

Genetische Ursachen des primären Lymphödems

J. Wilting, Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Göttingen

▲ Das primäre Lymphödem macht vermutlich nur circa 1% aller Lymphödeme aus (1-3), man kann aus den zugrunde liegenden Mutationen aber viel über die Entwicklung der Lymphgefäße lernen. Zudem ist die Aufklärung der Ätiologie der Erkrankung die Voraussetzung für eine kausale Therapie. Hier werden primäre Lymphödeme und ausgewählte lymphödemassoziierte Syndrome vorgestellt, bei denen die genetischen Ursachen weitgehend charakterisiert werden konnten. Das Spektrum der betroffenen Gene ist sehr breit. Die Gene kodieren Wachstumsfaktoren, Rezeptoren von Wachstumsfaktoren, Transkriptionsfaktoren, Motorproteine, Interzellularkontakte, extrazelluläre

Referat zu: **Genetische Ursachen des primären Lymphödems.**
LymphForsch 2014;1:26-30.

Matrix und Regulatoren der intrazellulären Signaltransduktion. Das primäre Lymphödem ist eine erblich bedingte Fehlbildung (lokale Aplasie oder Dysplasie) des Lymphgefäßsystems, das einerseits durch Mutationen einzelner Gene, andererseits auch durch chromosomale Aberrationen (Anomalien der Struktur oder Anzahl der Chromosomen) hervorgerufen wird. Chromosomale Aberrationen führen zu schwerwiegenden Syndromen, die sich oft in Fehlbildungen mehrerer Organe und Organsysteme widerspiegeln und häufig mit Lymphödemem vergesellschaftet sein können. Primäre Lymphödeme sind als hereditär (erblich) zu bezeichnen, wenn sich der Übergang des mutierten Gens von den

Eltern auf die Kinder nachvollziehen lässt. Die Mutationen können auch spontan während der Entwicklung auftreten. In solchen Fällen kann man vom sporadischen, kongenitalen (angeborenen) primären Lymphödem sprechen.

Das primäre Lymphödem ist eine Weichteilschwellung und beginnt mit einer Vermehrung von Flüssigkeit im Interstitium bei Störung des Transports der lymphpflichtigen Last auf der Basis einer anlagebedingten Fehlbildung des Lymphgefäßsystems einschließlich der Lymphknoten (2, 3). Das primäre Lymphödem ist eine progrediente Erkrankung. Es tritt in allen Lebensphasen auf: als Lymphoedema congenita, Lymphoedema praecox und Lymphoedema tarda, also in der Embryonalentwicklung, im Alter zwischen neun und 25 Jahren oder nach dem 35. Lebensjahr (4-6). Diese phänomenologische Einteilung ist zu überdenken, da offensichtlich unterschiedlich ‚schlimme‘ Mutationen in ein und demselben Gen zum Ausbruch der Erkrankung in verschiedenen Lebensphasen führen können. In den letzten Jahren konnten einige Gene identifiziert werden, deren Mutationen mit Lymphödem assoziiert sind. In vielen Fällen sind die beteiligten Gene aber noch nicht charakterisiert worden (7).

Hereditäres Lymphödem I-A (Nonne-Milroy-Lymphödem)

Gen: FLT4 = VEGFR-3; OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) Nr.: 153100

Das FLT4-Gen liegt auf Chromosom 5q35.3 und kodiert den Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3 (VEGFR-3). Heterozygote Mutationen im VEGFR-3-Gen sind vermutlich für die größte Zahl der primären Lymphödeme verantwortlich (8). Das Nonne-Milroy-Lymphödem ist typischerweise bei Geburt vorhanden (9). Mädchen erkranken circa 2,3-fach häufiger als Jungen. Die Ödeme sind vorwiegend in den Beinen lokalisiert, andere Organe sind nur selten betroffen. Die Mutationen machen sich immer dann bemerkbar, wenn sie die Funktion der Tyrosin-Kinase-Domäne des Rezeptors beeinträchtigen (10-12).

