Gendiagnostik

Molekulargenetik und Molekularpathologie

von

Prof. Dr. med. Peter Michael Kövary

Prof. Dr. P.M. Kövary Labor- und Hautarzt

Allergologie, Gendiagnostik, Reise- und Umweltmedizin, zugel. f. Untersuchungen nach Infektionsschutz- und Gendiagnostikgesetz

Kontakt:

Norderoog 1 28259 Bremen

E-Mail: <u>info@allab.de</u> Telefon: 0421-52079575 Fax: 0421-52079576

Genetisch bedingte Krankheiten finden sich in allen Bereichen der Medizin

Augenheilkunde: Farbenblindheit, RB1Gen Retinoblastom, KEARNS-SAYRE Syndrom

Dermatologie: atop. Dermatitis, Ichthyosen, hereditäres Angioödem, Multiple Basaliome

Innere Medizin Kardiologie: Marfan-Syndrom, QT-Syndrome, Cardiomyopathien Mikrodeletion 22q

Innere Medizin Gastroenterologie: HNPCC, familiäre adenomatoide Polyposis (FAP), Gardner Syndrom (Polyposis + Weichteiltumore), Turcot Syndrom (Polyposis +ZNS Tumore +, meist Medulloblastom)

Innere Medizin Hämatologie: erythrozytäre Enzymdefekte, Sichelzellenanämie, Thalassämie, Gerinnungsstörungen Faktor V Leyden Mutation, Hämophilie (A und B). Prothrombinmutationen, Faktorenmangel, APC-Resistenz (M.LEYDEN) -Mutation, hereditäres Angioödem, hereditäre Polycythämie, Thrombophilie

Innere Medizin Immundefekte:

Innere Medizin Stoffwechselstörungen: Diabetes mellitus (MODY-Typen, Multiple endokrine Neoplasie (MEN)-Syndrome, Fettstoffwechselstörungen, Hyperurikämie u.a.

Innere Medizin Hepatopathien: (Hämochromatose, M.Wilson u.a.), Speicherkrankheiten *Innere Medizin Nephropathien* z.B. ALPORT-Syndrom, polycystischen Nierenerkrankung

Innere Medizin Lungenkrankheiten: alpha1-AT Mangel, MukoviszidoseInnere Medizin Tumore: Bronchialkrebs, Darmkrebs (HNCC, FAP (Leukämien, Blutkrebs)

Gynäkologie: Adrenogentales Syndrom, Mamma Ca BRCA1 un BRCA2 Gen, Li Faumeni Syndrom Gen

Neurologie:

Acyl-CoA Dehydrogenasemangelformen, Ataxien (A-Coeruloplasminämie, Ahornsiruprankheit, Ataxia telengiectatica (Louis Bar) und "ataxia telengietca like disorder", Biotinidase Mangel, Creutzfeld-Jakob-Erkankung, dentatorubropallidolysische Atrophie, episodische Ataxien, Friedreich Ataxie, Rett-Syndrom, Wolfram-Syndrom, M.Wilson

Pädiatrie:

Speicher und Stoffwechselkrankheiten, Immundefekte Bloom Syndrom . Antikörpmangelsyndrome, erythrozytäre Enzymdefekte, Sichezellenanämie, Thalassämie,

Gendiagnostikgesetz

Grundlagen

Gendiagnostik erfolgt aus prädiktiven, pränatalen oder diagnostischen Gründen. Für die Anforderung diagnostischer Gentests ist keine besondere Zusatzqualifikation erforderlich. Die Durchführung und Abrechnung ist allerdings nur entsprechend qualifizierten bzw. zusatzqualifizierten Ärzten (FÄ für Humangenetil, FÄ für Gynäkologie, FÄ für Laboratoriumsmedizin oder FÄ für Pädiatrie) gestattet. Gendiagnostik im Sinne des Gesetzes umfasst nicht nur die Molekulargenetik, sondern auch die Untersuchung von genetisch bedingten unterschiedlichen Phänotypen (z.B. alpha 1 Antitypsin, erbliche Gerinnungsstörungen, Hämochromatose, HLA-Assoziationen, pharmakogenetische Parameter etc.). Auch diese Untersuchungen zählen grundsätzlich zu den diagnostischen Gentests, auch für sie gilt das Gendiagnostikgesetz.

Der prädiktive und pränatale Nachweis humaner Gene unterliegt den Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes, § 9 GenDG verlangt vor jeder Untersuchung eine ärztliche Aufklärung über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Aussagekraft der Untersuchung. Die Aufklärung erfolgt auch über die gesundheitlichen Risiken, die mit dem Ergebnis der Untersuchung verbunden sind. Dies gilt auch für den Fall, dass sich Zusatzbefunde ergeben, mit denen vorher weder Patient noch Arzt gerechnet haben. Eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten bzw. seines Erziehungsberechtigten, gegenüber dem Arzt, der die genetische Untersuchung veranlasst, muss vorliegen. Der anfordernde Arzt ("verantwortlichen Arzt") hat den Inhalt der Aufklärung vor der genetischen Untersuchung zu dokumentieren und die Aufklärung gemäß GenDG auf der Einverständniserklärung (s.u.) zu bestätigen. Der Patient kann seine Einwilligung jederzeit bis zur Durchführung der Analyse schriftlich widerrufen. Für die Anforderung diagnostischer Gentests ist keine Zusatzqualifikation erforderlich. Das Labor darf nur tätig werden, wenn ihm die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten zur Probennahme und Durchführung der Untersuchung, der Kenntnisnahme des Ergebnisses und zum Verbleib des Probenmaterials vorliegt. Gleichzeitig ist die Angabe der abzuklärenden Fragestellung inkl. ICD-Code erforderlich. Nicht gestattet ist molekulare Gendiagnostik bei nicht krankheitsassoziierten Eigenschaften Der

Es genügt ein **formloser Untersuchungsauftrag**, z.B. ein Formular des untersuchenden Labors, welches Sie z.B. bei uns anfordern oder sich aus dem Internet (www.medizinische-genetik.de) herunterladen können.

Gendiagnostische Untersuchungen sind bei gesetzlich versicherten bei Angabe der Ausnahmeziffer 32010 *budgetbefreit*. Bei privaten Untersuchungsaufträgen mit einer Rechnungssumme > 1.000, - Euro wird im Vorfeld die Einholung einer *Kostenübernahme-erklärung* durch die private Krankenversicherung empfohlen, um Verzögerungen bei Rückerstattung des Ärztlichen Honorars zu vermeiden. Entsprechend einem Urteil des Landgerichts Münster (Az 11 S 7/04) stellt allein die Sicherung der Vererblichkeit einer Erkrankung eine rechtfertigende medizinische Indikation dar, womit die Untersuchung als medizinisch notwendig einzuordnen ist.

Genetische Basisberatung

Der verantwortliche Arzt soll, sofern er kein humangenetisch ausgebildeter Kollege ist, nach Erhalt eines genetischen Befundes nach (§ 10 GenDG) eine *genetische Basisberatung* durchführen und ggf. dem Patienten eine *genetische Beratung* durch einen humangenetisch qualifizierten Arzt empfehlen.

fachärztliche genetische Beratung

Nach § 10 GenDG ist bei allen pränatalen, prädiktiven oder auffälligen diagnostischen humangenetischen Befunden eine fachärztliche genetische Beratung des/der Patienten/in vorgeschrieben. Der Facharzt muss den Inhalt des Beratungsgesprächs vor der genetischen Untersuchung in jedem Fall dokumentieren

Diese Beratung umfasst u.a. Zweck, Art, Umfang und Aussagekraft der Untersuchung und die Aufklärung über die gesundheitlichen Risiken, die mit der Kenntnis des Ergebnisses verbunden sind. Dies gilt auch für den Fall, dass sich Zusatzbefunde ergeben, mit denen vorher weder der Patient noch der Arzt gerechnet haben. Die Mitteilung aller erhobenen Befunde ohne Filter ist nicht sinnvoll, weil die Bedeutung vieler Befunde derzeit noch unklar ist und keine Informationen darüber vorliegen, wie sich die Kenntnis solcher Daten langfristig auswirkt.

Mitteilung der Ergebnisse

Das Labor darf das Ergebnis nur dem verantwortlichen Arzt berichten. Das Ergebnis der Untersuchung darf dem Patienten nur durch den verantwortlichen Arzt mitgeteilt werden. Änderungen dieser Regelung sind nur möglich, wenn der Patient dies ausdrücklich wünscht. Der Wunsch ist muss schriftlich dokumentiert werden: Das Labor darf die Befunde nur dem verantwortlichen (einsendenden) Arzt mitteilen, nicht anderen Ärzten oder Angehörigen.

Weitergabe der Ergebnisse

Die Weitergabe der Ergebnisse ist nur mit schriftlicher Einwilligung des Patienten durch den verantwortlichen Arzt oder den genetischen Berater (n §11 GenDG) gestattet.

Aufbewahrungspflicht der Ergebnisse

Nach (§ 12 GenDG) beträgt die Aufbewahrungspflicht der Ergebnisse der Untersuchung 10 Jahre, anschließend müssen sie vernichtet werden, es sei denn, der Patient widerspricht dieser Regelung ausdrücklich. Wenn die untersuchte Person vorab entschieden hat, dass die Ergebnisse sofort nach der Untersuchung zu vernichten sind, muss so verfahren werden.

Verwendung und Vernichtung genetischer Proben

Nach (§ 13 GenDG) darf das Untersuchungsmaterial nur für den vorliegenden Untersuchungsauftrag verwendet werden. Nach Abschluss der Untersuchung muss die Probe sofort vernichtet werden.

In Einzelfällen kann eine längere Aufbewahrung der Probe für spätere dem Patienten dienende Untersuchungen notwendig sein. Hierfür wird die schriftliche Einwilligung des Patienten gefordert

Vorgeburtliche Diagnostik

Vorgeburtlich darf eine genetische Untersuchung darf nur zu medizinischen Zwecken und nur vorgenommen werden, soweit die Untersuchung auf bestimmte genetische Eigenschaften des Embryos oder Fötus abzielt, die nach dem allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft und Technik seine Gesundheit während der Schwangerschaft oder nach der Geburt beeinträchtigen, oder wenn eine Behandlung des Embryos oder Fötus mit einem Arzneimittel vorgesehen ist, dessen Wirkung durch bestimmte genetische Eigenschaften beeinflusst wird und die Schwangere aufgeklärt worden ist und diese eingewilligt hat.

Wird anlässlich einer solcher genetischen Untersuchung das Geschlecht eines Embryos oder Fötus festgestellt, kann dies der Schwangeren mit ihrer Einwilligung nach Ablauf der zwölften Schwangerschaftswoche mitgeteilt werden. (§ 15 Abs. 1 GenDG).

Die vorgeburtliche genetische Untersuchung einer **spätmanifesten Krankheit** (die erst nach Vollendung des 18. Lebensjahres ausbricht) ist untersagt (§ 15 Abs. 2 GenDG). **Nachgeburtliche "Vaterschaftstests"**

Sogenannte "Vaterschaftstests" sind nur mit Zustimmung der Person, von denen eine genetische Probe untersucht werden soll, erlaubt.

Arbeitgeber und Versicherungen

Arbeitgeber und Versicherungen dürfen keine genetischen Untersuchungen verlangen. Nur beim Abschluss von Versicherungen mit einer sehr hohen Summe (über 300.000 Euro) können die Ergebnisse bereits vorgenommener genetischer Untersuchungen nach sorgfältig dokumentierter Aufklärung und Einverständniserklärung des Patienten verlangt werden.

Die Weitergabe von Befunden an Dritte, an Versicherungen und auch an Ärzte, bedarf der Genehmigung der untersuchten Person. Diese ist vorher von fachkundigen Ärzten über die Konsequenzen und über ihre Rechte aufzuklären.

Vorgehen bei Genuntersuchungen

<u>Material:</u> EDTA-Blut bzw. Gewebebiopsie oder mikrobiologisches Untersuchungsgut <u>Hinweis:</u> Es werden der Nachweis humaner Gene und der Nachweis mikrobiologischer Gene unterschieden. Dabei ist oft ist eine Kombination verschiedener Leistungen erforderlich.

Hinweise

Die meisten (etwa 80%) der folgenden aufgeführten Krankheiten gehören zu der Gruppe der *Orphan-diseases*-, d.h. sie kommen weniger als 5x pro 10.000 Menschen vor. 75% entfallen auf Kinder.

Alle in der Diagnostikliste des Berufsverbands Deutscher Humangenetiker (BVDH, www.hgqn.de) oder des europäischen Netzwerkes Orphanet (www.orphanet.net) aufgeführten Untersuchungen sind - bei rechtfertigender Indikation - grundsätzlich Bestandteil der Regelversorgung (Überweisungsschein Muster 10 (Laboratoriumsmedizin, BEGO-Kapitel 32)

Beispiele

Beispiele sind Genuntersuchungen zur Abklärung einer Erbkrankheit, Atherosklerosebegünstigende Gene (Apolipoprotein Gene, LDL-Rezeptor-Gen), thorakales Aneurysma begünstigende Gene, Marfan- und Marfan-ähnliche Syndrome- Gene, Cutis-laxa-Gene, Ehlers-Danlos-Syndrom. Hämochromatose begünstigende Gene, Zöliakie begünstigende Gene (HLA Moleküle des DQA1*05/DQB1*02 + DQA1*03/DQB1*0302, DQ2.5 und DQ8-Komplexes) u.v.m.

Wichtig sind auch Arzneimittel-Abbau bestimmende Gene, z.B. das Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen, welches das die Abbaugeschwindigkeit bestimmende Enzym von Pyrimidinanaloga, z.B. Flucytosin, ist. Weitere Beispiele für fremdstoffmetabolisierende Enzyme, deren Aktivität genetisch bestimmt wird, sind ist das Glutathion-S-Transferase theta Gen und das Gen für das Cytochrom P450-Isoenzym CYP2E1, welches aliphatische und aromatische sowie halogenierte Kohlenwasserstoffe oxidiert.

Abrechnungsgrundlagen

Die Abrechnung molekulargenetischer Untersuchungen erfolgt nach der GOÄ methodenorientiert, nach dem EBM Methoden- und Diagnose-bezogen.

Hinweise

Es genügt ein formloser Untersuchungsauftrag, z.B. ein Formular unseres Labors, welches Sie bei uns anfordern oder sich aus dem Internet (www.medizinische-genetik.de) herunterladen können. Bei privaten Untersuchungsaufträgen mit einer Rechnungssumme > 1.000, - Euro wird im Vorfeld die Einholung einer Kostenübernahmeerklärung durch die private Krankenversicherung empfohlen, um Verzögerungen bei Rückerstattung des Ärztlichen Honorars zu vermeiden. Entsprechend einem Urteil des Landgerichts Münster (Az 11 S 7/04) stellt allein die Sicherung der Vererblichkeit einer Erkrankung eine rechtfertigende medizinische Indikation dar, womit die Untersuchung als medizinisch notwendig einzuordnen ist.

Abrechnung nach GOÄ ("privat")

Die Abrechnung molekulargenetischer Untersuchungen nach der GOÄ ist Methodenbezogen

		GOA	
#hgex	humanes Gen - DNS- Extraktion	3920	52,46
#hgsp	humanes Gen - DNS- Spaltung	3921	8,74
#hgpc	humanes Gen - DNS- PCR	3923	58,29
#hgtr	humanes Gen - DNS- Trennung	3925	34,97
#hgso	humanes Gen - DNS- Sonde	3924	17,49
#hgsq	humanes Gen - DNS- Sequenz.	3926	116,57

Abrechnung nach EBM ("Regelversorgung")

Die Abrechnung molekulargenetischer Untersuchungen für humane Gene erfolgt im EBM Methoden- oder Diagnose-bezogen

		EDIVI	
#hgex	humanes Gen - DNS- Extraktion	k. K.	52,46
#hgsp	humanes Gen - DNS- Spaltung	k. K.	8,74
#hgpc	humanes Gen - DNS- PCR	11321	32,00
#hgso	humanes Gen - DNS- Sonde	11320	39,00
#hgsq	humanes Gen - DNS- Sequenz.	11322	140,0

11320 Nachweis eines humanen Gens mittels DNS-Sonde

11321 Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Amplifikation

menschlicher DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion

Obligater Leistungsinhalt

- Amplifikation menschlicher DNA mittels Polymerase-Kettenreaktion, Fakultativer Leistungsinhalt
- Extraktion menschlicher DNA aus Zellen oder Gewebeproben,
- Spaltung menschlicher DNA mittels eines Restriktionsenzyms,
- Elektrophoretische Auftrennung und qualitative Auswertung,
- Auswertung der erhobenen Befunde.
- Elektrophoretische Auftrennung und qualitative Auswertung,

je unterschiedlicher Zielsequenz (Primerpaar)

22,08 € 630 Punkte

Die Berechnung setzt die Begründung, die die Art der Erkrankung enthält und die Angabe der Art der Untersuchung (Gennummer, Genname (nach OMIM) und den Multiplikator (Anzahl der unterschiedlichen Zielsequenzen) voraus.

Die Gebührenordnungsposition 11321 ist im Behandlungsfall nicht neben der Gebührenordnungsposition 08571 berechnungsfähig.

Die Gebührenordnungsposition 11321 ist im Krankheitsfall nicht neben den Gebührenordnungspositionen 01791, 01793, 01836 und 11231 berechnungsfähig.

11322 Nachweis oder Ausschluss einer krankheitsrelevanten oder krankheitsauslösenden genomischen Mutation mittels Sequenzierung menschlicher DNA

Obligater Leistungsinhalt

- Einzelstrangsequenzierung menschlicher DNA zum Nachweis von Punktmutationen, Fakultativer Leistungsinhalt
- Doppelstrangsequenzierung
- Extraktion menschlicher DNA aus Zellen oder Gewebeproben

- Spaltung menschlicher DNA mittels eines Restriktionsenzyms
- Auswertung der erhobenen Befunde

je Ansatz 99,01 € 2825 Punkte

Die Berechnung setzt die Begründung, die die Art der Erkrankung enthält, und die Angabe der Art der Untersuchung (Gennummer, Genname nach OOMIM) und den Multiplikator (Anzahl der Sequenzierungen) voraus.

Die Gebührenordnungsposition 11322 ist im Behandlungsfall nicht neben der Gebührenordnungsposition 08571 berechnungsfähig. Die Gebührenordnungsposition 11322 ist im Krankheitsfall nicht neben den Gebührenordnungspositionen 01791, 01793, 01836 und 11231 berechnungsfähig.

11323 ff Liste der indikationsbezogenen Leistungsziffern

Abrechnungsvoraussetzungen EBM

- 1. Die Berechnung der Gebührenordnungspositionen EBM 11320 bis 11322 sowie der speziellen Ziffern 11330 bis 11334 setzen die Angabe voraus, ob die Leistung als diagnostischer oder prädiktiver Test, als Untersuchung auf Anlageträgerschaft oder als vorgeburtlicher Test erbracht wurde.
- 2. Sofern die Leistungen nach den Gebührenordnungspositionen dieses Abschnitts als prädiktiver oder vorgeburtlicher Test erbracht werden, setzt die Berechnung der Gebührenordnungspositionen Angaben zum **Indexpatienten** durch die verantwortliche ärztliche Person voraus (Mutation, Erkrankung, genetischer Verwandtschaftsgrad). Können zum Indexpatienten und seiner Mutation keine Angaben erfolgen, so ist dies zu begründen.
- 3. Als *Indexpatien*t wird eine erkrankte und genetisch mit dem Versicherten verwandte Person und als *Anlageträger* ein (noch) symptomfreier Versicherter mit nachgewiesener Mutation bezeichnet.

Eine *Risikoperson* ist ein Versicherter mit formalgenetisch möglicher Anlageträgerschaft. Die Untersuchung auf Anlageträgerschaft setzt eine *Indikation gemäß* § 3 Nr. 8 Gendiagnostikgesetz voraus.

- 4. Ist (Sind) bei dem Indexpatient die krankheitsauslösende(n) Mutation(en) molekulargenetisch gesichert, so sind nur die Gebührenordnungspositionen "bei bekannter Mutation" berechnungsfähig. Wird das Untersuchungsziel durch die Beschränkung auf die bekannte(n) Mutation(en) des Indexpatienten nicht erreicht, sind darüberhinausgehende Untersuchungen nur mit besonderer Begründung berechnungsfähig.
- 5. Die Berechnung der Gebührenordnungspositionen des Abschnitts 11.4.2 setzt die Einhaltung der Qualitätssicherungsvereinbarung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V voraus.
- 6. Für indikationsbezogene Leistungen, die nach Abschnitt 11.4.2 berechnungsfähig sind, ist eine *Stufendiagnostik* durchzuführen.
- 7. Die *vollständige Untersuchung eines Gens* umfasst mindestens die Analyse der kodierenden Sequenzen (Exone) und der transkriptions- und translationsrelevanten flankierenden Signalsequenzen.

Budgetierung

Bei der <u>Regelversorgung</u> unterliegt die allgemeine Labordiagnostik der **Budgetierung**. Allerdings können in Einzelfällen Untersuchungen von der Budgetierung ausgenommen werden, sofern molekularpathologische Untersuchungen nach den EBM-Ziffern 32850 bis 32852 und 32855 bis 32857 durchgeführt werden und die Ausnahmekennziffern 32010, 32011 oder 32013 auf dem Ü-Schein angegeben werden.

Ausnahmekennziffern EBM

32010: genetisch bedingte Erkrankungen oder Verdacht auf diese Erkrankungen, sofern

molekulargenetische oder molekularpathologische Untersuchungen nach den Ziffern 32850 bis 33852 und 32855,32856 und 32587 durchgeführt werden.

32011: therapiepflichtige hämolytische Anämie, Diagnostik und Therapie der hereditären Thrombophilie, des Antiphospholipidsyndroms oder der Hämophilie.

32013: Diagnostik und Therapie der Fertilitätsstörung, soweit die Laborleistungen nicht Bestandteil der Leistungen nach den Ziffern 08530 bis 0856 sind.

Indikationsbezogene molekulargenetische Stufendiagnostik

- **1**. Die Berechnung der Gebührenordnungspositionen EBM 11320 bis 11322 sowie der speziellen Ziffern 11330 bis 11334 setzen die Angabe voraus, ob die Leistung als diagnostischer oder prädiktiver Test, als Untersuchung auf Anlageträgerschaft oder als vorgeburtlicher Test erbracht wurde.
- 2. Sofern die Leistungen nach den Gebührenordnungspositionen dieses Abschnitts als prädiktiver oder vorgeburtlicher Test erbracht werden, setzt die Berechnung der Gebührenordnungs-positionen Angaben zum Indexpatienten durch die verantwortliche ärztliche Person voraus (Mutation, Erkrankung, genetischer Verwandtschaftsgrad). Können zum Indexpatienten und seiner Mutation keine Angaben erfolgen, so ist dies zu begründen.
- **3**. Als *Indexpatien*t wird eine erkrankte und genetisch mit dem Versicherten verwandte Person und als *Anlageträger* ein (noch) symptomfreier Versicherter mit nachgewiesener Mutation bezeichnet.

Eine *Risikoperson* ist ein Versicherter mit formalgenetisch möglicher Anlageträgerschaft. Die Untersuchung auf Anlageträgerschaft setzt eine *Indikation gemäß* § 3 Nr. 8 Gendiagnostikgesetz voraus.

- **4.** Ist (Sind) bei dem Indexpatient die krankheitsauslösende(n) Mutation(en) molekulargenetisch gesichert, so sind nur die Gebührenordnungspositionen "bei bekannter Mutation" berechnungsfähig. Wird das Untersuchungsziel durch die Beschränkung auf die bekannte(n) Mutation(en) des Indexpatienten nicht erreicht, sind darüberhinausgehende Untersuchungen nur mit besonderer Begründung berechnungsfähig.
- 5. Die Berechnung der Gebührenordnungspositionen des Abschnitts 11.4.2 setzt die Einhaltung der Qualitätssicherungsvereinbarung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V voraus.
- **6.** Für indikationsbezogene Leistungen, die nach Abschnitt 11.4.2 berechnungsfähig sind, ist eine *Stufendiagnostik* durchzuführen.
- 7. Wenn das Untersuchungsziel nicht erreicht wurde, sind nach erneuter Indikationsstellung durch die verantwortliche ärztliche Person für weitere indizierte Untersuchungen die Gebührenordnungspositionen 11310 bis 11322 neben den Gebührenordnungspositionen des Abschnittes 11.4 berechnungsfähig.
- **8**. Die *vollständige Untersuchung eines Gens* umfasst mindestens die Analyse der kodierenden Sequenzen (Exone) und der transkriptions- und translationsrelevanten flankierenden Signalsequenzen.

<u>Hinweise</u>

Es genügt ein formloser Untersuchungsauftrag, z.B. ein Formular unseres Labors, welches Sie bei uns anfordern oder sich aus dem Internet (<u>www.medizinische-genetik.de</u>) herunterladen können. Bei privaten Untersuchungsaufträgen mit einer Rechnungssumme > 1.000, - Euro wird im Vorfeld die Einholung einer Kostenübernahmeerklärung durch die private Krankenversicherung empfohlen, um Verzögerungen bei Rückerstattung des Ärztlichen Honorars zu vermeiden. Entsprechend einem Urteil des Landgerichts Münster (Az 11 S 7/04) stellt allein die Sicherung der Vererblichkeit einer Erkrankung eine

rechtfertigende medizinische Indikation dar, womit die Untersuchung als medizinisch notwendig einzuordnen ist.

Qualitätssicherung Molekulargenetik

Seit Anfang 2011 gibt es im Einheitlichen Bewertungsmaßstab den Abschnitt 11.4 "Indikationsbezogene molekulargenetische Stufendiagnostik". Ein wichtiger Bestandteil der begleitenden Qualitätssicherungsvereinbarung ist eine **betriebsstättenbezogene Jahresstatistik** für die entsprechenden Leistungen. Ärzte, die molekulargenetische Untersuchungen bei monogenen Erkrankungen durchführen, sollen die Jahresstatistik elektronisch bei ihrer KV einreichen. Dort wird sie ausgewertet und die Ergebnisse in verschiedenen Berichten zusammengefasst. Der Arzt erhält einen Rückmeldebericht mit Auswertungsergebnissen für die gemeldeten Angaben zu seiner Betriebsstätte sowie – anonymisiert – mit Ergebnissen vergleichbarer Betriebsstätten.

Die Qualitätssicherungsvereinbarung regelt außerdem allgemeine Anforderungen an die Indikationsstellung, die Durchführung, Organisation und Dokumentation als Voraussetzung für die Ausführung und Abrechnung von molekulargenetischen Untersuchungen in der vertragsärztlichen Versorgung. So darf die molekulargenetische Untersuchung erst dann durchgeführt werden, wenn die Indikationsstellung aus den Auftragshinweisen geprüft und beurteilt werden kann (vgl. § 6 Absatz 1). Weiterhin müssen entsprechend den Vorgaben der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen ("Labor-Richtlinie") ein System der internen Qualitätssicherung und die regelmäßige Teilnahme an geeigneten externen Qualitätssicherungsmaßnahmen (Ringversuche) nachgewiesen werden (vgl. § 5). Es ist zu einem späteren Zeitpunkt geplant, die Qualitätssicherungsvereinbarung Molekulargenetik, um Indikationskriterien für ausgewählte Krankheiten zu ergänzen.

Die Qualitätssicherung erfolgt im Bereich der Gendiagnostik durch

1. Teilnahme an Ringversuchen:

des European Molecular Genetics Quality Network (EMQN),

des Cystic Fibrosis European Network,

des RfB (Referenzinstitut für Bioanalytik)

2. Probenaustausch mit anderen Laboren

3. Interne Qualitätskontrolle entsprechend §135 Abs.2 SGBV

Qualitätssicherungsvereinbarung Molekulargenetik zur Erbringung von molekulargenetischen Untersuchungen bei monogenen Erkrankungen und den Vorgaben der zuständigen Kassenärztlichen Vereinigung

Beispiele für Gendiagnostik:

AGS

hereditärer Brustkrebs (BRCA1, BRCA2)

FAP

HNPCC

Fruktoseintoleranz

Glukose-6-Phosphat-DH-Mangel

HLAB27 HNPCC

Hypercholesterinämie (APOB, APOE, LDLR)

GSTT

Melanomgen CDKN2A

(cyclindependant kinase inhibitor 2A)

Pankreatitis, hereditäre (PRSS1,

SPINK1) PKU

Polyposis, familiäre adenomatöse

Thrombosefaktoren Vitamin D Resistenzgen

Warfarinresistenz

4. Jahresstatistik: Entsprechend folgendem Vorschlag:

QS Molekulargenetik

Jahresbericht

Zeitraum: von bis

Ergebnis der externen Qualitätskontrolle

am: am: am:

Interne Qualitätskontrolle

Zahl der Einsender

Allgemeinmediziner

Internisten

Pädiater

Hautärzte

Gynäkologen

weitere

davon mit lebenslanger Arztnummer:

davon mit Betriebsstättennummer:

Zahl der Behandlungsfälle:

Zahl der erteilten Unteraufträge

davon 1 Unterauftrag

davon mehrere Unteraufträge

davon mit diagnostischer Fragestellung:

davon pathologisch:

davon unauffällig:

davon nicht beurteilbar:

davon mit prädiktiver Fragestellung:

davon pathologisch:

davon unauffällig:

davon nicht beurteilbar:

davon mit vorgeburtlicher Fragestellung:

davon pathologisch:

davon unauffällig:

davon nicht beurteilbar:

Zahl der Untersuchungsverfahren

Aufstellung der verwendeten Untersuchungsverfahren

(Bei > 150 Einsendungen/Gruppe ist die jeweilige Zahl der einzelnen Untersuchungen anzugeben)

Verfahren EBM-Ziffer Anzahl pathologisch unauffällig nicht

beurteilbar

Dokumentation jedes einzelnen Untersuchungsfalles

Patientenidentifikation O männlich O weiblich
Name: geb.:
Ausweis-Nr.
Versicherten Nr.
Indikation/VdDiagnose
Indexpatient (falls vorhanden)
Zustand des Untersuchungsmaterials
nachgewiesene Mutation(en)
ärztliche Bewertung der Mutation(en)
Hinweis auf erforderliche Beratung genetisch verwandter Personen
Name Verwandtschaftsgrad
Name Verwandtschaftsgrad
Name Verwandtschaftsgrad
Kann der Zustand des Untersuchungsmaterials die Ergebnisse beeinflussen?
O ja O nein

Aufklärungsbogen / Einverständniserklärung gem. GenDG

Name des Patienten, geb. am Gewünschte Untersuchung:

Es handelt sich um eine

0	diagnostische, prädiktive vorgeburtliche Untersuchung zum Nachweis bestimmter Gene, des Gens des Gens weiterer Gene	
0	mögliche Erblichkeit besprochen	
	eineiiger Zwilling?	
0	Geschwister erkrankt	
	Vorfahren erkrankt (welche)	
	wie viele aus der gleichen Linie?	
	Vorfahren erkrankt an welchen Krankheiten?	
	In welchem Alter?	
	Kinder erkrankt (welche) In welchem Alter?	
_	Nicht-Wissen gewünscht	
	Befundweitergabe nur an Patienten	
	Befundweitergabe nur an Auftraggeber gewünscht. Keinesfa	ılls an Dritte.
	Aufklärung des Patienten bzw. der befugten Person z.B. der	
	erfolgte über Risiken quo ad vitam	
	O des Patienten,	
	O seiner Nachkommen	
0	Verbundene Krankheit(en) besprochen	
_	welche	
O	Erwartbare Lebenserwartung bei Diagnosestellung	
	Mitgeteilt in zweiter Sitzung wann?	
\sim	O ja O nein	
U	dürfen Befunde weitergeben werden an wen?	
	all well:	
Ur	nterschrift des beratenden Arztes	Stempel
Ur	nterschrift des Patienten oder der vom Patienten ermächtigen	Person
٠.		
$\overline{\bigcirc}$	rt / Datum	
J	tr Datam	

Änderung der Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach § 135 Abs. 2 SGB V zur Erbringung von molekulargenetischen Untersuchungen bei monogenen Erkrankungen (Qualitätssicherungsvereinbarung Molekulargenetik) Artikel 2 Inkrafttreten Dtsch. Arztebl. 2015; 112(26): A-1201 / B-1001 / C-973

Die Kassenärztliche Bundesvereinigung, K. d. ö. R., Berlin, – einerseits – und der GKV-Spitzenverband, (Spitzenverband Bund der Krankenkassen), K. d. ö. R., Berlin – andererseits – vereinbaren Folgendes:

- 1. § 6 Abs. 1 erhält folgende Fassung:
- (1) Die molekulargenetische Untersuchung darf erst dann durchgeführt werden, wenn die Indikationsstellung aus den Auftragshinweisen geprüft und beurteilt werden kann. Die Auftragshinweise müssen mindestens folgende Informationen enthalten:
- 1. Nachweis oder Bestätigung gemäß GenDG über die Aufklärung und Einwilligung des Patienten, einer Risikoperson oder seines/ ihres gesetzlichen Vertreters zur Durchführung molekulargenetischer Untersuchungen,
- 2. Angabe zu molekulargenetischen Voruntersuchungen des Patienten oder der Risikoperson in Bezug auf die aktuelle Indikationsstellung
- 3. Angaben zum Indexpatienten, wenn ein Indexpatient bekannt ist, ist die Angabe von Vorbefunden (Mutation, Erkrankung, genetischer Verwandtschaftsgrad) erforderlich. Liegen zum Indexpatienten keine oder nur unvollständige Informationen vor, ist eine genetische Mutationssuche bei einem Patienten oder einer Risikoperson mit formalgenetisch möglicher Anlageträgerschaft gesondert zu begründen. Die Begründung umfasst mindestens schriftliche Angaben über die vorliegende Wahrscheinlichkeit einer Anlageträgerschaft oder das verbleibende Lebenszeitrisiko für den Erkrankungseintritt, je Familie soll i.d.R. nur ein Indexpatient untersucht werden. Hierbei ist darauf zu achten, dass es sich um den Indexpatienten mit der höchsten Mutationsnachweiswahrscheinlichkeit handelt.
- 4. Angabe, ob es sich um eine diagnostische, prädiktive oder eine vorgeburtliche Untersuchung handelt
- 5. Art des Untersuchungsmaterials und Entnahmedatum,
- 6. die für die Prüfung des Auftrags erforderlichen klinischen und anamnestischen Angaben.
- (2) Der Anhang "Indikationskriterien für ausgewählte molekulargenetische Untersuchungen/ Krankheitsbilder (gemäß § 1 Abs. 2 und § 6 Abs. 2)" tritt am 1. Juli 2015 in Kraft.
- (3) Vertragsärzte, die zum Inkrafttreten des Anhangs "Indikationskriterien für ausgewählte molekulargenetische Untersuchungen/Krankheitsbilder (gemäß § 1 Abs. 2 und § 6 Abs. 2)" über eine Genehmigung zur Ausführung und Abrechnung von molekulargenetischen Leistungen verfügen, müssen die für die dort aufgeführten molekulargenetischen Untersuchungen verwendeten Auftragshinweise der Kassenärztlichen Vereinigung bis spätestens zum 31. Dezember 2015 zur Prüfung vorlegen.

