

Genetik und Klinik der seltenen autosomal rezessiven hämorrhagischen Diathesen

Einleitung

Die Hämostase ist ein grundlegendes Funktionssystem der Mammalia, das für die Aufrechterhaltung des Blutflusses und die Integrität des Blutgefäßsystems verantwortlich ist. Beim Menschen besteht es aus einem hoch organisierten Netzwerk von mehr als 100 Proteinen, das sowohl prokoagulatorische, inhibitorische und fibrinolytische Komponenten als auch die Thrombozyten und das Gefäßendothel einschließt.

Die meisten angeborenen hämorrhagischen Erkrankungen sind monogenetischer Natur, verursacht durch einen „privaten“ genetischen Defekt in einem einzelnen Gen des korrespondierenden Gerinnungsfaktors (F). Die bedeutendsten Blutungsneigungen sind die Hämophilien A (FVIII) und B (FIX) sowie die Willebrand-Krankheit (Von-Willebrand-Faktor, VWF). Mängel der anderen Gerinnungsfaktoren (z. B. von Fibrinogen, FII, FV, kombiniert FV und FVIII, FVII, FX, FXI und FXIII) sind selten, zumindest in der kaukasischen Population, in der Konsanguinität in geringerem Umfang als in anderen Kulturkreisen auftritt. Eine Übersicht über die Charakteristika der korrespondierenden Gene und Proteine bietet **Tab. 1**. Der vorliegende Artikel gibt einen Überblick über die genetischen Grundlagen und die Diagnostik seltener Blutungsneigungen.

Seltene hereditäre monogene hämorrhagische Diathesen

Fibrinogen-Mangel (OMIM +134820, *134830, *134850)

Fibrinogen ist eine Schlüsselkomponente der Gerinnungskaskade, aber auch eine wichtige Determinante der Blutviskosität und des Blutflusses. Darüber hinaus spielt es eine zentrale Rolle in pathophysiologischen Prozessen wie Entzündungen, der Atherogenese und Thrombogenese. Fibrinogen ist ein lösliches heterodimeres Plasmaproteid, das sich aus jeweils drei paarig vorhandenen nichtidentischen Polypeptidketten (A/α, B/β und γ) zusammensetzt, die im Bereich ihrer N-terminalen Regionen durch Disulfidbrücken untereinander kovalent verbunden sind. Die Proteinketten des Fibrinogens sind in drei Genen enkodiert (*FGA*, *FGB* und *FGG*), welche in einem Cluster von etwa 50 Kilobasen (kb) auf Chromosom 4q23–32 gruppiert sind. Mutationen in den Fibrinogenengen führen zu einem Fehlen (Afibrinogenämie), einer Reduktion (Hypofibrinogenämie) oder einer Dysfunktion (strukturell abnormes Fibrinogen bzw. Dysfibrinogenämie) des korrespondierenden Proteins. Gegenwärtig sind mehr als 150 verschiedene Genmutationen, überwiegend Missense-Mutationen in einer Database für humane Fibrinogenvarianten beschrieben (<http://www.geht.org/databaseang/fibrinogen/>).

Afibrinogenämie und Hypofibrinogenämie

Das vollständige Fehlen des Fibrinogens geht mit einem klinischen Syndrom einher, das allgemein weniger schwer als eine Hämophilie A ausgeprägt ist. Ein frühes und charakteristisches Merkmal stellt die Nabelschnurblutung (85%) dar. Muskelblutungen (72%) und Gelenkblutungen (54%) treten ebenfalls häufig auf, führen aber selten zu bleibenden Behinderungen. Schleimhautblutungen wie Epistaxis (72%), Mund- und Rachenschleimhautblutungen (72%) sowie Menorrhagien (70%) stellen die häufigsten Blutungslokalisationen dar. Über zerebrale Blutungen wurde bei etwa 10% der betroffenen Patienten berichtet. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf eine gestörte Wundheilung. Bei einer Hypofibrinogenämie ist die Blutungsneigung geringer ausgeprägt und tritt eigentlich nur bei invasiven Maßnahmen oder traumatischen Verletzungen auf. Frauen mit einer Afibrinogenämie oder Hypofibrinogenämie weisen ein erhöhtes Risiko für Fehlgeburten auf, was auf eine Rolle des Fibrinogens bei der Implantation hindeutet. Eine prophylaktische Substitution von Fibrinogenkonzentrat während der Schwangerschaft kann das Risiko einer Fehlgeburt verringern und eine postpartale Hämorrhagie verhindern. Paradoxe Weise wurde aber bei einzelnen Patienten mit einer Afibrinogenämie auch über Thrombosen berichtet, die nicht in Verbindung mit einer Substitutionstherapie auftraten. Der Mechanismus dieses Phänomens ist unklar.

