Genetik in der Lymphologie Teil 3: Genetische Grundlagen und Diagnostik

Bei einem signifikanten Anteil an Betroffenen lymphologischer Erkrankungen liegt eine genetische Ursache ihrer Krankheit zu Grunde. Dies ist der dritte Teil der Reihe „Genetik in der Lymphologie". Im ersten Teil haben wir Ihnen die Bedeutung einer genetischen Erkrankung und die Diagnostik dieser beschrieben. Im zweiten Teil haben wir Erkrankungen, die mit einem primären Lymphödem einhergehen, betrachtet. In diesem dritten und letzten Teil möchten wir die Genetik von vaskulären Anomalien und im Besondern lymphovaskulären Malformationen beleuchten.

Vaskuläre Anomalien lassen sich nach der Klassifikation der ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) in vaskuläre Tumore und vaskuläre Malformationen einteilen.[1] Während das primäre Lymphödem typischerweise durch sogenannte Keimbahnveränderungen bedingt ist (Veränderungen, die in allen Körperzellen vorliegen), sind vaskuläre Tumore und Malformationen meistens durch somatische genetische Varianten bedingt, die nur in dem Anteil der Körperzellen vorliegt, der von dem vaskulären Tumor oder der Malformation betroffen ist. Bei manchen Formen gibt es zusätzlich zu Grunde liegende Keimbahnveränderungen.

Die Gruppe der **vaskulären Tumore** lässt sich anhand der Aggressivität in benigne (harmlose) maligne (bösartige) Tumore einteilen, wobei benigne vaskuläre Tumore häufiger sind. Vaskuläre Tumore unterscheiden sich dadurch von vaskulären Malformationen, dass sie ein aktives Wachstum durch die Vermehrung von Zellen (Proliferation) zeigen und sich teilweise spontan zurückbilden. Zentrale Beispiele für benigne vaskuläre Tumore sind infantile und kongenitale Hämangiome. Infantile Hämangiome sind die häufigsten vaskulären Anomalien und entstehen in den ersten Wochen nach der Geburt, zeigen eine proliferative Wachstumsphase und danach eine Regressionsphase, in der sie sich spontan zurückbilden. Die Mechanismen sind bisher nicht im Detail verstanden, wobei es genetische Varianten im *TEM8*-Gen und *KDR*-Gen gibt, die als Risikofaktor für die Entstehung von infantilen Hämangiomen gelten. Sie zeichnen sich zudem durch eine Expression des Proteins GLUT-1 im Tumor aus. Im Kontrast hierzu liegen kongenitale Hämangiome bereits bei der Geburt vor, exprimieren kein GLUT-1 und sind durch somatische Varianten im GNAQ-Gen oder GNA11-Gen bedingt.[2,3]

Die **vaskulären Malformationen** lassen sich in zwei große Untergruppen einteilen: Malformationen mit schneller und Malformationen mit langsamer Fließgeschwindigkeit. In beiden Untergruppen lassen sich zudem isolierte, von multifokalen und syndromalen Malformationen unterscheiden.[1]

Vaskuläre Malformationen mit schneller Fließgeschwindigkeit haben eine arterielle Beteiligung, welche zu einem schnellen Blutfluss führt. Sporadische arteriovenöse Malformationen (kurz AVM) werden durch somatische Varianten in den Genen *MAP2K1*, *BRAF* oder *KRAS* verursacht. Eine spezielle Form der AVM ist die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (kurz HHT), oft auch unter dem Namen Morbus Osler bekannt. Bei dieser liegt typischerweise eine Keimbahnveränderung auf einer Genkopie eines HHT-assoziierten Gens (z.B. *ACVRL1* oder *ENG*) vor. Wenn in Zellen zusätzlich auf der zweiten Genkopie eine somatische Veränderung auftritt, kommt es zu der Ausbildung einer AVM/Teleangiektasie (sogenannter *second hit*). Betroffene zeigen diese typischerweise an multiplen Stellen der Haut und zudem in Organen wie der Lunge, der Leber oder dem Darm. AVM können außerdem im Rahmen von z.B. dem durch Varianten in *RASA1* bedingten Parkes Weber Syndrom in Kombination mit einem Überwuchs anderer Gewebe auftreten.[4,5]