Hereditäres Lymphödem I-C

Gen: GJC2; OMIM Nr.: 613480

Das GJC2-Gen liegt auf Chromosom 1q41-q42 und codiert das Gap-Junction-Protein Gamma2 (Connexin 47; CX47). Connexine sind transmembrane Proteine, die als Hemi-Kanäle zwei Zellen in Form von Connexonen (Gap Junctions) miteinander verbinden und damit Ionen- und niedermolekularen Stoffaustausch ermöglichen. In mehreren Familien mit Arm- und Beinlymphödem (Einsetzen des Ödems zwischen dem 1. und 40. Lebensjahr) konnten Mutationen im GJC2-Gen identifiziert

werden (13, 14). Connexin 47 wird in den Zellen der Lymphgefäßklappen exprimiert (15).

Hereditäres Lymphödem I-D

Gen: VEGF-C; OMIM Nr.: 615907

VEGF-C ist der bedeutendste lymphangiogene Wachstumsfaktor (7). Mutationen, die die Sekretion und Rezeptor-Affinität des Faktors beeinträchtigen, bewirken eine Milroy-ähnliche Erkrankung mit kongenitalen oder frühkindlichen Beinlymphödem (16).

Lymphödem-Distichiasis-Syndrom

Gen: FOXC2; OMIM Nr.: 153400

Das FOXC2-Gen liegt auf Chromosom 16q24.1 und kodiert den Transkriptionsfaktor FOXC2. Transkriptionsfaktoren regulieren die Expression einer Vielzahl von Genen, teils aktivierend, teils inhibierend. Sie sind dabei häufig in verschiedenen Geweben aktiv. Interessanterweise reguliert FOXC2 nicht nur die Lymphangiogenese, sondern auch den Fettzellmetabolismus (17, 18). Mutationen, die die wichtige Transkriptions-Aktivierungsdomäne von FOXC2 schädigen, bewirken Beinlymphödem und gleichzeitig die Entwicklung einer doppelten Reihe von Augenlidern (Distichiasis) (19). Neben dem Beinlymphödem kann bei vielen Patienten auch ein Reflux in die Vena saphena magna und die Bildung von Varizen beobachtet werden, da FOXC2 die Entwicklung der Klappen sowohl in den Lymphkollektoren als auch in den Venen reguliert (15).

Choanen-Atresie und Lymphödem

Gen: PTPN14; OMIM Nr.: 613611

Das PTPN14-Gen liegt auf Chromosom 1q41 und kodiert eine Protein-Tyrosin-Phosphatase vom Nicht-Rezeptor-Typ. Protein-Tyrosin-Phosphatasen katalysieren die Entfernung von Phosphatgruppen von zuvor phosphorylierten Proteinen, ein Schritt, der von Protein-Tyrosin-Kinasen durchgeführt wird. PTPN14 bindet an den VEGFR-3 und senkt offensichtlich die Aktivität dieses Rezeptors (20). Mutationen, die die katalytische Aktivität von PTPN14 zerstören, bewirken im Kindesalter die Entstehung von Beinlymphödem und eine Atresie der Choanen (21).

Mikrozephalie mit oder ohne Chorioretinopathie, Lymphödem oder mentaler Retardierung

Gen: KIF11; OMIM Nr.: 152950

Das KIF11-Gen liegt auf Chromosom 10q23 und kodiert ein Motorprotein aus der Kinesin-Familie. KIF11 (auch Eg5 genannt) ist essenziell für den Transport der Chromosomen entlang der Mikrotubuli der Mitosespindel während der Zellteilung (22). KIF11 ist in Blut- und Lymphendothelzellen hoch exprimiert und reguliert die

Angiogenese (23). Ein völliger Verlust der KIF11-Funktion ist mit dem Leben nicht vereinbar (24). Mutationen des KIF11-Gens führen zu einer Vielzahl schwerwiegender Defekte sowie zu Lymphödemem auf dem Fußrücken, die bei Geburt oder kurz danach vorhanden sind (25).

