 5.10-3)

Immunohistochemie eines Mäuseohres, Maßstab 100 μm . Oben links wurden sämtliche Gefäße mit dem Endothelzellmarker PECAM-1 (auch CD31) in grün angefärbt. Oben rechts und unten links finden sich Aufnahmen desselben Gewebes, die mit den Markern LYVE-1 (rot) und VEGFR3 (blau) für lymphatische Endothelzellen gefärbt wurden. Unten rechts findet sich eine Überlagerung aller drei Aufnahmen. Wir danken Georgia Zarkada für die Bereitstellung dieser Abbildung.

zierter Penetranz. Der Grund für die Dominanz ist ein dominant negativer Effekt, der dadurch zustande kommt, dass der mutierte Rezeptor Dimere mit dem gesunden VEGFR-3 (vom gesunden Allel) bilden kann, was zu funktionslosen Dimeren führt.

Die für die Symptome verantwortliche Mutation betrifft meistens die Phosphorylierungsstellen des Rezeptors, wodurch die Signalweiterleitung verhindert wird (1, 42). Es sind jedoch auch einzelne rezessive Fälle bekannt, bei denen lediglich die ATP-Bindung verringert ist, wodurch sich der Effekt des Allels geringer ausprägt (43). Das Leitsymptom des hereditä-

ren Lymphödems Typ IA ist ein kongenitales Lymphödem der unteren Extremitäten. Ein naheliegender Grund für die Ausbildung des Ödems fast ausschließlich in den Beinen ist der dort stark erhöhte hydrostatische Druck, der zu einer erhöhten Beanspruchung des dortigen Lymphgefäßsystems führt (44). Die exakten Gründe bleiben aber letztlich unklar. In den Armen oder inneren Organen werden nur selten Symptome beobachtet.

Es können aber auch dominante Mutationen im VEGF-C-Gen einen klinisch vom hereditären Lymphödem IA nicht zu unterscheidenden Phänotyp hervorrufen (9, 10). Bei dieser, als hereditäres Lymphödem Typ ID klassifizierten Erkrankung ist sowohl die Sekretion von VEGF-C als auch seine Affinität zum VEGFR-3 stark reduziert. Dadurch zirkuliert eine geringere Menge VEGF-C im Organismus, und der VEGFR-3-Signalweg wird weniger stark stimuliert.

5.10.3 CCBE1-Regulierung des VEGFR-3-Signalweges

Anders als VEGF-A, das als aktives Protein sezerniert wird, wird VEGF-C als inaktives Propeptid gebildet (45). Es durchläuft eine Reihe aktivierender Prozesse und intermediärer Formen, bis es seine biologisch voll aktive Form annimmt und den VEGFR-3 stimulieren kann. Die Aktivierung von VEGF-C ist Gegenstand intensiver Forschung, jedoch ist der Prozess noch nicht vollständig aufgeklärt. Das kollagenbindende Protein CCBE1 scheint aber eine entscheidende Rolle zu spielen, indem es eine verstärkte Aktivierung von VEGF-C herbeiführt (15). Im Maus- und Zebrafischmodell wurde gezeigt, dass CCBE1, genau wie VEGF-C, für die korrekte Entwicklung des Lymphgefäßsystems benötigt wird (46, 47). Wahrscheinlich fixiert CCBE1 das inaktive Pro-VEGF-C auf der Zelloberfläche und ermöglicht dort eine effektive Aktivierung durch Proteasen wie ADAMTS3 (15).

Vor wenigen Jahren wurde bekannt, dass Mutationen im CCBE1-Gen das Hennekam-Syndrom hervorrufen können (14). Da hierbei die Lymphödeme in allen Körperregionen zu beobachten sind, unterstreicht dies die essenzielle Bedeutung dieses Proteins. Insbesondere die charakteristische intestinale Lymphangiektasie führt durch Hypogammaglobulinämie, Hypoalbuminämie und Lymphozytopenie zu schweren Komplikationen. Zusätzlich treten auch mentale Retardierung und Gesichtsanomalien auf (18). Auch für andere Syndrome, wie z. B. das Aagenaes-Syndrom, werden CCBE1-Mutationen inzwischen als ursächlich vermutet (19). Dass die Klassifikation aufgrund phänotypischer Merkmale an ihre Grenzen stößt, wird hier wieder deutlich, weil als alternative Ursache des Hennekam-

Syndroms mutierte FAT4-Gene identifiziert worden sind, welche bisher nur mit dem Van-Maldergem-Syndrom assoziiert worden sind (48). Die molekularen Ursachen für diese Phänokopie sind allerdings noch ungeklärt.