Bei vaskulären Malformationen mit langsamer Fließgeschwindigkeit sind typischerweise Kapillaren, Venen oder Lymphgefäße beteiligt. Sie können isoliert als kapilliäre, venöse, oder lymphatische Malformation auftreten oder kombiniert. Ein zentrales Gen, das in der Entwicklung von venösen Malformationen (kurz VM) eine Rolle spielt, ist *TEK*. Somatische Veränderungen, die zu einem Funktionszugewinn (*gain of function*) von *TEK* führen, können sporadische VM auslösen, während Keimbahnveränderungen in *TEK* zu einer familiären Häufung von multiplen VM führen.[4] Kapilläre Malformationen (kurz CM) können isoliert auftreten, oder in Kombination mit weiteren Gefäßmalformationen oder Überwuchs von weiteren Geweben. Zentral sind hierfür somatische Varianten in *GNAQ* oder *PIK3CA* verantwortlich.[4,6]

Lymphatische Malformationen gehören ebenfalls zu den Malformationen mit langsamer Fließgeschwindigkeit. Die sporadischen zystischen lymphatischen Malformationen (kurz LM) werden durch somatische aktivierende Varianten in *PIK3CA* verursacht und können in mikrozystische, makrozystische und gemischte LM eingeteilt werden. Makrozystische LM sind typischerweise große singuläre Zysten im Kopf-Hals-Bereich, während mikrozystische LM an allen Körperstellen auftreten und ins Weichgewebe einwachsen. Somatische aktivierende Varianten in *PIK3CA* können neben LM oder CM auch das *PIK3CA*-assoziierte Überwuchssyndrom oder eine generalisierte lymphatische Anomalie verursachen. Weitere Ursachen für eine komplexe lymphatische Anomalie sind somatische Varianten in *NRAS*, *KRAS* oder *ARAF*, sowie Keimbahnveränderungen in *EPHB4* oder *MDFIC*. Diese Erkrankungen zeichnen sich durch eine Beteiligung von inneren Organen und ggf. der Knochen durch die lymphatische Anomalie aus.[7,8]

Die genetische Diagnostik bei lymphovaskulären Malformationen gestaltet sich aufwendiger als beim primären Lymphödem. Keimbahnveränderungen können analog zu dem primären Lymphödem mittels einer genetischen Diagnostik aus Blut detektiert werden. Wenn somatische Veränderungen jedoch nicht die Blutzellen betreffen, sondern nur die Zellen, die die Malformation bilden, was häufig der Fall ist, lassen sich diese nicht aus einer einfachen Blutprobe detektieren. Hier sind besondere Verfahren, wie eine Diagnostik aus betroffenem Gewebe oder die Analyse von zellfreier DNA („cfDNA") aus dem Blut notwendig (siehe auch Teil 1 „Genetik in der Lymphologie").

Schlussfolgerungen

Vaskuläre Anomalien sind eine heterogene Gruppe an Erkrankungen, die sowohl klinisch als auch genetisch voneinander unterschieden werden müssen. Aus genetischer Sicht stellt die Diagnosefindung durch das häufige Vorliegen von somatischen Veränderungen eine Herausforderung dar, ist jedoch für Betroffene zentral, da nur durch die genetische Diagnose eine genetische Beratung im Hinblick auf die spezifische Erkrankung, seine Prognose und familiäre Wiederholungsrisken möglich wird. Zentral ist außerdem, dass die Betroffenen teilweise für spezifische Therapien in Betracht kommen, z.B. durch aus der Onkologie bekannte zielgerichtete Inhibitoren.

Charlotte Kemper, Dr. rer nat. Dr. med. René Hägerling

Arbeitsgruppe „Lymphovaskuläre Medizin und translationale 3D-Histopathologie, Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik – Charité – Universitätsmedizin Berlin

1. ISSVA Classification & Glossary for Vascular Anomalies (2025), © International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA). [Available from: https://www.issva.org/classification.
2. Nguyen HL, Boon LM, Vikkula M. Genetics of vascular anomalies. Semin Pediatr Surg. 2020;29(5):150967.
3. Queisser A, Boon LM, Vikkula M. Etiology and Genetics of Congenital Vascular Lesions. Otolaryngol Clin North Am. 2018;51(1):41-53.
4. Queisser A, Seront E, Boon LM, Vikkula M. Genetic Basis and Therapies for Vascular Anomalies. Circ Res. 2021;129(1):155-73.
5. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. Pediatrics. 2015;136(1):e203-14.
6. Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelin LP, Cohen B, et al. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. N Engl J Med. 2013;368(21):1971-9.
7. Mäkinen T, Boon LM, Vikkula M, Alitalo K. Lymphatic Malformations: Genetics, Mechanisms and Therapeutic Strategies. Circ Res. 2021;129(1):136-54.
8. Iacobas I, Adams DM, Pimpalwar S, Phung T, Blei F, Burrows P, et al. Multidisciplinary guidelines for initial evaluation of complicated lymphatic anomalies-expert opinion consensus. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(1):e28036.