Indikationsbezogene molekulargenetische Stufendiagnostik

- 1. Die Berechnung der Gebührenordnungspositionen EBM 11320 bis 11322 sowie der speziellen Ziffern 11330 bis 11334 setzt die Angabe voraus, ob die Leistung als diagnostischer oder prädiktiver Test, als Untersuchung auf Anlageträgerschaft oder als vorgeburtlicher Test erbracht wurde.
- 2. Sofern die Leistungen nach den Gebührenordnungspositionen dieses Abschnitts als prädiktiver oder vorgeburtlicher Test erbracht werden, setzt die Berechnung der Gebührenordnungspositionen Angaben zum Indexpatienten durch die verantwortliche ärztliche Person voraus (Mutation, Erkrankung, genetischer Verwandtschaftsgrad). Können zum Indexpatienten und seiner Mutation keine Angaben erfolgen, so ist dies zu begründen.
- 3. Als *Indexpatien*t wird eine erkrankte und genetisch mit dem Versicherten verwandte Person und als *Anlageträger* ein (noch) symptomfreier Versicherter mit nachgewiesener Mutation bezeichnet. Eine *Risikoperson* ist ein Versicherter mit formalgenetisch möglicher Anlageträgerschaft. Die Untersuchung auf Anlageträgerschaft setzt eine *Indikation gemäß* § 3 Nr. 8 Gendiagnostikgesetz voraus.
- 4. Ist (Sind) bei dem Indexpatient die krankheitsauslösende(n) Mutation(en) molekulargenetisch gesichert, so sind nur die Gebührenordnungspositionen *"bei bekannter Mutation"* berechnungsfähig. Wird das Untersuchungsziel durch die Beschränkung auf die bekannte(n) Mutation(en) des Indexpatienten nicht erreicht, sind darüberhinausgehende Untersuchungen nur mit *besonderer Begründung* berechnungsfähig.
- 5. Die Berechnung der Gebührenordnungspositionen des Abschnitts 11.4.2 setzt die Einhaltung der Qualitätssicherungsvereinbarung gemäß § 135 Abs. 2 SGB V voraus.
- 6. Für indikationsbezogene Leistungen, die nach Abschnitt 11.4.2 berechnungsfähig sind, ist eine *Stufendiagnostik* durchzuführen.

Wenn das Untersuchungsziel nicht erreicht wurde, sind nach erneuter Indikationsstellung durch die verantwortliche ärztliche Person für weitere indizierte Untersuchungen die Gebührenordnungspositionen 11310 bis 11322 neben den Gebührenordnungspositionen des Abschnittes 11.4 berechnungsfähig.

7. Die *vollständige Untersuchung eines Gens* umfasst mindestens die Analyse der kodierenden Sequenzen (Exone) und der transkriptions- und translationsrelevanten flankierenden Signalsequenzen.

Indikationsbezogene Qualitätssicherung/Anforderungen

Die

nachfolgend aufgeführten indikationsbezogenen molekulargenetischen Untersuchungen dürfen erst dann durchgeführt werden, wenn aus den Unterlagen gemäß § 6 der Qualitätssicherungsvereinbarung Molekulargenetik hervorgeht, dass die unten aufgeführten Kriterien an die Indikationsstellung nach den Vorgaben der Kassenärztliche Bundesvereinigung, K. d. ö. R., Berlin und des GKV-Spitzenverbands, K. d. ö. R., Berlin erfüllt sind. Diese Richtlinie bezieht sich zunächst nur auf das Hereditäre non-polypöse kolorektales Karzinom, HNPCC und das Hereditäre Mamma- und Ovarialkarzinom.

Vorgehen bei Genuntersuchungen

<u>Material:</u> EDTA-Blut bzw. Gewebebiopsie oder mikrobiologisches Untersuchungsgut <u>Hinweis:</u> Es werden der Nachweis humaner Gene und der Nachweis mikrobiologischer Gene unterschieden. Zum Nachweis von Genen ist eine Kombination verschiedener Leistungen erforderlich.

Es handelt sich um Genuntersuchungen zur Abklärung einer Erbkrankheit, Atherosklerose-begünstigende Gene (Apolipoprotein Gene, LDL-Rezeptor-Gen), thorakales Aneurysma begünstigende Gene, Marfan- und Marfan-ähnliche Syndrom-Gene, Cutis-laxa-Gene, Ehlers-Danlos-Syndrom, Hämochromatose begünstigende Gene, Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom (HNPCC), Zöliakie begünstigende Gene (HLA Moleküle des DQA1*05/DQB1*02 + DQA1*03/DQB1*0302, DQ2.5 und DQ8-Komplexes) u.v.m.

Die meisten (etwa 80%) der folgenden aufgeführten Krankheiten gehören zu der Gruppe der *Orphan-diseases*-, d.h. sie kommen weniger als 5x pro 10.000 Menschen vor. 75% entfallen auf Kinder. Wichtig sind auch Arzneimittel-Abbau bestimmende Gene, z.B. Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen, welches das die Abbaugeschwindigkeit bestimmende Enzym von Pyrimidinanaloga, z.B. Flucytosin, ist. Weitere Beispiele für fremdstoffmetabolisierende Enzyme, deren Aktivität genetisch bestimmt wird, sind das Glutathion-S-Transferase theta Gen und das Gen für das Cytochrom P450-Isoenzym CYP2E1, welches aliphatische und aromatische sowie halogenierte Kohlenwasserstoffe oxidiert.

Beispiele:

1. Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC

1.1. Mikrosatellitenanalyse

Die Voraussetzung für die Berechnung der Gebührenordnungspositionen 11430 und 11431 (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC) gemäß den revidierten Bethesda-Kriterien¹

revidierten Bethesda-Kriterien:

Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein

- Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
- Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC- assoziierten Tumoren², unabhängig vom Alter.
- Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H Histologie³ vor dem 60. Lebensjahr
- Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1.
 Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat.
- Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCCassoziierter Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.

1.2. Direkte Analyse der HNPCC-Gene

Die Voraussetzung für die Berechnung der Gebührenordnungspositionen 11432 und 11434 (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC) für die direkte Analyse der HNPCC-Gene (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) ist gegeben, wenn die **Amsterdam-II-Kriterien**⁴ erfüllt sind.

Alle Amsterdam-II-Kriterien müssen erfüllt sein:

- Vorangegangener Ausschluss einer Familiären adenomatösen Polyposis (FAP),
- Mindestens drei Familienangehörige erkrankten an einem HNPCC-assoziierten Karzinom⁵, wovon einer Verwandter ersten Grades der beiden anderen ist,
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen und
- mindestens ein Patient mit der Diagnose eines Karzinoms ist jünger als 50 Jahre.

2. Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom

Die Voraussetzung für die Berechnung der Gebührenordnungspositionen 11440 bis 11443 (Hereditäres Mamma- und Ovarialkarzinom) ist bei Erfüllung der Kriterien des Deutschen Konsortiums⁶ für familiären Brust- und Eierstockkrebs gegeben

Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein:

- mindestens 3 Frauen aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Brustkrebs , unabhängig vom Alter
- mindestens 2 Frauen davon 1 jünger als 50 Jahre aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Brustkrebs
- mindestens 2 Frauen aus der gleichen Linie einer Familie erkrankten an Eierstockkrebs,
- mindestens 1 Frau erkrankte an Brustkrebs und 1 weitere Frau an Eierstockkrebs oder 1
 Frau erkrankte an Brust- und Eierstockkrebs
- mindestens 1 Frau jünger als 36 Jahre erkrankte an Brustkrebs
- mindestens 1 Frau jünger als 50 Jahre erkrankte an bilateralem Brustkrebs⁷,
- mindestens 1 Mann erkrankte an Brustkrebs und 1 Frau an Brust- oder Eierstockkrebs

¹Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021–007OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/ Leitlinien. 7.0.html [Stand: 11.12.2014]

²Zu den HNPCC-assoziierten Tumoren gehören Tumoren in: Kolon, Rektum, Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Dünndarm, Ureter und Nierenbecken, Gallengang, Gehirn (üblicherweise Glioblastome wie beim Turcot-Syndrom), Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome (beim Muir-Torre-Syndrom)

³ Vorliegen von Tumor-infiltrierenden Lymphozyten, Crohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser/Siegelring-Differenzierung, oder medullärem Wachstum

⁴Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1, 2014, AWMF Registrierungsnummer: 021–007OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html [Stand: 11.12.2014]

⁵Siehe unten

⁶Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Langversion 3.0, Aktualisierung 2012, AWMF-Register-Nummer: 032 – 045OL, http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html [Stand: 11.12.2014]

⁷Erkrankung vor Vollendung des 50. Lebensjahrs

Methoden:

Chromosomenanalyse

PCR

DNS Sondentests

Fluoreszenz- in situ-Hybridisierung auf Metaphasenchromosomen oder Interphasezellkernen, Proteinchemische, elektrophoretische und immunologische Genproduktdiagnostik.

Wichtiger Hinweis

Bei jeder genetischen Untersuchung ist unbedingt nach dem Prinzip "nil nocere" vorzugehen. Bei der Vermittlung der Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen sind die möglichen psychologischen Folgen zu beachten. Zu berücksichtigen ist, daß die Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen nur Wahrscheinlichkeiten und keine endgültigen Diagnosen wiedergeben.

Grundlagen der Genetik monogene Erbkrankheiten

dominantes Gen A (gesund) rezessives Gen a (krank)

- 1.Elternteil AA gesund
- 2.Elternteil aa krank

	Α	Α
а	Aa	Aa
а	Aa	Aa

Demnach sind 100% der Kinder gesund, aber alle sind Merkmalsträger.

- 1. Elternteil Aa gesunder Merkmalsträger
- 2. Elternteil Aa gesunder Merkmalsträger

	Α	а
Α	AA	Aa
а	Aa	aa

Demnach sind 75% der Kinder gesund. davon sind 2/3 (bzw. 50% aller Kinder) gesunde Merkmalsträger, 25% nicht belastet und 25 % manifest krank. Für Geschwister besteht somit ein 25%iges Wiederholungsrisiko.

- 1.Elternteil AA gesund
- 2. Elternteil Aa gesunder Merkmalsträger

	Α	Α
A	AA	AA
а	Aa	Aa

Demnach sind 100% der Kinder gesund, aber 50% sind Merkmalsträger.

Verwandtenehen

Wahrscheinlichkeit, dass das Kind homozygot für ein großelterliches Gen ist. Verwandtschaftsgrad Wahrscheinlichkeit

(Verwandtschaftskoeffizient)

1. Grad (Vater, Tochter/Geschwister 1: 2
2. Grad (Onkel, Nichte, Halbgeschwister) 1: 4
3. Grad (Cousin, Cousine 1.Grad) 1: 8
4. Grad (Cousin, Cousine 1.Grad 1 Generation versetzt) 1: 16
5. Grad (Cousin, Cousine 2.Grad) 1: 32

Wahrscheinlichkeit in Verwandtenehen 1.Grades, dass das Kind homozygot für ein großelterliches Gen ist 1:32

Berechnung der Heterozygotenfrequenz einer rezessiv vererbten Krankheit nach dem HARDY-WEINBERG Equilibrium

Allele	Α	а
Genfrequenz	р	q

Beispiel:

$$p^2 + 2 pq + q^2 = 1$$

Häufigkeit der Erkrankung q² 1:10.000 Häufigkeit des Gens q = $\sqrt{q^2}$ 1:100

Wenn q sehr klein kann p mit 1 gleichgesetzt werden

Daraus ergibt sich als Häufigkeit der Krankheit $2pq = 2x \sqrt{q^2}$: 1: 50

autosomal-rezessive Erbkrankheiten

Risikoberechnung bei unauffälliger Anamnese bei Unverwandten

Heterozygotenfrequenz x Heterozygotenfrequenz x 0,25

Risikoberechnung bei unauffälliger Anamnese bei Verwandten1.Grades

Heterozygotenfrequenz x Verwandtschaftskoeffizient x 0,25

Gonosomal vererbte Krankheiten

X-chromosomal gesund X krank x rezessiv Y-chromosomal gesund Y krank y rezessiv

Reinerbig gesunde Eltern

- 1. Mutter XX
- 2. Vater XY

	X	X
X	XX	XX
Υ	XY	XY

Alle gesund

X-chromosomal-dominant (homozygot) extrem selten! xx ist meist Letalfaktor

- 1. Mutter xx
- 2. Vater XY

	X	X
X	Xx	Xx
Υ	xΥ	xΥ

Alle Kinder sind betroffen.

X-chromosomal-dominant (heterozygot)

- 1. Mutter Xx
- 2. Vater XY

	X	X
X	XX	Xx
Υ	XY	xΥ

Jede 2. Tochter und jeder 2. Sohn sind betroffen.

X-chromosomaler rezessiver Gendefekt

Genetisch betroffene, aber nicht erkrankte Mutter

- 1. Mutter Xx
- 2. Vater XY

	X	X
X	XX	Xx
Υ	XY	xΥ

Jede 2. Tochter gesunde Merkmalsträgerin, jeder 2. Sohn krank

Beispiele: Hämophilie, X-chrom. rez. Ichthyose

X-chromosomaler rezessiver Gendefekt

Genetisch betroffener und somit erkrankter Vater

- 1. Mutter XX
- 2. Vater xY

Alle Töchter gesund, jedoch Merkmalsträgerinnen

Y-chromosomaler Gendefekt

Genetisch betroffener und somit erkrankter Vater

- 1. Mutter XX
- 2. Vater Xy

Alle Söhne betroffen.

Bisher sind außer dem Gen für das männliche Geschlecht keine anderen Gene auf dem Y-Chromosom nachgewiesen worden, möglicherweise ein Gen für die Ohrmuschelbehaarung.

Gonosomale Polysomien (z.B. Turner-Syndrom (X0). Klinefelter-Syndrom u.ä.: XXY, XXXY, XXXXY oder XYY bzw. XXYY u.ä.

Hinweis:

X-Chromosom

In jeder Zelle ist nur ein X-Chromosom aktiv. Bei weiblichen Zellen ist eines der beiden X-Chromosomen inaktiviert. Frauen haben ein väterliches und ein mütterliches X-

Chromosom. Welches von beiden in den einzelnen Zellen aktiv ist, entscheidet der Zufall. Daraus ergibt sich ein Mosaikzustand mir jeweils 50% väterlichen und mütterlichen aktiven X-Chromosomen.

Bei XX- und XXY Karyotyp stellt sich das inaktivierte X–Chromosom bei ca.40% der Zellen im Interphasekern als *Barr-Körperchen* bzw.in Granulozyten als *drum sticks* dar. Die maximale Zahl der Barrkörperchen entspricht daher der Zahl der X-Chromosomen minus 1. Y-Chromosom

Für das Vorhandensein jedes Y-Chromosoms spricht der Nachweis von fluoreszenzmikroskopisch nachweisbarem Y-Chromatin oder Y-Antigen in somatischen Zellen oder Leukozyten

Mitochondrial vererbte Krankheiten werden scheinbar X-chromosomal vererbt

Das mitochondriale Genom besitzt eine zirkuläre DNS mit dicht gepackten Genen **Aminoglycosid-induzierte Taubheit** OMIM 551500

CPEO chronische **p**rogressive **e**xterne **O**phthalomoplegie OMIM 530000 **Diabetes**, mitochondrialer

Kearns-Sayr Syndrom: CPEO mit Ataxie, Herzrhythmusstörungen, Retinopathie, Taubheit

Lebersche Optikuatrophie OMIM 535000 nur der Sehnerv ist betroffen: beidseitiger schmerzloser Visusausfall

Leigh-Syndrom, auch mitochondriale Enzephalomypathien OMIM 256000

Melas-Syndrom OMIM 540000 Frühkindliche **M**itochondriale **E**nzephalomyelopathie, **L**actacidose, **s**troke-ähnliche Episode, Diabetes, Minderwuchs,

MERRF Syndrom OMIM 545000 **M**yoklonus**e**pilepsie, **r**agged **r**ed **fi**bres, frühe Demenz, Ataxie, Migräne

NARP-Syndrom OMIM 551500 Neuropathie, Ataxie, Retinitis pigmentosa Pearson Syndrom OMIM 557000 Anämie, Hepatopathie, Panzytopenie Pankreatopathie, Wachstumsstörung

Schwerhörigkeit (OMIM 598500) mitochondrial bedingte mit Diabetes mellitus (Wolfram Syndrom)

Genorte:

z.B.

Adrenogenitales Syndrom

C21 Hydroxylasemangel (CYP21A) (OMIM ID 201910) mit und ohne Salzverlust Chromosom 6 rezessiv

C11-beta _Hydroxylasemangel (CYP11B1) (OMIM 610613) Chromosom 8 3-beta-Hydroxylasemangel (OMIM 202010) Chromosom 8

Aminoglycosid-induzierte Taubheit auf mitochondrialem MTTS1 Gen (OMIM ID 590080) oder auf mitochondrialem MTRNR1 Gen (OMIM Nr. 561000), weitere Mutationen, z.B in China bei mind.30% delta -T961 Mutation

Anämie

Sichelzellenanämie (OMIM 603903) Chromosom11 verschiedene Mutationen, Erbgang z.T. rezessiv, z.T. dominant

Thalassaemie alpha (OMIM 604131) Chromosom 16 dominant **Thalassaemie beta** (OMIM 613985) Chromosom 11 rezessiv

Brustkrebs

BRCA1 (OMIM 113705) Chromosom 17 Erbgang dominant BRCA2 (OMIM 600185) Chromosom 13 Erbgang dominant

Chorea Huntington Gen (OMIM 143100) Chromosom 4 CAG Triplet-Repeats (> 27 bzw. manifest >35)

Darmtumore

Fam. adenomatöse Polyposis FAP (OMIM 175100) Chromosom 5 Erbgang dominant

Hered. nicht polypöses Coloncarzinom:1 Lynch Syndrom 1 (OMIM 120435) Erbgang dominant =MSH2Gen)

Hered. nicht polypöses Coloncarzinom 2: (OMIM 609310) Chromosom 3 Erbgang dominant = MSH6 (OMIM 600678) Chromosom 2

Faktor V-Mutation (APC-(Faktor-Leyden) (#apcpc, #apcso, #apcex, #apcsp, #apctr)
OMIM 227400

Genort: Chromosom 1

Erbgang: rezessiv mit unterschiedlicher Expression

Die Faktor-V-Mutation geht einher mit einer genetischen Disposition zur Entwicklung rezidivierender Thrombosen und von Thromboembolien. (Häufiges Auftreten perinatal - im Gegensatz zum Mangel an **Protein-C** (**#prtc**, **#prtca**) und **Protein-S** (**#prts**, **#prtsa**)).

Besteht zusätzlich ein Mangel an anderen Gerinnungsfaktoren (z.B. Antithrombin III, Protein-C, Protein S oder eine Prothrombinmutation, erhöht sich das thrombotische Risiko erheblich.

Hämochromatose

Das HFE Gen liegt auf dem Chromosom 6. Bei erhöhten Eisenparametern und C282Y-Homozygotie (OMIM613609) und Compound Heterozygotie mit der H63D Mutation ist die Diagnose gesichert. circa 10% der schweizerischen Bevölkerung Träger sind und somit ein nicht unbedeutendes Risiko besteht, dass der Partner ebenfalls Träger ist. Ist dem so, besteht ein Risiko von 25%, dass das Kind homozygot für die C282Y-Mutation ist und eine potentielle Veranlagung für eine vermehrte Eisenmehraufnahme hat.

Hämophilie A FVIII X-chromosomal dominant (OMIM 306700)

von-Willebrand Sy Chromosom 12 dominant (OMIM 193400)

Hämophilie B F IX X-chromosomal dominant (OMIM 306900)

Marfan Syndrom Fibrillin Gen dominant Chromosom 15(OMIM

Multiple endokrine Neoplasie 1 MEN1 Gen dominant Chromosom 11 (OMIM 131100)

Multiple endokrine Neoplasie 2A dominant Chromosom 10 (OMIM 171400)

Multiple endokrine Neoplasie 2B dominant Chromosom 10 (OMIM 162300)

Mucoviszidose CFTR Chromosom 7 delta F508 Mutation Erbgang rezessiv (OMIM 602421)

Muskeldystrophie -Becker (OMIM 300376) X-Chromosom

Muskeldystrophie – Duchenne (OMIM 310200) X-Chromosom

Myotone Dystrophie Typ 1 DPMK Gen (OMIM160900) Genort Chromosom 19 Erbgang dominant CTG repeatexpanson bei <49 repeats: Prämutation bei >50 repeats manifeste Erkrankung. Antizpation!

Neurofibromatose 1 Erbgang dominant (OMIM162200) Genort Chromosom 17 **Neurofibromatose 2** Akustikusneurinom Erbgang dominant (OMIM 607379) Chromosom 22

Phenylketonurie (PAH) Gen) (OMIM 261600) Chromosom 12 rezessiv

Einwilligungserklärung zur genetischen Untersuchung (§8 Gendiagnostikgesetz)

Patient/in		Stempel KH / Praxis
Name, Vorname	-	
Geburtsdatum	-	Datum Name Arzt Unterschrift
Abzuklärende Fragestellung:		
		-
Ich wurde von meinem behandelnden A Tragweite der in Frage stehenden Diag Zweck, Art, Umfang, Aussagekraft und Untersuchung aufgeklärt.	nostik insbesondere über	□ ja □ nein
lch stimme der erforderlichen Entnahme Untersuchungsmaterial zu.	e von	□ ja □ nein
Mir wurde ausreichend Bedenkzeit vor genannte Untersuchung eingeräumt un meine Einwilligung jederzeit schriftlich z	d ich habe das Recht,	□ ja □ nein
Ich bin damit einverstanden, dass verbl für eine spätere Nachprüfbarkeit der Er Nachforderungen durch meinen Arzt ur Zwecke (z.B. Methodenentwicklungen) aufbewahrt werden kann.	gebnisse, id wissenschaftliche	□ ja □ nein
Der Untersuchungsauftrag kann an ein Kooperationslabor weitergeleitet werde	•	□ ja □ nein
Die Untersuchungsergebnisse können Frist von 10 Jahren hinaus aufbewahrt		□ ja □ nein
Ort Datum	Unt	erschrift Patient/Sorgeberechtigter

Widerruf der Einwilligungserklärung

Neben der Einwilligung in die Durchführung der vorgenannten Untersuchung kann ich auch die ggf. von mir erklärten weiteren Einwilligungen in die Mitteilung des Untersuchungsergebnisses widerrufen. Im Falle einer gendiagnostischen Untersuchung zur Klärung der Abstammung nach § 1 GenDG wird die Untersuchung zunächst unterbrochen, falls eine der bei der Klärung des Abstammungs- oder Verwandtschaftsverhältnisses beteiligten Personen ihre notwendige Einwilligung widerruft oder von ihrem Recht auf Nichtwissen Gebrauch macht. Die Untersuchung wird fortgesetzt, wenn die Beteiligten eine Entscheidung über das weitere Vorgehen getroffen haben.

Ort	Datum	Unterschrift

Untersuchungen von Risikoallelen

<u>Beispiele:</u> Genuntersuchungen zur Abklärung einer *Erbkrankheit,* mit Stoffwechselstörungen, mit Dysmorphien einhergehende Gene, Atherosklerose-begünstigende Gene (Apolipoprotein Gene, LDL-Rezeptor-Gen), thorakales Aneurysma begünstigende Gene, Marfan- und Marfan-ähnliche Syndrome- Gene, Cutis-laxa-Gene, Ehlers-Danlos-Syndrom. Hämochromatose begünstigende Gene, Zöliakie begünstigende Gene (HLA Moleküle des DQ2.5 und DQ8-Komplexes) u.v.m.

Wichtig: Die schriftliche Einwilligungserklärung ist gemäß GenDG erforderlich

Bedeutsam sind auch den *Arzneimittel- oder Gifte Abbau bestimmende Gene*, z.B. Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen, welches das abbaugeschwindigkeits-bestimmende Enzym von Pyrimidinanaloga, z.B. Flucytosin, ist. Weitere Beispiele für fremdstoffmetabolisierende Enzyme, deren Aktivität genetisch bestimmt wird, ist das Glutathion-S-Transferase theta Gen und das Gen für das Cytochrom P450-Isoenzym CYP2E1, welches aliphatische und aromatische sowie halogenierte Kohlenwasserstoffe oxidiert.

Ein Katalog der menschlichen Gene und der mit ihnen zusammenhängenden Phänotypen wurde an der National Library of Medicine und der William H. Welch Medical Library an der Johns-Hopkins-Universität zusammengestellt (Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).

Im Folgenden werden einzelne wichtige Gene besprochen:

Aarskog-Syndrom

OMIM ID 305400

Dieses auch als faziogenitale Dysplasie bezeichnetes Syndrom wird X-chromosomalrezessiv vererbt. Es geht einher mit facialer Dysmorphie, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Brachy- und Syndaktylien.

Abacavir Hypersensitivitätsreaktion (HLA B*5701)

OMIM ID 142830

Genort: Chromosom 6

Das antiretrovirale Medikament Abacavir kann bei ca etwa 5% der Patienten zu einer schweren fieberhaften, mit Übelkeit und Diarrhoe einhergehenden myositischen Hypersensitivitätsreaktion* führen. Diese Patienten tragen das HLA-Merkmal B*570, dessen Nachweis in der Regel nicht molekulargenetisch, sondern immunologisch mittels monoklonaler Antikörper erfolgt.

* weitere mit HLA Genen verbundene Medikamentenunverträglichkeiten sind HLA-B*15:02/A*31:01 (Carbamazepin) und HLA-B*58:01. (Allopurinol)

N-Acetyltransferase 1 Gen

OMIM ID 108345

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 8. Es wird dominant vererbt. Es kodiert die vorherrschende schnell acetylierende Variante der N-Acetyltransferase, deren Aktivität bei Homozygotie verstärkt ist. Sie ist mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung von Colonund Blasenkarzinomen assoziiert. Polymorphismen spielen bei der NAT1 keine Rolle.

N- Acetyltransferase 2 Gen (#actex, #actsp, #actpc, #actsq, #actso, #acttr) OMIM ID 612182

Genort: Chromosom 8

Auf dem Chromosom 8 kodiert die langsam-konjugierende Variante der N-Acetyltransferase. Diese führt zur vermehrten N-Oxidation ("Giftung") und wird für die Auslösung von Blasenkarzinomen und colorectalen Carzinomen bei Rauchern durch halogenierte Kohlenwasserstoffe (z.B. HCH) verantwortlich gemacht. Mutationen der NAT2 vor, ihre Genprodukte unterscheiden sich in ihrer acetylierenden Aktivität. Das NAT2-Gen kommt bei M.Parkinson häufiger vor. NAT2 acetyliert das Tuberkulostatikum Isoniazid und das Sulfonamid Sulfamathazol.

Achondroplasie

OMIM 100800

Genort: Chromosom 4

Das Gen wird dominant vererbt.

Die Achondroplasie ist die häufigste Form von Kleinwuchs. Es besteht keine Intelligenzminderung.

Sie beruht auf einer Punktmutation im Gen für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor III (FGFR3 Gen). 80% sind Neumutationen.

Es kommt zu einer Störung der Knorpelbildung, zu einer Ossifikationsstörung mit stark verkürzten Röhrenknochen, zu einem *dysproportionierten Kleinwuchs* bei stark verkürzten Röhrenknochen. Weitere Symptome sind großer Schädel, prominente Stirn, einfallende Nasenwurzel, Beckenveränderungen, Kyphose und Lordose, plumpe Hände und Füße.

A-Coeruloplasminämie

OMIM ID 604290

Genort: Chromosom 3

Das Gen wird *rezessiv* vererbt. Die A-Coeruloplasminämie manifestiert sich als spät manifeste (durchschnittliches Erkrankungsalter ca. 40 J.) autosomal rezessiv vererbte Neurodegeneration mit Eisenablagerung in den Basalganglien, im Cerebellum, cerebralem Cortex und in viszeralen Organen (Pankreas, Leber). Die Erkrankung ist langsam progredient und geht einher mit milder Anämie, Diabetes, Netzhautdegeneration und neurologischer Symptomatik (Gangataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Blepharospasmus, Grimassieren, Gesichts- und Nackendystonie, Störungen der Zungen- und Schluckbewegungen, Tremor, Chorea, Parkinsonismus, Demenz). Eisen und Kupfer im Serum sind erniedrigt. Es besteht keine Leber-Zirrhose / Fibrose.