Hypotrichose, Lymphödem, Teleangiectasie-Syndrom (HLTS)

Gen: SOX18; OMIM Nr.: 607823

Das SOX18-Gen liegt auf Chromosom 20q13.33 und kodiert einen DNA-bindenden Transkriptionsfaktor aus der SRY-Familie. Das HLTS ist eine komplexe Erkrankung, bei der ein früher Haarverlust in Verbindung mit ektatischen Blutgefäßen und Lymphödemem zu beobachten ist. In drei HLTS-Familien konnten Mutationen im SOX18-Gen gefunden werden (26). Bei den Betroffenen traten Beinlymphödemem im Alter von 15 Jahren oder bereits mit vier Jahren auf (27). SOX18 ist in der embryonalen Lymphangiogenese funktionell aktiv (28) und induziert offensichtlich die Transdifferenzierung von venösen Endothelzellen im Lymphendothel (7).

Primäres Lymphödem mit Myelodysplasie (Emberger-Syndrom)

Gen: GATA2; OMIM Nr.: 614038

Das GATA2-Gen liegt auf Chromosom 3q21. Es kodiert einen Transkriptionsfaktor, der neben der Entwicklung von Blutzellen in einer bislang nicht bekannten Weise offensichtlich auch die Funktion der Lymphgefäße steuert. Das Emberger-Syndrom ist häufig durch angeborene Dysplasien des Gesichts charakterisiert. In der Kindheit oder im frühen Erwachsenenalter entwickeln die Patienten Beinlymphödemem, häufig auch ein Genitallymphödem, eine Panzytopenie (Mangel an Blutzellen) oder eine akute myeloblastische Leukämie (29, 30).

Hennekam-Lymphangiectasie-Lymphödem-Syndrom

Gen: CCBE1; OMIM Nr.: 235510

Das Hennekam-Syndrom tritt selten auf. Es wird durch Mutationen im CCBE1-Gen auf Chromosom 18q21.32 verursacht und ist durch Fehlbildungen der Darmlymphgefäße (intestinale Lymphangiectasie) gekennzeichnet (31, 32). Zusätzlich kommt es zu Fehlbildungen der Lymphgefäße am gesamten Körper, wie Gesicht, Genitale, Arme und Beine. Die Ödeme nehmen enorme Ausmaße an. Die intestinale Lymphangiectasie ist begleitet von einer Hypoproteinämie, Hypogammaglobulinämie und Lymphozytopenie (Mangel an Eiweiß, Immunglobulinen und Lymphozyten). Diese Störungen unterstützen die massive Ausbildung von Lymphödemem und erschweren deren Therapie. Neben den Lymphödemem liegen zere-

brale Störungen mit mentaler Retardierung, Gesichtsanomalien, Zahnfehlbildungen und Ohrdefekte vor.

Lissencephalie 2 (Norman-Roberts-Syndrom)

Gen: RELN; OMIM Nr.: 257320

Die Lissencephalie 2 ist durch multiple kraniofaziale Dysplasien gekennzeichnet (33). Der Name Lissencephalie geht zurück auf die relativ glatte (lissos) Oberfläche des Großhirns aufgrund einer mangelhaften Ausbildung von Gyri und Sulci. Die Lissencephalie 2 wird hervorgerufen durch Deletionen im Reelin-Gen (RELN), das auf Chromosom 7q22 liegt. Die betroffenen Patienten entwickeln aber auch bereits in der Neonatalphase Lymphödemem und chylösen Aszites (34). Reelin wird im Lymphendothel exprimiert (35) und scheint vor allem für die Entwicklung der muskulären Wand der Lymphkolektoren von Bedeutung zu sein (36).