Tab. 1 Gene und korrespondierende Proteine von Gerinnungsfaktoren der seltenen hereditären hämorrhagischen Diathesen

Protein-/Gensymbol	Chromosom	Exons	cDNA (bp)	OMIM-/GenBank-Nummer	Reifes/Präkursor-Protein (Zahl der Aminosäuren)	Molekulares Gewicht (kD)	Plasma (g/ml)	Halbwertszeit (h)
Fibrinogen	4q23–32					340	2000	72
α-Kette/FGA		5	1932	+134820/AF361104	610/644	68		
β-Kette/FGB		8	1449	*134830/M64983	461/483	52		
γ-Kette/FGG		10	1311	*134850/AF350254	411/437	49		
FII/F2	11	14	1866	+176930/AF478696	579/622	72	10	48–60
FV/F5	1q21–25	25	6672	+227400/AY364535	2196/2224	330	7	12
FVII/F7	13	8	1332	+227500/AF466933	406/444	50	0,5	4–6
FVIII/F8	Xq28	26	7053	+306900/AY769950	2332/2351	265	0,1	8–12
FIX/F9	Xq27	8	1381	+227500/AF536327	415/461	57	5	20–24
FX/F10	13q32	8	1446	+227600/AF503510	442/482	59	10	26–30
FXI/F11	4q35	15	1875	+264900/AY19183	607/625	140–160	2–7	60–80
FXII/F12	5q33	14	1845	*610619/AF538691	596/615	76	30	48–72
FXIII-						320	30	>240
A-Untereinheit/ F13A	6p24–25	15	2193	+134570/AF418272	731	75	5	
B-Untereinheit/ F13B	1q31–32	12	1923	+134580/AY692223	641	80	16	
VWF	12p	52	8439	+193400/NC_000012	2050/2813	220–20.000	10–15	12
LMAN1/LMAN1	18q21–22	13	1530	#227300	510	53	-	-
MCFD2/MCFD2	2p21–16	4	438	*607788/AF537214	146	16	-	-
VKCFD1, GGCX	2p12	15	2174	#277450, *137167	758	78	-	-
VKCFD2, VKORC1	16p11.2	3	489	#607473, *608547	163	18	-	-

Dysfibrinogenämie

Die Literatur zur Dysfibrinogenämie ist wenig ergiebig. Das klinische Bild ist sehr variabel. Eine Zusammenfassung von 250 Fällen berichtet über Hämorrhagien bei 26%, Thrombosen bei 21% und Symptombefreiheit bei 53%. Eine Analyse von Dysfibrinogenämiepatienten mit Thrombosen ergab eine ungleichmäßige Assoziation mit Thrombosen bei 26 unterschiedlichen Mutationen [1].

Labordiagnostik

Folgende Gerinnungstests sind proportional zur Verminderung des Fibrinogenspiegels verändert:

- Thromboplastinzeit nach Quick/Prothrombinzeit (PT)/Quickwert [%],
- aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT),
- Thrombinzeit (TZ) und
- Batroxobin- bzw. Reptilasezeit (RZ).

Die Diagnose hängt von der Feststellung eines Unterschieds zwischen der funktionellen Bestimmung und der Antigenkonzentrationsmessung des Fibrinogens ab.

Prothrombinmangel (OMIM +176930)

Prothrombin bzw. FII ist ein unter dem Einfluss der Vitamin-K-abhängigen Carboxylase in der Leber gebildeter Faktor. Es ist ein einkettiges, vier Domänen umfassendes Glykoprotein. Es wird von FXa auf der Plättchenoberfläche aktiviert, der bei enzymatischer Spaltung die Aktivierungspeptide Fragmente F1+2 freisetzt. Die aktive Form des Prothrombins, Thrombin, ist ein zentraler Aktivator zahlreicher Gerinnungsfaktoren einschließlich Fibrinogen. Die Häufigkeit eines Mangels wird auf 1:2.000.000 in der Allgemeinbevölkerung geschätzt. Prothrombin-(F₂)-Mutationen können entweder eine Hypoprothrombinämie (verminderter Spiegel eines normalen Moleküls, Typ-1-Mangel) oder eine Dysprothrombinämie (verminderte Aktivität mit normaler oder nur geringfügig verminderter Antigenkonzentration, Typ-2-Mangel) verursachen. Ein vollständiger Mangel ist wahrscheinlich nicht mit dem Leben vereinbar (bei Knock-out-Mäusen ist ein Prothrombinmangel letal). Nur sehr wenige Fälle sind weltweit publiziert [2]. Ein schwerer Mangel war mit Spiegel von <4–10% verbunden. Die am

häufigsten beobachteten Blutungsmanifestationen waren Gelenkblutungen und Muskelhämatome, während Nabelschur- und intrakranielle Hämorrhagien (ICH) selten auftraten. Das klinische Bild von Dysprothrombinämien ist vielfältiger und weniger charakteristisch.