Acrodermatitis enteropathica

OMIM ID 201100

Genort: Chromosom 8

Gen: mutiertes -rezessiv vererbtes "zinc/iron-regulated transporter-like protein" regulierendes SLC39A4 Gen

Diese angeborene Form der Acrodermatitis enteropathica geht einher mit den Symptomen des Zinkmangels (niedriger Zinkspiegel): mit acralen, peroralen und perigenitalen erosiven Dermatitiden, Alopezie, chronischer Diarrhoe, Infektanfälligkeit und Wachstumsverzögerung.

Acyl-CoA- Dehydrogenasemangel autosomal-rezessiv vererbt. Der Acyl-CoA- Dehydrogenasemangel führt zu Störungen der Fettsäureoxidation.

Medium-Chain-HydoxyAcyl-CoA-DH-Mangel (OMIM ID 201450). Genort: Chromosom 1 führt zu einer Störung der Fettsäureoxidation, die meist bei längerem Fasten als Erbrechen und Diarrhoe manifest wird. Dabei finden sich *hypoketotische*

Unterzuckerung, metabolische Azidose, Hyperammonämie und Verminderung von freiem Carnitin. Häufigkeit: ca. 1:11.000 Neugeborene

Long-Chain-3-OH-Acyl-Coa-DH-Mangel (OMIM ID 201460)

Schwerere, bereits beim Neugeborenen auftretende, mitunter tödlich verlaufende Störung der Fettsäureoxidation, die mit Diarrhoe, Muskelschwäche, Kardiomyopathie, Retinitis pigmentosa, Bewusstseinsstörungen bis Koma einhergeht. Auch hier finden sich hypoketotische Unterzuckerung, metabolische Azidose,

Hyperammonämie, Somnolenz und Verminderung von freiem Carnitin.

Häufigkeit: 1: 200.000 Neugeborene

Very-Long-Chain-Acyl-CoA-DH-Mangel (OMIM ID 201475)

Genort: Chromosom 17

Äußerst schwer verlaufende Störung der Fettsäureoxidation

Häufigkeit: ca. 1: 100.000 Neugeborene

Bei Müttern betroffener Feten kann ein akutes Fettlebersyndrom oder ein HELLP-Syndrom (H = hemolysis, E = elevated liver enzymes, L = liver enzymes, L = low P= platelet count) auftreten.

<u>Neugeborenscreening:</u> Messung von Hydroxy-Hexadecanoyl-Carnitin und Hydroxy-Oleoyl-Carnitin im Trockenblut mittels Tandem-MS

<u>Hinweis zur Therapie:</u> reichlich Kohlenhydrate, ggf. hochdosierte (ca. 10 mg/kg x min) Glukose-Infusionen. Cave fettreiche Nahrung.

Adenosin-Deaminase Mangel Gen

OMIM ID 102700

Genort: Chromosom 20 Material: 5 ml Citratblut Richtwert: negativ

<u>Hinweis</u>: Das Adenosin-Deaminase Mangel Gen wird autosomal-rezessiv vererbt. Bei voller Penetranz des Gens wird der Abbau von Purinen gehemmt, es kommt so zu einer Akkumulation von Desoxyadenosin. Dieses wirkt sich toxisch aus auf alle Lymphozytenpopulationen, wodurch es zum Bild des schweren kombinierten Immundefektes (SCID) kommt. Der Adenosin-Deaminase Mangel ist für etwa 15% der Fälle von SCID verantwortlich.

Adipositas, frühmanifestierend mit roten Haaren (POMC Rezeptor Gen (MCR1) Mutanten)

OMIM ID 176830

Genort: Chromosom 2

Proopiomelanocortin (POMC) ist ein hypophysäres Neuropeptidhormon, welches die Nahrungsaufnahme und Verwertung ebenso wie Insulin und Leptin steuert. Melanocortin aktiviert Melanocortinrezeptoren. Mangelmutanten des POMC Rezeptor Gens (MCR1 Gen) prädisponieren für Adipositas mit roten Haaren

Adrenale Cortisol- und Aldosteron-Synthesestörungen

Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Das AGS wird autosomal-rezessiv vererbt. Die Gene befinden sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Genen von HLA B14 und HLA B47, so dass HLA B14 und HLA B47 oft mit einem AGS assoziiert sind. Funktionell liegt eine Nebennierenrinden-insuffizienz vor.- Das AGS geht einher mit einer *reduzierten Wirkung von NNR-Hydroxylasen*, führt zu *ungenügendender Synthese von Aldosteron und Cortisol*. Der <u>Aldosteronmangel</u> führt zu erheblichen Salz- und Wasserverlusten mit *Hyperkali- und Hyponatriämie*, der <u>Cortisonmangel</u> zu *einer ACTH-Stimulation*, welche eine *Überproduktion von adrenalen Androgenen* bewirkt. Bei Frauen kommt es dadurch zu *Virilisierung*, *Hirsutismus und Zyklusstörungen*. Mädchen fallen oft durch ein intersexuelles Genitale auf, Knaben sind bis auf eine leichte Penishyperplasie und Hyperpigmentierung von Skrotum, Penis und der Mamillen ansonsten unauffällig.

Ursachen sind meistens (ca.90%) Mutationen im **CYP21A2** -(=C-21-Hydoxylase). Gen (OMIM ID 201910) seltener (ca. 5%) im **CYP11B1**- (= C11-beta Hyroxylase) -Gen (OMIM ID 202010). Mutationen in diesen Genen führen zu *reduzierter Wirkung von NNR-Hydroxylasen*, zu Hyperkortizismus und/oder Aldosteronverminderung, entsprechend resultiert eine *ACTH-Vermehrung mit nachfolgender NNR-Hyperplasie*. *Hyperandrogenämie, Hyperkali- und Hyponatriämie*, bei CYP21A2 mit, bei CYP11B1 ohne Salzverlust.

<u>Bemerkung</u>: Die ACTH-Vermehrung lässt sich durch regelmäßige Gabe von Cortison, optimal Dexamethason, blockieren.

C21 beta Hydroxylase-Mangel (CYP21A2)

= late-onset (klassisches) AGS mit Salzverlust

OMIM ID 201910

Gen: CYP21A2 (#c21ex, #c21tr, #c21sp, #c21so, #c21pc, #c21sq

Genort Chromosom 6

<u>Klinik</u>: klassisches, *late-onset AGS mit Salzverlust* (aufgrund von Aldosteronmangel). Es bestehen Hirsutismus und Zyklusstörungen.

<u>Häufigkeit:</u> Es ist die häufigste Form des AGS, ca. 90% Fälle mit angeborener NNR-Hyperplasie.

Hinweis: Der C21-Hydroxylasemangel geht einher mit einer ungenügenden Synthese von Aldosteron und Cortisol sowie einer Überproduktion von adrenalen Androgenen. Die Mangel von Aldosteron führt zu erheblichem Salz- und Wasserverlust. Beim Säugling kommt es zu Trinkschwäche, Diarrhoe, Ebrechen, Exsikkose, Hyperkaliämie und Hyponatriäme. Die Hyperkaliämie kann zu lebensbedrohenden cardialen Rhythmusstörungen führen. Die dem adrenogenitalen Syndrom vom Typ des 21-beta-Hydroxylasemangels zugrunde liegende Genmutation lässt sich mittels PCR nachweisen (#c21ex, #c21tr, #c21sp, #c21so, #c21pc, #c21sq)

Beim *AGS vom Typ des C-21-Hydroxylase-Mangels* steigt 11-DOC nach ACTH-Stimulation nicht an, auch bei tumorbedingtem M.Cushing fehlt der Anstieg, bei NNR-Hyperplasie aber tritt ein sehr starker Anstieg auf (s.u.). Bei dieser Form des adrenogenitalen Syndroms, sind bei Homozygotie basales **DHEAS** und **17-Hydroxy-progesteron** i.S. vermehrt (letzteres oft auf 1000 ng/dl (!) ng/dl). Heterozygote Genträger weisen mehr als 3-fach erhöhte Basalwerte von Hydroxyprogesteron auf. Auch **Pregantriol** im Urin ist vermehrt.

Nach ACTH-Stimulation steigen bei Patienten mit AGS bei C21 Hydroxylase-Mangel *C21-Desoxycortisol* (#dc21,#dc22) auf Werte über 10 mcg/dl und *C17-Hydroxyprogesteronspiegel* (#hpro.#hpro2) um das 25-fache, bei heterozygot betroffenen um das mehr als Dreifache, während, *C17-Hydroxypregnelonon* (basal: #hpre, n.30 Min. #hpre2, n.60 Min.#hpre3 und *C11-Desoxycortisol* (basal: #dc11, n.30 Min #dc1a, n.60 Min #dc1b) normal bleiben, Auch bei tumorbedingtem M.Cushing fehlt der Anstieg, bei NNR-Hyperplasie aber tritt ein sehr starker Anstieg auf (s.u.).

Ein Quotient **C17-Hydroxyprogesteron** / **C11-Desoxycortisol** über 12 spricht für einen C21 Hydroxylasemangel

C21-Desoxycortisol (vor (#dc21) und nach Stimulation mit ACTH): (#dc22)

Richtwerte: vor Stimulation < 8 mcg/l 60 Min nach Stimulation > 10 mcg/

Material: 2 ml Heparinplasma (BE strikt in Follikelphase!)

Hinweis: Bei der häufigsten Form des Adrenogenitalen Syndroms, dem

Typ des C 21-beta-Hydroxylasemangels, ist C21-Desoxycortisol auf Werte > 10 mcg/l erhöht, v.a. nach ACTH-Stimulation. (s.o), Dagegen bleiben C 11-Desoxycortisol (basal: #dc11, n.30 Min #dc12, n. 60 Min #dc13), C17-Hydroxypregnelonon (#hpre, #hpre3, #hpr6), Aldosteron (#aldo1,#aldo3,#aldo6) und Cortisol (#cor1, #cor3, #cor6) unverändert.

Bei tumorbedingtem M. Cushing fehlt der Anstieg nach ACTH-Stimulation.

C11-beta-Hydroxylase-Mangel 1 (CYP11B1)

OMIM ID 610613

Gene: CYP11B1 (#c11ex, #c1tr, #c11sp, #c11so, #c11pc, #c11sq)

Genort: Chromosom 8

Häufigkeit: ca. 8% Fälle mit angeborener NNR-Hyperplasie

CYP11B1 partizipiert an der Gluocorticoidsynthese Gluocorticoidsynthese indem es die Umwandlung von 11 Desoxacorticosteron und -11Desoxycortisol in Corticosteron bzw. in Cortisol katalysiert. Bei C11-beta-Hydroxylase-Mangel findet sich daher ein **niedriger Cortisolspiegel.** Der **11-beta-Hydoxylasemangel** (Gen: CYP11B1) ist eine Ursache des **late-onset Typs** des adrenogenitalen Syndroms (AGS) (ca.5%) oft vergesellschaftet mit Hypertonie und Hypokaliämie aber **keinem Salzverlust**.

Wegen der **Verminderung von Cortisol** kommt es zur **ACTH-Vermehrung**, welche die Bildung adrenaler androgen wirksamer Hormone fördert.

Beim Adrenogenitalen Syndrom aufgrund des *C11-beta-Hydroxylasemangels* ist der unmittelbare Vorläufer des 11-Deoxycortisols, *C17-Hydroxyprogesteron* (#hpro) infolge des zugrundeliegenden Enzymdefekts extrem (bis auf 1000 ng/dlvermehrt. Der C11-beta-Hydoxylasemangel ist eine Ursache des *late-onset Typs des adrenogenitalen Syndroms* (AGS), oft vergesellschaftet mit Hypertonie und Hypokaliämie. Bei dieser Form stauen sich 11-Desoxycortisol* und C17-Hydoxyprogesteron an, es finden sich basal erhöhte 11-DOC-Spiegel, die nach Stimulation mit ACTH n.30 Min (#deca) und n.60 Min (#deca2) oder 24 Std. nach Metopiron (#decm) stark ansteigen.

C11-beta-Hydroxlase-Mangel 2 (keine Aldosteronstimulation) (CYP11B2)

OMIM ID 124080

Gen: CYP11B2 (#c11ex, #c11tr, #c11sp, #c11so, #c11pc, #c11sq)

Genort: Chromosom 8

^{*} Beim häufigeren **AGS vom Typ des C-21-Hydroxylase-Mangels** (s.o.) dagegen steigt 11-DOC nach Stimulation nicht an, auch bei tumorbedingtem M.Cushing fehlt der Anstieg, bei NNR-Hyperplasie tritt ein sehr starker Anstieg auf.

Das CYP11B2 Gen kodiert das für die Aldosteronsynthese notwendige Enzym der Nebennienrinde (bei Mangel kommt es zu keiner Aldosteronstimulation, es kommt zum **AGS ohne Salzverlus**t). Der **11-beta-Hydoxylasemangel** (Gen: CYP11B1) ist eine Ursache des late-onset Typs des adrenogenitalen Syndroms (AGS) (ca.5%), oft vergesellschaftet mit Hypertonie und Hypokaliämie. Bei dieser Form finden sich oft basal erhöhte 11-DOC-Spiegel, die nach Stimulation mit ACTH n.30 Min (**#deca3**) und n.60 Min (**#deca3**) oder 8 Stunden (**#dcm8**) und 24 Std.(**#dcm24**) nach Metopiron stark ansteigen.

C11-Desoxycortisol: (#dc11)

Material: 1 ml Serum

Richtwert: basal, morgens: < 1,6 ng/ml

<u>Hinweis:</u> BE strikt in der Follikelphase morgens; denn es besteht eine starke Tagesrhyrtmik (abends niedigere Werte). 11-DOC ist die unmittelbare Vorstufe des Cortisols. 11DOC ist stark vermehrt bei Adrenogenitalem Syndrom aufgrund eines eines **C11-beta-Hydroxylase- oder** eines **C17 Hydroxylasemangels** Gen: CYP11B1).

Die Bestimmung von 11-Desoxycortisol dient der Diagnostik des C-11-beta-Hydroxylase-mangels und der Differenzierung des M. Cushing.

Beim häufigeren AGS vom *C-21-Hydroxylase-Mangel*-Typ steigt 11-DOC nicht an, auch bei tumorbedingtem M.Cushing fehlt der Anstieg, bei NNR-Hyperplasie dagegen tritt ein sehr starker Anstieg auf.

ACTH Stimulationstest

C11-Desoxycortisol vor (#dc11) und nach Stimulation mit ACTH): n.30 Min (#deca3) und n.60 Min (#deca6)

Richtwerte:

basal (vor Stimulation) morgens 8 Uhr (#dc11): < 1,6 ng/ml

nach ACTH Stimulation, n.30 Min (#deca3) und n.60 Min (#deca6) : > 4 ng/ml

Messung der ACTH-Reserve (Metopirontest)

<u>Grundlagen:</u> Metopiron hemmt reversibel die 11ß-Hydroxylase der NNR und blockiert dadurch die Biosynthese von Cortisol und Aldosteron. Der basale Cortisol-Wert sollte dann bei einem aussagefähigen Test bei < 10mcg/l liegen. Durch den Wegfall des Feedbackeffekts kommt es beim Gesunden zu einer Stimulation der ACTH-Sekretion und somit zum Anstieg von 11-Desoxycortisol.

Durchführung: 30mg Metopiron/kg Körpergewicht p.o.

- 1.Messung von **Desoxycortisol** um 23 Uhr_vor (#dc11) vor Metopirongabe
- 2.Messung nach 8 Stunden nach Metopirongabe (#decm8) und
- 3.Messung nach 24 Stunden (#dcm24)

Richtwerte: Ein Anstieg von 11-Desoxycortisol 24 Stunden nach Stimulation (#dcm24) auf > 70 ng/ml besagt, daß das Hypothalamus-Hypophyse-NNR-System normal funktioniert.

!!!! Cave Metopirontest

bei niedrigen basalen 11Deco-Werten: Auslösung einer NNR-Insuffizienz! Daher sollte der Metpirontest nur unter stationären Bedingungen durchgeführt werden.

C17 α -Hydroxylase-Mangelgen (#CYP17A1) = AGS ohne Salzverlust

OMIM ID 609300

Gen CYP17A1 (#c17ex, #c17tr, #c17sp, #c17so, #c17pc, #c17sq)

Genort: Chromosom 10

Die C17α-Hydroxylase wandelt Pregnenolon and Progesteron in ihre 17 OH-Formen um und diese wiederum in DHEA und Androstendion . Das C17 Hydroxylase-Mangelgen führt zum **AGS ohne Salzverlust**. Häufigkeit: ca. 5% der AGS-Patienten

Bei einem Mangel an C17 Hydroxylase ist C17-Hydroxyprogesteron (#hpro) extrem vermehrt (z.B.3,2 mcg/l). Dabei können Testosteron, Aldosteron und Cortisol erniedrigt

sein. Es. besteht eine Hypertonie. Männliche Neugeborene entwickeln einen weiblichen Phänotyp (intersexuelles Genitale). Bei Mädchen bleibt die Pubertätsentwicklung aus.

C17-Hydroxyprogesteron: (#hpro, #hpro2)

Richtwert: Follikelphase 0,3-1,0 mcg/l

Material: 1 ml Serum

<u>Hinweis:</u> Blutentnahme strikt in der Follikelphase wegen Progesteron-Interferenz im Test und Corpus luteum- produziertem C17-Hydroxyprogesteron!

Beim Adrenogenitalen Syndrom aufgrund des *C17-alpha-Hydroxylasemangels* ist der unmittelbare Vorläufer des 11-Deoxycortisols, C17-Hydroxyprogesteron (#hpro) infolge des zugrundeliegenden Enzymdefekts extrem vermehrt, 11-Desoxycortisol und C17-Hydoxypro-gesteron stauen sich an. Auch beim *C21 beta Hydroxylase-Mangel* (geht mit adrenogenitalem Syndrom einher) kommt es (bei normalen basalen Werten) nach Stimulation mit ACTH nach 60 Min. zu einem starken Anstieg von C17-Hydroxyprogesteron (#hpro2) auf Werte über 3,2 mcg/l.

Ein Quotient **C17-Hydroxyprogesteron** / **C11-Desoxycortisol** über 12 spricht für einen C21 Hydroxylasemangel

3ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel (AGS mit möglichem Salzverlust)

OMIM ID 201810

Gen: HSD3B2 (#3bex, #3btr, #3bsp, #3bso, #3bpc, #3bsq)

Genort: Chromosom 1

Defektmutationen im **3-beta-Hydroxysteroid- Dehydrogenase** führen zu einer Vermehrung von **C17- Hydroxypregnenolon** i.S.(**#hpre**) (v.a. nach ACTH-Stimulation (**#hpre2**, **#hpre3**), während C17- alpha-Hydroxyprogesteron meist noch im Normbereich liegt (**#hpro**, **#hpro2**, **#hpro3** und C11-Desoxycortisol (**#deco**, **#deca2**, **#deca3**) nicht bzw. nur gering ansteigt. Es bestehen Zyklusstörungen, oft ein uneindeutiges Geschlecht und bei Knaben eine Untervirilisierung. Klinisch ist die Entwicklung sekundärer Geschlechts-merkmale beeinträchtigt. Es kann zu Salzverlust kommen.

C17-Hydroxypregnelonon: (#hpre,#hpre2)

Richtwert: 0,3 -3,5 ng/ml Material: 1 ml Serum

<u>Hinweis:</u> Beim Aderenogenitalen Syndrom vom Typ des *3-ß-Hydrosteroid-dehydrogenase-Mangels* kommt es (bei normalen basalen Werten (**#hpre**) nach Stimulation mit ACTH nach 30 (**#hpre2**) nach 60 Min (**#hpre3**) zu einem starken Anstieg von C17-Hydroxypregnelonon, während C17-Hydroxyprogesteron (**#hpro**, **#hpro2**, **#hpro3**), C21-Desoxicortisol (**#dc2a**, **#dc2b**) und C11-Desoxicortisol (**#dca**, **#dca2**) nicht ansteigen.

Ein Quotient **C17-Hydroxypregnenolon** / **C17-Hydroxyprogesteron** nach ACTH-Stimulation über 8 spricht für einen 3ß-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel

Cortisol i.S.: (#cort1, #cort2)

<u>Material:</u> je 1 ml Serum <u>Richtwert</u>: Tagesrhythmik!

morgens: 5-25 mcg/l (#cort1)
mittags: 10-25 mcg/l (#cort2)
abends: 2-12 mcg/l (#cort3)
nachts: 0-10 mcg/l (#cort4)

Dexamethason-Hemmtest: (#dexa, #dexa1, #dexa2, #dexa3, #dexk)

Material: mehrere Blutproben zur Cortisonbestimmung

Durchführung:

Blutentnahme um 8:00 Uhr (Basiswert) **(#dexa)**, danach Messung vor und nach Gabe von 3 mg Dexamethason an 3 aufeinander folgenden Tagen morgens, danach erneute Messung **(#dexa3)**.

<u>Alternativ:</u> KURZTEST: einmalige Gabe von 9 mg Dexamethason und 2. Messung nach 24 Std., am folgenden Morgen (**#dexk**).

<u>Beurteilung</u>: Abfall der Cortisolwerte um mehr als 50% auf Werte unter 10 mg/dl nach Dexamethason-Gabe spricht für eine intakte HVL-NNR-Achse

Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS): (#dhea)

Material: 1ml Serum

Richtwerte: Männer 500 - 4400 mcg/l Frauen 200 - 3300 mcg/l

<u>Hinweis:</u> Die Untersuchung erfolgt zur Abklärung der adrenalen Funktion bei Hirsutismus oder von Virilisierungserscheinungen. Auch bei schwerer Akne.

Bei Werten über 6000 mcg/l muß ein androgenbildender Tumor ausgeschlossen werden. Die Werte fallen mit dem Alter ab. Während einer Schwangerschaft kommt es zu einem stetigen Abfall der DHEAS-Konzentration bis auf 1/5 der Ausgangskonzentration.

Agammaglobulinämie (X-chromosome linked agammaglobulinemia), BTK Gen OMIM ID 300755

Ihr liegt eine aufgrund von Mutationen im X-chromosomalen BTK-Gen eine Reifungsstörung der B-Lymphozyten mit nachfolgendem vollständigem Ausbleiben der Antikörperbildung schon im Säuglingsalter. Es werden schwere bakterielle Infektionen begünstig, z.B. Meningitis, Otitis, Pneumonie, Sepsis. Auch besteht eine besondere Empfindlichkeit für Enterovirus-Infektionen. Das Gen wird rezessiv vererbt. Die Untersuchung erfolgt in 2 Schritten: Zunächst werden alle Gene des kodierenden BTK Gens amplifiziert und sequenziert, dann wird das Vorhandensein von Gen-Deletionen und

Duplikationen geprüft.

Ahornsirupkrankheit

OMIM ID 248610, 288611,608348)

Es gibt drei autosomal-rezessiv vererbte Gendefekte (auf den Chromosomen 1, 6 und 19), welche den Abbau verzweigtkettiger Aminosäuren hemmen. Dadurch kommt es zu Muskelhypotonie, Krampfanfällen, Störung der Bewegungskoordination, bleibenden Hirnschäden. Wichtigste Behandlungsmaßnahme: Einschränkung der Proteinzufuhr. Die Krankheit führt unbehandelt zu sehr frühzeitigem Tod. Der Nachweis des Defekts erfolgt nicht molekular-genetisch, sondern biochemisch durch Nachweis einer Leuzinvermehrung im Blut (> 8 mg/dl in den ersten 3 Lebenstagen).

A- bzw. Hypochondroplasie (OMIM ID 100800) **wird** verursacht durch Mutationen des sich auf dem Chromosom 4 befindenden (autosomal-) dominanten Gens für den *fibroblast-growth factor receptor 3 (FGFR3 Gen)*. Klinisch entwickelt sich die häufigste Form eines dysproportionierten Kleinwuchses mit Megalocephalie bei normaler Intelligenz. Homozygot betroffene Patienten sind besonders schwer erkrankt.

Albinismus

Dem Albinismus liegen Defekte der Melanozytentyrosinase zugrunde. Diese beeinflussen den Phenylalanin-Tyrosin-Stoffwechsel. Er betrifft das Auge, die Haut und die Haare.

Man kennt:

Albinismus, cutaner Typ

OMIM ID verschieden Erbgang: dominant Genort: Chromosom 11

Der cutane Albinismus muss von disseminierter Vitiligo und Hypopigmentierung bei

Phenylketonurie unterschieden werden.

Albinismus, oculärer Typ 1

OMIM ID 300500 Erbgang: dominant Genort: X-Chromosom

Häufigste Form von oculärem Albinismus. Sie geht mit Schwerhörigkeit und

Pigmentanomalien der Iris einher.

Albinismus, oculocutaner

OMIM ID verschieden Erbgang: dominant Häufigkeit: ca 1:3000

Dem Albinismus liegen Defekte der Melanozytentyrosinase (beeinflusst den

Phenylalanin-Tyrosin-Stoffwechsel)

Der A.o. wird autosomal-rezessiv mit unterschiedlichen Genen auf verschiedenen Chromosomen vererbt. Manchmal zusammen mit Prader-Willi-Syndrom oder Angelman-Syndrom.

Albinismus, oculocutaner

Erbgang: autosomal-rezessiv mit unterschiedlichen Genen

Albinismus, oculocutaner Typ 1A

OMIM ID 203100 Erbgang: rezessiv

Gen: Tyrosinase (Verlust) Genort: Chromosom 11

Albinismus, oculocutaner Typ 1B

OMIM ID 606952 Erbgang: rezessiv

Gen: Tyrosinase noch erhalten geringe Aktivität Klinik: Restpigment vorhanden "brauner Albinismus"

Genort: Chromosom 11

Albinismus, oculocutaner Typ 2

OMIM ID 203200 Erbgang: rezessiv

Genort: Chromosom 15 in der Nachbarschaft der Gene für Prader Willi- und

Angelman- Syndrom (manchmal tritt er zusammen mit diesen auf).

Klinik: Restpigment vorhanden "brauner Albinismus"

Albinismus, oculocutaner Typ 3

OMIM ID 203290 Erbgang: rezessiv Genort: Chromosom 9

Albinismus, oculocutaner Typ 4

OMIM ID 203290

Erbgang: rezessiv Genort: Chromosom 9

Albinismus Sonderformen:

Albinismus, oculärerer mit Schwerhörigkeit

OMIM ID 103470

Erbgang: dominant digenisch

Genorte: Chromosom 3 und Chromosom 11

Albinismus-Taubheit-Syndrom

OMIM ID 300700

Genort: -X-Chromosom Erbgang: rezessiv

Klinik: Cutaner Albinismus, kein oculärerer Albinismus Frauen bleiben

erscheinungs-frei.

Chediak-Higashi Syndrom

OMIM 214500 Erbgang: rezessiv Genort: Chromosom 1

Klinik: partieller Albinismus, Nystagmus, Photophobie, Knochenmarkveränderungen wie bei AML, rekurrierende Infekte, Immunschwäche, Lymphome

Prader Willi Syndrom

OMIM ID 176270

MIkrodeletion im paternalen Chromosom 15

Waardenburg -1 Syndrom

OMIM ID 193500 Erbgang: dominant Genort: Chromosom 2

Klinik: (auditory-pigmentay syndrome)

Die gestörte Melanozytenentwicklung bei allen bekannten Waardenburg-Syndromen führt zu Pigmentdefekten der Haut (*Leukdermie*), der Haare (weiße Stirnlocke) und der Augen ("hellblaue Augen", Irisheterochromie). Es kommt zur Verschiebung der Lidfalte, zu Dysmophien des Mittelgesichts, zum

Zusammenwachsen der Augenbrauen und seitlichen Verschiebung des

Innenaugenwinkels beider Augen (Dystopia Canthorum), und zu sensorineuraler Schwerhörigkeit.

Waardenburg-2aSyndrom

OMIM 193510

Erbgang: dominant digenisch

Gen. Tyrosinase Gen Genort. Chromosom 3

Klinik: Wie WS 1, jedoch kommt es zu keiner Verschiebung der Lidfalte

Waardenburg-2b Syndrom

OMIM 600193

Gen. Tyrosinase Gen Erbgang: dominant Genort: Chromosom 1

Klinik: Wie WS 1, jedoch kommt es zu keiner Verschiebung der Lidfalte

Waardenburg-3 Syndrom (Waardenburg-Klein-Syndrom)

OMIM 148820)

Gen. Tyrosinase Gen

Erbgang: dominant Genort: Chromosom 2

Klinik: wie WS1 jedoch zusätzlich Syndaktylien und Synostosen der

Mittelhandknochen

Waardenburg-4-Syndrom (Waardenburg-Shah Syndrom)

OMIM 277580

Erbgang: genetisch heterogen

WS4A OMIM 131244 Genort: Chromosom 13.:

Mutationen der Gene für den Endothelin-B-Rezeptor (WS4A):

Erbgang: rezessiv WS4B OMIM 131242

Endothelin-3-Chromosom 20 Erbgang: dominant <u>WS4C</u> OMIM 602229

Chromosom 22 Erbgang: dominant

WS4 Klinik: wie WS1 jedoch frühkindliches Versterben und aganglionäres

Megacolon (M.Hirschsprung).

Waardenburg-Syndrom, digenisch

Mutation im transcription factor gene MITF Chromosom 3 OMIM 277580

Mutation im *Tyrosnase Gen* TYR Chromosom 11 OMIM 606933

Erbgang: dominant

Aldosteron i.S.: (#aldo)

Material: 1 ml Serum

Richtwerte: liegend < 150 ng/l stehend < 310 ng/l

Hinweis: salzarme Diät!

Aldosteron /Renin-Quotient (#alrq, #aldo, #rend)

Material: 1 ml Serum (für Aldosteron) + 1ml EDTA-Plasma (-20 Grad) (für Renin)

Richtwerte: < 50

Hinweis: Screening auf primären Hyperaldosteronismus bei medikamentös schlecht

einstellbarer Hypertonie.

Aldosteron Nacl-Belastungstest (#aldb, #aldo, #aldn)

<u>Material:</u> je 1 ml Serum (für Aldosteron) vor **(#aldo)** und 4 Std. nach p.o. 2l 0,9%ige NaCl-Lösung **(#aldn)**

<u>Richtwert</u>: bei Gesunden Aldosteron-Abfall < 85 ng/l bzw. < 50% des Basalwerts bei Hyperaldosteronismus kein oder nur geringer Abfall.

Aldosteron i.U: (#aldu)

Material: 10 ml 24 h-Urin über 20ml 20%iger HCl gesammelt

Richtwerte:

normale Diät 6 - 25 mcg/Tag NaCl-arme Diät 17 - 44 mcg/Tag NaCl-reiche Diät < 6 mcg/Tag

Alkoholintoleranz Gene

Kommen vorwiegend in ostasiatischen Bevölkerungsgruppen vor, sie werden autosomaldominant vererbt. Bei der Alkohol-Intoleranz kommt es zu einer erhöhten Konzentration

des Alkohol-Metaboliten Acetaldehyd. Diese ist durch eine erhöhte Aktivität der am Abbau von Alkohol beteiligten Enzyme bedingt. Das **Alkohol-Dehydrogenase Typ 1B-Gen (ADH2)** (OMIM ID103720, Genort: Chromosom 4) führt zu einem Enzym mit stark erhöhter Aktivität. Dadurch wird Alkohol verstärkt in **Acetaldehyd** abgebaut, es resultiert eine Akkumulation dieses Metaboliten. Dias **Acetaldehyd-Dehydrogenase Typ 2-Defektgen (ALDH2)** (OMIM ID 100650, Genort: Chromosom 12) bedingt eine verstärkte Ansammlung von Acetaldehyd, da bei Vorliegen dieser Variante Acetaldehyd nicht abgebaut werden kann

Alopecia areata

Die Alopecia areata ist oft assoziiert mit HLA DR11 und HLA.DQ*03 DD: Atrichie mit papulösen Läsionen (OMIM ID 209500)

Alpha-1-Antitrypsin (Serinprotease-Inhibitor) Gene

OMIM ID 107400

Genort: Chromosom 14

Bei schwerem Alpha 1-Antitrypsin-Mangel (Genotypen ZZ und MS) kommt es infolge der fehlenden Inhibition von Gewebeelastasen zu frühzeitigem, schon im Kindesalter auftretendem Lungenemphysem und Leberzirrhose. Ähnliches gilt in abgeschwächter Form auch für die Genotypen MZ und MS. Diese Personen sollten chronische Lungenschädigung durch nicht abbaubare Stäube, z.B. Zement und Asbest und leberschädliche Noxen (z.B. Alkohol) meiden.