Noonan-Syndrom

Gen: PTPN11; OMIM Nr.: 163950

Das Noonan-Syndrom (NS) ist ein genetisch heterogenes Fehlbildungssyndrom. Da die Mutationen in verschiedenen Genen auftreten, deren Proteine in der Zelle aber funktionell zusammenarbeiten, unterscheidet man zwischen NS1 - NS8. Am häufigsten findet man beim Noonan-Syndrom Mutationen im PTPN11-Gen, das auf Chromosom 12q24.1 liegt. Andere betroffene Gene sind: KRAS, SOS1, RAF1, NRAS, BRAF und RIT1. Typisch für dieses Syndrom sind angeborene Herzfehler, Kleinwuchs, kranio-zervikale Fehlbildungen, leichte geistigen Behinderung, Seh-, Hör- und Gerinnungsstörungen (37). Des Weiteren sind Lymphödemem und Lymphangiome beim NS beobachtet worden (38, 39). Das Noonan-Syndrom tritt sehr häufig auf, mit einer Inzidenz von 1:1000 - 2500 Lebendgeburten (40). Hierbei ist bemerkenswert, dass die Mutationen am ehesten vom Vater vererbt werden, da sie sich in den Spermatogonien mit zunehmendem Alter des Mannes häufen (41).

Literatur

1. Radhakrishnan K, Rockson SG. The clinical spectrum of lymphatic disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1131:155-184.
2. Witte MH, Bernas MJ, Martin CP, Witte CL. Lymphangiogenesis and lymphangiodyplasia: from molecular to clinical lymphology. *Microsc Res Tech* 2001;55:122-145.
3. Weissleder H, Schuchhardt C. Primäres Lymphödem. In: *Erkrankungen des Lymphgefäßsystems*. Weissleder H, Schuchhardt C (Hrsg), Viavital Verlag, Köln 2011;161-186.
4. Kinmonth JB, Taylor GW, Tracy GD, Marsh J. Primary lymphoedema; clinical and lymphangiographic studies of a series of 107 patients in which the lower limbs were affected. *Br J Surg* 1957;45:1-9.
5. Kinmonth JB. Primary lymphoedema of the lower limb. *Proc R Soc Med* 1965;58:1021-1023.