Labor- und genetische Diagnostik

Sowohl die Prothrombinzeit (PT, Thromboplastinzeit nach Quick) als auch die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) sind verlängert, allerdings meist nur in geringem Umfang und überdies stark abhängig von den verwendeten Reagenzien. Gegenwärtig sind 47 einzelne Mutationen des Prothrombingens beschrieben (Database: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>). Zumeist handelt es sich um Punktmutationen, die zu einem Austausch von Aminosäuren führen. Mutationen, die eine vorzeitige Terminierung der Proteintranslation verursachen (Deletionen/Insertionen, Nonsense-Mutationen, Spleißstellendefekte) sind unterrepräsentiert.

medgen 2008 · 20:204–210 DOI 10.1007/s11825-008-0096-9
© Springer Medizin Verlag 2008

V. Ivaskevicius

Genetik und Klinik der seltenen autosomal rezessiven hämorrhagischen Diathesen

Zusammenfassung

Blutfluss und Integrität des Gefäßsystems werden von einem komplexen Netzwerk von Hämostaseproteinen aufrechterhalten. Mittels molekularbiologischer Techniken wurden die dazugehörigen Gene identifiziert und kloniert. Dies stellte die Grundlage für die Entwicklung verschiedener rekombinanter Gerinnungsfaktorenkonzentrate dar. Eine Analyse dieser Gene ermöglicht eine Phänotyp-Genotyp-Korrelation bei Patienten mit hämorrhagischen oder thromboembolischen Erkrankungen und auch die Untersuchung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen der betroffenen Proteine. Abgesehen von den Gerinnungsfaktoren VIII und IX werden mit einer Blutungsneigung einhergehende Mangelzu-

stände der Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, FII, FV, FVII, FX, FXI und FXIII (außer einer Dysfibrinogenämie) autosomal rezessiv vererbt und repräsentieren 3–5% aller hereditären Gerinnungsfaktorenmängel. Die Prävalenzen der homozygoten Formen in der Gesamtbevölkerung schwanken zwischen 1:500.000 für den Faktor-VII- und 1:1.000.000 z. B. für den Faktor-V-Mangel.

Schlüsselwörter

Hämostaseproteine · Hämorrhagische Erkrankungen · Thromboembolische Erkrankungen · Hereditäre Gerinnungsfaktorenmängel · Faktor-V-Mangel

Genetics and clinical presentation of the rare autosomally recessive hemorrhagic diatheses

Abstract

A complex network of hemostasis proteins maintains the blood flow and integrity of the vascular system. Molecular biology techniques have led to identification and cloning of the corresponding genes, providing the basis for development of various recombinant clotting factor concentrates. Analysis of these genes allowed for phenotype and genotype correlations in patients with hemorrhagic or thromboembolic disorders and analysis of structure and function relationships of the involved proteins. Excepting coagulation factors VIII and IX, deficiencies in factors fibrinogen, II, V, VII, X, XI, and XII (ex-

cept in dysfibrinogenemia) accompanying a tendency to bleed are inherited, autosomally recessive traits and represent 3–5% of all inherited coagulation factor deficiencies. The prevalences for homozygous forms in the general population vary between 1:500,000 for factor VII deficiency and 1:1 million for factor V deficiency.

Keywords

Hemostasis proteins · Hemorrhagic disorders · Thromboembolic disorders · Inherited coagulation factor deficiencies · Factor V deficiency

Faktor-V-Mangel (OMIM +227400)

FV ist ein großes Glykoprotein, das in Hepatozyten und Megakaryozyten gebildet wird. Etwa 75% des FV wird sezerniert und zirkuliert im Blutplasma. Die übrigen 25% sind in den α -Granula der Thrombozyten gespeichert. FV besteht aus sechs Domänen (A₁-A₂-B-A₃-C₁-C₂). Die Domänen A₁-A₃ weisen 30% Sequenzhomologie zu den A₁-A₃-Domänen des FVIII und eine ähnliche Gesamtstruktur auf. Das humane F₅-Gen ist mehr als 80 kb lang und auf Chromosom 1q23 lokalisiert. Sowohl quantitative als auch qualitative Defekte sind publiziert. Der FV-Mangel ist selten und kommt mit 1:1.000.000 in der Allgemeinbevölkerung vor. Individuen mit schwerem Mangel weisen FV-Spiegel von <1–10% (Normalbereich 65–120%) auf. Bei den meisten betroffenen Patienten liegt ein Phänotyp mit gleichsinnig verminderter FV-Aktivität und Antigenkonzentration (Typ-1-Mangel) vor. Etwa ein Viertel aller Patienten haben normale Antigenkonzentrationen (Typ-2-Mangel), was auf eine Proteindysfunktion hinweist. Üblicherweise zeigen die Patienten einen milden klinischen Phänotyp, der sich in der Kindheit mit vermehrter Blutungsneigung und Schleimhautblutungen, vor allem Epistaxis (50%) äußert. Bei Frauen tritt als häufiges Symptom (50%) ein Menorrhagie auf. Gelenk- und Muskelblutungen können ebenfalls auftreten, allerdings in geringerem Umfang als bei Hämophilie A oder B. Bei einzelnen Fällen wurde in der Literatur über die Entwicklung von Inhibitoren nach der Substitutionsbehandlung mit Plasma berichtet.