5.10.4 HGF und MET

Eine weitere relativ neue Entdeckung ist die Beteiligung von HGF (hepatocyte growth factor) und seinem Rezeptor MET (high affinity hepatocyte growth factor receptor) an der Ausbildung von Lymphödem. Mutationen dieser Gene stehen nicht nur im Verdacht, Auslöser für die Lymphödem-Lymphangiektasie zu sein, sondern könnten auch einen Risikofaktor für das Auftreten sekundärer Lymphödeme darstellen (26). Die Stimulation von MET durch HGF hat eine RAS/MAPK-Signalkaskade zur Folge, auf deren Störungen im folgenden Abschnitt eingegangen wird.

5.10.5 Rasopathien

Als Rasopathien werden allgemein Störungen des RAS/MAPK-Signaltransduktionsweges bezeichnet. Charakteristisch für diese Gruppe von Erkrankungen ist ein breites Spektrum von Entwicklungsdefekten (49). Da es sich bei dem lymphatischen System um ein hochgeordnetes und komplexes System handelt, ist es nicht verwunderlich, dass Fehlbildungen der Lymphgefäße und ein daraus resultierendes Lymphödem oftmals zu den Symptomen gehören. Auch wenn dieses Lymphödem meist kein Leitsymptom ist, soll an dieser Stelle aufgrund der hohen Inzidenz auf einige dieser Syndrome eingegangen werden.

Die häufigste Rasopathie ist mit einer Inzidenz von 1:1000-2500 Geburten das Noonan-Syndrom (50), dessen häufigste Ursache eine Mutation im PTPN11-Gen ist, das die Phosphotyrosinphosphatase SHP2 codiert (27). Diese und neun weitere Mutationen lösen Erkrankungen aus, die als Noonan-Syndrom zusammengefasst werden, da sie sich nur geringfügig in ihrem klinischen Phänotyp unterscheiden. Alle diese Mutationen betreffen Komponenten im RAS/MAPK-Signalweg (Abb. 5.10-2) und führen zu einem Phänotyp, der dem Turner-Syndrom ähnelt (51). Auch beim Costello-Syndrom und dem Kardio-Fazio-Kutanen-Syndrom treten primäre Lymphödeme gelegentlich auf. Alle bekannten Mutationen, die zu Rasopathien führen, resultieren in einer vermehrten Aktivität des Signalweges (49).

5.10.6 FOXC2-assoziierte Syndrome

Sowohl der RAS/MAPK-Signalweg als auch der durch den VEGFR-3 stimulierte PI3K/Akt-Weg resultieren in der Aktivierung von Transkriptionsfaktoren, die eine veränderte Expression der unter ihrer Kontrolle stehenden Gene zur Folge haben (41). Beispiele hierfür finden sich in Abbildung 5.10-2. Mutationen im FOXC2-Gen sind ursächlich für das Lymphödem-Distichiasis-Syndrom verantwortlich (52). Trotzdem ist die Abgrenzung zwischen diesem und zwei weiteren Erkrankungen, der Meige-Krankheit und dem Yellow-Nail-Syndrom, bis heute kontrovers. Das Resultat ist, dass in der Literatur von FOXC2-Mutationen in allen drei Krankheiten berichtet wird (3).

Immer wieder wird von Meige-Krankheiten mit FOXC2-Mutationen berichtet (11, 53). Da die Erkennung einer Distichiasis jedoch schwierig ist, ist es gut möglich, dass sie in vielen Fällen nicht diagnostiziert oder der Zusammenhang mit dem bestehenden Lymphödem nicht bekannt ist und das Lymphödem aus diesem Grund fälschlicherweise als Meige-Lymphödem diagnostiziert wird. Allerdings gibt es ein breites Spektrum bekannter FOXC2-Mutationen. Es existiert die bislang ungeprüfte Hypothese, dass aktivierende FOXC2-Mutationen zu einer Hyperplasie und einem Phänotyp führen, der dem Meige-Phänotyp entspricht, während inaktivierende Mutationen eine Hypoplasie und ein Lymphödem-Distichiasis-Syndrom bewirken (11).