DD: Emphysem aufgrund des ciliären Dyskinesie Gens (s.u.)

Alport Syndrom ("familiäre benigne Hämaturie", progressive herediäre Nephritis) Das AS beruht auf Veränderungen im Kollagen der glomerulären Basalmembranen.

Genorte: OMIM ID 301050:X Chromosom: Kollagen Typ IV alpha 5 (COL4A5) ca. 85% xd OMIM ID 203780: Chromosom 2: Kollagen Typ IV alpha 3 (COL4A3) ar

OMIM ID 104200 Chromosom 2: Kollagen Typ IV alpha 4 (COL4A4) ad

Das AS manifestiert sich im Kindsalter mit Innenohrschwerhörigkeit, Sehstörungen (Retinitis pigmentosa*), Nierenzysten, Glomerulonephritis, progredienter Niereninsuffizienz.

Das AS wird meist X-chromosomal dominant vererbt, in seltenen Fällen autosomalrezessiv Gen Kollagen Typ IV alpha 3 (OMIM ID 203780) oder -sehr selten - autosomaldominant (Gen für Kollagen Typ IV alpha 4 = COL4A4, OMIM ID 104200) *DD: Long-chain Hydroxyl-Acyl.CoA-Mangel (s.o.) und Refsum-Syndrom (s.u.)

ALS-Defizienz (Acid-labile-subunit-deficiency)

OMM ID 601489

Genort: Chromosom 16

Erbgang, rezessiv

Klinik: postnataler Minderwuchs. meist moderat dabei außergewöhnlich IGF1 und vor allem IGFBP-3-Spiegel im Serum Patienten mit ALS-Defizienz mit homozygoter oder compound-heterozygoter Mutation sprechen schlecht auf eine Therapie mit Wachstumshormon an.

Alström-Syndrom

OMIM ID 203800

Das Alström-Syndrom wird autosomal rezessiv vererbt, verantwortlich ist ein Funktionsverlust des ALMS1-Gens, der zu einem fehlerhaften ALMS1-Protein führt. Es ist assoziiert mit Insulinresistenz (Diabetes mellitus), Adipositas, dilatativer Kardiomyopathie, Hör- und Sehverlust (Opticusatrophie). Acanthosis nigricans kann auftreten.

Amelogenesis imperfecta

Die Amelogenesis imperfecta ist durch einen dünnen Zahnschmelz gekennzeichnet. Durch diese Mineralisierungsstörung wird Karies enorm begünstigt. Es gibt sehr viele Mutationen und mehrere Gene! Die Vererbung erfolgt autosomal dominant oder rezessiv oder X-chromosomal-dominant.

OMIM ID 301200 X-chromosomal dominant (Amelogenin Gen, AMELX) (ca.5%)

OMIM ID 301201 X-chromosomal dominant, hypoplast. Typ, Männer besonders schwer

OMIM ID 217080 Chromosom 2 (CNNM4 Gen, *JALILI-Syndrom* (Netzhautdystrophie+Amelogenesisis imperfecta)

OMIM ID 614832 Chromosom 4 (Al2A4) Amelogensis.imperf., hypomaturation type IIA4, rezessiv, mit Taurodontismus (Stierzähne) (bei T bestehen überdurchschnittlich großen

Zahnwurzeln. Durch Ausstülpungen des inneren Schmelzepithels bilden sich Zusatzhöcker auf Einzelzähnen und Dellen in Zahnkronen.

OMIM ID 104510 Chromosom 4 dominant (Enamelin Gen) mit Taurodontismus*

OMIM ID 104500 Chromosom 4 AI1B dominant (Enamelin Gen)

OMIM ID 204650 Chromosom 4 dominant AI1C Enamelin Gen häufigste Form!

OMIM ID 606858 Chromosom 4 ENAM Enamelin Gen rezessiv

OMIM ID 130900 Chromosom 8 dominant = FAM83H Gen (OMIM 611927)

OMIM ID 612529 Chromosom 11 rezessiv Al2A2 = MMP20 rezessiv Metalloprotease 20

OMIM ID 603214 Chromosom 15 rezessiv (WD Repeat containing protein 72 Gen, WDR72)

OMIM ID 614574 Chromosom 16 rezessiv (Kohlschütter-Tönz Syndrom =fam. Epilepsie + Amelogenesis imperfecta + gelbe Zähne)

OMIM ID 600525 Chromosom 17 dominant (Distal-less Homebox 3 = DLX3 Gen = trichodentoosseous syndrome

OMIM ID 603767 Chromosom 19 (KLK4) Kallikrein related peptidase 4 Gen E rezessiv

Aminoglycosid-induzierte Taubheit auf mitochondrialem MTTS1 Gen (OMIM ID 590080) oder auf mitochondrialem MTRNR1 Gen (OMIM Nr. 561000), weitere Mutationen, z.B in China bei mind.30% delta -T961 Mutation

Amyotrophe Lateralsklerose Typ 1, familiäre (SOD1)

OMIM ID 105400

Genort Chromosom 21

Erbgang: dominant

Die amyotrophe Lateralsklerose ist eine degenerative Erkrankung des zentralen und peripheren Nervensystems. Der Typ 1 wird dominant vererbt allerdings mit unterschiedlicher Penetranz, Die Krankheit manifestiert sich mit zunehmendem Alter, bei etwa 80% der 80 Jahre alten Patienten. Das hauptsächlich* verantwortliche Gen kodiert die (Kupfer-haltige) Superoxid- Dismutase1. Es gibt mehrere Mutationen. Sie sind oft (ca.40%) durch eine GGGGCC Repeatexpansion gekennzeichnet.

* Daneben sind weitere Gene beschrieben (Mutationen des *TAR DNA binding protein*-Gens (*TDP-43*), und – X-chromosomal vererbt - Mutationen des UBQLN2-Gens).

Anämie, aplastische

OMIM ID 260400

Heterozygote Form des Shwachman-Diamond Syndroms s.u. Genort: Chromosom 7.

Anämie, hämolytische aufgrund eines Pyruvatkinase-Defekts

OMIM ID: 266200 Genort: Chromosom 1 Erbgang: dominant Bei defekter PK ist die Bildung von energiereichem ATP in den Erythrozyten gestört. Dies reduziert die Stabilität der Erythrozytenmembran und begünstigt Hämolyse, Der PK-Mangel ist der zweithäufigste erythrozytäre Enzymdefekt (am häufigsten ist der G6PDH-Mangel) Es gibt mehrere Mutationen mit unterschiedlicher Penetranz, d.h. in manchen Fällen ist Verlauf mild, in anderen schwer.

Anämie, hereditäre Sphäro- bzw. Elliptozytose:

- Typ 1 **ad**: OMIM ID 182900 (ca.50%) auf Chromosom 8, mit verschiedenen Varianten Das **Ankyrin-Protein** ist defekt.
- Typ 2 **ad** OMIM ID 182870 (ca. 20%) auf Chromosom 14, mit verschiedenen Varianten ("Elliptozytose"). Das **beta-Spektrin-Protein** ist defekt.
 - ar: OMIM ID182900 (<10%),
- Typ 3 **ar** OMIM ID 182860 (<5%), auf Chromosom 1 mit verschiedenen Varianten Das **alpha-Spektrin-Protein** ist defekt.
- Typ 4 ad OMIM ID 612653 auf Chromosom 17 Das beta-Spektrin-Protein ist defekt.
- Typ 5 **ar** OMIM ID 612690 auf Chromosom 15 (< 5%, in Japan: ca.50%) auf Diese (sehr häufige) Krankheit (Prävalenz in Deutschland: 0,2%) wird meist (70%) autosomal-dominant, seltener autosomal-rezessiv (15%) vererbt. Bei den autosomal-rezessiven Fällen manifestiert sich die hereditäre Sphärozytose nur bei homozygoten Merkmalsträgern. Die MCHC (Hbe) liegt oberhalb der Normgrenze (35 pg) der Anisozytosewert RDW > 15%.

Die unförmigen Erythrozyten werden in der Milz angebaut (Folge: Splenomegalie), im Verlauf einer Parvovirus B19 Infektion kann es zu "aplastischer Krise" kommen, nach interkurrenten Infekten kann eine hämolytische Krise eintreten, oft entwickeln sich Gallensteine. Im Laufe des Lebens kann es zu extramedullärer Hämopoese kommen. Ältere Patienten entwickeln oft *ulcera crurum*.

Anämie, mikrozytäre, bei Atransferrinämie (Heilmeyer) (#tfex, #tfsp, #tftr, #tfpc, #tfso, #tfpc)

OMIM ID 190000

Erbgang rezessiv

Genort: Chromosom 3

Bei Atransferrinämie bestehen mikrozytäre Anämie und Eisenüberladung Heterozygote Genträger haben nur halb so hohe Transferrinspiegel wie Normalpersonen, bei Homozygotie fehlt Transferrin. Es gibt zahlreiche Mutationen (Polymorphismus) (z.B. OMIM 190000.04, 190000.06, 190000.09) mit entsprechende compound Heterozygotie. https://doi.org/10.2001/jhen.com/heterozygotie.go/ (zweimal pro Woche 500 mg).

Anämie, mikrozytäre, congenitale SLC11A2

OMIM ID 600523

Das SCL11A2 Gen befindet sich auf dem Chromosom 12. Es steht in Beziehung zu Eisenmangelanämie, zur amyotrophen Lateralsklerose, zu M.Parkinson und zu M.Alzheimer.

Anämie, sideroblastische ALAS2 Gen

OMIM ID 301300

Das delta-Aminolaevulinat-Synthase Gen wird X-chromosomal-rezessiv vererbt. Es steht in Beziehung zur Eisenmangelanämie.

Analbuminämie Gen

OMIM ID 103600

Genort: Chromosom 4
Erbgang: rezessiv

<u>Hinweis</u>: bei Analbuminämie ist die Halbwertszeit von an Albumin gebundenen Medikamenten (z.B. Clotrimazol, Cumarine, Diclofenac, Furosemid, Ibuprofen,

Herzglykoside, Tolbutamid etc.) verkürzt.

Androgen Rezeptorgen:

OMIM ID 313700

Dieses Gen befindet sich auf dem X-Chromosom. Im Androgenrezeptorgen besteht eine CAG-Repeat-Expansion. Es wird rezessiv vererbt. Anlageträgerinnen, bei denen nur ein Chromosom betroffen ist, sind symptomfrei.

Mutationen des Androgen Rezeptorgens bedingen:

- **1. Androgen-Resistenz** (OMIM ID 313700), welche trotz XY-Karyotyp zu reduzierter Sekundärbehaarung, Infertilität (Azoospermie), Gynäkomastie und testikulärer Feminisierung des äußeren Genitales führt. Die Hoden sind zwar vorhanden, jedoch lageverändert (Kryptorchismus) (daher klinisch nicht sichtbar). Testikuläre Feminisierung- auch bei campomeler Dysplasie (s.u.)
- **2.** spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA)(Kennedy) (OMIM ID 313200) s.u. Geht mit Faszikulationen, Intentionstremor, Schluckstörungen und Muskelkrämpfen einher. Betrifft nur XY-Männer.

Angelman- ("happy puppet") Syndrom (OMIM ID 105830)

<u>Ursache</u>: Defekt im Bereich des **UBE3A** (**IUbiquitin E3 LigaseA**) **Gen** auf dem **maternalen Chromosoms 15**. Das defekte Gen stammt daher von der Mutter. Bei paternaler Weitergabe des Gens erkrankt das Kind nicht, da der paternale Genort durch imprinting inaktiviert wurde. Das Angelmann Syndrom kann auch auf einer **uniparentalen Disomie des gleichen Chromosoms beruhen.**

<u>Labordiagnostik</u>: Sie ist äußerst aufwendig: 3 Schritte: 1-Methylierungssensitive PCR, 2. Nachweis von Mikrodeletionen, 3.Mutationssuche

Häufigkeit: 1:15.000

<u>Klinik</u>: Puppenhafte **hyperaktive** Kinder, schwere mentale und psychomotorische Entwicklungs-verzögerung, Gesichtsdysmorphien (prominentes Kinn, großer Mund, auseinander-stehende Zähne, postnatale Mikrozephalie, Ataxie, Epilepsie, roboterhafte Bewegungen, Rumpfhypotonie, Extemitätenhypertonie, Hyperaktivität, unkontrolliertes Lachen (daher "happy puppet-Syndrom"),vermehrter Speichelfluss, angeborene Hypopigmentierung (bis hin zu Albinismus

Klinisch ganz anders: **Prader-Willi-Syndrom**, bei dem sich eine Deletion im Bereich des **paternalen** Chromosoms 15 findet.

Angioödem, hereditäres

Der C1-Inaktivator ist ein sehr wirksamer Bradykinin-Inhibitor. Ein Mangel führt zu gesteigerter Bradykininwirkung (Ödeme, figurierte Erytheme, Kontraktion der glatten Muskulatur (enterale Krämpfe).

Das hereditäre Angioödem (Synonym: hereditäre angioneurotisches Ödem) (HANE) beruht meist auf einem quantitativen Mangel an funktionsfähigem **C1Inaktivator** (HANE Typ I). In seltenen Fällen (ca.10%) liegt ein dysfunktionelles C1Inaktivatorprotein infolge eines Strukturdefekts des Proteins (TypII) oder einer Bindung an Albumin (früher genannt "TypIII") vor, deren Ursache bisher nicht bekannt ist vor.

<u>HANE Typ I</u> (OMIM ID 106100) beruht auf einer autosomal dominant vererbten Synthesestörung des C1 Inaktivators, welche den Mangel bedingt. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 11. Es wird dominant vererbt.

<u>HANE Typ II</u> (OMIM ID 606860). Das HANE TypII beruht auf einem dysfunktionellem C1 Inaktivator (mit "normaler" immunologisch messbarer C1-Inaktivatorkonzentration). Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 11. Es wird dominant vererbt.

<u>HANE Typ III</u> Punktmutationen im **Hagemann-Faktor**-Gen (Faktor XII Gen) (OMIM ID 610618), Genort Chromosom 5) können Angioödeme mit normaler C1-Inaktivator-konzentration und normaler C1-Inaktivatorfunktion auslösen (heute genannt HANE "TypIII"). Bei defektem Hagemann-Faktor kommt es zu gesteigerter (Angioödem auslösender) *Bradykininbildung*.

Angioödem-Sonderformen:

- 1. Durch nicht genetisch-bedingte erworbene Bindung des C1 Inaktivators an Albumin kann sich ein Angioödem (mit hohem C1- Inaktivator-Proteinspiegel und vermindertem C4 entwickeln (früher genannt "TypIII").
- Angioödeme infolge eines vermehrten Katabolismus des C1 Inaktivators bei B-Zelllymphomen
- 3. Angioödeme durch Autoantikörper gegen den C1 Inaktivator.
- 4. Nicht-C1-Inaktivator-vemittelte Angioödeme durch ACE-Hemmer oder Salicylate.

Angiotensinogen (IgA-Nephropathie) -Gen

OMIM ID 106150

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 1

Angiotensin-Converting enzyme (ACE I/D-Polymorphismus) Genotypen

OMIM 106180

Material: 10 ml Citrat-Blut

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 17.

<u>Hinweis:</u> Der Botenstoff ACE beeinflusst die Entwicklung von Adipositas und hohem Blutdruck. ACE wandelt innerhalb des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems das Prohormon Angiotensin I in das Hormon Angiotensin II um. Dieses wirkt stark gefäßverengend und erhöht auf diese Weise indirekt den Blutdruck.

Es existiert ein genetischer ID Polymorphismus. Das D-Allel gilt als Risikofaktor für Hypertonie und Herzinfarkt. Die ACE-Spiegel im Serum sind bei Trägern des D-Allels höher als bei Trägern des I-Allels. Bei Patienten mit einen ACE DD Genotyp finden höhere Blutdruckwerte und ein gesteigertes *cardiovaskuläres Risiko.*

Angiotensinogen converting enzyme M235T-Mutation

OMIM ID 106180

Material: 10 ml Citratblut Richtwert: s.Befund

<u>Hinweis</u>: Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 17. Der Erbgang der Mutation ist dominant. Bei der M235T-Mutation kommt es zu einer Steigerung der ACE –Konzentration im Serum, welche mit einem erhöhten Herzinfarkt- und Diabetes-Risiko vergesellschaftet ist. Patienten mit einer M235T-Mutation entwickeln auch leichter eine Mikroalbuminurie und eine Niereninsuffizienz. Zusätzlich besteht wahrscheinlich ein erhöhtes Sarkoidose-Risiko. Für solche Patienten kommt eine Behandlung mit ACE-Hemmern in Betracht.

Angiotensin Rezeptor-1 Gen

OMIM ID 106165

Genort: Chromosom 3

Erbgang rezessiv

Hinweis: Der Angiotensin Rezeptor 1 ist für die cardiovasculäre Effekte verantwortlich.

Er spielt eine Rolle bei der Hypertrophie des Herzmuskels, er kann für Herzrhythmusstörungen und Hypertonie verantwortlich sein.

Aortenaneurysma Gene

<u>Alpha-Actin2-(ACTA2) -Gen</u> (OMIM ID 102620): Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 10. Mutationen werden dominant vererbt

DD: Ehlers-Danlos-Syndrom Typen I bis XI

Aortenaneurysma, Herzfehler (Mitralklappenprolaps), Elastolyse, Cutis laxa, Sehbehinderung (Netzhautablösung, Makuladegeneration), Arachnodaktylie, hyperelastische Gelenke, Skoliose

Loeys-Dietz Syndrom 1

OMIM ID 190180

Gen transforming growth factor-beta: Rezeptor Typ1 (TGFBR1)

Genort: Chromosom 9 Erbgang dominant

Aortenaneurysma, Mitralklappenprolaps, Gesichtsfehlbildungen, (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Hypertelorismus, Ektropium, Mikro- und Retrogenie), marfanoide Symptome

Loeys-Dietz Syndrom 2

OMIM ID 190182

Genort: Chromosom 3

Gen: transforming growth factor-beta: Rezeptor Typ 2 TGFBR2

Das Gen ist auch verantwortlich für colorectale Carzinome (HNPCC6)

Erbgang: dominant

Aortenaneurysma, Gesichtsfehlbildungen, (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte,

Hypertelorismus, Ektropium, Mikro- und Retrogenie), Herzfehler

(Mitralklappenprolaps), marfanoide Symptome

Marfan Syndrom

OMIM ID 134797

Gen: Fibrillin 1

Genort: Chromosom 3 Erbgang: dominant

Klinik: Arachodaktylie, Aortenaeurisma, Pectus cariantum, Striae distensae. Inguinalhernie, lumbosakrale Duraektasie, Kyphoskoliose, Linsenluxation (nach oben)

Pätau Syndrom (Trisomie 13)

Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Mikroophthalmie, Blindheit, Taubheit, Herzfehler, Fehlbildungen des Urogenitaltraktes, psychomotorische Retardierung)

APECED-Syndrom (=Autoimmun-Polyendrokrinopthie-Candidiasis-

Ektodermaldystrophie-Syndrom)

OMIM ID 240300

Das defekte Gen (Autoimmunregulator-Gen) befindet sich auf dem Chromosom 21. Es sind mehrere Mutationen beschrieben.

Bei diesem Syndrom liegen mindestens zwei der drei typischen Krankheitskomponenten Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypoparathyreoidismus und Candidiasis vor. Weitere sind ektodermale Dystrophie, Dysmorphie, intestinale Dysfunktion -Diarrhoe, Steatorrhoe, Obstipation.

Verschiedene Autoimmunerkrankungen (autoimmune Schilddrüsenerkrankung und/oder Diabetes mellitus Typ 1) sind häufig mit dem APECED-Syndrom assoziiert. Das APECED-Syndrom wird autosomal-rezessiv vererbt.

Apert-Syndrom (=Akrozephalosyndaktylie-Syndrom Typ I)

OMIM ID 176943

Genort: Chromosom 10

Dieses autosomal-dominant vererbte und auch sporadisch auftretende Syndrom ist charakterisiert durch Fehlbildungen des Schädels (*Kraniosynostosen, Turricephalie*, *Gesichtsdysmorphien, Gaumenspalte, Hydrozephalus*), Fehlbildungen der Hände und Füße (*Syndaktylien, Brachydaktylie*), *Skoliose, durch Sehbehinderung, Hypakusis* (Fehlbildungen der Gehörknöchelchen) und *Herzfehler* sowie *Fehlbildungen* des *Urogenitaltraktes*. Es wird verursacht durch eine Mutation des Gens für den fibroblast growth factor receptor 2b(FGFR2B) auf dem Chromosom 10. Die Häufigkeit der Mutation nimmt mit zunehmendem väterlichem Alter zu (paternale Antizipation).

DD: <u>Pätau-Syndrom</u> (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Gesichtsfehlbildungen, Blindheit,

DD: <u>Pätau-Syndrom</u> (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Gesichtsfehlbildungen, Blindheit, Taubheit, Hexadaktylie, Mikropothalmie, Herzfehler, Fehlbildungen des Urogenitaltraktes, psychomotorische Retardierung).

Apolipoprotein A1 Gen

OMIM ID 107680

Das Gen wird autosomal-dominant vererbt. Defekte gehen mit erhöhtem KHK-Risiko einher. Die Wertigkeit von Apolipoprotein A1 entspricht etwa dem des HDL-Cholesterins. ApoA1 aktiviert die Lecithin-Acyltransferase (LCAT) und soll aufgrund einer antioxidativen Wirkung antiatherogen sein. Diese antioxidative Wirkung ist abhängig von der Proteinsequenz. So ist die ApoA1-Variante Milano stärker antioxidativ wirksam als die Variante Paris.

Apolipoprotein A5 Gen

Erbgang: autosomal dominant, Genort Chromosom 11

OMIM ID 606368

Apolipoprotein A5 ist ein Ko-Faktor der Lipoproteinlipase. Mutationen im Apolipoprotein A5 Gen gehen mit Hypertriglyceridämie (metabolisches Syndrom) einher.

Die T-1131C Isoform dieses Gens ist mit starker Hypertriglyceridämie vergesellschaftet.

Apolipoprotein B Genotyp (#abex, #absp, abpc, #abso, #abtr, #absq)

OMIM ID 144010

Erbgang: autosomal dominant, Genort Chromosom 2

Material: 10 ml EDTA-Blut Richtwert: Normaltyp

<u>Hinweis</u>: Pathologische Varianten des Apolipoprotein B sind mit erhöhtem koronarem Risiko und der Ausbildung von Xanthomen behaftet. Die Cholesterin-bindenden Genprodukte dieser Gene haben eine geringere Avidität zu ApoB-Rezeptoren von Cholesterin-metabolisierenden Zellen. Daher gehen diese Gene mit erhöhtem Cholesterinspiegel einher und bedingen das Krankheitsbild der familiären Hypercholesterinämie, ihre Häufigkeit: ist ca. 1:700.

Die Serumcholesterinspiegel heterozygoter Genträger liegen zwischen 250 und 600 mg/dl.

Bei den äußerst seltenen homozygoten Formen und/oder bei gleichzeitigem Vorliegen eines LDL-Rezeptordefekts (klassische familiäre Hypercholesterinämie) steigen die Cholesterinspiegel extrem (> 4000 mcg/l).

Es sind z. B. u.a. folgende Mutanten bekannt:

1. Apolipoprotein B R3500 Q (Arginin/Glutamin) -Mutation (wichtigste Mutation, geht mit erhöhten Cholesterinspiegeln und erhöhtem KHK-Risiko einher): Prävalaenz heterozygoter

Merkmalsträger 1:450, (Hypercholesterinämie Typ IIa)

dazugehörende Gensonde: #apqso, dazugehörende PCR: #apqpc,

2. Apolipoprotein B R 3531C (Arginin/Cysteinmutante): geht mit erhöhten Cholesterinspiegeln einher.

dazugehörende Sonde #aprso

dazugehörende PCR: #aprpc (Hypercholesterinämie Typ IIa).

Prävalaenz heterozygoter Merkmalsträger 1:3000

3. Apolipoprotein B R3480W (Arginin/Tryptophan) -Mutation:

dazugehörende Gensonde: #arwso

dazugehörende PCR: #arwpc

Aufgrund des dominanten Erbgangs für das Vorliegen der genannten Mutationen bereits bei heterozygoten Merkmalsträgern zu deutlich erhöhten Serumcholesterinspiegeln. Der Anstieg des Cholesterinspiegels fällt dabei allerdings moderater aus als bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie aufgrund eines **LDL-Rezeptor-Defekt**s. Auch ist die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen zwar erhöht, jedoch nicht so hoch wie bei Patienten mit LDL-Rezeptor-Defekt.

LDL Rezeptorgen

OMIM ID 143890

Es gibt unterschiedliche Defektmutationen (z.B. **RAP1**, **PCSK9**) auf verschiedenen Chromosomen, die zu familiärer Hypercholesterinämie führen. Häufigkeit: ca. 1:500. Die häufigste Form wird autosomal-dominant vererbt. Ein gestörter rezeptorvermittelter LDL-Abbau führt zu einer Erhöhung des LDL-Cholesterins. Es besteht dann eine Hyperlipoproteinämie Typ IIa nach Fredrickson mit Ausbildung von Xanthomen und frühzeitigen Koronarinfarkten.

<u>Bemerkung</u>: etwa 2/3 der bekannten Mutationen des LDL-Rezeptors und von Apolipoprotein B werden vom *Lipochip* abgedeckt: diese Untersuchung ist in Deutschland noch nicht kassenüblich.

Apolipoprotein C (#apoc)

Material: 1 ml Serum (nüchtern)

Richtwert: s.Befund

<u>Hinweis:</u> Apolipoprotein C ist Bestandteil der Chylomikronen, von VLDL und von HDL. Es setzt sich aus vier Apolipoproteinen (Apolipoprotein C1, -C2, -C3 und -C4) zusammen. Nach Fettresorption finden sich diese Apolipoproteine an der Oberfläche der triglyceridreichen Chylomikronen.

Apolipoprotein CI (#apc1)

Material: 1 ml Serum (nüchtern)

Richtwert: s.Befund

<u>Hinweis:</u> Apoplipoprotein CI aktiviert die Aufnahme triglyceridreiche Lipoproteine durch LDL-Rezeptoren und aktiviert die Lecithin-Acyltransferase (LCAT).

Apolipoprotein CII (#apc2)

Material: 1 ml Serum (nüchtern)

Richtwert: s.Befund

<u>Hinweis:</u> Apolipoprotein CII aktiviert die kapilläre Lipoproteinlipase, fördert so den Abbau von Chylomikronen.

Apolipoprotein CII Defekt Gen (#apc2g)

OMIM ID 207750 605083 Genort: Chromosom 19 Erbgang: Autosomal-rezessiv <u>Hinweis:</u> Bei einem Apolipoprotein C2 Defekt akkumulieren Triglyceride, Chylomikronen können nicht abgebaut werden, es kommt zu Chylomikronämie (Typ 1 Hyperlipoproteinämie) mit eruptiven kutanen Xanthomen, Splenomegalie und möglicher Chylomikronen-bedingter Pankreatitis (ab einem Triglyceridspiegel > 1000 mg/dl). Erstaunlicherweise kommt es nicht zu vaskulären Fetteinlagerungen (=keine Atherosklerose). Die Chylomikronämie ist *nicht atherogen*, sie führt nicht zu Veränderungen an den Gefäßwänden, kann aber bei sehr massivem Ausfall zur Aggregation von Thrombozyten und Herzinfarkt führen.

Apolipoprotein CIII (#apc3)

Material: 1ml Serum Richtwert: s.Befund

<u>Hinweis:</u> Apoplipoprotein CIII hemmt die kapilläre Lipoproteinlipase. Eine Vermehrung geht einher mit Chylomikronämie (Typ 1 Hyperlipoproteinämie) mit gesteigertem KHK-Risiko.

Apolipoprotein CIII Gen(#apc3)

Material: 5 ml EDTA-Blut Richtwert: s.Befund

<u>Hinweis:</u> Apoplipoprotein CIII hemmt die kapilläre Lipoproteinlipase. Bei Vorhandensein dieses Gens kommt es zu Chylomikronämie (Typ 1 Hyperlipoproteinämie)

Apolipoprotein E Genotypen

OMIM ID 107741

Genort: Chromosom 19

<u>Bemerkung:</u> Das Vorliegen des **Apo-E2-Gens** begünstigt eine TypIII-Hyperlipoproteinämie mit Xanthomatose bei mäßigen atherogenen Risiko, das Vorliegen des **Apo-4-Gens** die Entwicklung eines M.Alzheimer.

Über 90% der Typ III-Hyperlipoproteinämie-Patienten sind E2/E2 homozygot, jedoch entwickelt sich nur in 5% E2/E2-homozygoten Patienten eine Typ III-Hyperlipoproteinämie. Diese wird erst ausgelöst durch zusätzliche prädisponierende Faktoren wie Diabetes, Übergewicht, Hypothyreose etc.

Familienstudien belegen einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen des Apolipoprotein E4-Genotyps mit M.Alzheimer (100% der über 80-jährigen mit Apo4 leiden an M.Alzheimer, während nur 50% der an M.Alzheimer erkrankten einen ApoE4-Genotyp aufweisen).

Lipoprotein Lipase - Mutationen

OMIM ID 238600 und 609708

<u>Hinweis:</u> Diese Mutationen führen zu Typ I-Hyperlipoproteinämie. Sie wird autosomaldominant vererbt. Das Lipoprotein Lipase Gen befindet sich auf Chromosom 8.

Arteriosklerose / Diabetes Disposition: Selectin E (S128R) Gen

OMIM ID 131210

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 1. Es wird dominant vererbt.

Das codierte Protein fungiert als an Endothelien wirkendes Zelladhäsionsprotein und führt zu verstärkter endothelialer Permeabilität. Das Protein spielt eine Rolle bei Entzündungsreaktionen bei *cardialen Gefäßplaques*.

Arteriosklerose / Hypertonie Disposition: Selectin L554F Gen

OMIM ID 153240

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 1. Es wird dominant vererbt.

Das korrespondierende Protein spielt eine Rolle als eigenständiger Marker bei Störungen der Endothelfunktion bei *Typ 2 Diabetes mellitus und Adipositas*. Die L554F Variante begünstigt bei übergewichtigen Personen die Entwicklung einer Hypertonie.