Interessanterweise berichteten Cui et al. [3], dass homozygote Knock-out-Mausembryonen mit FV-Mangel (FV^{-/-}) entweder schon während der frühen Embryogenese oder an massiven Hämorrhagien innerhalb von 2 h nach der Geburt (50%) verstarben. Der Unterschied zwischen dem schweren Phänotyp der Knock-out-Maus und dem vergleichsweise milden Phänotyp beim Menschen ist mit der Präsenz einer geringen FV-Restaktivität bei den meisten Mutationen außer bei Vorliegen eines Frameshifts zu erklären.

Labor- und genetische Diagnostik

PT und APTT sind verlängert bzw. der Quickwert vermindert; die Diagnose wird durch die Bestimmung von FV-Aktivität und Antigenkonzentration bestätigt. Ein FVIII-Test sollte zum Ausschluss eines kombinierten Mangels von FV und FVII (F5F8D) durchgeführt werden. Derzeit sind 52 individuelle Mutationen in der humanen Mutations-Databank beschrieben: Diese umfasst 34 Punktmutationen, 19 Deletionen/Insertionen und ein komplexes Rearrangement. Die meisten Mutationen führen zu einem FV-Mangel, während einzelne Veränderungen (Arg506Gln, Arg306Thr) mit einer Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz) und venösen Thrombosen assoziiert sind. (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>).

Faktor-VII-Mangel (OMIM +227500)

Der FVII-Mangel ist der häufigste unter den seltenen Gerinnungsstörungen. Ein schwerer FVII-Mangel kommt mit 1:500.000 in der Allgemeinbevölkerung vor. Kompliziert wird die Diagnose des heterozygoten Status durch die beträchtliche Variabilität der FVII-Spiegel in der Normalbevölkerung, was sowohl auf hereditäre (*F7*-Gen-Polymorphismen [4]) als auch auf erworbene Faktoren (diätetische Fettzufuhr, Alter, Fettsucht etc.) zurückzuführen ist. Von besonderer Bedeutung sind zwei häufige Haplotypen, von denen der eine Haplotyp (-401T, 10bp-Insertion bei Position -323, Gln353, Allelfrequenz 0.12–0.20) eine Reduktion der FVII-Aktivität von 20–25% für jedes Allel verursacht, während der andere Haplotyp (-402A, Allelfrequenz 0.10) zu einer Erhöhung von 25% für jedes Allel führt. Diese beiden Haplotypen erklären die überwiegende Variation der FVII-Aktivität im Bereich zwischen 50–150%. Bei mildem FVII-Mangel (>10%) gibt es eine relativ schwache Korrelation zwischen dem FVII-Spiegel und Schwere und Häufigkeit der Blutungsmanifestationen. Schleimhautblutungen einschließlich Epistaxis (61%) und Menorrhagie (63%) sind häufig. Einige Patienten mit schwerem FVII-Mangel entwickelten eine intrakranielle Blutung (6%), oft in der neonatalen Periode, oder Gelenkblutungen (18%). Gele-

entlich treten auch paradoxe Thrombosen auf, deren Genese unklar ist.

Labor- und genetische Diagnostik

PT ist verlängert (bzw. der Quickwert vermindert), während alle anderen Screeningtests normale Ergebnisse liefern. FVII wird in einem einstufigen PT-basierten koagulometrischen Test gemessen. Ein FVII-Mangel wird durch zwei Parameter charakterisiert:

- FVII-Gerinnungsaktivität (FVII:C) und
- FVII-Proteinkonzentration (FVII:Ag).

In den meisten Fällen korrelieren niedrige FVII:C- mit niedrigen FVII:Ag-Werten. Bei etwa 10% der Patienten ist die FVII:C-Aktivität deutlich niedriger als das FVII:Ag. Häufigkeit und Typ der *F7*-Genmutationen (Chromosom 13) beim kongenitalen FVII-Mangel deuten auf ein sehr heterogenes Muster hin; mehr als 100 verschiedene Mutationen sind derzeit beschrieben: 80% davon sind Missense-Mu-

tationen (die meisten liegen im Exon 8). Die übrigen Mutationen sind 12% Splice-site-Mutationen, 5% Nonsense-Mutationen 1–2 kleine Deletionen/Insertionen. Eine Mutationsdatabank ist unter <http://europium.csc.mrc.ac.uk> zugänglich.