Das Yellow-Nail-Syndrom (YNS) ist eine seltene Erkrankung, deren Eigenständigkeit inzwischen jedoch bezweifelt wird, da es sich beim YNS vermutlich um eine besondere Ausprägung des Lymphödem-Distichiasis-Syndroms handelt (13). Erhärtet wird diese Vermutung durch den Umstand, dass nur in einem Drittel der Fälle alle drei für das Syndrom typischen Symptome (gelbe Nägel, Lymphödem, Atemwegseteiligung) vorhanden sind. Für die Diagnose des YNS sind zwei dieser drei Kriterien hinreichend (54). In neueren Übersichtsartikeln wird das YNS oft schon zum Lymphödem-Distichiasis-Syndrom gezählt (1, 38). Da wir in diesem Kapitel die OMIM-Klassifizierung (OMIM = Online Mendelian Inheritance in Mandatenbank) als Grundlage gewählt haben, die das YNS noch als selbstständige Erkrankung listet, wurde es in Tabelle 5.10-1 mit aufgeführt.

Die Kontroverse um diese drei Syndrome unterstreicht deutlich die Notwendigkeit einer möglichst objektiven Klassifizierung von Lymphödemem unter Berücksichtigung genetischer Marker. Die bislang gültige phänotypische Klassifizierung hat sich in vielen Fällen als nicht eindeutig erwiesen.

5.10.7 Perspektiven in der Diagnostik und Behandlung

Wie die meisten Erbkrankheiten sind auch die primären Lymphödeme derzeit nicht ursächlich behandelbar. Die Aufklärung der molekularbiologischen Ursachen der Erkrankung ist aber der Ausgangspunkt für ein Verständnis der Lymphangiogenese und die Basis für die Suche nach potenziellen therapeutischen Ansätzen.

Beispielsweise steht die erste pro-lymphangiogene Therapie mit dem Wachstumsfaktor VEGF-C vor ersten klinischen Studien. Ziel der unter dem Namen Lymfactin® entwickelten Therapie ist die Steigerung der Erfolgsquote von Lymphknoten transplantationen zur Behandlung postoperativer Lymphödeme (55). Experimente in Tiermodellen zeigen, dass eine Therapie mit VEGF-C unter Umständen auch zur Behandlung der Milroy-Krankheit geeignet sein könnte, sollte sich Lymfactin® in der Phase I als sicher und verträglich darstellen (44).

Doch auch das Screening nach Risikofaktoren für die Ausbildung von Lymphödemem nach operativen Maßnahmen könnte sich in der klinischen Praxis als wertvoll erweisen, sobald eine ausreichend große Palette molekularer Marker zur Verfügung steht. Tatsache ist, dass Lymphödeme in vielen Fällen nicht als solche diagnostiziert werden, wenn die Symptome nicht gravierend sind. Die Möglichkeit, mit einer Blutprobe ein großes Spektrum genetischer Marker zu testen, und damit zu einer eindeutigen Diagnose zu gelangen, könnte für viele Patienten eine bessere Prävention und medizinische Versorgung bedeuten.

Die Erforschung genetischer Ursachen und biochemischer Mechanismen primärer Lymphödeme ist ein relativ junges Forschungsfeld, da die notwendigen technischen Möglichkeiten noch nicht lange zur Verfügung stehen. Die meisten der hier aufgeführten Arbeiten über die Genetik und Biochemie primärer Lymphödeme entstammen dem letzten Jahrzehnt. Wir hoffen sehr, in der nächsten Ausgabe dieses Lehrbuches schon ein deutlich vollständigeres Bild der genetischen Ursachen primärer Lymphödeme zeichnen zu können.

Eine weitergehende Beschreibung der Genetik der primären Lymphödeme findet sich bei *Brouillard* (1). Die derzeit aktuellste Klassifizierung mit einer Beschreibung der diagnostischen Vorgehensweisen liefert *Connell et al.* (2). Einen Einblick in die Genetik der Entwicklung und Erhaltung des Lymphgefäßsystems einschließlich einer Übersicht über die existierenden Mausmodelle findet sich bei *Schulte-Merker et al.* (38) und auch in der