ARX-(Aristaless-Related Homeobox) Mutationen

OMIM ID:308350 OMIM ID 300004 OMIM ID 300419

ARX Mutationen sind die Ursache unterschiedlicher interneuronale Verbindungen betreffender Krankheiten, u.a. das **X-chromosomal vererbte Infantile Spasmen Syndrom** (OMIM ID: 308350), eine seltene fulminant verlaufende frühkindliche mit myoklonen Krämpfen einhergehende *Epilepsie*. Es liegt eine Agenesie des corpus callosum vor. Es bestehen autistische Symptome, die Intelligenz ist vermindert. Daneben gibt es viele weitere ähnliche Syndrome, z.B. die mit Veränderungen an den Augen (Iris, Basalmembran, Opticusatrophie) und *Fehlbildungen der Genitalien* einhergehende X-chromosomal vererbte **Lissencephalie** (OMIM ID 300004)- Auch eine **nicht-syndromale mentale Retardierung** (OMIM ID 300419) kann Folge einer ARX-Mutation sein.

Aspeger Syndrom

Das Asperger-Syndrom ist eine angeborene und nicht heilbare Kontakt- und Kommunikations-störung, die als eine abgeschwächte Form des *Autismus* gilt. Gelegentlich ist es mit einer Hoch- oder Inselbegabung vergesellschaftet. Es wird angenommen, dass das Asperger-Syndrom genetische Ursachen hat, die durch eine Hirnschädigung und Umwelteinflüsse modifiziert werden.

Viele X-chromosomale und autosomale Gene werden mit diesem Syndrom in Verbindung gebracht.

Ataxien

Ahornsirupkrankheit s.o.

Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar Syndrom)

OMIM ID 607585

Verursacht durch das auf Chromosom11-rez. vererbte ATM-Gen ("ataxia teleangiectasia mutated gen"). Das Louis-Bar Syndrom gehört zu den Chromosomen-Bruch-Syndromen (s.u.). Mehr als 100 Mutationen wurden gefunden. Klinisch imponieren ataktischer Gang, multiple *Teleangiektasien* (an der Haut, im Auge), Thymushypoplasie, erhöhte Infektanfälligkeit. Fast immer ist das *AFP vermehrt* i.S. nachweisbar.

Neben der neurologischen Auffälligkeit (*Ataxie*) finden sich immunologische Befunde. Betroffen sind das humorale System (B-Lymphozyten) und das zellulare System (T-Lymphozyten): Oft bestehen ein *IgA-Mangel* und eine *Thymushypoplasie.* Haut: Symptome einer atopischen oder sehorrhoischen *Dermatitis Effusium*

Haut: Symptome einer atopischen oder seborrhoischen **Dermatitis, Effuvium,**

Teleangiektasien

Immunsystem: erhöhte Infektanfälligkeit, Verminderung von IgA und der T-Lymphozyten

Ataxia teleangiectatica-like disorder

OMIM ID 604391

Gen: MRE11A-Gen auf Chromosom 11. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv. Der DNA repair ist gestört. Klinisch besteht neben der Ataxie eine vermehrte **Strahlenempfindlichkeit** und in peripheren Leukozyten nachweisbare Chromosomenaberrationen. Teleangiektasien sind nur wenig ausgeprägt.

Biotinidasemangel

OMIM ID 609019

Der Nachweis erfolgt zunächst durch Messung der Enzymaktivität. Der Gentest kann die Diagnose unterstützen. Das Gen findet sich auf Chromosom 3. Es sind mehr als 60 Mutationen bekannt. Es wird autosomal rezessiv vererbt.

Bei Biotinidasemangel ist die *Rückgewinnung von Biotin* reduziert, die Vorräte erschöpfen sich. Das Symptomenspektrum des Biotinidasemangels ist sehr breit gefächert, Organe mit hoher Stoffwechselaktivität oder hoher Zellteilungsrate sind hauptsächlich befallen:

Gehirn: Ataxie, Epilepsie, Hörverlust, Sehstörungen, Krampfanfälle, Haut: Symptome einer atopischen oder seborrhoischen Dermatitis, Effuvium, Immunsystem: erhöhte Infektanfälligkeit, Verminderung von IgA und der T-Lyphozyten.

Creutzfeld-Jakob Erkrankung (PRNP)

OMIM ID 176640

Die CJ-Erkrankung ist eine vererbbare, iatrogen oder mit der Nahrung (Fleischprodukte, Hirngewebe ("Rinderwahn") übertragene *Prionenerkrankung.*

Sie geht mit Dysaesthesien, Ataxie, Muskelzittern, choreatiformen Symptomen, später mit Demenz, einher.

Dentatorubropallidolysische Atrophie

OMIM ID 125370

Klinik: cerebellare Ataxie, choreaforme Bewegungen, Demenz, Epilepsie Die Dentatorubropallidolysische Atrophie ist eine autosomal-dominant vererbte Trinukleotid (CAG) Repeat-Erkrankung.

Gen: Atrophin-Gen Genort: Chromosom 12

Episodische Ataxie 1 KCNA1

OMIM ID 176260

Dominant vererbte Mutation im Kalium-Ionen-Kanal.

Genort: Chromosom 12

Episodische Ataxie 2 CACNA1A

OMIM ID 1085001

Dominant vererbte Mutation im Calcium-Ionen-Kanal auf Chromosom 19. Die episodische Ataxie 2 ist eine cerebellare *Ataxie*, die mit *Migräne* und *Epilepsie* einhergeht. Oft finden sich vermehrt *CAG-Tripletts.*

Friedreichsche Ataxie (und Opticusatrophie)

OMIM ID: 229300 Genort: Chromosom 9

Die Friedreichsche Ataxie wird autosomal-rezessiv vererbt, sie ist die *häufigste erbliche Ataxie* (Prävalenz von ca. 1:50.000). Sie wird meist durch eine **Triplett-Expansion** (**GAA-Tripletts**) verursacht.

Neben *fehlenden Muskeleigenreflexen* bestehen *sensorische Ausfälle*. Im Verlauf kommt es oft zu einer anfangs hypertrophen, später auch dilatativen *Ka (CP2 Gn)rdiomyopathie*. Oft tritt eine *Opticusatrophie* (Visuseinschränkung) auf. Die kognitiven Fähigkeiten sind meist nicht beeinträchtigt, bei etwa jedem Dritten findet sich ein *Diabetes mellitus*.

Rett-Syndrom, klassisches (MECP2 Gen)

OMIM ID: 312750 Genort: X-Chromosom Erbgang: dominant

Das Rett-Syndrom ist gekennzeichnet durch *Ataxie, Bradykinesie, Epilepsie, Gang-und Rumpfapraxie, Spastik, Agitation, Chorea, stereotype Bewegungen*, (z.B. knetende Handbewegungen, Zungenbewegungen), Verlust der Handfunktion, Skoliose, Kyphose, Fußfehlstellungen, *abnormes Verhalten* (Schreien, Weinen, Meiden von Augenkontakt, Autismus, Hyponymie, Schlaf- und Atemstörungen, sistierendes Kopfwachstum mit, *Mikrozephalie, zunehmender Regression autistischem Verhalten*, *Ataxie, EEG-Veränderungen*, *fehlender Sprachentwicklung, mentaler Retardierung*. Es kommt zu Wachstumsverzögerung *(Kleinwuchs)*). Bei Geburt sind die Patienten noch nicht motorisch eingeschränkt, ab dem 2.Lebensjahr nehmen die Beschwerden zu. Es kommt zu unregelmäßigem Atmen. Plötzlicher *Tod infolge von Apnoe* oder *Herzrhythmusstörung* kann eintreten.

Das klassische Rett Syndrom ist bei Frauen die zweithäufigste genetische Ursache mentaler Retardierung. Es wird verursacht durch *de novo-* Mutationen im **Me**thyl **C**pG Binding **P**rotein **2- Gen (MECP2 Gen,** OMIM ID 300005) auf dem **X-Chromosom**. Es entsteht aber meist als Spontanmutation. Mädchen sind befallen, da diese Form des Rett Syndroms bei männlichen Föten (Ausnahme: Klinefelter Patienten (haben 2 X-Chromosomen) fast immer einen Letalitätsfaktor darstellt.

Nur sehr selten (bei minder schweren Fällen) kann es zu einem männlichen Rett-Syndrom kommen.

Neben der klassischen Form ist die früher einsetzende autosomal (Chromosom 14) dominante vererbte Variante des Rett- Syndroms bekannt (**FOXG1-Gen**, **For**khead-boxprotein **G1**) (OMIM ID 164874) (s.u.):

Rett-Syndrom (**FOXG1-Gen** = forkhead box G1 gene 1)

OMIM ID:164874

Genort: Chromosom 14 Erbgang: dominant

Wie das Rett-Syndrom (MECP2 Gen) ist auch das Rett-Syndrom (FOXG1-Gen) gekennzeichnet durch Skoliose, Kyphose, Fußfehlstellungen, Mikrozephalie, Spastik, Agitation, stereotype Bewegungen, Zungenbewegungen, Atemstörung, Cholera, Epilepsie, EEG-Veränderungen, mentale Retardierung, abnormes Verhalten, fehlende Sprachentwicklung.

Im Unterschied zum Rett-Syndrom aufgrund von Mutationen des MECP2 Gens entsteht bei dieser Form des Rett-Syndroms die motorische Einschränkung schon wenige Monat nach der Geburt. Es handelt sich um eine *de-novo* Mutation.

Atherosklerose / Koronare Herzkrankheit

Apolipoprotein A1 Gen

OMIM ID 107680

Das Gen wird autosomal-dominant vererbt. Defekte gehen mit erhöhtem KHK-Risiko einher.

Apolipoprotein A5 Gen

OMIM ID 606368

Die T-1131C Isoform dieses Gens ist mit starker Hypertriglyceridämie vergesellschaftet.

Apolipoprotein B 100 Gene (pathologische) (z.B. ApoR3500Q, ApoR3531C, ApoR3480W) OMIM ID 144010

Diese Gene gehen mit erhöhtem Cholesterinspiegel einher und bedingen das Krankheitsbild der familiären Hypercholesterinämie, ihre Häufigkeit: ist ca. 1:700 Die Serumcholesterinspiegel heterozygoter Genträger liegen zwischen 250 und 600 mg/dl

LDL Rezeptorgen

OMIM ID 144400

Es gibt verschiedene Defektmutationen. Sie führen zu familiärer Hypercholesterinämie. Häufigkeit: ca. 1:500. Die häufigste wird autosomal-dominant vererbt. Ein gestörter rezeptorvermittelter LDL-Abbau führt zu einer Erhöhung des LDL-Cholesterins. Es besteht dann eine Hyperlipoproteinämie Typ IIa nach Fredrickson mit Ausbildung von Xanthomen und frühzeitigen Koronarinfarkten.

<u>Bemerkung</u>: etwa 2/3 der bekannten Mutationen des LDL-Rezeptors und von Apolipoprotein B werden vom *Lipochip* abgedeckt: die Untersuchung ist in Deutschland noch nicht kassenüblich.

Apolipoprotein CII Gen

OMIM ID 605083

Das Apolipoprotein C-Gen mit dem CII-Defektgenotyp geht mit Chylomikronämie (Typ I Hyperlipoproteinämie) einher.

Apolipoprotein E Genotypen

OMIM ID 107741

Der Typ E2 geht mit Typ III Hyperlipoproteinämie einher,

der Typ E4 findet sich oft bei M.Alzheimer.

Bemerkung: Das Vorliegen des Apo-E2-Gens begünstigt eine TypIII-Hyperlipoproteinämie mit Xanthomatose und mäßigen atherogenen Risiko, das Vorliegen des Apo-4-Gens die Entwicklung eines M.Alzheimer. Über 90% der Typ III-Hyperlipoproteinämie-Patienten sind E2/E2 homozygot, jedoch entwickelt sich nur in 5% E2/E2-homozygoten Patienten eine Typ III-Hyperlipoproteinämie. Diese wird erst ausgelöst durch zusätzliche prädisponierende Faktoren wie Diabetes, Übergewicht, Hypothyreose etc. Familienstudien belegen einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen des Apolipoprotein 4-Genotyps mit M.Alzheimer (100% der über 80-jährigen mit Apo4 leiden an M.Alzheimer), während nur 50% der an M.Alzheimer erkrankten einen ApoE4-Genotyp aufweisen).

Lipoprotein Lipase - Mutationen

OMIM ID 238600 und 609708

Diese Mutationen führen zu Typ I-Hyperlipidämie. Sie werden autosomal-dominant vererbt. Die Lipoprotein Lipase Gene befinden sich auf dem Chromosom 8.

Angiotensin-Converting enzyme (ACE I/D-Polymorphismus) Genotypen

OMIM 106180

Genort: Chromosom 17

Für das Angiotensin-Converting enzyme (ACE)-Gen existiert ein genetischer Insertions/Deletions Polymorphismus. Bei Patienten mit einen ACE DD Genotyp finden sich höhere Spiegel von Angiotensin-Converting enzyme. Der Botenstoff ACE beeinflusst die Entwicklung von Adipositas und hohem Blutdruck. Bei vermehrtem ACE finden sich erhöhte Blutdruckwerte und ein gesteigertes cardiovasculäres Risiko.

Angiotensinogen converting enzyme -M235T-Mutation:

Material: 10 ml Citratblut Richtwert: s.Befund

<u>Hinweis</u>: Bei der M235T-Mutation kommt es zu einer Steigerung der ACE –Konzentration im Serum, welche mit einem erhöhten Herzinfarkt- und Diabetes-Risiko vergesellschaftet ist. Patienten mit einer M235T-Mutation entwickeln auch leichter eine Mikroalbuminurie und eine Niereninsuffizienz. Zusätzlich besteht wahrscheinlich ein erhöhtes Sarkoidose-Risiko. Für solche Patienten kommt eine Behandlung mit ACE-Hemmern in Betracht.

Arteriosklerose / Diabetes Disposition: Selectin E (S128R) Gen

OMIM ID 131210

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 1. Es wird dominant vererbt. Das codierte Proteinfungiert als an Endothelien wirkendes Zelladhäsionsprotein und führt zu verstärkter endothelialer Permeabilität. Das Protein spielt eine Rolle bei Entzündungsreaktionen bei cardialen Gefäßplagues.

Arteriosklerose/Hypertonie Disposition: Selectin L554F Gen OMIM ID 153240

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 1. Es wird dominant vererbt. Das korrespondierende Protein spielt eine Rolle als eigenständiger Marker bei Störungen der Endothelfunktion bei Typ 2 Diabetes mellitus und Adipositas. Die L554P Variante begünstigt bei übergewichtigen Personen die Entwicklung einer Hypertonie.

Homocystein i.EDTA-Plasma (#hoce)

<u>Material</u>: 1 ml EDTA-Blut. Das Plasma sollte möglichst früh getrennt werden, die Proben sollten kühl aufbewahrt werden, möglichst tiefgefroren. Obwohl die Spiegel wenig schwanken, sollten Messungen mehrmals wiederholt werden.

Richtwerte (Therapieziel): Frauen: <10 µmol/l, Männer <12 µmol/l.

Hinweis: Homozystein ist ein unabhängiger Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit Erhöhte Homocysteinspiegel: Homozysteinspiegel steigen mit zunehmendem Alter und bei eingeschränkter Nierenfunktion. Eine Hyperhomocysteinämie wird für etwa 10% der Fälle von koronarer Herzkrankheit verantwortlich gemacht. Eine Hyperhomozysteinämie führt zu oxidativem Stress, zur Produktion von Peroxiden und Peroxinitrit, wodurch es zur Leukozyten- und Thrombozytenadhäsion an den Gefäßwänden, zur Thrombozytenaggregation und zur Gerinnungsaktivierung kommt. Homocysteinspiegel sind bei gestörtem Redoxpotential vermehrt. Das Fehlen von Antioxidantien (Glutathionmangel, Verminderungen der Glutathion-Enzyme) oder die Wirkung von Lachgas führen zu erhöhten Spiegeln führen zu erhöhten Homocysteinspiegeln. Vermehrungen können auch auf einer Hypothyreose oder einen durch Vitaminmangel (Folsäure, Niazin, Vitamin B12 oder Vitamin B6) ausgelösten reduzierten Homocysteinabbau beruhen. Auch zahlreiche Substanzen, die die Vitaminresorption hemmen (Cholestyramin) oder vitaminantagonistisch wirken (Coffein, Alkohol. Folsäureantagonisten, Rauchen), eine Vermehrung von Malonsäuredialdehyd oder die Wirkung von Lachgas können zu einem

Anstieg des Homocysteinspiegels im EDTA-Plasma führen. Ferner können zahlreiche Substanzen, die die *Nierenfunktion beeinträchtigen (Fibrate?*) zur Homocysteinvermehrung führen. Diese kann auch genetisch bedingt sein (z.B. bei *genetisch bedingtem Aktivitätsverlust der Methyltetrahydrofolatreduktase* (MTHFR) (s.u.).

Eine Hyperhomozystinämie (> 30 µmol /l) führt zu einer *Erhöhung des cardiovaskulären Risikos*, v.a. bei gleichzeitiger Faktor V- bzw. Prothrombin G2021-Mutation oder Folsäure- bzw. Vitamin B12- Mangel: Bei erhöhten Homocysteinwerten ist zur Prävention der koronaren Herzkrankheit auf eine ausgewogene vitaminreiche Ernährung zu achten, welche durch tägliche Einnahme von Vitaminpräparaten (400 bis 1000 mcg Folsäure, 20 mg Vitamin B6, 6 mcg Vitamin B12) ergänzt werden sollte.

<u>Erniedrigte Homocysteinspiegel:</u> Östrogene, D-Penicillamin und N-Acetylcystein und B-Vitamine (Vitamin B12, Vitamin B6 und Folsäure als Vitaminpräparate(!)) senken die Homocysteinspiegel. Erniedrigte Homocysteinspiegel kommen auch beim *Down-Syndrom* vor.

Homocystin i.S. (#hocy)

Material: 1 ml Serum

Richtwert: < 30 µmol pro Liter

Hinweis: Aus zwei Molekülen Homocystein wird das Disulfid Homocystin gebildet. Eine (Hyper)Homozystinämie (> 30 μmol /l) führt zu einer *Erhöhung des cardiovaskulären Risikos*, v.a. bei gleichzeitiger Faktor V- bzw. Prothrombin G2021- Mutation oder Folsäure- bzw. Vitamin B12- Mangel. Vermehrungen können auch genetisch bedingt sein (z.B. bei genetisch bedingtem Aktivitätsverlust der Cystathionin-β-Synthase oder der Methyltetrahydrofolatreduktase (MTHFR) (s.u.).

Homocystin i.U: (#hocu):

Material: 10 ml 24h-Urin (über 1 n HCL gesammelt)

Richtwert: < 1,0 mg/dl

<u>Hinweis</u>: Aus zwei Molekülen Homocystein wird das Disulfid Homocystin gebildet. Bei **Homocystinurie** (normal < 1,0 mg/dl) ist Homocystin i.S. und i. U. vermehrt. Klinisch ist die Homocystinurie gekennzeichnet durch:

Hochwuchs, Osteoporose, Skoliose, Trichterbrust, cardiovasculäre Erkrankungen, Thromboseneigung, mentale Retardierung, Epilepsie, Myopie und Linsenluxation nach unten (Ggstz: Linsenluxation nach oben bei Marfan-Syndrom). Zur Therapie der Homocystinurie werden Kofaktoren des Homozysteinabbaus, Folsäure und Vitamin B12 und bei Cystathionin-ß-Synthetase-Mangel Vitamin B6 eingesetzt.

<u>Homocystinurie Typ 1</u>: Die klassische Homocystinurie Typ 1 beruht auf einem *Cystathionin-ß-Synthetase*-Mangel (OMIM ID 236200), dessen Gen auf Chromosom 21 rezessiv vererbt wird.

<u>Homocystinurie Typ 2:</u> bei Mangel an *Methyltetrahydrofolatreduktase* (OMIM ID 607093)

Homocystinurie Typ 3 bei Vit- B12- Mangel.

DD Homocystinurie: Marfan Syndrom, Loeys Dietz Syndrom 1 und Loeys Dietz Syndrom 2

ATP-binding cassette transporter 1 Gen (ABCA 1)

OMIM 205400

Genort: Chromosom 9

Synonym: Cholesterin-reflux-regulator-Protein-Gen

Erbgang: autosomal rezessiv.

Das ABCA 1-Gen kodiert ein Transportprotein, das für die Ausschleusung von

Cholesterin aus der Zelle verantwortlich ist. Dieses Protein führt zusammen mit Apolipoprotein A-I zur Bildung von High Density Lipoprotein im Blutserum. Ist die Bildung dieses Proteins gestört, kommt es zu einem HDL-Mangel mit Serumkonzentrationen, die im Vergleich zu Normalpersonen um das 100–200fache erniedrigt sind, während sich in den RES-Zellen Cholesterinester ansammeln. Es entsteht das Krankheitsbild der Tangier-disease (Klinik: hypertrophe, gelb- bis orangegefärbte Tonsillen und kleine (1–2 mm Durchmesser) Flecken in der Analschleimhaut. Typisch sind auch die niedrigen Spiegel von Cholesterin (< 100 mg/dl (meist < 25 mg/dl) und Apolipoprotein A-I im Blut (bei Homozygotie < 5 mg/dl). In der Lipoproteinelektrophorese fehlen die alpha - und präbeta-Banden.

Der klinische Verdacht auf das Vorliegen einer Tangier-Krankheit kann durch Gendiagnostik bestätigt werden.

Atransferrinämie, congenitale (Heilmeyer)

OMIM ID 209300

Bei Atransferrinämie bestehen mikrozytäre Anämie und Eisenüberladung. Das Atransferrinämie- Gen auf Chromosom 3 wird rezessiv vererbt, heterozygote Genträger haben nur halb so hohe Transferrinspiegel wie Normalpersonen, bei Homozygotie fehlt Transferrin.

Atrichie mit makulo-papulösen Läsionen

OMIM ID 209500

wird autosomal dominant vererbt. Gen. HR (hairless) -Gen

Autismus-assoziierte Gene

Die Zwillingsforschung hat ergeben, daß Autismus auch erblich sein kann. Erblicher Autismus ist multigenetisch bedingt. Deletionen und Duplikationen von Genen auf den Chromosomen 15 und 16 werden mit Autismus in Verbindung gebracht. Autismus kann auch auftreten bei fragilem X-Syndrom, bei 22q13 -Deletionssyndrom, Phelan-McDermid Syndrome, Rett-Syndrom u.a.

Autoimmun- Regulator-Gen

OMIM ID 607358

Genort: Chromosom 21

Das Gen wird dominant vererbt. Mutationen sind verantwortlich für das APECED (Autoimmun Polyendokrinopathie Candidose ectodermale Dystrophie Syndrom). Defektmutationen (fehlende Genexpression) führen zu Thymom und Myasthenia gravis (Acetylcholinrezeptor Auto-Antikörper (#acra)) und Auto-Antikörpern gegen quergestreifte Muskulatur (50%) (#quer), gegen Titin (#atit) und Thyreoglobulin (40%) (#tak).

Azoospermie AZF-Gene

OMIM-ID 415000 AZFa, 601486 AZFb, 400006) AZFc

Bei 3% der Männer mit Azoospermie lassen sich Mikrodeletionen im Y-Chromosom nachweisen. Ob diese Mikrodeletionen angeboren oder erworben sind, ist nicht bekannt.

Azoospermie, bei kongenitaler Aplasie des vas deferens bei Mukovizidose (s.u.)

Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRR)-Syndrom

OMIM ID 153480

Das BRR-Syndrom beruht meist auf Mutationen des PTEN Gens Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 10, es wird dominant vererbt. Klinisch bestehen Polyposis, Hashimoto-Thyreoiditis, Hämangiome, Lipome, Gesichtsdysmorphien (Makrozephalie, Strabismus, cafe-ole-Flecken), thorakale Skelettdeformitäten, Skoliose, Makrodaktylie, Myopathie und zentral-nervöse Störungen (Meningiome, oft auch Epilepsie).

Bartter Syndrom 1

OMIM ID 601678 Gen: SLC12A1

Das Bartter Syndrom 1 wird auch als neonatales Bartter Syndrom bezeichnet. Es handelt sich um ein autosomal-rezessiv vererbtes Salzverlust-Syndrom. Es geht mit Hyoptonie, mit hypokaliämischer Alkalose und Hypercalciurie einher.

Ursache ist ein *Funktionsverlust des Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporters im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife*. Es führt zu Hypokaliämische Alkalose. Kompensatorisch kommt es zu erhöhten Renin und Aldosteronspiegeln, Hyperkaliurie und normalem Blutdruck.

Die Symptome aller Bartter-Syndrome gleichen der Wirkung von Schleifendiuretica.

Bartter Syndrom 2

Gen: KCNJ1

OMIM ID 600359

Auch dieses Syndrom wird als neonatales Bartter Syndrom bezeichnet. Es wird autosomal-rezessiv vererbt und geht mit Hyoptonie, hypokaliämischer Alkalose und Hypercalciurie einher. Ursache ist ein *Funktionsverlust des apikalen Kaliumkanals im Natrium-Kalium-Chlorid-Kotransporters im distalen Schenkel der Henle-Schleife.* Kompensatorisch kommt es zu erhöhten Renin und Aldosteronspiegeln und Hyperkaliurie bei normalem Blutdruck.

Differentialdiagnostisch ist an **Diabetes insipidus** und **Gitelman-Syndrom** (OMIM ID 600968) zu denken. Gitelman-Syndrom ist zusätzlich durch eine Hypocalciurie und eine Hypomagnesiämie gekennzeichnet, welches mit Muskelsymptomen (Krämpfe und Schwäche) einhergeht.

Bartter Syndrom 3

OMIM ID 607364

Dieses Syndrom wird autosomal-rezessiv vererbt. Ursache ist ein mutiertes Gen des "kidney chloride channel B Gen (CLCNKB). Es geht mit hyperaktivem Renin-Angiotensin-System, Polyurie, Hyoptonie und hypokaliämischer Alkalose einher. Es besteht eine Hypercalciurie.

Bartter Syndrom 4

Typ 4A: OMIM ID 602522 Typ 4B OMIM ID 613090

Dieses Syndrom geht mit angeborener sensorineuraler Taubheit einher.

Beckwith-Wiedemann-Syndrom

OMIM ID: 1303650

Genort ist das Chromosom 11

Erbgang: dominant mit unterschiedlicher Penetranz

Ursache ist eine genetisch bedingte Überexpression der Gene für den IGF-2 (Insulin-like growth factor 2)(= Somatomedin A). Dies führt zu Inselzellenhyperplasie, Hyperinsulinismus und Hypoglykämie. Gehäuft entstehen embryonale Tumore (z.B. fast alle Fälle von Wilms-Tumoren) und zu Leber- und Nebennierenrindentumoren.

Das BW Syndrom führt schon bei Säuglingen zu asymmetrischem Größenwachstum und zu Leber-, Milz- und Lebervergrößerung, Es kann zu Nabelhernie und Dystopien innerer

Organe (Leber, Magen oder Darm) kommen. Klinisch fallen auch mentale Retardierung, Makroglossie, Mikrozephalie und Gesichtsdysmorphien auf.

Biotinidase (multiple late-onset Carboxylase)- Mangelgen

OMIM ID: 253560

Der Nachweis erfolgt zunächst durch Messung der Enzymaktivität. Der Gentest kann die Diagnose unterstützen. Das Gen findet sich auf Chromosom 3. Es sind mehr als 60 Mutationen bekannt. Es wird autosomal rezessiv vererbt.

Bei Biotinidasemangel (Biotinidase-Aktivität < 1%) ist die Rückgewinnung von Biotin reduziert, die Vorräte erschöpfen sich. Das Symptomenspektrum des Biotinidasemangels ist sehr breit: Organe mit hoher Stoffwechselaktivität oder hoher Zellteilungsrate sind hauptsächlich befallen:

Gehirn: Ataxie, Epilepsie, Hörverlust, Sehstörungen, Krampfanfälle

Haut: Symptome einer atopischen oder seborrhoischen Dermatitis, Effuvium,

Immunsystem: erhöhte Infektanfälligkeit, Verminderung von IgA und der T-Lymphozyten

Blau-Syndrom (= familiäre juvenile Granulomatose)

OMIM ID 186580

<u>Gen</u>: Daueraktivierung des **N**ucleotide-Binding **O**ligomerization **D**omain Protein **2**/ **Ca**spase **R**ecruitment **D**omain-Containing Protein **15** (NOD2/CARD15)-Gens

Genort: Chromosom 16

Erbgang: autosomal-dominant

<u>Klinik:</u> granulomatöse Entzündungen der Gelenke, der Haut (exanthematisch) und Uveitis. Komplikation: Katarakt und/oder Glaukom. Es besteht eine Beziehung zu M.Crohn und zur Sarkoidose vom early-onset Typ (welche wahrscheinlich mit ihm identisch ist).

Sarkoldose vom early-onset Typ (weiche wantscheinlich mit ihm identisch)

Blepharophimose/Ptosis/Epicanthus inversus (BPE) Syndrom

OMIM ID 605597

Gen: Forkhead transition factor 2 Gen

Genort: Chromosom 3

Mutationen des Gens können sich auch anders manifestieren (Schilddrüsenagenesie, Glaukom, primäre Ovarialinsuffizienz)

Bloom-Syndrom Gen

OMIM ID 604610

Genort: Chromosom 15

Das Bloom Syndrom (kongenitales teleangiektatische Syndrom) wird verursacht durch Mutationen im Bloom-Protein Gen. Es gehört zu den Chromosomen-Bruch-Syndromen (s.u.). Es wird autosomal-rezessiv vererbt und geht einher mit normal proportioniertem Minderwuchs, Teleangiektasien, hoher Sonnenempfindlichkeit, IgA-Mangel und erhöhter Malignomrate (v.a. Leukämien).

Blue-rubber bleb Syndrom

OMIM 601667

Genort: Chromosom 8

Dieses Syndrom geht mit multiplen Angiomen der Haut und innerer Organe einher, die sich als blau-schwarze eindrückbare Knoten manifestieren. Es besteht eine Blutungsgefahr. Lange hatte man eine genetische Ursache verneint. Das Auftreten bei Zwillingen hat diese Ansicht jedoch widerlegt. Mittlerweile weiß man, dass dem Syndrom eine Mutation im **An**gio-**p**oe**t**in**1** Gen (ANGPT1, OMIM 601667) zugrunde liegt.

BMP1-Gen

OMIM 112264

Genort: Chromosom 8

Das Bone morphogenetic Protein 1

Das BMP1 Gen ist mit Osteogenesis imperfecta verbunden.

BMP2-Gen

OMIM 112261

Genort: Chromosom 20

Das **B**one **mo**rphogenetic **P**rotein **2** reguliert die Ossifikation von glatten Muskelzellen. Deletionen diese Gens führen zu Wolff-Parkinson-White-Syndrom (Lippen-Gaumenspalte und Knochenfehlbildungen). Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 20.

Brachydaktylie

Typ A1

OMIM 112500

Verkürzter Mittelfinger, fusionierte Mittelglieder aller Phalangen

Genort: Chromosom 2 Erbgang: dominant

Typ A2 GDF5

Gen: Growth differentiation factor 5

OMIM ID 601146 Genort Chromosom 20 Erbgang: dominant

Typ A2 BMPR1B

Gen: Bone morphogenetic protein Typ 2A

OMIM ID 112600 Genort Chromosom 4 Erbgang: dominant

Typ B1 ROR 2

Receptor tyrosin kinase like Orphan Receptor 2 Gen

OMIM ID 602337 Genort Chromosom 9 Erbgang: dominant

Typ E

OMIM 113300

Erbgang: dominant Genort: Chromosom 2

Typ D

OMIM 113200

Erbgang: dominant Genort: Chromosom 2 **Synpolydaktylie HOXD13**

OMIM 142989

Erbgang: dominant Genort: Chromosom 2

Burkitt-Lymphom

Es wird verursacht durch das EBV-Virus.

Beim BL imponiert eine Translokation des langen Arms von Chromosom 8 auf das Chomosom 14.