Faktor-X-Mangel (OMIM +227600)

FX ist ein Vitamin-K-abhängig gebildetes Proenzym einer Serinprotease, das eine Schlüsselfunktion in der Gerinnungskaskade einnimmt. Seine aktive Form ist das erste Enzym des gemeinsamen Wegs und der wichtigste Aktivator des Prothrombins. Wenn es mit aktiviertem FV (FVa) und Phospholipidmembranen assoziiert ist, beschleunigt es die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin etwa um den Faktor 280.000. Das *F10*-Gen ist auf Chromosom 13 in der Nähe des *F7*-Gens lokalisiert. FX wird in der Leber gebildet. Die Gesamtfrequenz eines schweren FX-Mangels wird auf 1:1.000.000 in der Allgemeinbevölkerung geschätzt. Ein schwerer FX-Mangel geht im Allgemeinen mit einer

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

schweren Blutungsneigung einher. Er ist mit einem beträchtlichen Risiko für intrakranielle Blutungen in der Neonatalperiode assoziiert. Besonders häufig tritt später eine Epistaxis (72%) und bei Frauen eine Menorrhagie (50%) auf. Gelenkblutungen (69%) können eine schwere Arthropathie verursachen. Ein milder FX-Mangel wird bei Spiegeln von >6–10% definiert und oft nur zufällig entdeckt.

Labor- und genetische Diagnostik

Sowohl PT als auch APTT sind verlängert. Ein Mangel wird durch einen FX-Test bestätigt. Chromogene Substrattests können manchmal normale Ergebnisse liefern, insbesondere bei einigen dysfunktionalen FX-Varianten.

F10-Mutationen sind sehr selten. FX-Knock-out-Mäuse zeigen einen letalen Phänotyp mit entweder bereits in utero auftretendem Fruchttod oder Versterben innerhalb weniger Tage nach der Geburt. Mehr als 70 Mutationen des F10-Gens sind in der Literatur beschrieben. Die überwiegende Mehrheit der Mutationen sind Punktmutationen, die zu Aminosäuresubstitutionen führen (Missense-Mutationen). Sie betreffen in erster Linie Exon 8, das die katalytische Domäne des Enzyms kodiert. Bisher sind keine Nonsense-Mutationen beschrieben, sodass davon auszugehen ist, dass ein vollständiges Fehlen des FX nicht mit dem Leben vereinbar ist.

Faktor-XI-Mangel (OMIM +264900)

FXI ist eine dimere Protease, deren Aufgabe in der Hämostase darin liegt, den intrinsischen Weg zu stimulieren, sobald über den extrinsischen Tissue-Faktor-Weg Thrombin generiert worden ist. Eine Blutungsneigung ist wahrscheinlich auch von den Spiegeln anderer Komponenten wie dem FVIII:C und dem VWF abhängig.

Das F11-Gen ist auf Chromosom 4 lokalisiert. Ein Mangel ist besonders häufig bei Ashkenase-Juden, da dort die Trägerrate bei 9% liegt und die erwartete Rate eines schweren Mangels 0,22% beträgt. Die meisten Individuen in dieser Population weisen eine oder beide von zwei hochfrequenten Mutationen auf, ein Stopcodon in Exon 5 (Glu117X, Typ 2, 52%) und

eine Missense-Mutation in Exon 9 (Phe283Leu, Typ 3, 46%). Ein Spleißstellendefekt (IVS14+1G>A, Typ 1) konnte bei 1% von 590 untersuchten Individuen nachgewiesen werden [5]. In anderen Populationen sind die Mutationen variabler, jedoch wurden Founder-Mutationen sowohl in der englischen (bei etwa 1–2%) als auch in der baskischen Bevölkerung nachgewiesen. Heterozygote Träger von FXI-Mutationen zeigen oftmals ein Blutungsrisiko, das nicht mit der FXI:C-Aktivität korreliert. Frauen können eine Menorrhagie und postpartale Blutungen aufweisen. Individuen mit schweren Mangelzuständen (FXI <10%) zeigen eine milde Blutungsneigung nach operativen Eingriffen, besonders in Regionen, in denen ein hohes lokales fibrinolytisches Potential vorliegt, wie z. B. der Mund-Rachenraum und der Urogenitaltrakt. Spontane Blutungen sind selten, insbesondere Gelenkblutungen treten kaum auf. Die Blutungsneigung manifestiert sich selten in der Neonatalperiode. Intrakranielle Blutungen sind bislang nicht publiziert, jedoch können nach einer Zirkumzision Blutungen auftreten.