6. Schöhl J, Rössler J, Földi E. Das primäre Lymphödem: Langzeitverlauf und Lebensqualität mit der komplexen physikalischen Entstauungstherapie. *LymphForsch* 2013;17:88-93.
7. Tammela T, Alitalo K. Lymphangiogenesis: Molecular mechanisms and future promise. *Cell* 2010;140:460-476.
8. Evans AL, Bell R, Brice G et al. Identification of eight novel VEGFR-3 mutations in families with primary lymphoedema. *J Med Genet* 2003;40:697-703.
9. Milroy WF. An undescribed variety of hereditary oedema. *NY Med J* 1892;56:505-508.
10. Ferrell RE, Levinson KL, Esman JH, Kimak MA, Lawrence EC, Barnada MM, Finegold DN: Hereditary lymphedema: evidence for linkage and genetic heterogeneity. *Hum Molec Genet* 1998;7:2073-2078.
11. Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC et al. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nature Genet* 2000;25:153-159.
12. Connell FC, Ostergaard P, Carver C et al. Lymphoedema Consortium. Analysis of the coding regions of VEGFR3 and VEGFC in Milroy disease and other primary lymphoedemas. *Hum Genet* 2009;124:625-631.
13. Ferrell RE, Baty CJ, Kimak MA et al. GJC2 missense mutations cause human lymphedema. *Am J Hum Genet* 2010;86:943-948.
14. Ostergaard P, Simpson MA, Brice G et al. Rapid identification of mutations in GJC2 in primary lymphoedema using whole exome sequencing combined with linkage analysis with delineation of the phenotype. *J Med Genet* 2011;48:251-255.
15. Bazigou E, Makinen T. Flow control in our vessels: vascular valves make sure there is no way back. *Cell Mol Life Sci* 2013;70:1055-1066.
16. 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.
17. Cederberg A, Gronning LM, Ahren B et al. FOXC2 is a winged helix gene that counteracts obesity, hypertriglyceridemia, and diet-induced insulin resistance. *Cell* 2001;106:563-573.
18. Erickson RP, Dagenais SL, Caulder MS, Downs CA, Herman G, Jones MC, Kerstjens-Frederikse WS, Lidral AC, McDonald M, Nelson CC, Witte M, Glover TW: Clinical heterogeneity in lymphoedema-distichiasis with FOXC2 truncating mutations. *J Med Genet* 2001;38:761-766.
19. Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC et al. Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. *Hum Molec Genet* 2001;10:1185-1189.
20. 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.
21. Har-El G, Borderon ML, Weiss MH. Choanal atresia and lymphedema. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1991;100:661-664.
22. Blangy A, Lane HA, d'Herin P et al. Phosphorylation by p34(cdc2) regulates spindle association of human Eg5, a kinesin-related motor essential for bipolar spindle formation in vivo. *Cell* 1995;83:1159-1169.
23. Exertier P, Javerzat S, Wang B et al. Impaired angiogenesis and tumor development by inhibition of the mitotic kinesin Eg5. *Oncotarget* 2013;4:2302-2316.
24. Chauviere M, Kress C, Kress M. Disruption of the mitotic kinesin Eg5 gene (Kns1) results in early embryonic lethality. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;372: 513-519
25. Ostergaard P, Simpson MA, Mendola A et al. Mutations in KIF1 cause autosomal-dominant microcephaly variably associated with congenital lymphedema and chorioretinopathy. *Am J Hum Genet* 2012;90:356-362.
26. 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.
27. Glade C, van Steensel MA, Steijlen PM. Hypotrichosis, lymphedema of the legs and acral telangiectasias--new syndrome? *Europ J Derm* 2001;11:515-517.
28. François M, Caprini A, Hosking B, Orsenigo F, Wilhelm D, Browne C, Paavonen K, Karnezis T, Shayan R, Downes M, Davidson T, Tutt D, Cheah KS, Stacker SA, Muscat GE, Achen MG, Dejana E, Koopman P: Sox18 induces development of the lymphatic vasculature in mice. *Nature* 2008;456:643-647.
29. Emberger JM, Navarro M, Dejean M, Izarn P. Surdi-mutite, lymphoedeme des membres inferieurs et anomalies hematologiques (leucose aigue, cytopenies) a transmission autosomique dominante. *J Genet Hum* 1979;27:237-245.
30. Ostergaard P, Simpson MA, Connell FC et al. Mutations in GATA2 cause primary lymphedema associated with a predisposition to acute myeloid leukemia (Emberger syndrome). *Nature Genet* 2011;43:929-931.
31. Hennekam RCM, Geerdink RA, Hamel BCJ et al. Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema, with facial anomalies and mental retardation. *Am J Med Genet* 1989;34:593-600.
32. Alders M, Hogan BM, Gjini E et al. Mutations in CCBE1 cause generalized lymph vessel dysplasia in humans. *Nature Genet* 2009;41:1272-1274.
33. Norman MG, Roberts M, Sirois J, Tremblay LJM. Lissencephaly. *Canad J Neurol Sci* 1976;3:39-46.
34. Hong SE, Shugart YY, Huang DT et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with human RELN mutations. *Nature Genet* 2000;26:93-96.
35. Becker J, Fröhlich J, Perske C, Pavlakovic H, Wilting J. Reelin signalling in neuroblastoma: migratory switch in metastatic stages. *Int J Oncol* 2012;41:681-689.
36. Lutter S, Xie S, Tatin F, Makinen T. Smooth muscle-endothelial cell communication activates Reelin signaling and regulates lymphatic vessel formation. *J Cell Biol* 2012;197:837-849.
37. Chacko E, Graber E, Regelman MO et al. Update on Turner and Noonan syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:713-734.
38. Witt DR, Hoyme E, Zonana J et al. Lymphedema in Noonan syndrome: clues to pathogenesis and prenatal diagnosis and review of the literature. *Am J Med Genet* 1987;27:841-856.
39. Evans DGR, Lonsdale RN, Patton MA. Cutaneous lymphangioma and amegakaryocytic thrombocytopenia in Noonan syndrome. *Clin Genet* 1991;39:228-232.
40. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nature Genet* 2001;29:465-468.
41. Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H et al. Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet* 2004;75:492-497.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Jörg Wilting
 Universitätsmedizin Göttingen
 Institut für Anatomie und Zellbiologie
 Kreuzberggring 36
 37075 Göttingen
 E-Mail: joerg.wilting@med.uni-goettingen.de