Campomele Dysplasie

OMIM ID 608160

<u>Gen:</u> SOX9 Gen auf Chromosom17, das Gen wird offenbar dominant vererbt. Die Campomele Dysplasie geht einher mit *knöchernen Veränderungen* (Minderwuchs und Krümmung und Verdickung der langen Knochen, v.a. der Tibia, Scapulahypoplasie, Mikrognathie, Hypertelorismus, gelegentlich Pterygium colli. *Geschlechtsumkehr kann beobachtet werden*: bei weiblichen Patienten kann ein männlicher oder bei männlichen Patienten ein weiblicher Phänotyp vorliegen.

Camurati-Engelmann-Syndrom

OMIM ID131300, Genort Chromosom 19, Erbgang dominant

Das CES führt zu *erhöhter Knochendichte* (schmerzhafte *Hyperostosen* der langen Röhrenknochen und des Schädels) und zu einer Verminderung des Körperfetts und des Muskelgewebes (es kommt zu *proximaler Muskelschwäche*).

Zugrunde liegt dem CES eine Überexpression des Transforming growth factor beta 1 Proteins OMIM ID 190180. TGFB1 ist ein Zytokin. TGFB1 wird bei erhöhtem Blutzucker vermehrt gebildet. Es führt zur Bildung von IgA und IgG4. Es stimuliert die Kollageneinlagerung (daher die erhöhte Knochendichte) und führt zu Ablagerung von IgA in den Nierenglomerula (IgA-Nephropathie). ACE-Hemmer reduzieren die renale TGFB1–Wirkung.

Carney-Stratakis-Syndrom

Das CS-Syndrom beruht auf Mutationen der Succinat Dehydrogenasen B, C oder D

OMIM ID SDHB: 184570 SDHC 602413 SDHD: 602690

Genorte: SDHB und SDHC auf Chromosom 1, SDHD auf Chromosom 11 Dominant vererbtes Syndrom mit multifokalen gastro-intestinalen Stromatumoren (GIST) und Paragangliomen. Patienten mit Carney-Stratakis-Syndrom haben Keimbahnmutationen in den Succinat Dehydrogenase-Genen SDHB, SDHC und SDHD.

Carnitinmangel kann auftreten bei Carnitinzyklusdefekten (s.u.), Glutarazidurie (s.u.) und Acyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel-Formen (medium- long- und very long chain AcylCoa Reduktase-Mangel) (s.o).

<u>Therapie:</u> Die Therapie besteht aus striktem Meiden fettreicher (mit langkettigen Fettsäuren) Speisen. Auch ist eine Unterzuckerung ist zu vermeiden. Bevorzugte Ernährung: mit Kohlenhydrat-reichen Speisen und Gabe von essenziellen ungesättigten Fettsäuren enthaltenden Ölen (z.B. Nussölen). Einnahme von L-Carnitin.

Carnitinzyklusdefekte werden autosomal-rezessiv vererbt. Sie sind durch Carnitinmangel, Fieber, Hyperammonämie und Hypoglykämien bei Hypoketonämie gekennzeichnet

Carnitin-Palmitoyl-Transferase 1-Mangel (OMIM ID 600528)

Genort: Chromosom 11

infantile hepatische Form, völliges Fehlen des Enzyms. Dabei ist der Transport der langkettigen Fettsäuren in die Mitochondrien gestört. Dadurch ist die Oxidation der Fettsäuren und die Bildung von Ketonkörpern beeinträchtigt.

Carnitin-Palmitoyl-Transferase 2-Mangel (häufigste Form) mehrere Mutationen, z.B (OMIM ID 600650)

Genort: Chromosom 1

manifestiert sich vom Kleinkind- bis zum frühen Erwachsenenalter mit vorwiegend

muskulärer Symptomatik und belastungsinduzierter Rhabdomyolyse, verläuft unbehandelt meist letal.

Carnitin-Acylcarnitin-Translokasemangel (OMIM ID 613698)

Gen: SLC25A20, Genort: Chromosom 3

Bei diesem Defekt ist die Oxidation der Fettsäuren und die Bildung von Ketonkörpern beeinträchtigt. Die CAT führt in den Mitochondrien in Fastenperioden zu Energiegewinnung aus langkettigen Fettsäuren. Der CAT Mangel geht mit Fieber, erhöhtem Serum-Carnitinspiegel, Hypoglykämien bei Hypoketonämie,

Hepatomegalie, Muskelschwäche und Kardiomyopathie einher.

Häufigkeit: 1: 500.000 Neugeborene

CCR-5 Gen

OMIM ID 601373

Das CCR-5 Gen kodiert den Chemokin-CCR5-Rezeptor der den Zelleintritt mancher HIV-Virusstämme (sog. "R5-Viren") in die Zellen ermöglicht. Bei Patienten, die über diesen Rezeptor verfügen, ist eine Behandlung mit CCR5-Antagonisten (z.B. Maraviroc= ("Celsentry") möglich.

Bei Vorliegen delta 32 Variante dieses Gens wird der Rezeptor nicht exprimiert, homozygote Patienten scheinen über einen gewissen Schutz vor einer HIV-Infektion zu verfügen. (Das Gleiche gilt auch für die -V641 Variante des Membranrezeptors CCR2 (CCR2-V64I, OMIM ID 601267)

Cholestase

Cholestase, Intrahepatische familiäre (M.GILBERT/MEULENGRACHT) UDT1A1 OMIM ID 191740

Genort: Chromosom 2, rezessiv vererbte Hyperbilirubinämie. Es liegt eine TA-Expansion im UDP-Glukuronosyltransferase Gen UDT1A1 vor.

Keine Therapieindikation bei Gesamtbilirubin zwischen 1,2 mg/dl und 3,0 mg/dl.

Cholestase, Intrahepatische familiäre (CRIGLER-NAJJAR-Syndrom) Typ1 ATP8 B1

OMIM ID 143500

Genort: Chromosom 2 dominant vererbt.

Synonym autosomal-rezessiv vererbte idiopathische Hyperbilirubinämie. Es liegen Defekt-Mutationen im UDP- Glukuronosyltransferase Gen vor, welche zu sehr starker Vermehrung von unkonjugiertem Bilirubin (über 20 mg/dl) führen. Es kommt zu Kernikterus mit neurologischen Störungen. Tod tritt schon im Säuglingsalter ein. Enzyminduktion durch Phenobarbital wenig erfolgreich.

Cholestase, Intrahepatische familiäre (CRIGLER-NAJJAR-Syndrom Typ2 = ARIAS Syndrom)

OMIM ID 606785

Genort: Chromosom 10, dominant vererbt

Es besteht noch eine Restaktivität der Bilirubin-abbauenden UDP-Glucuronyl-

Transferase (ca.10%). Dies führt zu Vermehrung von unkonjugiertem Bilirubin (bis ca. 10-20 mg/dl. Typisch sind Gallensteine.

Therapie: Enzyminduktion durch Phenobarbital.

Hinweis:

OMIM ID 606785

Genort: Chromosom 10, dominant vererbt.

Cholestase. Intrahepatische familiäre UDP-Glukuronyl-Transferase1 (UGT1A1) OMIM ID 191740

56

Genort: Chromosom 2, rezessiv vererbt.

<u>Hinweis</u>: Defektmutationen von UGT1A1 mit (stark) verminderter Enzymaktivität führen zu Akkumulation von Bilirubin und zahlreicher Medikamente. UGTA1 baut auch das Zytostaticum (Topoisomerasehemmer) Irinotecan ab. Auch HIV-Proteaseinhibitoren (Indinavir, Atazanavir), Lipidsenker (Statine), Antiphlogistica (Ibuprofen, Ketoprofen, Paracetamol) werden mit Hilfe der UGTA1 abgebaut.

Cholestase, intrahepatische (Dubin-Johnson-Syndrom)

OMIM ID 601107

Genort: Chromosom 10

Aufgrund einer autosomal-rezessiv vererbten *Mutation des ABCC2 Gens kommt es Fehlbildung des Membrantransportproteins* (ATP-Binding Cassette 2 subfamily C member 2), welches einen Rückstau des konjugierten Bilirubins in das Blut zur Folge hat.

Cholesterin, familiäre Hypercholesterinämie

OMIM ID 144010

Die FH wird autosomal-dominant vererbt. Die FH ist Ursache der klassischen Typ II-Hyperlipoproteinämie.

Cholesterinester-Transferprotein Gen

OMIM ID 118470

Das CETP ist atherogen, indem es VLDL und LDL mit Cholesterinestern anreichert. Hohe CETP-Werte sind mit einer Abnahme des protektiven HDL-Cholesterins assoziiert. Bei CETP-Mangel/Defizienz (sog. **B/B Genotyp**) bestehen **hohe HDL-Cholesterinwerte** und ein nur geringes Atheroskleroserisiko.

Chondrodysplasia punctata

Die Chondrodysplasia punctata ist gekennnzeichnet durch "Kalkspritzer-artige" Ossifikationen im Bereich der Gelenkknorpel und der Epiphysen. Schon pränatal besteht ein dysproportionierter Minderwuchs mit verkürzten Extremitäten. Man unterscheidet v.a.

- X-chromosomal rezessiv vererbte Chondrodysplasia punctataTyp1, OIMID ID 300180, die
- 2. X-chromosomal dominant vererbte Chondrodysplasia punctata Typ2 OMIM ID 302960 und u.a. eine
- 3. autosomal-rezessive rhizomele Form Gen: PEX7 = peroxisomal biogenesis factor 7 OMIM ID 601757 (Genort: Chromosom 6), PEX7 ist gleichfalls mit Minderwuchs vergesellschaftet.

Charcot-Marie-Tooth Syndrom

manifestiert sich als axonale Neuropathie mit zunehmender Muskelschwäche und – Atrophie zunächst der Peroneus-Muskulatur später auch der distalen Armmuskulatur. Es ist klinisch ähnlich wie die hereditäre motorisch-sensible Neuropathie (HMNSN)(s.u.) z.B.:

Charcot-Marie-Tooth Syndrom, Typ 1B

OMIM ID 118200 Genort: Chromosom 1 Erbgang: dominant

Charcot-Marie-Tooth Syndrom, Typ 1D

OMIM ID 607678 Genort: Chromosom 4 Erbgang: dominant

Charcot-Marie-Tooth Syndrom, Typ 2M

OMIM ID 606482 Genort: Chromosom 19 Erbgang: dominant

Charcot-Marie-Tooth Syndrom, X-chromosomal

OMIM ID 602800 Genort: X-Chromosom Erbgang: dominant

Chromosomenanalyse zum Nachweis von Chromosomenanomalien und überzähligen oder fehlenden Chromosomen.

Chromosomenbruchsyndrome

Bloom-Syndrom: s.o. Fanconi-Anämie. s.u.

Werner-Syndrom (Progerie Typ II) s.u.

Hinweis: Chromosomenbrüche treten auch auf bei verschiedenen viralen infektionen (z.B., bei Röteln, Masern, Varicellen, Herpes simplex, EBV (va. bei Burkitt Lymphom), durch Wirkung von *Mykotoxine*n und im Zusammnhang mit *chemischen Noxen* (Farbstoffe, Alkylantien, Pesti-oder Fungizide, Zytostatika.

Ciliäre Dyskinesie

OMIM IDs s.u.

Die primär ciliäre Dyskinesie (CD) führt zu pulmonalen Infektionen und zu Emphysem. Besteht neben der gestörten bronchialen ciliären Beweglichkeit auch ein situs inversus spricht man vom Kartagener-Syndrom. Die CD wird durch mehrere Gene sowohl dominant als auch rezessiv vererbt. (OMIM. 244400, 604366, 603335, 603339, 613798, 613799, 605483, 612517, 612647, 612648I) vererbt. Die Gene befinden sich auf mehreren Chromosomen. Die molekulare Diagnostik ist äußert umfangreich: Zunächst wird auf Deletionen und Duplikationen der Gene mit den OMIM 244400, 604366, 603798 und 613799 untersucht (damit werden ca.1/3 der Fälle diagnostiziert).

Citrullinämie Typ I

OMIM ID 215700

Material: 10 ml Citratblut

Ein Defekt der Arginin-Bernsteinsäure Synthase führt zur Akkumulation von Citrullin. Dadurch kann eine bis zu komatöse Ammoniakvermehrung entstehen. Der Defekt wird autosomal-rezessiv vererbt.

Häufigkeit: 1: 50.000 Neugeborene

CINCA-(chronisches infantiles neuro-cutaneo-artikuläres) Syndrom Synonym: **n**eonatal **o**nset **m**ultisystem **i**nflammatory **d**isease (**NOMID**)

OMIM ID 606416

Gen: Kryopyrin-Gen NLP3 Genort: Chromosom 1 Erbgang: dominant

Auftreten spontan oder familiär.

Das CS beststeht aus der Trias perinatal auftretender exanthematischen

Hautveränderungen, Meningitis und Gelenksveränderungen.

Es entwickeln sich charakteristische Gesichtsdysmorphien (prominente Stirn und hervorstehende Augen). Im Laufe der Zeit kommt es zu Seh- und Hörstörungen mit Visusverlust.

Es kommt zu einer vermehrten Produktion von *Kryopyrin und Interleukin 1ß*. Es besteht **Fieber**. Histologisch findet man perivaskuläre Infiltrate neutrophiler Granulozyten. Das CINCA-Syndrom stellt eine schwere Form des **Muckle-Wells-Syndroms** (OMIM 191900) dar. Eine weitere Form ist das *familial cold autoinflammatory syndrome1* (FCAS1)) (= "familiäre Kälteurtikaria") (OMIM 120100).

Chorea (hereditaria) Huntington

OMIM ID 143100

Genort: Chromosom 4

Die Chorea Huntington manifestiert sich meist zwischen dem 35. und dem 40. Lebensjahr. Sie wird autosomal-dominant vererbt. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 4. Die Prävalenz in der mitteleuropäischen Bevölkerung beträgt etwa6/100.000. Klinisch ist sie gekennzeichnet durch eine Atrophie GABAerger Neuronen bestimmter Hirnareale. Dadurch kommt es zu nicht willentlich unterdrückbaren extrapyramidal-motorischen hyperkinetischen Bewegungen, - die im Verlauf choreatiform werden und final zu Akinesie und Versteifung der Gelenke führen. Auffallend sind dauerhafte Zungen- und Schluckbewegungen. Es kann zu einer Aspirationspneumonie kommen. Es kommt zu Wesensveränderungen, anfänglich oft depressiven Verstimmungen und folgendem mentalem Abbau (kognitive Störungen bis zur Demenz). Die Erkrankungsdauer liegt im Allgemeinen bei 15 Jahren.

Verursacht wird die Chorea Huntington Erkrankung durch eine **CAG-Triplett-Repeat-Expansion** im **Huntington Gen.** Normalpersonen zeigen Allele mit bis zu 26 CAG-Repeats, ab 40 Repeats tritt immer eine Chorea Huntington auf. Repeat-Länge und Erkrankungsalter korrelieren. Trinucleotid-Repeat-Erkrankungen neigen zu **paternaler Antizipation** und von Generation zu Generation nimmt die Zahl der Repeats zu und die Symptome verstärken sich.

DD: Acoeruloplasminämie

<u>Achtung:</u> Wegen der schwerwiegenden Folgen für den Anlageträger kann eine prädiktive Gendiagnostik erst nach einer Bedenkzeit von 4 Wochen erfolgen.

CLLU1 (#cllex, #cllsp, #clltr, #cllrt, #clltr, #cllpc, #cllsq)

Genort: Chromosom 12

OMIM ID 574028

CLLU1 ist ein neuer Marker zur Diagnose und Prognose der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Der CLLU1 Nachweis erlaubt es, die CLL von anderen lymphoproliferativen Krankheiten zu unterscheiden. Dies ist besonders hilfreich in Fällen, bei denen die übrigen diagnostischen Parameter keine eindeutige Diagnose zulassen.

Colon-Karzinome, hereditäre

Bei etwa 1% der Fälle von kolorektalem Karzinom besteht die *familiäre adenomatöse Polyposis* (*FAP*)(OMIM 175100)(dominanter Erbgang, Genort Chromosom 5) Sehr viel häufiger kommt das *nicht-polypöse Kolonkarzinom-Syndrom* (*HNPCC*, "Lynch-Syndrom") vor.

Die Tumore von etwa 80% der Patienten mit einem Lynch-Syndrom entstehen durch Veränderungen in Genen, die für das für den Erhalt der genomischen Genauigkeit wichtigen mismatch-Reparatursystems (MMR) zuständig sind, welches Fehler während der DNA-Replikation korrigiert MMR Gene sorgen für "Mikrosatelliten-stabilität" und verhindern Mutationen. Die beim Lynch Syndrom (LS) betroffenen codierenden MMR (Mismatch Reparatur-Gene sind inaktivierende Punktmutationen oder Hypermethylierungen sind u.a:

HNPCC Typ 1 OMIM 120435), dominanter Erbgang Genort Chromosom 2

etwa 10% aller Colon-Ca Fälle und 80% der Fälle von erblichem kolorektalem Karzinom

Gen: MSH 2 Gen (OMIM 609309)

HNPCC Typ 2 (OMIM 609310) dominanter Erbgang, Genort Chromosom 3

Gen: MLH1 Gen (OMIM 120436),

HNPCC Typ 4 (OMIM 614337) dominanter Erbgang, Genort Chromosom 7

Gen: PMS2 Gen (OMIM 600259)

HNPCC Typ 5 (OMIM 614350) dominanter Erbgang, Genort Chromosom 2

Gen: MSH6 (OMIM 600678)

HNPCC Typ 6(OMIM 614331) dominanter Erbgang, Genort Chromosom 3)

Gen: TGFBR2 (OMIM 190182)

HNPCC Typ 7 (OMIM 614385) dominanter Erbgang, Genort Chromosom 14)

Gen: MLH3 (OMIM 604395).

HNPCC Typ 8 (OMIM 613144) dominanter Erbgang, Genort Chromosom 2)

Gen: Deletion im EPCAM (Epithelial cellular adhesion molecule)-Gen (OMIM 185535)

Mikrosatelliteninstabilität (MSI)

Entsprechend der MSI Tumore in drei Kategorien eingeteilt werden:

- 1. Tumore, die keine MSI zeigen, sogenannte Mikrosatelliten-stabile Tumoren (MSS)
- 2. Tumore mit einem hohen Grad (>29%) an MSI (MSI-H)
- 3. Tumore mit einem geringen Level (1-28%) an MSI (MSI-L)

Patienten mit MSI-H Tumoren haben eine günstigere Prognose als Patienten mit MMS Tumoren haben. Außerdem sind Patienten mit mismatch-Reparatursystem (MMR) - defizienten Zellen resistenter gegenüber 5-Fluorouracil (5-FU) sind als Patienten mit intaktem MMR.

Wenn ein Lynch-Syndrom vermutet wird, wird zunächst eine **Immunhistochemie** der mismatch-Reparatur-Proteine durchgeführt, um eine veränderte MMR-Protein-Expression zu überprüfen. Allerdings zeigen etwa 5-20% der Lynch-Tumoren keine detektierbare Veränderung der MMR-Protein-Expression mittels **Immunhistochemie**, obwohl bei den Tumoren ein hoher Grad an Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) vorliegt. Daher erfolgt dann eine Untersuchung der **Mikrosatelliteninstabilität** mit nachfolgender **Mutationsanalyse der MMR-Gene**.

<u>Hinweis:</u> Das **Muir-Torre-Syndrom** stellt eine Variante des HNPPC dar, bei der an der Haut multiple Talgdrüsentumore, Basaliome, und Plattenepithelkarzinome bestehen. Auch das **Cowden-Syndrom** (s.o.) ist mit Darmpolypen vergesellschaftet.

Lynch-Syndrom (Kriterien)

Amsterdam II-Kriterien

Alle Kriterien müssen erfüllt sein:

- Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom oder einem Karzinom des Endometriums, Dünndarms oder Urothels (ableitende Harnwege/Nierenbecken)
- 2. Wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen sind betroffen.
- 3. Ein Familienmitglied erstgradig verwandt mit den beiden anderen
- 3. Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr
- 4. Eine familiäre adenomatöse Polyposis (FAP) muss ausgeschlossen sein.

Revidierte Bethesda-Kriterien

Mindestens 1 Kriterium muss erfüllt sein:

- 1. Person mit kolorektalem Karzinom, diagnostiziert vor dem Alter von 50 Jahren.
- Person mit synchronen oder metachronen HNPCC-assoziierten Tumoren (Endometrium, Magen, Ovar, Pankreas, Ureter, Nierenbecken, Gallengänge, Gehirn (meist Glioblastome), Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome (bei Muir-Torre-Syndrom), Dünndarm).
- 3. Person mit kolorektalem Karzinom mit "MSI-H Histologie" (Vorliegen von tumorinfiltrierenden Lymphozyten, Crohn-ähnlicher lymphozytärer Reaktion, muzinöser / siegelringzelliger Differenzierung oder medullärem Wachstumsmuster), diagnostiziert vor dem Alter von 60 Jahren.
- Person mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), die einen Verwandten 1. Grades mit HNPCC-assoziiertem Tumor hat, diagnostiziert vor dem Alter von 50.
- Person mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), die mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein HNPCC-assoziierter Tumor diagnostiziert wurde (unabhängig vom Alter)

Zur Abrechnung:

Lynch-Syndrom (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom,

- Untersuchung auf **Mikrosatelliteninstabilität am Tumormaterial** des Versicherten oder des Indexpatienten. Die Abrechnung erfolgt einmal im Krankheitsfall

EBM 11430: 447,04 €

12755 Punkte

Die Gebührenordnungsposition 11430 ist im Krankheitsfall nicht neben

der Gebührenordnungsposition 11432 berechnungsfähig.

Lynch-Syndrom (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom,

HNPCC) weitergehende Untersuchung bei Nachweis einer Expressionsminderung eines Gens um mehr als 50% im Tumormaterial oder auf Deletionen und Mutationen der Gene MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 und PMS2 im Tumormaterial des Versicherten oder des Indexpatienten,

einmal im Krankheitsfall

OMIM ID 120435

EBM 11431: 3830,92 €

109305 Punkte

Die Gebührenordnungsposition 11431 ist im Krankheitsfall nicht neben

der Gebührenordnungsposition 11432 berechnungsfähig.

Lynch-Syndrom (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC) - Untersuchung, wenn kein Tumormaterial vorliegt

Untersuchung auf Deletionen, Duplikationen und Mutationen der

Gene MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 und PMS2,

OMIM ID 120435

einmal im Krankheitsfall

EBM 11432: 4207,51 €

120050 Punkte

Die Gebührenordnungsposition 11432 ist im Krankheitsfall nicht neben

den Gebührenordnungspositionen 11430 und 11431 berechnungsfähig.

Lynch-Syndrom (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC) - bei bekannter Mutation

Untersuchung auf eine *Mutation* im Gen MLH1, MSH2, MSH6.

PMS1 und PMS2 bei bekannter Mutation.

OMIM ID 120435

einmal im Krankheitsfall

EBM 11433: 136,51 €

3895 Punkte

Lynch-Syndrom (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom,

HNPCC) - bei bekannter Mutation

Obligater Leistungsinhalt

- Untersuchung auf eine *Deletion und Duplikation* in den Genen MLH1,

MSH2, MSH6 oder PMS2 bei bekannter Deletion.

OMIM ID 120435 EBM 11434

einmal im Krankheitsfall EBM 11434: 271,80 €

7755 Punkte

Cowden-Syndrom 1

OMIM-ID: 158350 <u>Häufigkeit:</u> 1:200.000 <u>Genort</u>: Chromosom 10 Erbgang: dominant

Das CS wird durch mehrere Gene vererbt. (CS Typen 1 bis 6). Das für das CS1 verantwortliche Gen (PTEN1-Gen). Da CS1 wird dominant vererbt. Klinisch bestehen beim CS palmo-plantare Hyperkeratosen und "pits", faciale und craniale Dysmorphien, psychomotorische Defekte, verschiedene Hamartome, Tumore (faciale Tricholemmome, Schleimhautpapillome, Lipome, Colon-Tumore, Mamma-Adeno-Carzinom, Melanom, Glioblastom, Schilddrüsen- und Endometriumtumore, Leiomyome, Nierentumore sowie gelegentlich T-Zell Lymphome).

Cutis laxa

CL Typ1

OMIM ID 130160 Elastin Gen

Diese häufigste Form der cutis laxa wird autosomal-dominant vererbt. Klinisch fallen eine lockere gefältelte Haut mit geringer Elastizität auf, oft bestehen abdominale Hernien, eine Divertikulose und bei Frauen ein Prolaps. Gelegentlich findet sich ein Aortenaneurysma. Die Prognose hängt sehr von der jeweiligen Form ab, sie reicht von meist tödlichem Verlauf bereits im Kindesalter bis zur normalen Lebenserwartung bei den leichteren Formen.

Differentialdiagnostisch muss bei Cutis laxa an Marfan- und Loeys-Dietz-Syndrom gedacht werden.

Dominant vererbte Formen der Cutis laxa:

<u>Elastin-Gen</u>: auf dem Chromosom 7 (OMIM 130160) Fibulin–Gen 5: auf dem Chromosom 14 (OMIM 135820)

Rezessiv vererbte Gene von cutis laxa:

<u>ARCL1A</u> (Genort: Chromosom 14 (OMIM 219100) <u>ARCL2A</u> (Genort: Chromosom 12 (OMIM 219200)

ATP7A (OMIM 300011) X-chromosomale rezessiv-vererbte Kupfer-bindende ATPase (Gen). Das ATP7A-Gen führt zu hyperelastischer Haut und oft zu occipitalen Knochenspornen (wird daher auch als "occpital horn syndrome" bezeichnet. Mutationen des ATP7A Gens sind auch verantwortlich für Menke's kinky hair disease (OMIM 3090400) (s.u.).

Cystinurie

Cystinurie Typ A (SLC3A1), OMIM ID 104614

Erbgang: autosomal-rezessiv

Cystinurie Typ B (SCL7A9) OMIM ID 604144

Erbgang: autosomal-dominant mit unterschiedlicher Penetranz

Genorte renale Transportergene: SLC3A1 Chromosom 2

SCL7A9 Chromosom 19

Mutationen und Polymorphismen dieser Gene führen zu Cystinuriue. Auch compound Heterozygotie kommt vor. Cystinurie führt zu Steinbildung.

Bei heterozygoten Typ A Genträgern und bei findet sich eine normale renale Aminosäureexkretion, bei homozygoten Typ A Genträgern Fällen ist diese vermehrt und es kommt zur Steinbildung.

Andere Ursachen einer vermehrten Cystinausscheidung (z.B. FANCONI-Syndrom und andere Aminoazidurien) sind auszuschließen.

cystische Fibrose (Mukoviszidose) Gene (EBM: #cfdn, GOÄ: #cfex, #cfsp, #cfso, #cfso2, #cftr, #cfpc2, #cfpc,#cfsq,#cfsq2)

Material: 10 ml EDTA-Blut

OMIM ID 602421 Genort: Chromosom 7

Für das für die Mukoviszidose verantwortliche Gen gibt mehr als 1000 verschiedene Mutationen. Die Mukoviszidose-Delta F508 Variante ist die häufigste. Das Gen wird rezessiv vererbt. Es kodiert den *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)*, welcher für den an der Zelloberfläche sitzenden "Chloridkanal" verantwortlich ist. Bei eingeschränkter Funktion dieses Kanals kommt es dazu, dass alle körpereigenen Sekrete eingedickt produziert werden. Dies führt schon nach der Geburt zu *Mekoniumileus*, später zu Gedeihstörungen und Störung der mukoziliären Clearance, zu *respiratorischer Insuffizienz* mit Trommelschlegefingern (oft von Pseudomonasinfektionen begleitet) und zu *exokriner Pankreasinsuffizienz*.

Die Lungensymptome ähneln Asthma. Die Pankreasinsuffizienz führt zu Verdauungsstörungen, Fettstühlen und Bauchschmerzen, die resultierende Resorptionsstörung zu einem Eiweißmangel und einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen (Vitamin A, Vitamin D, Vitamin E und Vitamin K). Die retinierten pankreatischen Enzyme lösen eine Selbstverdauung der Pankreas aus, es kommt zu Zystenbildung (daher "cystische Fibrose"). Es entwickeln sich Pankreasfibrose, Leberzirrhose und **männliche** Infertilität (Azoospermie ist bei milden Verläufen der Mukoviszidose oft das einzige. Symptom). Die Lebenserwartung liegt bei optimaler medizinischer Betreuung bei 40 bis 50 Jahren.

Da das Gen **rezessiv** vererbt wird, manifestiert sich die Mukoviszidose nur bei Homozygotie oder Compound-Homozygotie. (Homozygotenfrequenz bei Mitteleuropäern 1:2000). Die Heterozygotenfrequenz beträgt bei Nichtverwandten ca.1:22. Daraus errechnet sich ein Risiko für Nichtverwandte von 1:2000, für Verwandte ersten Grades von 1:700*.

<u>Screening</u> mittels **Schweißtest** (Im Schweiß von Betroffenen finden sich nach Pilocarpin-Stimulation erhöhte Konzentrationen von Natriumchlorid.). Gesunde heterozygote Anlageträger werden nicht erfasst.

Schweiß-Chlorid-Richtwerte: Neugeborene < 90 mol/l, sonst: < 60mmol/l.

Aus der Vorgeschichte (Eltern, Geschwister) bekannter Krankheit erfolgt zunächst die Untersuchung auf die Mukoviszidose Gene (OMIM ID 602421) **Delta F508** (Häufigkeit ca. 50%) und **CFTR OLA 31** Gen (OMIM ID 602421) nach EBM Nr.11351 (90% sind compound heterozygot, d.h. bei ihnen finden sich mehr als eine Mutation), danach kann auf die Häufigsten (mind. 25 Mutationen) untersucht werden, schließlich kann die vollständige Untersuchung erfolgen, wenn die diagnostische Fragestellung auf Grund der Analyse-Ergebnisse der vorangegangenen Untersuchungen nicht vollständig beantwortet werden konnte.

* Risiko-Berechnungsformel für Nichtverwandte:

Heterozygotenfrequenz (1. Elternteil) X Heterozygotenfrequenz (2. Elternteil) : 0.25 = Risiko Risiko-Berechnungsformel für Verwandte 1.Grades:

Heterozygotenfrequenz (1. Elternteil) X Heterozygotenfrequenz-(2 Elternteil)(1:8): 0.25 = Risiko

Cytochrom P450-Isoenzyme Gene

(OMIM ID 602421)

Bei Cytochrom P450 handelt es sich um eine Familie von Enzymen, die lipophile Fremdstoffe, aliphatische und aromatische sowie halogenierte Kohlenwasserstoffe, Gallensäuren, Steroidhormone und Vitamin D (Umwandlung in Vitamin D3) metabolisiert, oxidiert oder hydroxyliert. Aufgrund eines genetischen Polymorphismus kommt es zu verschiedenen Isoenzymen (Phänotypen) mit unterschiedlicher metabolisierender Aktivität. Es gibt Varianten mit langsamer und solche mit schneller Aktivität. Das Vorliegen einer genetischen Duplikation (Häufigkeit ca. 10%) führt zu "ultraschneller" Metabolisierung. Oft lassen sich bei "oxidativem Stress" langsam metabolisierende Cytochrom P450 Varianten nachweisen.