Labordiagnostik

Die APTT ist verlängert, die Diagnose wird durch den koagulometrischen FXI-Test gesichert. Die untere Referenzgrenze liegt bei 60–70%. Daher kann ein milder Mangel durch die APTT-Messung allein übersehen werden. Dennoch sollte man hier Vorsicht walten lassen, da auch Heterozygote nach chirurgischen Eingriffen und Geburten massive Blutungen entwickeln können.

Faktor-XII-Mangel (OMIM *610619)

Ein FXII-Mangel ist nicht mit einer Blutungsneigung verbunden. Der heterozygote FXII-Mangel kommt in der kaukasischen Bevölkerung häufig vor (2,3% der Blutspender [6]) und ist die häufigste Ursache einer unklaren APTT-Verlängerung beim präoperativen Screening. Einen schweren FXII-Mangel findet man am häufigsten bei Asiaten, wobei er üblicherweise komplett asymptomatisch verläuft.

Faktor-XIII-Mangel (OMIM +134570, +134580)

FXIII ist das letzte Enzym der Aktivierung der Gerinnungskaskade und wirkt hauptsächlich über die kovalente Verknüpfung von α - und γ -Fibrinketten. Dadurch wird das Fibringerinnsel stabilisiert und gegenüber dem Abbau durch Fibrinolyse resistenter. Ein angeborener FXIII-Mangel betrifft etwa 1:2.000.000 Individuen. Die Prävalenz des hereditären FXIII-Mangels ist in Regionen höher, in denen konsanguine Heiraten verbreitet sind.

Im Blutplasma zirkuliert das FXIII-Proenzym als Tetramer, das sich aus zwei katalytischen A-Untereinheiten und zwei Träger B-Untereinheiten zusammensetzt. Intrazellulär findet man FXIII als Homodimer der beiden A-Untereinheiten (A₂). Die A-Untereinheit bildet das katalytische Zentrum, während der B-Untereinheit eine Stabilisatorfunktion für die A-Untereinheiten zugeschrieben wird. Das F13A-Gen (kodiert die A-Untereinheit) ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 (p24–25) angesiedelt, während das F13B-Gen (kodiert die B-Untereinheit) auf dem langen Arm des Chromosoms 1 (q32–32.1) lokalisiert ist.

Klinische Manifestation des schweren hereditären FXIII-Mangels

Patienten mit FXIII-Mangel haben üblicherweise eine schwere Blutungsneigung. Die Erstmanifestation betroffener Individuen ist bei zwei Drittel der Patienten eine postpartale Nabelschnurblutung. Weitere häufige Blutungssymptome sind subkutane Blutungen (57%), Muskelhämatome (49%), Blutungen nach chirurgischen Eingriffen, Hämarthros (36%) und lebensbedrohliche intrazerebrale Blutungen (34%) [7]. Letztere sind die Haupttodesursache. Spontane Gelenkblutungen treten weniger häufig als bei Hämophilen auf. Die häufigsten mukosalen Blutungen sind Blutungen im Mundraum (Lippen, Zunge, Gaumen), gefolgt von Menorrhagien und Epistaxis. Bei Frauen im gebärfähigen Alter treten in etwa 20% der Fälle im Ovulationszeitraum intraperitoneale Blutungen auf. Charakteristisch für einen FXIII-Mangel sind verzögerte Blutungen nach einem Trauma, da die primäre Hä-

mostase bei Betroffenen mit dieser Anlage normal funktioniert. Die verzögerte Blutung wird durch eine vorzeitige Fibrinolyse von hämostatischen Thromben verursacht. Über die lebenslange Blutungsneigung hinaus treten häufig Wundheilungsstörungen und bei betroffenen Frauen spontane Aborte auf. Eine Minderheit von homozygoten (compound-heterozygoten) Patienten, besonders solchen mit fehlenden B-Untereinheiten, weisen eine Blutungsneigung auf, die erst spät klinisch manifest wird, z. B. bei einem chirurgischen Eingriff.

Klinische Manifestation des heterozygoten FXIII-Mangels

Patienten mit heterozygotem FXIII-Mangel zeigen in den meisten Fällen keine spontane Blutungsneigung. Dennoch können sie Blutungen nach Provokation, z. B. nach einem chirurgischen Eingriff (Tonsillektomie etc.), Zahnextraktion und Traumata entwickeln. Betroffene Frauen können postpartale Nachblutungen entwickeln, die eine Gabe von Blutprodukten erforderlich machen können. Menorrhagien können besonders bei den Frauen vorkommen, die zusätzlich ein mildes Von-Willebrand-Syndrom aufweisen. Darüber hinaus kann ein heterozygoter FXIII-Mangel mit einer erfolglosen In-Vitro-Fertilisation einhergehen.