Allel	Zustandsform eines Gens. Humane somatische Zellen haben je zwei Allele jedes codierten Gens
Cytokine	Gruppe extrazellulärer Signalmoleküle, die z.B. eine zentrale Rolle in der Vermittlung von Entzündungsprozessen und der Immunantwort spielen
epigenetische Veränderungen	Sammelbegriff für die Modifikationen des genetischen Materials, die nicht die Basensequenz der DNA verändern (z.B. Histonmodifikationen oder Basen-Methylierungen)
Exom	Gesamtheit aller codierenden Sequenzen des Genoms, die sich in der mRNA wiederfinden
LEC	Lymphatische Endothelzelle
Missense-Mutation	Punktmutation, die zur Folge hat, dass eine falsche Aminosäure codiert wird. Dies kann je nach Eigenschaften der ursprünglichen und der mutierten Aminosäure keine, geringe oder gravierende Auswirkungen auf die Funktionen des Proteins haben
Phänotyp	Ausprägung eines Gens
Proliferation	Zellwachstum und -teilung
Promotor	Sequenzmotive im Genom, die die Bindungsstelle der RNA-Polymerase II und dadurch den Startpunkt der Transkription (Umschreiben von DNA in mRNA) markieren
Propeptid	Unreife Protein-Vorform, die erst durch mindestens eine proteolytische Spaltung vollständig aktiviert wird
Proteasen	Enzyme, die andere Proteine an spezifischen Sequenzen spalten
Rasterschub-Mutation	Mutation, die das Leseraster bei der Transkription verschiebt. Da immer drei Basenpaare für eine Aminosäure codieren und lückenlos gelesen werden, bewirkt das Hinzufügen von einer oder zwei Basen eine Verschiebung dieses Leserasters und eine vollkommen neue (falsche) DNA-Sequenz. Statistisch gesehen wird diese veränderte Sequenz nach etwa 20 Basenpaaren durch ein Stop-Codon terminiert und führt somit zu einem verkürzten Protein
Signalweg/Signal-kaskade	Intrazelluläre Kette von Sensoren, Effektoren und Signalmolekülen, die das Signal von einem aktivierten Rezeptor an die Effektoren (z.B. Ionenkanäle, Transkriptionsfaktoren) weiterleiten
Somatische Mutation	Mutation, die nicht in der Keimbahn, sondern in Körperzellen auftritt
Transkriptionsfaktor	Regulatorisches Protein, das die Transkription (Umschreiben von DNA in mRNA) kontrolliert. Dadurch wirkt ein Transkriptionsfaktor auf die Proteinexpression ein

Tab. 5.10-2)
Glossar ausgewählter biochemischer Begriffe.

deutschsprachigen Literatur findet sich bei *Krebs et al.* eine umfassende Darstellung der molekularbiologischen Grundlagen und Erkrankungen (56, 57).

5.10.8 Literatur

1. Brouillard P, Boon L, Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. *J Clin Invest* 2014; 124: 898-904.
2. Connell F, Gordon K, Brice G et al. The classification and diagnostic algorithm for primary lymphatic dysplasia: an update from 2010 to include molecular findings. *Clin Genet* 2013; 84: 30-314.
3. Rezaie T, Ghoroghchian R, Bell R et al. Primary non-syndromic lymphoedema (Meige disease) is not caused by mutations in FOXC2. *Eur J Hum Genet* 2008; 16: 300-304.
4. Mortimer PS, Rockson SG. New developments in clinical aspects of lymphatic disease. *J Clin Invest* 2014; 124: 915-921.
5. Ghalamkarpour A, Morlot S, Raas-Rothschild A et al. Hereditary lymphedema type I associated with VEGFR3 mutation: the first de novo case and atypical presentations. *Clin Genet* 2006; 70: 330-335.
6. Irrthum A, Karkkainen MJ, Devriendt K et al. Congenital Hereditary Lymphedema Caused by a Mutation That Inactivates VEGFR3 Tyrosine Kinase. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 295-301.
7. Malik S, Grzeschik K-H. Congenital, low penetrance lymphedema of lower limbs maps to chromosome 6q16.2-q22.1 in an inbred Pakistani family. *Hum Genet* 2008; 123: 197-205.
8. Kanady JD, Dellinger MT, Munger SJ et al. Connexin37 and Connexin43 deficiencies in mice disrupt lymphatic valve development and result in lymphatic disorders including lymphedema and chylothorax. *Dev Biol* 2011; 354: 253-266.
9. Balboa-Beltran E, Fernández-Seara MJ, Pérez-Muñuzuri A et al. A novel stop mutation in the vascular endothelial growth factor-C gene (VEGFC) results in Milroy-like disease. *J Med Genet* 2014; 51: 475-478.
10. Gordon K, Schulte D, Brice G et al. Mutation in Vascular Endothelial Growth Factor-C, a Ligand for Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3, Is Associated With Autosomal Dominant Milroy-Like Primary Lymphedema. *Circ Res* 2013; 112: 956-960.