CYP1A1 (OMIM 108330) spielt eine Rolle bei der Entgiftung von Benzapyrenen, Dioxin oder PCB. Cimetidin hemmt den Abbau von Äthanol am Cytochrom 450-Enzym CYP2E1 (OMIM 154040) und verlängert dadurch die Wirkung des Alkohols. Unter Beteiligung von CYP2B6 (OMIM 123930) oder CYP2D6*4 (OMIM 124030) und *5 sowie CYP2C19*2 (OMIM 124020) werden verschiedene Arzneimittel (z.B. Amitriptilin, Bupropion, Clopidogrel, Methadon, Risperidon, Tamoxifen (CYP2C6), Tramadol (u.v.a.m.) langsam metabolisiert. Dagegen führen CYP2D6*XN (OMIM124030) und CYP16*17 zu einem beschleunigten Abbau. Phenacetin und Phenytoin werden über das Isoenzym CYP1A2 (OMIM 124060) abgebaut, Phenobarbitursäure über CYP2A6 (OMIM 122720) und CYP2B6 (OMIM ID 123930). Sequenzvariationen von CYP2C9 (OMIM 601130) oder CYP2F1(OMIM 124070) gehen bei Marcumarbehandlung mit einer gesteigerten Blutungsneigung einher. Statine werden über CYP3A5 (OMIM 605325) metabolisiert. Das Vorliegen einer genetischen Duplikation (Häufigkeit ca. 10%) führt zu "ultraschneller" Metabolisierung.

<u>Hinweis</u>: Weitere Beispiele für fremdstoffmetabolisierende Enzyme, deren fremdstoffmetabolisierende Aktivität genetisch bestimmt wird, sind ist die **Glutathion-S-Transferase theta**, welche aliphatische, aromatische und halogenierte Kohlenwasserstoffe oxidiert, das -**Acetyltransferase 2 Gen** ,deren langsamkonjugierende Variante zur vermehrten N-Oxidation ("Giftung") führt und daher für die Auslösung von Urethralkarzinomen durch halogenierte Kohlenwasserstoffe (z.B. HCH) verantwortlich gemacht wird, sowie das **Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen** (s.u.).

Pharmakogenetisches Testen hilft, die Arzneimittel-Dosis richtig zu bemessen.

Detoxifikations-Gene

<u>Material</u>: 1ml Vollblut oder Wangenschleimhautabstrich Untersuchung mittels **MutaChip Toxo** auf folgende Gene: CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9 (*Cumarin*), CYP2C19, CYP3A5, VKORC, GST, NAT2, SOD2, NOS, CAT, NADPH

Diabetes mellitus, erblicher

Kearns-Sayre Syndrom s.u.

MODY (MODY = **m**atury **o**nset **d**iabetes **o**f the **y**oung)

erblicher Diabetes, bei jungen Menschen (MODY = **m**atury **o**nset **d**iabetes **o**f the **y**oung) (Alle Formen werden autosomal-dominant vererbt:

MODY Typ1 Diabetes (Hepatocyte nuclear factor 4 alpha-, HNF4A Gen)

(OMIM ID 125850)

Genort: Chromosom 20

ca. 5 – 10 % der MODY Fälle, sehr gutes Ansprechen auf Sulfonylharnstoffpräparate, oft lange keine Insulintherapie notwendig.

MODY Typ2 Diabetes (Glukokinase-Gen)

(OMIM ID 125851)

Genort: Chromosom 7

Milde Hyperglykämie. Diät als Therapie oft ausreichend, ca.20 % der Fälle mit erblichem Diabetes, Schwangerschaftsdiabetes (etwa jede 50. Schwangere mit einer Glukosetoleranzstörung)

MODY Typ3 Diabetes (Hepatocyte nuclear factor 1 alpha-, HNF1A Gen)

(OMIM ID 600496)

Genort: Chromosom 12

ca.70% der Fälle mit erblichem schwerem progressivem Diabetes, oft als

Gestationsdiabetes. Sehr gutes Ansprechen auf Sulfonylharnstoffpräparate, oft lange keine Insulintherapie notwendig.

MODY Typ4 Diabetes (Pancreatic duodenal factor 1-, PDX1Gen)

(OMIM ID 606392)

Genort: Chromosom 13

Milder Diabetes, keine Sulfonylharnstoffpräparate!

MODY Typ5 Diabetes (Hepatic transcriptionfactor 2, HTCF2 Gen)

(OMIM ID 137920)

Genort: Chromosom 17

Starke progressive Blutzuckervermehrung. Insulinpflichtig. Polycystische Nieren,

Genitalanomalien, ca. 3 % der Fälle mit erblichem Diabetes

MODY Typ6 Diabetes (NeuroD1 Gen)

(OMIM ID 606394)

Genort: Chromosom 2

ca. 1 bis 5% der Patienten mit MODY, frühes Manifestationsalter

MODY Typ7 Diabetes (KLF11 Gen)

(OMIM ID 610508)

Genort: Chromosom 2

ca. 1 bis 5% der Patienten mit MODY, frühes Manifestationsalter

MODY Typ8 Diabetes (KLF11 Gen)

(OMIM ID 609812)

Genort: Chromosom 2

MODY Typ9 Diabetes (PAX 4Gen)

(OMIM ID 612225)

Genort: Chromosom 7

MODY Ty10 Diabetes (Insulin Gen)

(OMIM ID 613370) Genort: Chromosom 11

MODY Ty11 Diabetes (Tyrosinkinase Gen)

(OMIM ID 613375) Genort: Chromosom 11

MODY Ty13 Diabetes (Kaliumkanal) (KCNJ11 Gen)

(OMIM ID 616329) Genort: Chromosom 11

Wolfram-Syndrom 1 (Diabetes Insipidus, **D**iabetes **M**ellitus, **O**ptic **A**trophy and **D**eafness (DIDMOAD) **s.u.**

Diabetes, mitochondrialer

OMIM 540000

Zugrunde liegen Punktmutationen im mitochondrialen Genom, daher maternaler Erbgang! Häufigkeit: ca.1.5% aller Diabetiker. Die Patienten sind meist schlank, neigen nicht zu Ketose, zeigen keine spezifischen immunologischen Reaktionen und keine Insulinresistenz. Der mitochondriale Diabetes ist oft mit Hörstörungen (**MIDD** = **m**aternally inherited **di**abetes and **d**eafness) und weiteren neurologischen Ausfällen (z.B. angedeuteter Ataxie) vergesellschaftet. Therapeutisch hilft wahrscheinlich eine Stärkung der mitochondrialen Energieversorgung durch Gabe von Kreatin.

Diabetes insipidus renalis

X-chromosomal-dominant vererbtes Gen: AVPR2 Gen (auf Xq28)

OMIM ID 304800

Das AVPR2 Gen kodiert den Vasopressin-Rezeptor für ADH. Mutationen dieses Gens führen zu einem Verlust der renalen Konzentrierungsfähigkeit, es kommt zu schwer verlaufenden Episoden mit Exsikkose und Hypernatriämie.

autosomal rezessiv vererbtes AQP2- Gen auf dem Chromosom 12 OMIM ID 125800

Diaminoxidase-Mangel Gen

Gen: Amilorid-sensitive Aminoxidase (ABP1 Gen)

OMIM ID 104610

autosomal rezessiv vererbtes Gen auf dem Chromosom 7 <u>Genprodukt</u>: kupferhaltiges amilorid-bindendes Protein (ABP1)

Material. 5 ml Citrat-Blut

Es werden Genvarianten des DAO-Gens (Synonym: Amilorid-sensitive Aminoxidase 1 Gen (ABP1) Gen) untersucht.

<u>Hinweis:</u> Klinische Zeichen der Histaminintoleranz zeigen sich bei Personen mit funktionsmindernden Genvarianten erst unter dem Einfluss von zusätzlichen den Histamin-Abbau beeinflussenden Medikamenten, Nahrungsmitteln oder Umweltschadstoffen.

Der Histaminabbau wird auch gesteuert mit Hilfe der Metylhistamin-bildenden **Histamin-N-Methyltransferase** (OMIM ID 605238). Eine funktionsmindernde genetische Variante der zuletzt genannten wurde mit Neurodermitis in Verbindung gebracht (HNMT-Variante C314T).

Auch eine genetisch bedingte Empfindlichkeitsänderung am **Histamin-Rezeptor** kann Ursache einer Histaminintoleranz sein.

Di George Syndrom (Mikrodeletionssyndrom 22q11)

OMIM ID.188400

Genort: Chromosom 22

Vorkommen: 1: 5000: aufgrund einer spontanen Mutation

Beim Di George Syndrom finden sich Herzfehler (FallotscheTetralogie, Herzvitien (VSD), psychomotorische Einschränkungen, Gesichtsdysmorphien (mit Hypertelorismus, und Ohrmuscheldysplasie), Lippen-Kiefer- Gaumenspalte (bei14%) und eine Thymushypobzw. Aplasie mit daraus resultierendem Defekt der zellulären Immunität. (Bei ca. 10% liegt ein schwerer Immundefekt vor). Bei etwa 60% besteht auch eine Hypoplasie der Nebenschilddrüse mit Hypokalzämie. Es findet sich eine *Mikrodeletion* auf Chromosom 22. Nachweis mittels Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH).

Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen

OMIM ID 274270

<u>Erbgang</u>: rezessiv

Genort: Chromosom 1

Die Dihydropyrimidin-Dehydrogenase ist das abbaugeschwindigkeitsbestimmende Enzym von Pyrimidinanaloga (z.B. Flucytosin). Es kommt zu Uracilurie. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 1. Homozygote oder compound heterozygote Mutationen führen zu familiärer Uracilurie und Pyrimidinämie. Häufigkeit einer Defektmutation 3 %.

Doppelalbuminämie

OMIM ID 274270 <u>Erbgang</u>: dominant. Genort: Chromosom 4

In der Serumelektrophorese findet man eine schnell oder langsam wandernde zweite groß oder kleine Albuminbande. Eine Gendiagnostik ist wenig sinnvoll und (daher) nicht etabliert.

Klinik: keine Auffälligkeiten

Ehlers-Danlos Syndrom

Das E-D-Syndrom ist durch eine Überbeweglichkeit der Gelenke gekennzeichnet DD: Marfan-Syndrom

Ehlers-Danlos Typ I (gravis) COL5A1 Gen (OMIM ID 130000)

autosomal dominant vererbt, klassischer Typ

Ehlers-Danlos Typ II (mitis) COL5A2 Gen (OMIM ID 120190)

autosomal dominant vererbt

Ehlers-Danios Typ IV (vasculärerer Typ) COL3A1 Gen (OMIM ID 130050)

Ehlers-Danios Typ VI PLOD1 Lysylhydroxylase (OMIM ID 225400)

autosomal rezessiv vererbt

Ehlers-Danlos TypVII / Osteogenesis imperfectaTyp 1 COL1A1 (OMIM ID 120150) autosomal rezessiv vererbt

Ehlers-Danios TypVIIB COL1A2 (OMIM ID 120160)

autosomal dominant vererbt

EGFR-Gen Mutation:(#gfrex,#gfrsp,#gfrtr, #gfrpc,#gfrsq,#gfrso)

OMIM ID 131550

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Genort; Chromosom 7

<u>Bemerkung</u>: Der EGFR (**e**pidermal **g**rowth **f**actor **r**eceptor) bindet den EGF und fördert so die Zellproliferation durch Aktivierung von BRAF. Bei bestimmten Tumoren, z.B. Colon-Ca, fördert ein mutierter EGFR eine übermäßige Ausbildung von BRAF und somit das Tumorwachstum. Die Gabe von Anti-EGFR (z.B. Panitumumab (*Vectibix*) oder Erbitux (Cetuximab) hemmt die Wirkung von **e**pidermal **g**rowth **f**actor (EGF).

Epidermolysis bullosa

Die EB wird meist autosomal rezessiv oder auch autosomal-dominant vererbt (je nach dem bestehenden Typ). Es besteht eine Blasenbildung nach mechanischer Belastung aufgrund einer Zytolyse der basal gelegenen Keratinozyten. Am häufigsten ist die EB vom Typ Weber Cockayne. Diese Form kommt an häufigsten vor, ihr Verlauf ist ausgesprochen milde.

Die molekulargentischen Untersuchungen dienen weniger der Erstdiagnostik als vielmehr der Einschätzung des Verlaufs und der Prognose der Krankheiten. Die Erstdiagnostik erfolgt histologisch und v.a. immunhistologisch.

Es werden unterschieden:

<u>E.bullosa simplex Köbner</u> (COL7A1) ad Keratin 5 (OMIM ID 148040) und ad Keratin 14: Gene (OMIM 148066)

E.bullosa simplex, akantholytische Form, ar Desmoplakin Gen (OMIM ID 125647)

<u>E.bullosa simplex Dowling/Meara</u> schwer verlaufend, (ad Keratin 5 (OMIM ID 148040) oder ad Keratin 14 (OMIM ID 148066)

E.bull.herpetiformis (Weber-Cockayne-Typ) lokalisierte milde Form ar (Keratin 5 (OMIM ID 148040) oder ad Keratin 14 (OMIM ID 148066))

<u>E.bull junctionalis ar Herlitz</u> Mutation im Laminin 5 Gen (OMIM ID 226700) Diese Mutation führt zu einem sehr schweren Verlauf. Oft besteht eine Innenohrschwerhörigkeit. Die Lebenserwartung liegt unter 2 Jahren.

<u>E.bull junctionalis ar non-Herlitz</u> (OMIM 226650) Autosomal-rezessive Mutation im Gen für Typ XVII-Kollagen **Gen** (COL17A1) auf dem Chromosom 10 führt zu generalisierter, nicht vernarbender Blasenbildung: Als Nebenbefunde treten Zahnschmelzdefekte und Alopezie auf.

E.bull dystrophica .Hallopeau-Siemens Gen für Kollagen VII Protein

(OMIM 226600) COL7A1 Diese autosomal-rezessive Mutation im Gen für Typ VII-Kollagen (COL7A1) ist verantwortlich für die mit massiver Blasenbildung an den Schleimhäuten und Vernarbung der Haut, v.a. der Akren, mit Beugekontrakturen (und Nageldystrophie und Nagelverlust) einhergehende Epidermolysis dystrophica HALLOPEAU

Epidermolysis dystrophica Non HALLOPEAU-SIEMENS

Es handelt sich um eine milder verlaufende jedoch gleichfalls mit mechanisch induzierten Blasen an den Akren und Schleimhäuten sowie mit Zahnhypoplasien einhergehende Form einer autosomal-rezessiven Epidermolysis bullosa dystrophica.

<u>Hinweis</u>: Die Epidermolysis dystrophica kann mit Cyclosporin, Minocyclin und Diphenylhydantoin behandelt werden.

Epilepsie, infantile DRAVET-Syndrom

Gen: SCN1A

Es handelt sich um eine schwere myoklonische Epilepsie mit autosomal dominantem Erbgang und unterschiedlicher Penetranz.

Genort ist das Chromosom 2.

Erythema nodosum

Bei Sarkoidose-negatativem E.n. findet sich häufig HLA B8.

Erythrozytose, familiäre (Gene: EPOR, VHL, EGLN1, EPAS1)

OMIM ID EPOR 133171: autosomal-dominante Mutation der **EPO Rezeptors**, Hgb und Ery sind vermehrt, Thrombozytose kein Leukämierisiko, EPO erniedrigt

OMIM ID VHL 193300: von-Hippel-Lindau- Syndrom

EPO vermehrt, Erythrozytose; Thromboseneigung, retinale Angiome. zerebellare Angioblastome, Nierenzellenkarzinom, *Phäochromozytom*

OMIM ID EGLN1: 606425 Epo meist normal. Ery-Vermehrung durch Einfluss auf die Regulation der Ery-Synthese

OMIM ID EPAS1: 611743). Gain-of-function Mutationen des Hypoxie-induzierbaren Faktors 2A führen zu gesteigerter Epo-Bildung, Erythro- und Thrombozytose mit Thromboseneigung.

Exostosen, multiple kartilagiöse Synonym multiple Osteochondrome

Gene für Exostosin Glykosyltransferase 1 und 2

Exostosin 1(EXT1) OMIM ID 608177 Exostosin 2 EXT2) OMIM ID 608210

Genort: Chromosom 8 <u>Erbgang</u>: dominant

Familial cold autoinflammatory syndrome 1 (FACS) (früher "fam. Kälteurtikaria") OMIM ID 120100

Es handelt sich um ein autosomal (Chromosom 1) dominant vererbtes Syndrom bestehend aus Kälteurticaria, makulopapulösen Exanthemen, Myalgien, Fieber, Schüttelfrost, Durchfälle, Gelenkbeschwerden.

DD: Muckle-Wells- (Urticaria/Taubheit/Amyloidose)-Syndrom, familiäres Mittelmeerfieber,(längere Episoden) bei Hyper-IgD-Syndrom (längere Episoden) und TNF-α- Rezeptor assoziiertes periodisches Fieber-Syndrom (TRAPS) (längere Episoden).

Familiäres medulläres Schilddrüsen Carzinom RET-Proto-Onkogen

OMIM ID 164761

Genort: Chromosom 10

Hinweis: das FMSD-Ca ist auch Teil des Multiple endokrine Neoplasie Syndroms 2

Familiäres medulläres Schilddrüsen Carzinom (NTKR1-Gen)

OMIM ID 191315

Genort: Chromosom 1

Gen: neurotrophischer Tyrosinkinase-1 Rezeptor (NTKR1)

Klinik: medulläres Schilddrüsen Carzinom, Anhidrose, Schmerzunempfindlichkeit

Farbenblindheit (Achromatopsie)

aufgrund eines genetischen Defekts fehlen in der Retina keine funktionsfähigen Zapfen.

- Gene 1. CNGA3-Gen (OMIM 600053) 20–30 % Genort Chromosom 2
 - 2. CNGB3-Gen (OMIM 605080) 40-50 % Genort Chromosom 8
 - 3. GNAT2 = ACHM4 Gen, (OMIM 139340) auf Chromosom 1
 - 4. ACHM2 Gen (OMIM 216900) auf Chromosom 2

Erbgang rezessiv

Favismus Gen (X-chromosomal vererbtes G6-P DH Gen) s.u.

Fiebersyndrome, genetisch bedingte

1. Hyper-IgD- Syndrom

(OMIM ID 260920) (s.u.)

2. Mevalonatkinase-Gen -Defizienz

OMIM ID 251170

Das Mevalonatkinase Gen (auf Chromosom 12) wird autosomal- rezessiv vererbt. Die Mevalonatkinase ist bei der Cholesterinsynthese beteiligt und katalysiert die

Umwandlung von Mevalonsäure zu 5-Phosphomevalonsäure. -Genmutationen der Mevalonatkinase führen zu **Mevalonazidurie** (OMIM ID 251170) und **Hyper-IgD Syndrom** (OMIM ID 260920) und **periodischen Fieberschüben** mit oft **masernähnlichem Exanthem**. Die Krankheit tritt erstmals bei Kleinkindern auf und manifestiert sich mit **abdominalen Beschwerden** (Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall) begleitet von Anämie, Gedeihstörungen, Arthralgien, **Hepatosplenomegalie** und **Lymphadenopathie**.

3. CINCA- (chronisches infantiles neuro-cutaneo-artikuläres) Syndrom

Synonym: **n**eonatal **o**nset **m**ultisystem **i**nflammatory **d**isease, (NOMID)

OMIM ID 606416Gen: Kryopyrin-Gen NLP3

Genort: Chromosom 1

Erbgang: dominant, Auftreten spontan oder familiär

Das CS besteht aus der Trias perinatal auftretender exanthematischen Hautveränderungen, Meningitis und Gelenksveränderungen. Es entwickeln sich charakteristische Gesichtsdysmorphien (prominente Stirn und hervorstehende Augen). Im Laufe der Zeit kommt es zu Seh- und Hörstörungen mit Visusverlust. Es kommt zu einer vermehrten Produktion von Kryopyrin und Interleukin 1ß. Es besteht Fieber. Histologisch findet man perivaskuläre Infiltrate neutrophiler Granulozyten.

Das CINCA-Syndrom stellt eine schwere Form des **Muckle-Wells-Syndroms** (OMIM 191900) dar. Eine weitere Form ist das *familial cold autoinflammatory syndrome1* (FCAS1)) (= "familiäre Kälteurtikaria") (OMIM 120100).

4. familiäres Mittelmeerfieber (FMF) (MEFV-Gen)

OMIM ID 167800

Genort: Chromosom 16

Erbgang: rezessiv

Das Genprodukt ist Pyrin, welches in myelomonozytären, v.a. neutrophile Granulozyten, exprimiert wird. Pyrin ist an der Signalübertragung und der Regulation des programmierten Zelltodes beteiligt.

Das FMF geht einher mit Polyserositis ("akutes Abdomen"!), *Amyloidose*, *Nierenschädigung*, massiver Proteinurie (!), cave Biopsie wg. Nachblutung), nach etwa 3 bis 4 Tagen verschwindet das Fieber. Die Fieberschübe können ausgelöst werden durch Stress oder die Menstruation. Charakteristisch ist eine Vermehrung der akute Phase- Proteine (CRP etc.) und von Pyrin. Das FMF kommt v.a. bei Bewohnern des östlichen Mittelmeerraumes (sephardische Juden, Armenier, Türken) vor. Hinweis: Die diagnostische Relevanz des Gennachweises ist wegen der genetischen Heterogenität und der unterschiedlichen Penetranz umstritten. -Personen mit heterozygoten oder sogar homozygoten FMF-Mutationen können erscheinungsfrei sein

5. M. Fabry

OMIM ID 300644

Genort: X-Chromosom Erbgang: dominant

Der M-Fabry ist eine generalisierte Glycosphingolipoidose aufgrund eines alpha-Galaktosidase-Mangels. Der M.Fabry führt zu Fieberschüben, Angiokeratomen, Anhidrose, Katarakt*, Schmerzattacken, Müdigkeit, Funktionsstörungen mehrerer Organe und im weiteren Krankheitsverlauf zu gastrointestinalen Beschwerden, Thrombosen, linksventrikuläre Hypertrophie (Herzwandverdickung), Herzinfarkt, Schlaganfall, Nierenversagen, Taubheit usw.

Der M.Fabry wird verursacht durch eine Mutation im X-chromosomalen GLA-Gen. Diese führt zu einem Mangel an α-Galaktosidase**, welche beim Abbau von Fetten benötigt wird. Der entsprechende **X-chromosomale** Gendefekt kann nachgewiesen werden. Infolge des Enzymmangels lagern sich in den Zellen der Blutgefäße und der

Nieren Ceramide ab. Dies kann zu Herzinfarkt, Schlaganfall (häufig bei Schlaganfällen von jungen Patienten) oder Nierenversagen führen

Im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings bei Hochrisiko-Patienten wird die alpha-Galaktosidase-Aktivität in der Tränenflüssigkeit untersucht.

Da der Gendefekt auf dem X -Chromosom lokalisiert ist, ist der alpha-

Galaktosidasewert bei allen betroffenen männlichen Patienten sehr stark vermindert, bei weiblichen Genträgerinnen ist die Verminderung nur gering ausgeprägt, hier ist die molekulargenetische Untersuchung zielführend.

* Katarakt findet sich auch bei Homocystinämie, myotoner Dystrophie,

6. Tumornekrose-Faktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom (TRAPS)

Gen (TNFRSF1A) Gen

OMIM 191190)

Genort: Chromosom 12.

Erbgang: dominant

Das TRAPS besteht aus wechselnden, lange anhaltenden Fieberepisoden, lokalisierten Myalgien, Konjunktivitis, erysipelartigen Exanthemen, Urticaria, periorbitalen Ödemen, Aphthen, lokalisierten Myalgien, Konjunktivitis, abdominalen Koliken, Durchfall und Erbrechen, renaler und hepatischer Amyloidiose, kutaner Vaskulitis der kleinen Gefäße und Pannikulitis einher.

Man findet verminderte Spiegel des löslichen TNF-Rezeptors, wodurch die TNF-Wirkung verstärkt wird. Zur Therapie eignet sich die subkutane Gabe des TNF-Antagonisten (*Etanercept*). 142680

Hinweis: Das Gen ist nicht nur für TRAPS verantwortlich, Zusammenhänge gibt es auch mit verschiedenen psychotischen Erkrankungen. Demenz und vermutlich mit der multiplen Sklerose.

5-Fluracil-Unverträglichkeit s. Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Gen

Fragiles- X-(Martin-Bell)-Syndrom

(OMIM ID 309550)

Analyse einer CGG-Repeat-Expansion - im X-chromosomalen fragile mental retardation 1, (FMR1) -Gen bei weiblichen Genträgern.

Die Häufigkeit liegt bei 1:1.200 bei Männern und bei 1:2500 bei Frauen. Damit stellt das Fragile X Syndrom ("Martin-Bell-Syndrom") nach dem Down-Syndrom (Trisomie 21) die häufigste Form einer genetisch bedingten kognitiven Behinderung dar.

Die Vererbung erfolgt rezessiv im X-chromosomalen fragile mental retardation 1 (FMR1) -Gen. Gentragende Mütter zeigen keine Symptome.

Beim fragile mental retardation syndrome besteht eine CCG Repeatexpansion Die Zahl der Repeats nimmt von Generation zu Generation zu (Antizipation) (ie mehr repeats desto schwerer das Krankheitsbild ("Antizipation")). Ab 200 Repeats spricht man von einer Vollmutation.

Klinisch imponieren: mentale Retardierung, autistisches Verhalten, kraniofaciale Dysmorphien, Bindegewebsschwäche und bei Männern Makroorchidismus.

Wenn die diagnostische Fragestellung oder die Fragestellung nach Anlageträgerschaft auf Grund der Analyseergebnisse entsprechend der Gebührenordnungsposition

11360 nicht vollständig beantwortet werden konnte, erfolgt bei weiblichen Risikopersonen die Analyse des Methylierungsstatus (n. EBM 11361)

^{**}Bemerkung: Eine Behandlung ist durch Gabe des Enzyms Agalasidase möglich.

Friedreichsche Ataxie

Gen: OMIM ID: 229300

Die Friedreichsche Ataxie wird autosomal-rezessiv vererbt, sie ist die häufigste erbliche Ataxie (Prävalenz von ca. 1:50.000). Sie wird meist durch eine **Triplett-Expansion (GAA-Tripletts**) verursacht.

Neben fehlenden Muskeleigenreflexen bestehen sensorische Ausfälle. Im Verlauf kommt es oft zu einer anfangs hypertrophen, später auch dilatativen Kardiomyopathie. Oft tritt eine Opticusatrophie (Visuseinschränkung) auf. Die kognitiven Fähigkeiten sind meist nicht beeinträchtigt, bei etwa jedem dritten Patienten findet sich ein Diabetes mellitus.

Fruktose-Intoleranz bzw .-Unverträglichkeit

- 1. Fructokinase- Mangel
- 2. Mangel an Fructose-1-Phosphat-Aldolase (Aldolase B). OMIM ID: 229600
- 3. Mangel an Fructose 1.6 biphosphatase OMIM ID :2298000
- 4. Störung des Fruktoseaufnahme-GLUT5-Transportsystems i
- 5. Störung des Fruktoseaufnahme aufgrund *chronischer Entzündungen* (z.B. bei Lambliasis und anderen enteralen Parasitosen, bei Zöliakie, bei M.Crohn)
- **1.** Erhöhte Blut-Fruktosewerte findet man bei einem *Mangel an Fructokinase*, welcher zu einer Anhäufung von Fruktose im Blut und zu Fructosurie führt. Erhöhte Fruktosespiegel blockieren die Glukoseabgabe aus der Leber (Glycogen) (daher ist der Blutglukosespiegel oft erniedrigt).
- 2. Erhöhte Fruktosespiegel finden sich auch bei der sehr selten vorkommenden hereditären Form der Fruktoseunverträglichkeit, welche schon im Säuglingsalter mit schweren Gedeihstörungen und schwerer Hypoglykämie, Nieren- und Leberschädigungen mit Todesfolge einhergeht. Ihr liegt ein angeborener Mangel an Fructose-1-Phosphat-Aldolase (Aldolase B) (OMIM ID: 229600) zugrunde. Fructose-Zufuhr führt zur Akkumulation des Metaboliten Fructose-1-Phosphat in den Dünndarmzotten und in den Zellen von Nieren und Leber. Die dadurch ausgelöste kompetitive Hemmung der Gluconeogenese und Glycogenolyse führt zu Hypoglykämien die mit Zittern, Schweißausbrüchen, Magen-Darm-Beschwerden, sogar komatösen Zuständen einhergehen können. Die Inzidenz des hereditären Fructaldolase-Mangels beträgt 1.20000. Er manifestiert sich schon bei Säuglingen und kann lebensbedrohlich sein. Auffallend ist für diese Form der Fruktose-Intoleranz eine starke Abneigung gegen süße Speisen. Betroffene Personen berichten, dass sie Bananen besser (Verhältnis Fruktose/Glukose 1: 1,5), Äpfel (Verhältnis Fruktose/Glukose: 3:1) schlecht vertragen.
- **3.** Ähnliche Symptome zeigt der hereditäre *Fructose 1.6 biphosphatase* Mangel. (OMIM ID :2298000). Dieser verursacht eine Fructosurie, eine starke Laktatazidose und eine schwere Nüchternhypoglykämie.
- 4. Bei fast jedem Zweiten ist die *intestinale Fruktoseresorption* gestört. Die Fruktoseresorptionsstörung beruht meist auf einer Störung des Fruktoseaufnahme-GLUT5-Transportsystems im luminalem Zottensaum der Dünndarmschleimhaut. Dies führt nicht zwangsläufig zu verminderten Fruktosespiegeln. Die Messung von Fruktosespiegeln (Basalwerte oder im Rahmen von Belastungstests) ist daher wenig geeignet zum Nachweis einer Störung der intestinalen Fruktoseresorption. Das Fruktosemalabsorptions-Syndrom kann daher zuverlässig nur nachgewiesen werden durch Tritium-Exhalationstestung nach Einnahme von Tritium-markierter Fruktose. Meist besteht neben der Fruktoseunverträglichkeit auch eine Sorbitunverträglichkeit, da auch Sorbit das Fructose-GLUT5-Transportsystem benötigt. Klinisch wird die Sorbitunverträglichkeit manifest nach Genuß von Softdrinks, Kaugummi, Diabetiker-

- nahrung, wegen des als "Süsser" verwendeten Sorbits. Es kommt zu Flatulenz und den übrigen Symptomen wie bei Fruktoseunverträglichkeit.
- 5. postentzündiche Zottenatrophie bei enteralen Parasitosen, bei M.Crohn, bei Sprue Klinik: Infolge der Fruktosemalabsorption verbleibt Fruktose im Darm und wird dort zu Wasserstoff, Kohlendioxid, Methan und kurzkettigen Fettsäuren verstoffwechselt (Entstehen von Diarrhoe, Flatulenz, Bauchschmerzen, Übelkeit, Benommenheit). Die Fruktoseresorptionsstörung kann idiopathisch sein oder erworben sein durch falsche Ernährung, Umweltgifte, Dauerstress und langfristige Einnahme von Medikamenten.

FSH Rezeptor Defizienz

OMIM ID136435

Die FSH Rezeptor Defizienz wird autosomal-rezessiv vererbt. Bei Frauen führt sie zu verzögerter Pubertät, primärer Amenorrhoe und Infertilität und beim Mann zu einer Störung der Spermatogenese. In der Regel kommt es zu einem kompensatorischen Anstieg FSH im Serum.

Fumarase-Mangel

OMIM ID 606812 Genort: Chromosom 1 <u>Erbgang:</u> rezessiv

Die Störung betrifft den Zitronensäurezyklus. Die Umwandlung von Fumarsäure in Apfelsäure (Malonsäure) ist gestört. Es werden im Urin vermehrt Fumarsäure, Bernsteinsäure und Alpha-Ketoglutarsäure ausgeschieden. Es kommt zur Hyperammonämie. Pränatal besteht ein Hydramnion nach der Geburt treten Muskelhypotonie, psychomotorische Retardierung, Krampfanfälle und Atemnot auf. Hirnfehlbildungen sind häufig. Der Nachweis des Fumarase-Mangels kann biochemisch oder molekulargenetisch erfolgen.