Diagnose eines FXIII-Mangels

Die üblichen Laboruntersuchungen des Gerinnungssystems (PT/Quick, APTT etc.) sind unauffällig. Zum Nachweis eines FXIII-Mangels sollte eine Bestimmung der FXIII-Aktivität mit einem der verschiedenen quantitativen FXIII-Tests vorgenommen werden. Diese Tests sind allerdings bei niedrigen FXIII-Spiegeln von 0–10% der Norm recht ungenau. Zur Bestimmung der Konzentrationen der A- und B-Untereinheiten sollte eine immunologische Technik eingesetzt werden.

Molekulare Defekte im F13A-Gen (OMIM +134570)

Bis Ende 2007 sind 77 einzelne Mutationen (36 Missense-Mutationen, 25 Deletionen/Insertionen, 10 Splice-site- und 6 Nonsense-Mutationen) publiziert worden (www.f13-database.de). Diese molekularen Defekte verteilen sich über das ge-

samte *F13A*-Gen. Die Mehrheit der Missense-Mutationen ist in der Domäne des katalytischen Zentrums lokalisiert. Ein Drittel der Missense-Mutationen treten bei CpG-Dinukleotiden auf, die als Mutationshotspots bekannt sind. Die häufigste, das *F13A*-Gen betreffende Mutation ist eine Splice-site-Mutation im Intron 5 (IVS5-1G>A). Diese Mutation wurde bei 8 (17%) von 46 nicht miteinander verwandten Familien aus 6 europäischen Ländern/Regionen nachgewiesen: UK, Polen, Mazedonien, Kosovo, Tschechische Republik, Niederlande. Darüber hinaus fanden wir die Mutation auch bei deutschen, türkischen und griechischen Patienten. Die Haplotypanalyse der Patienten, die das IVS5-1A-Allel tragen, spricht für das Vorliegen eines Founder-Effekts [7].

Molekulare Defekte im F13B-Gen

Bis heute sind nur 5 Familien (zwei aus Italien und drei aus Japan) mit isoliertem B-Untereinheiten-Mangel in der Literatur beschrieben. Ein FXIIIB-Mangel scheint trotz niedriger FXIII-Aktivitäten mit einem milden Phänotyp verbunden zu sein.

Internationales FXIII-Register

Das ISTH SSC Subcommittee on FXIII unterstützt seit 2005 unsere Initiative zur Etablierung eines internationalen Registers (<http://www.f13-database.de>).

Mehrfache Gerinnungsfaktorenmängel

Kombinierte Mängel der Faktoren V und VIII (F5F8D, OMIM #227300 und *607788)

Der kombinierte Mangel von FV und FVIII ist eine autosomal rezessiv vererbte Blutungsneigung mit einer Inzidenz von etwa 1:1–2.000.000. Ein milder FV- und FVIII-Mangel (Spiegel zwischen 5 und 20%) wird in den meisten Fällen (70%) durch Mutationen in dem *LMAN1* („lectin, mannose-binding, 1“-Gen oder selten (15%) im *MCFD2* („multiple coagulation factor deficiency 2“-Gen verursacht, die zu gestörtem Transport bzw. Faltung beider Proteine im endoplasmatischen Retikulum führen. Bei 15% der Patienten mit F5F8D sind bislang keine Mutationen

identifiziert. *LMAN1* und *MCFD2* bilden einen Transportrezeptorkomplex und treten im endoplasmatischen Retikulum mit FVIII in Wechselwirkung, um eine regelhafte Sekretion des FVIII zu ermöglichen. Die Mehrheit der *LMAN1*-Mutationen lassen die Synthese eines verkürzten Proteins oder einer fehlenden Proteinbildung erwarten. Zwei identifizierte Missense-Mutation innerhalb des *MCFD2*-Gens, die in einer hoch konservativen Region der zweiten EF-Handdomäne lokalisiert sind, eliminieren die Wechselwirkung mit *LMAN1*.

Häufige, klinisch milde Manifestationsformen der F5F8D sind Epistaxis (77%), Menorrhagien, postpartale Blutungen (58%) und Mundschleimhautblutungen (51%). Die Blutungen treten häufig nach chirurgischen Eingriffen und Zahnextraktionen auf.

Labordiagnostik

PT und APTT sind verlängert (der Quickwert vermindert), wobei insbesondere die APTT überproportional verlängert ist. Die FV- und FVIII-Spiegel variieren üblicherweise zwischen 4 und 20%.