11. Van Steensel MA, Damstra RJ, Heitink M et al. Novel missense mutations in the FOXC2 gene alter transcriptional activity. *Hum Mutat* 2009; 30: E1002-E1009.
12. Brice G, Mansour S, Bell R et al. Analysis of the phenotypic abnormalities in lymphoedema-distichiasis syndrome in 74 patients with FOXC2 mutations or linkage to 16q24. *J Med Genet* 2002; 39: 478-483.
13. Hoque SR, Mansour S, Mortimer PS. Yellow nail syndrome: not a genetic disorder? Eleven new cases and a review of the literature. *Br J Dermatol* 2007; 156: 1230-1234.
14. Alders M, Hogan BM, Gjini E et al. Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans. *Nat Genet* 2009; 41: 1272-1274.
15. Jeltsch M, Jha SK, Tvorogov D et al. CCBE1 Enhances Lymphangiogenesis via A Disintegrin and Metalloprotease With Thrombospondin Motifs-3-Mediated Vascular Endothelial Growth Factor-C Activation. *Circulation* 2014; 129: 1962-1971.
16. Döffinger R, Smahi A, Bessia C et al. X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency is caused by impaired NF-κB signaling. *Nat Genet* 2001; 27: 277-285.
17. Bull LN, Roche E, Song EJ et al. Mapping of the Locus for Cholestasis-Lymphedema Syndrome (Aagenaes Syndrome) to a 6.6-cM Interval on Chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 994-999.
18. Drivdal M, Trydal T, Hagve T-A et al. Prognosis, with evaluation of general biochemistry, of liver disease in lymphoedema cholestasis syndrome 1 (LCS1/Aagenaes syndrome). *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 465-471.
19. Shah S, Conlin LK, Gomez L et al. CCBE1 Mutation in Two Siblings, One Manifesting Lymphedema-Cholestasis Syndrome, and the Other, Fetal Hydrops. *PLoS ONE* [Internet] 2013 [cited 2014 Aug 6]; 8: . Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3784396/>
20. Irrthum A, Devriendt K, Chitayat D et al. Mutations in the Transcription Factor Gene SOX18 Underlie Recessive and Dominant Forms of Hypotrichosis-Lymphedema-Telangiectasia. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1470-1478.
21. Ostergaard P, Simpson MA, Mendola A et al. Mutations in KIF11 Cause Autosomal-Dominant Microcephaly Variably Associated with Congenital Lymphedema and Chorioretinopathy. *Am J Hum Genet* 2012; 90: 356-362.

22. Au AC, Hernandez PA, Lieber E et al. Protein tyrosine phosphatase PTPN14 is a regulator of lymphatic function and choanal development in humans. *Am J Hum Genet* 2010; 87: 436-444.
23. Hong SE, Shugart YY, Huang DT et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nat Genet* 2000; 26: 93-96.
24. Richardson RJ, Joss S, Tomkin S et al. A nonsense mutation in the first transmembrane domain of connexin 43 underlies autosomal recessive oculodentodigital syndrome. *J Med Genet* 2006; 43: e37-e37.
25. Brice G, Ostergaard P, Jeffery S et al. A novel mutation in GJA1 causing oculodentodigital syndrome and primary lymphoedema in a three generation family. *Clin Genet* 2013; 84: 378-381.
26. Finegold DN, Schacht V, Kimak MA et al. HGF and MET Mutations in Primary and Secondary Lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2008; 6: 65-68.
27. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M et al. Noonan syndrome. *The Lancet* 2013; 381: 333-342.
28. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nat Genet* 2011; 43: 929-931.
29. Ma G-C, Liu C-S, Chang S-P et al. A recurrent ITGA9 missense mutation in human fetuses with severe chylothorax: possible correlation with poor response to fetal therapy. *Prenat Diagn* 2008; 28: 1057-1063.
30. Yeang C-H, Ma G-C, Shih J-C et al. Genome-Wide Gene Expression Analysis Implicates the Immune Response and Lymphangiogenesis in the Pathogenesis of Fetal Chylothorax. *PLoS ONE* [Internet] 2012 [cited 2014 Aug 12]; 7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3329545/>
31. Roberts A, Allanson J, Jadico SK et al. The cardiofaciocutaneous syndrome. *J Med Genet* 2006; 43: 833-842.
32. Gripp KW, Hopkins E, Sol-Church K et al. Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C. *Am J Med Genet A* 2011; 155: 706-716.
33. Irons MB, Bianchi DW, Geggel RL et al. Possible new autosomal recessive syndrome of lymphedema, hydroceles, atrial septal defect, and characteristic facial changes. *Am J Med Genet* 1996; 66: 69-71.