Kombinierter Mangel aller Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (VKCFD, OMIM #277450 Typ1 und #607473 Typ2)

Der kombinierte angeborene Mangel aller Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (VKCFD) stellt eine seltene autosomal rezessive hereditäre Blutungsneigung dar, die durch Mutationen entweder im γ -Glutamyl-Carboxylase-Gen (VKCFD Typ 1) oder im Vitamin-K-Epoxidreduktase-Gen (VKCFD Typ 2) ausgelöst wird. Die γ -Glutamyl-Carboxylase ist ein Enzym des endoplasmatischen Retikulums, welches überwiegend in Leberzellen exprimiert wird. Sie wandelt während der Biosynthese der Gerinnungsproteine FII, FVII, FIX und FX, Protein C und Protein S, der knochenspezifischen Proteine Osteocalcin und Matrix-Gla-Protein sowie des Gas 6 – eines Proteins des Zellzyklus in einer Vitamin-K-abhängigen Reaktion – Glutaminsäurereste in γ -Carboxyglutaminsäurereste um [8]. Die Bildung von γ -Carboxyglutaminsäuren ist stöchiometrisch an die Generierung von Vita-

min-K-Epoxid gekoppelt, welches zu Vitamin-K-Hydrochinon rückverwandelt werden muss, um den Carboxylierungsprozess aufrecht zu erhalten. Die Regenerierung von Vitamin K erfolgt durch die Vitamin-K-Epoxidreduktase. Ein Defekt in der Vitamin-K-Epoxidreduktasekomplex-Untereinheit (VKORC₁) verursacht eine seltene Blutungsneigung, die als Vitamin-K-Gerinnungsfaktorenmangel Typ 2 bezeichnet wird [9], während Mutationen in der γ -Glutamylcarboxylase (GGCX) zum annähernd identischen Phänotyp eines Vitamin-K-Gerinnungsfaktorenmangels Typ 1 (VKCFD₁) führen. Derzeit sind fünf verschiedene Missense-Mutationen im γ -Glutamylcarboxylase-Gen bei vier nicht verwandten Patienten mit VKCFD Typ 1 beschrieben. Bei der VKCFD₂ ist bisher nur eine Mutation an Position 98 bei 3 Familien beschrieben. Klinisch manifest werden die meisten Patienten durch schwere peripartale Blutungen, insbesondere Hirnblutungen [10]. Die Substitution von Vitamin K₁ führt in allen VKCFD₂- und in den meisten VKCFD₁-Fällen innerhalb eines Tages zu einer Normalisierung der Gerinnung. Eine unmittelbare Normalisierung der Gerinnung im Notfall kann durch Gabe von Prothrombin-komplexkonzentrat erreicht werden.

Korrespondenzadresse

Dr. V. Ivaskevicius

Institut für Experimentelle Hämatologie
und Transfusionsmedizin,
Universitätsklinikum Bonn,
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn,
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn
vytautas.ivaskevicius@ukb.uni-bonn.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Haverkate F, Samama M (1995) Familial dysfibrinogenemia and thrombophilia. Report on a study of the SSC Subcommittee on Fibrinogen. *Thromb Haemost* 73: 151–161
2. Girolami A, Scarano L, Saggiorato G et al. (1998) Congenital deficiencies and abnormalities of prothrombin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 9: 557–569
3. Cui J, O'Shea KS, Purkayastha A et al. (1996) Fatal haemorrhage and incomplete block to embryogenesis in mice lacking coagulation factor V. *Nature* 384: 66–68
4. Perry DJ (2002) Factor VII Deficiency. *Br J Haematol* 118: 689–700
5. Lee C, Berntorp E, Hoots WK (eds) (2005) *Textbook of Hemophilia*. Blackwell Publishing
6. Halbmayer WM, Mannhalter C, Feichtinger C et al. (1993) [Factor XII (Hageman factor) deficiency: a risk factor for development of thromboembolism. Incidence of factor XII deficiency in patients after recurrent venous or arterial thromboembolism and myocardial infarction]. *Wien Med Wochenschr* 143: 43–50
7. Ivaskevicius V, Seitz R, Kohler HP et al.; Study Group (2007) International registry on factor XIII deficiency: a basis formed mostly on European data. *Thromb Haemost* 97: 914–921
8. Presnell SR, Stafford DW (2002) The vitamin K-dependent carboxylase. *Thromb Haemost* 87: 937–946
9. Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V et al. (2004) Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature* 427: 537–541
10. Oldenburg J, Brederlow B von, Fregin A et al. (2000) Congenital deficiency of vitamin K dependent coagulation factors in two families presents as a genetic defect of the vitamin K-epoxide-reductase-complex. *Thromb Haemost* 84: 937–941



• **Kongressnews**
• **Spannendes aus der Welt der Medizin**
• **Interviews**
Jeden Monat neu!

Jetzt kostenlos downloaden unter

www.springer.de/podcast