34. Van Steensel MAM, van Geel M, Schrandt-Stumpel C et al. Lymphedema, cardiac septal defects, and characteristic facies: Possible new case of Irons-Bianchi syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 2448-2451.
35. Davenport ML. Approach to the Patient with Turner Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1487-1495.
36. Sybert VP, McCauley E. Turner's Syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351: 1227-1238.
37. Burrows PE, Gonzalez-Garay ML, Rasmussen JC et al. Lymphatic abnormalities are associated with RASA1 gene mutations in mouse and man. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 8621-8626.
38. Schulte-Merker S, Sabine A, Petrova TV. Lymphatic vascular morphogenesis in development, physiology, and disease. *J Cell Biol* 2011; 193: 607-618.
39. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular Mechanisms and Future Promise. *Cell* 2010; 140: 460-476.
40. Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat Immunol* 2004; 5: 74-80.
41. Zheng W, Aspelund A, Alitalo K. Lymphangiogenic factors, mechanisms, and applications. *J Clin Invest* 2014; 124: 878-887.
42. Brice G, Child AH, Evans A et al. Milroy disease and the VEGFR-3 mutation phenotype. *J Med Genet* 2005; 42: 98-102.
43. Ghalamkarpour A, Holnthoner W, Saharinen P et al. Recessive primary congenital lymphoedema caused by a VEGFR3 mutation. *J Med Genet* 2009; 46: 399-404.
44. Karkkainen MJ, Saaristo A, Jussila L et al. A model for gene therapy of human hereditary lymphedema. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98: 12677-12682.
45. Joukov V, Sorsa T, Kumar V et al. Proteolytic processing regulates receptor specificity and activity of VEGF-C. *EMBO J* 1997; 16: 3898-3911.
46. Bos FL, Caunt M, Peterson-Maduro J et al. CCBE1 Is Essential for Mammalian Lymphatic Vascular Development and Enhances the Lymphangiogenic Effect of Vascular Endothelial Growth Factor-C In Vivo. *Circ Res* 2011; 109: 486-491.
47. Hogan BM, Bos FL, Bussmann J et al. *ccbe1* is required for embryonic lymphangiogenesis and venous sprouting. *Nat Genet* 2009; 41: 396-398.

48. Alders M, Al-Gazali L, Cordeiro I et al. Hennekam syndrome can be caused by FAT4 mutations and be allelic to Van Maldergem syndrome. *Hum Genet* 2014; 133: 1161-1167.
49. Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2013; 14: 355-369.
50. Mendez HM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985; 21: 493-506.
51. Bhambhani V, Muenke M. Noonan Syndrome. *Am Fam Physician* 2014; 89: 37-43.
52. Fang J, Dagenais SL, Erickson RP et al. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a Forkhead Family Transcription Factor, Are Responsible for the Hereditary Lymphedema-Distichiasis Syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1382-1388.
53. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC et al. Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1185-1189.
54. Piraccini BM, Urciuoli B, Starace M et al. Yellow nail syndrome: Clinical experience in a series of 21 patients. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 131-137.
55. Lähteenvuori M, Honkonen K, Tervala T et al. Growth Factor Therapy and Autologous Lymph Node Transfer in Lymphedema. *Circulation* 2011; 123: 613-620.
56. Krebs R, Jeltsch M. Die lymphangiogenen Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D. Teil 1. Grundlagen und Embryonalentwicklung. *Lymphol Forsch Prax* 2013; 17: 30-37.
57. Krebs R, Jeltsch M. Die lymphangiogenen Wachstumsfaktoren VEGF-C und VEGF-D. Teil 2. Die Rolle von VEGF-C und VEGF-D bei Krankheiten des Lymphgefäßsystems. *Lymphol Forsch Prax* 2013; 17: 96-104.