Mutation im Fumarase-Gen, welches auch als Tumorsuppressorgen fungiert, führen zu familiärem papillären Nierenkarzinom, (FH) und uteriner Leiomyomatose (OMIM ID 150800) s.u.

Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Defektgen

OMIM ID 6106999

Genort: Chromosom 9

Der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase-Defekt ist die häufigste Ursache der autosomal-rezessiv vererbten Galaktosämie.

Der Gentest ist angezeigt bei auffälligem Neugeborenenscreening bei Neugeborenen mit Trinkschwäche und Erbrechen etwa ab dem 4. Lebenstag, bei Neugeborenen mit Gedeihstörung, Leber- Nierenfunktionsstörungen und Katarakt bei betroffenen Mädchen mit Hypogonadismus und Fehlfunktion der Ovarien.

alpha-Galaktosidasemangel Gen

OMIM ID 301500

Das Gen ist die Ursache des **M. Fabry**. Dieser Gendefekt führt zu einem Mangel an alpha-Galaktosidase, welche beim Abbau von Fetten benötigt wird. Infolgedessen lagern sich in den Zellen der Blutgefäße und der Nieren Ceramide ab. Dies kann zu Herzinfarkt, Schlaganfall (häufig bei Schlaganfällen von jungen Patienten) oder Nierenversagen führen. Da der Gendefekt auf dem X -Chromosom lokalisiert ist, ist der alpha-Galaktosidasewert bei allen betroffenen männlichen Patienten sehr stark vermindert, bei weiblichen Genträgerinnen ist die Verminderung nur gering ausgeprägt, hier ist die molekulargenetische Untersuchung zielführend.

<u>Bemerkung</u>: Eine Behandlung ist durch das Enzym Agalasidase (Fabrazyme®) möglich. (Im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings bei Hochrisiko-Patienten wird die alpha-Galaktosidase-Aktivität in der Tränenflüssigkeit untersucht).

Gastro-intestinale Stromatumoren

können vorliegen beim **Carney-Stratakis-Syndrom** (OMIM ID 606864). Es handelt sich dabei um ein sehr seltenes oft multifokales autosomal-dominant erbliches Syndrom mit gastro-intestinalen Stromatumoren (GIST) und Paragangliomen. Bei den meisten Patienten liegen Defekte in den Succinat-Dehydrogenase Genen B, C oder D vor.

Geistige Entwicklungsstörung ungeklärter Ätiologie -

Obligater Leistungsinhalt

Untersuchung auf Mikrodeletionen und Mikroduplikationen mittels

Mikroarray-Analyse. Gesamtgenomische Auflösung des Arrays 200kb oder besser,

einmal im Krankheitsfall

EBM 11500 1729,62 €

49350 Punkte

Voraussetzung für die Berechnungsfähigkeit der Gebührenordnungsposition 11500 ist die Erfüllung einer der folgenden Kriterien bei einem Menschen älter als 3 Jahre:

Es liegt eine *isolierte Intelligenzminderung*, die mindestens einem IQ unter 70 entspricht, dokumentiert im Rahmen einer neuropädiatrischen und/oder entwicklungsneurologischen Vordiagnostik klinisch und/oder mit standardisierten Testverfahren

- Es liegt eine geistige Behinderung in Kombination mit dysmorphologischen Merkmalen mit Beteiligung von zwei oder mehr Systemen vor.
- Es liegt eine tiefgreifende Entwicklungsstörung des Autismus-Formenkreises oder eine Fehlbildung und schwere Funktionsstörung des Gehirns, die nicht einer bekannten Ursache zuzuordnen ist, vor.
- Es liegen multiple angeborene Fehlbildungen.
- und multiple dysmorphologische Merkmale vor, die zytogenetisch nicht erfassbare chromosomale Aberrationen als Ursache implizieren,

Die Berechnung der Gebührenordnungsposition 11500 setzt die Begründung, die Art der Erkrankung enthält, voraus.

Neben der Gebührenordnungsposition 11500 sind die Gebührenordnungspositionen 11312, 11320, 11321 und 11322 im Behandlungsfall nur berechnungsfähig, sofern die Untersuchungen für die nähere Bestimmung der Chromosomen-aberration erforderlich sind.

Der Höchstwert neben der Gebührenordnungsposition 11500 beträgt 15000 Punkte.

G6PDH Mangel (Favismus) Gen

OMIM ID 305900

Bemerkung: X-chromosomal vererbter Glucose-6-Phosphatdehydrogenase Mangel. Mädchen und Frauen mit einem G6PD-Mangel sind im Kindes- und Erwachsenenalter meist beschwerdefrei. Die Prävalenz des G6-PDH Mangel-Gens beträgt in Deutschland ca. 0,2%. In bestehenden oder früheren Malariaendemiegebieten (Afrika, Afroamerikaner, Asien, Mittelmeerraum) kommt es wesentlich häufiger vor (bis 30%) (wo er zu einer relativen Malariaresistenz führt). Nach Einnahme oxidativ wirkender Substanzen oder von Proteinen der Fava-Bohne kommt es zu hämolytischen Krisen (*Favismus*). *Mehr als 150 Favismus auslösende Mutationen des G6-PDH Gens sind bekannt, in* unserer Gegend wird meist die mediterrane Mutante (C /T Austausch in Position 563 des Gens führt zum Serin/ Phenylalanin-Austausch) gefunden.

<u>Diagnostisches Vorgehen</u>, Screening mittels Beutler Test (keine UV-Fluoreszenz der Ery bei G6PDH-Mangel), danach Bestimmung der G6 PDH-Aktivität, dann erst Bestätigung mittels PCR und erst wenn die mediterrane Mutation nicht nachgewiesen wurde, Komplettsequenzierung des G6PDH Gens.

Gaumenspalte

Hyopthyreose angeborene

Sehr viele Ursachen

Mikrodeletionen

CATCH 22 (di George Syndrom)

"cardiac anomalies" (Herzfehler), "abnormal facies" (Gesichtsfehlbildungen), "thymic hypoplasia" (Unterentwicklung des Thymusgewebes), "cleft palate" (Gaumenspalte), "hypocalcemia" Mikrodeletion im Chromosom 22

Chromosomenveränderungen

Monosomien

Chromosom 1

Chromosom 10

Trisomien

Pätau Syndrom (Chromosom 13).

Trisomie Chromosom 6

Trisomie Chromosom 15

Gen-Mutationen

Apert- Syndrom s.o.

Mutation im Cadherin Gen (CDH1 bei Magen oder Mamma-Carzinom);

OMIMID 192090)

Genort Chromosom 16

Erbgang dominant

Mutation im b1-Gen Mutation im FOXE1-Gen (OMIM ID 241850)

(Syndrom mit Lippen/Kiefer/Gaumenspalte und krausen Haaren und Hypothyreose). Erbgang rezessiv

Orofacial cleft Syndrome (OFC) 1 bis 14

Erbgänge dominant

OFC1: OMIM ID 119530

Genort: Chromosom 6 OFC2: OMIM ID 602966

Genort: Chromosom 2

OFC3: OMIM ID 600757

Genort: Chromosom 19

OFC4: OMIM ID 608371

Genort: Chromosom 4

OFC5: OMIM ID 608874

Genort: Chromosom 4

OFC6: OMIM ID 608864

Genort: Chromosom 4

OFC7: OMIM ID 600625

Genort: Chromosom 11

OFC8: OMIM ID 129400 (im TP63 Gen, OMIM 603273)

Genort: Chromosom 3

OFC9: OMIM ID 610361 Genort: Chromosom 13 OFC10: OMIM ID 601912 Genort: Chromosom 19 OFC11: OMIM ID 600625

Genort: Chromosom 14 BMP4 Gen

OFC12 OMIM ID 612858 Genort: Chromosom 8 OFC13: OMIM ID 603857 Genort: Chromosom 1 OFC14: OMIM ID 615892 Genort: Chromosom

Retinoide

Retinoide ab der 2.SSW

Gerinnungsstörungen

Faktor V-Mutation (APC-(Faktor-Leyden) PCR (#apcpc, #apcso, #apcex, #apcsq, #apcsp, #apctr)

EBM 11330 OMIM ID 227400

Gene: Mutation R506Q klassische Form

Mutation R506T Mutation H1229R Sondentest: EBM 32860

<u>Hinweis:</u> Die Faktor-V-Mutation wird autosomal dominant vererbt. Sie findet sich nur bei Europäern, nicht bei SO-Asiaten und Afrikanern. Sie geht einher mit einer genetischen Disposition zur Entwicklung rezidivierender Thrombosen und von Thromboembolien. Die Prävalenz heterozygoter Merkmalsträger liegt bei etwa 5%.

<u>Heterozygote</u> Träger von Faktor V Leiden haben ein etwa 7-mal höheres Risiko für eine tiefe venöse Thrombose. 10-15% der heterozygoten Träger von Faktor V Leiden entwickeln während ihres Lebens mindestens eine Thrombose. Bei gleichzeitiger oraler Kontrazeption erhöht sich das Risiko auf das 40-fache.

<u>Homozygotie</u>: 3/4 der homozygoten Faktor V Leiden-Träger entwickeln in ihrem Leben mindestens eine Thrombose. Bei gleichzeitiger oraler Kontrazeption erhöht sich das Risiko auf das >200-fache

Besteht zusätzlich ein Mangel an anderen Gerinnungsfaktoren (z.B. Antithrombin III, **Protein-C, Protein S** oder eine **Prothrombinmutation** (s.u.) erhöht sich das thrombotische Risiko erheblich. Weitere Thrombosedispositionsgene sind die mit Homozystinvermehrung einhergehenden **MTHFR-Mutationen** (s.u.)

Fibrinogen-Rezeptor Mutation

OMIM ID 607759

Genetisch determinierte Veränderungen der Rezeptor-Konformation können die Bindungsstelle des Rezeptors verändern und dann auch zu Veränderungen in der Thrombozyten-Aktivierung oder -Aggregation führen, welche die Fibrin-Bindung, die

Thrombozyten-Vernetzung und die Thrombusbildung beeinflussen. Die Blutungszeit ist verlängert.

Für den Fibrinogen-Rezeptor gibt es die als **HPA1a** bezeichnete Leucin enthaltende und die als **HPA1b** bezeichnete Prolin enthaltende Proteinvariante.

HPA1a führt zu *autosomal rezessiv* vererbten Thrombasthenie Glanzmann. Diese geht im frühen Säuglingsalter mit petechialen Haut- und Schleimhautblutungen einher.

Das autosomal-dominant vererbte Gen HPA1b bedingt ein erhöhtes KHK-Risiko.

Protein-C Defekt-Gen

Gen OMIM ID176860

wird autosomal rezessiv mit unterschiedlicher Penetranz vererbt. Es gibt mehr als 150 Mutationen. Ungefähr 0,2% der Bevölkerung sind meist unauffällige Genträger. Bei diesen können Thromboembolien durch thrombogene Reize ausgelöst werden.

Der homozygote Defekt geht mit starker Purpura (Purpura fulminans) und den Zeichen der Verbauchskoagulopathie schon beim Säugling einher.

Protein-S Defekt-Gen

Gen OMIM ID 176880

Wird autosomal dominant vererbt mit unterschiedlicher Penetranz. Es gibt auch hier mehr als 150 Mutationen. Ungefähr 0,02% der Bevölkerung sind meist unauffällige Genträger. Bei diesen können Thromboembolien durch thrombogene Reize ausgelöst werden. Der homozygote Defekt geht mit starker Purpura (Purpura fulminans) und den Zeichen der Verbauchskoagulopathie schon beim Säugling einher.

Antithrombin III-Gen (#at3ex, #at3sp,#at3tr,#at3pc,#at3so#at3sq)

OMIM ID 107300

Vererbung des Gendefekts: autosomal-rezessiv

Material: 10 ml Citratblut

<u>Hinweis:</u> Defektmutationen sind die dritthäufigste Ursache erblicher Thromboembolien (nach FV-Mutation Leyden, Protein C- und Protein S-Mutationen).

Faktor VII-Mutation

OMIM ID 227400

Der Defekt wird autosomal-rezessiv vererbt. Er manifestiert sich als verstärkte Blutungsneigung (v.a. während der Menses und postoperativ). Bei starker FVII-Verminderung kann es u.a. zu Gelenksblutungen, renalen und enteralen Blutungen kommen. Da der Quick-Test auch die Beurteilung der Funktionstüchtigkeit von Faktor VII und Faktor X misst, führt ein Mangel an Gerinnungsfaktor VII auch zu einer verlängerten Quick-Zeit.

Hämophilie A

OMIM ID 306700

Das Gen befindet sich auf dem X-Chromosom, es wird rezessiv vererbt.

75% aller Hämophilie-Patienten leiden an Hämophilie A. Die Häufigkeit der Hämophilie bei männlichen Individuen beträgt: ca.1/6.000.

Die Untersuchung erfolgt nach EBM 11403 auf eine **Deletion** im **F8-Gen** und nach EBM11404 auf eine **Mutation** im **F8-Gen**. Bei bekannter Mutation des FVIII-Gens wird die nach EBM 11400 auf **eine Inversion in Intron 22 und Intron 1** des **F8-Gens** durchgeführt. Nur wenn die diagnostische Fragestellung aufgrund des Analyseergebnisses entsprechend der Gebührenordnungs-position 11400 nicht vollständig beantwortet werden konnte, erfolgt nach EBM 14401 die **vollständige Untersuchung** des **F8-Gens** auf **Deletionen und Mutationen**.

Hämophilie B

OMIM ID 306900

Das Gen befindet sich auf dem X-Chromosom, es wird rezessiv vererbt.

Die Häufigkeit der Hämophilie B bei männlichen Individuen beträgt: ca.1/30.000, ca. 8% aller Hämophilie-Patienten leiden an einer Hämophilie B. Die Hämophilie B beruht auf einem Mangel an Gerinnungsfaktor IX.

Faktor XIIIa Mangelgen

OMIM ID: 613225 Genort: Chromosom 6

Erbgang rezessiv. Mutationen im Gen für die Subunit A führen zu posttraumatischer Blutungsstörung (Hämatome) aufgrund eines absoluten oder funktionellen FXIII-Mangels.

Bei Homozygotie fehlt FXIII und die Symptome sind stärker ausgeprägt.

Es gibt mehrere Mutationen von FXIII und auch noch FXIIIb mit den entsprechenden Genen, die gleichzeitig mit FXIIIa vorliegen können (compound-Heterozygotie).

Glykoprotein la C807T Polymorphismus

OMIM ID 192974

Genort: Chromosom 5

Das 807T Gen für den Kollagen Rezeptor Glykoprotein la wird rezessiv vererbt. Bei Homozygotie dieses Gens kommt es zu erhöhter Collagen-Rezeptor Dichte auf der Thrombozytenmembran. Dadurch wird die Thrombozytenadhäsion verstärkt. Das Ischämie-Risiko liegt in solchen Fällen bei 15% der Bevölkerung.

Plasminogenaktivator-Inhibitor -1 Gen (4G/5G)

OMIM ID 173360

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 7. Polymorphismen des Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Gens bestimmen die Höhe der Inhibitorkonzentration: 5G-Homozygotie: gesund, (Häufigkeit etwa 20%) normal Konzentration, normale Fibrinolyseaktivität, geringes Thrombose- Arteriosklerose und Diabetes- mellitus- Risiko 4G Homozygotie: gesteigertes Thromboserisiko, v.a. wenn weitere Thrombosebegünstigende Faktoren bzw. Gene hinzukommen.

Thromboserisikogene: MTHFR (Methylentetrahydrofolat-Reduktase) - 677C>T und A1298C -Mutationen

Gen OMIM ID 236250

EBM 11333 (Kassenleistung nur bei Homocystinämie)

Material: 10 ml EDTA-Blut

Es gibt mehrere Mangelmutationen. Sehr häufig sind die Mangelmutationen (Mutation C677C>T und A1298>C). Heterozygote Merkmalsträger kommen bei etwa 40% vor. Die MTHFR katalysiert die Synthese von 5-Methyltetrahydrofolat, welches an der Methioninsynthese beteiligt ist. Beide Mutationen sind sehr häufig - fast jeder zweite ist heterozygoter Merkmalsträger (!). Bei C677T-Homozygoten besteht ein etwa 50%-iger Aktivitätsverlust des Enzyms. Dies trifft auch für die heterozygote Kombination beider Mutationen zu. Ein Mangel an *Methylentetrahydrofolatreduktase* führt zu Homozystinämie (> 30 µmol pro Liter) und Homocystinurie und zu einem *erhöhten Abortrisiko* in der Frühschwangerschaft. Homocystein Werte über 50 Mikromol/I stellen eine eindeutige Indikation zur genetischen Untersuchung auf eine MTHFR-Mutation dar.

Eine Homozystinämie führt zu auch zu einer *Erhöhung des cardiovaskulären Risikos,* v.a. bei gleichzeitiger Faktor V- bzw. Prothrombin G2021 G>T- Mutation.

Therapie bei MTHFR-Defekt: Folsäure- bzw. Vitamin B12

MTHFR-Mutationen beeinflussen die Wirksamkeit und erhöhen die Nebenwirkungen

zytostatischer Medikamente (z.B. Fluracil, Methotrexat). Bei Trägern des pathologischen MTHFR-Gens (C677T), welches in seiner heterozygoten Form bei etwa 40% der deutschen Bevölkerung vorkommt, ist das 5-FU abbauende Enzym Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR) defekt, solche Patienten dürfen nur geringere Mengen 5-FU erhalten.

Die klassische Homocystinurie Typ I beruht auf einem *Cystathionin-ß-Synthetase*-Mangel (OMIM ID 236250), dessen Gen auf Chromosom 21 rezessiv vererbt wird. Klinische Symptome. Trichterbrust, Linsenluxation (DD Marfan-Syndrom), mentale Retardierung, Epilepsie, Osteoporose, Thromboembolien).

Therapie des Cystathionin-ß-Synthetase-Mangels: Vitamin B6.

Abrechnung Gebührenordnungsposition 11333 oder 32863 (Nachweis einer MTHFR-Mutation bei Homocystein Konzentration im Plasma > 50 µmol pro Liter) - 11333 ist im Krankheitsfall nicht neben der Gebührenordnungsposition 32863 berechnungsfähig.

Thromboserisikogen (Faktor II, Prothrombin G20210A)

Gen: OMIM ID 176930

EBM (PCR) 11331 Sondentest: 32861

Material: 10 ml Citratblut

Richtwert: negativ

<u>Hinweis</u>: die Mutation bewirkt keine Veränderung des Prothrombinproteins, sondern führt dazu, dass mehr Prothrombin (Faktor II) hergestellt wird, als tatsächlich benötigt wird.

Dieses führt zu einer Hyperkoagulabilität des Blutplasmas.

Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (MOSCHOWITZ Syndrom)

Gen: auf Chromosom 9: ADAMTS13 Gen

OMIM ID 604134

<u>Grundlage:</u> die Zinkprotease ADAMTS13 spaltet v-Willebrand-Faktor. Bei einer Defektfunktion dieses Enzyms kommt es zu Thrombosebildung. Das Defektprotein wird autosomal rezessiv vererbt.

Von Willebrand Syndrom

OMIM ID 613160

Genort: Chromosom 12 Erbgang: dominant

Das von-Willebrand-Syndrom ist in unserer Bevölkerung die **häufigste angeborene Blutgerinnungsstörung**.

Das vWS beruht auf einem genetischen Defekt des vW-Faktors, welcher als <u>Trägerprotein für den Gerinnungsfaktor VIII</u> dient und auch in die <u>Thrombozyten-abhängige Gerinnung involviert ist</u>. Störungen des vWF führen zur Hemmung der Plättchenaggregation. Es gibt mehrere Typen, die häufigeren Typen1 und 2 (jeweilig bis 5/1000) werden autosomal dominant vererbt, der sehr seltene Typ 3 (ca. 1 Mio) autosomal rezessiv: Man unterscheidet die 3 Haupttypen des vW-Syndroms entsprechend der Menge und der Größe der vWF Multimere.

Beim häufigsten (80% der Fälle) **Typ 1 vW-Sy** besteht ein *quantitativer Mangel* (Konzentration 20% bis 50 %) mit milden Blutungssymptomen bei verminderten Multimeren, jedoch normalem Multimermuster mit allen Multimeren. Der Defekt wird mit variabler Penetranz vererbt.

Beim selteneren (20% der Fälle) **Typ 2 vW-Sy** besteht ein *qualitativer, kein quantitativer, Mangel*, es fehlen große und mittelgroße Multimere, bluten schon als Kinde. Bei dem sehr seltenen homozygoten Gendefekt, dem **Typ 3 vW-Sy**, besteht ein (fast) *kompletter* Mangel des vW-Faktors.

Beim vWS sind Thrombozyten hemmende Medikamente z.B, ASS zu meiden.

<u>Hinweis:</u> Vor operativen Eingriffen bewirkt bei Patienten mit vWS die Gabe von Vasopressin (Desmopressin) einen raschen oder von Danazol einen etwas verzögerten Anstieg des vWF.

Die Behandlung erfolgt immer nur kurzfristig vor operativen Eingriffen. Ob Danazol lebenslang gegeben werden kann, ist wegen des Risikos des Entstehens von Leberzellkarzinomen sehr umstritten.

Gesichtsdysmorphien

Chromosomal-bedingt (meist freie Trisomien gelegentlich Translokationstrisomien)
Bei einer Translokations-Trisomie kann in manchen Fällen ein Elternteil "Überträger/in"
sein. Bei einem solchen Elternteil lässt sich eine *Balancierte Translokation* eines anderen
Chromosoms nachweisen. Das Karyogramm zeigt bei ihm 45 statt 46 einzelne
Chromosomen, weil sich zwei Chromosomen miteinander verbunden haben. Da dabei
kein relevantes Erbgut wegfällt oder hinzukommt, sind die genetischen Informationen im
Gleichgewicht (= "balanciert"), und es tritt bei der Person keine Trisomie des translozierten
Chromosoms auf. Jedoch wird die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass der betreffende
Mensch ein Kind mit einer Translokations-Trisomie zeugt. Haben sich bei der balancierten
Translokation bei einem Elternteil beide homologen Chromosomen miteinander
verbunden, hat ein von der betreffenden Person gezeugtes Kind immer eine
Translokations-Trisomie. z.B.18/18.

<u>Mosaike:</u> Bei Vorliegen mehrerer Karyotypen innerhalb eines Organismus spricht man von Mosaiken (z.B.46XX/47XX +13 oder.46XY/477XY +13, 46XX/47XX +18 oder 46XY/47XY +18 usw.

<u>Translokations-Trisomie</u>: Ist das zusätzliche Chromosomenmaterial eines Chromosoms an ein anderes Chromosom angeheftet, spricht man von einer_Translokations-Trisomie (z.B. z.B. 46,XX,t(14;13) bzw. 46,XY,t(14;13) oder 46,XY,t(2;6)(q21;p13). 46,XY, 46,XX(2;6)(q21;p13) usw. Da es dabei nicht zu zusätzlichem Chromosomenmaterial kommt, spricht man von einer "balancierten Translokation". Das erweiterte Chromosom kann vererbt werden und so zu einer Translationstrisomie führen.

<u>Trisomie 8 (Warkany-Syndrom 2)</u> freie Trisomie 8, Herzfehler, Fehlbildungen der Nieren, des Skeletts, Brachydaktylie, Patella-Aplasie, Retrognathie, verdickte Nackenfalte. Sehr selten.

Trisomie 13 (Pätau Syndrom) meist freie Trisomie, bei 1/4 der Fälle Translationstrisomie. Nach Verschmelzung des langen Arms eines Chromosom 13 an ein anderes akrozentrisches Chromosom z.B. Chromosom an eines der beiden Chromosomen der Nummer 14 steigt die Wahrscheinlichkeit, daß dieses erweiterte Chromosom vererbt wird und so eine Translationstrisomie bedingen kann. Die Trisomie 13 ist charakterisiert durch meist sehr frühes Versterben, niedriges Geburtsgewicht, Omphalozele, Herzfehler (Dextrokardie, Septumdefekte), Lippen-Kiefer. Gaumenspalte, Spina bifida, Holoprosenzephalie, verdickte Nackenfalte, bds. Hexadaktylie, Sandalenlücke, Mikrozephalie, Epilepsie, occipitale Hautdefekte, Hypertelorismus, fehlgebildete dysplastische Ohren, Taubheit, Mikroophthalmie, gelegentlich Anopthalmie, Blindheit, Muskelhypotonie. Motorische Deceleration, verzögerte Sprachentwicklung. Screening: Triple-Test: niedrige Werte für AFP, HCG und Östriol; AFP-Wert oft unter 60 % des üblichen Medianwerts.

DD: Apert-Syndrom

<u>Trisomie 18 (Edwards Syndrom</u>): kleines Baby, niedriges Geburtsgewicht, Mikrozephalie, Balkenagenesie, Hydrozephalus, Schädel-(Langschädel) und Gesichtsdysmorphien (Unterkieferrücklage, ft (bei ca.15%), Holoprosenzephalie, Lippen-

Kiefer- Gaumenspalte, typisch verdickte Nackenfalte, oft: Klumpfüße, Sandalenlücke, Großzehe zurückversetzt, Radiusaplasie, Daumenaplasie, partielle Syndaktylie, prominente Klitoris, hypoplastische Labien, Herzfehler (VSD), schwere psychomotorische Retardierung, Spina bifida, Omphalozele, Zwerchfellhernie, Mikrozephalie, Epilepsie, occipitale Hautdefekte, fehlgebildete Ohren, Taubheit, Mikroophthalmie, Blindheit, Muskelhypotonie. Nieren- und Ureterfehlbildungen.

Die Trisomie 18 ist charakterisiert durch meist sehr frühes Versterben.

<u>Hinweis</u>: wie beim Pätau und Down-Syndrom gibt es auch hier die Möglichkeit einer Translokationstrisomie.

Ultraschall: verdickte Nackenfalte

Screening: Triple-Test: niedrige Werte für AFP, HCG und Östriol; AFP-Wert oft unter 60 % des üblichen Medianwerts.

<u>Trisomie 21 (Down-Syndrom</u>) muskuläre Hypotonie, verdickte Nackenfalte, Gesichtsdysmorphien, Vierfingerfurche, Klinodaktylie des 5.Fingers, Herzfehler (VSD, Atriumseptumdefekt, offener ductus arteriosus), pulmonale Hypertonie, Adipositas. Hypothyreose, muskuläre Hypotonie, mittlere geistige Behinderung, Epilepsieneigung (a.10%). Verminderte Krebsdisposition (Vermehrung krebsprotektiver Gene auf Chromosom 21, scheint vor Krebs zu schützen).

Auch hier besteht die Möglichkeit einer Translokationstrisomie.

Screening: Triple-Test: niedrige Werte für AFP, HCG und Östriol; AFP-Wert oft unter 60 % des üblichen Medianwerts.

chromosomale Mikrodeletionen

Cri du chat. Syndrom (Chromosom 5), Williams-Beuren Syndrom (Chromosom 7 (Elastin und LimKinase Gene) Wolf-Hirschorn Syndrom (Chromosom 4) Prader-Willy Syndrom Imprinting defekt paternales Chromosom 15 Angelmann Syndrom Imprinting defekt maternales Chromosom 15

Genbedingte Dysmorphien

Aarskog Syndrom
Lauence Moon Biedl Bardet Syndrom
Multiple endokine Neoplasei 2 B ,Mucosaneurinome
Neurofibromatose 1
Noonan Syndrome
Rett Sydrom
Thalassaemie

Exogen-bedingte Dysmorphien

<u>Röteln</u> Embryopathie,(Innnohrschwerhörigkeit, Katarakt, Mikroophthalmie, Herzfehler, Pulmonal-stenose, Wachstumsretadierung)

<u>Toxoplasmose</u>. Hydrozephalus (ohne Dysmorphizeichen: Enzephaltis, Choreoretinitis, Hepatits)

<u>Zytomegalie</u> Embryopathie (Hepatosplenomegalie, Mikrozephalie, Zahnschmelzdefekte intracerebrale Verkalkungen, Chorioretinitis, Blindheit).

<u>Cumarin</u> (Embryopathie, dysproportionierter Minderwuchs, Mikroopthalmie, Katarakt, Gesichtsdysmorphien)

Drogen:

<u>Alkoholembryopathie</u> (Kleinwuchs, Mikrozephalie, verstrichenes Philtrum, schmales Oberlippenrot, nach lateral abfallende Lidspalten, dysplastische Ohren, prä- und postnatale Wachstumsretardierung, Herzfehler (VSD, ASD), verzögerte Sprachentwicklung, Intelligenzminderung).

<u>Cocainembryopathie</u> (Kleinwuchs, ZNSFehlbildungen, gastrointestinale, renale Fehlbildungen)

Nicotinembryopathie (Minderwuchs, Entwicklungsrückstand)

<u>Ionisierende Strahlen</u> v.a. teratogen

Metalle: Blei, Quecksilber, Arsen

<u>Retinoide:</u> Embryopathie: Gesichtsdysmorphien Gaumenspalte, Fehlbildungen von Herz und/oder Nieren

<u>Organische Substanzen:</u> Aliphate, Benzol etc. Organochlorverbindungen, Benzpyrene etc <u>Thalidomidembryopathie:</u> nach Einnahme in der frühen Schwangerschaft Hemmungsfehlbildungen v-a der Extremitäten: Phänokopie des autsosmal-dominant vererbten HOLT-ORAM-Syndroms.

<u>Thyreostatika</u> eine mütterliche Hypothyreose führt zu erhöhten Abortraten und zu einer Struma des Neugeborenen mit neuro-kognitiven Defekten (IQ-Verminderung). <u>thyreotrope Substanzen</u> (z.B.erhöhte Jodzufuhr) führen zu einer Hyperthyreose (Spontanabort, Präeklampsie)

<u>Valproinsäurembryopathie:</u> Neuralrohrdefekte, Dysmorphien <u>Zytostatikaembryopathie</u> stark teratogen, v.a im ersten Trimenon

Gonosomale Chromosomen-Störungen

X-Chromosom: *Klinefelter Syndrom* (XXY-Karyotyp) (Häufigkeit;1:1000) und Varianten (XXXY, XXYY, und Mosaikbefunde kommen vor . Azoospermie, Hodenatrophie, Androgenmangel, Osteoporose, Gynäkomastie, relativ lange Beine (eunuchoider Habitus)

XX-Männer: Das Gen der *sex determining region* des Y-Chromosoms (OMIM ID48000) kann in seltenen Fällen auf das X -Chromosom übertragen werden. Daraus resultieren XX- Männer, Azoospermie, Hodenatrophie, Androgenmangel, Osteoporose

XY – Frauen SWYER Syndrom: Das Fehlen der Sex-determining region of the Y-chromosome (SDRY) kann zu XY-Frauen führen (s.u)

XO-Karyotyp Ulrich-Turner Syndrom: Häufigkeit: 1:5000 (das verbliebene X-Chromosom stammt meist von der Mutter), Mosaikbefunde kommen vor (DD Noonan-Syndrom s.u., Kleinwuchs, Pterygium colli, Infertilität.

Triple XXX-Frauen sind klinisch weitgehend unauffällig, leichter Hochwuchs.

Fragiles X-Syndrom (MARTIN-BELL-Syndrom): Mutation des X- chromosomalen FMR1 (fragile X.mental retardation 1)-Gens (Bruchstelle im X-Chromosom, häufig, (6% aller Fälle mit angeborener kognitiver Behinderung bei männlichen Individuen. Inzidenz: 1:4000 klinische Befunde: geistige Behinderung, kraniofaziale Dysmorphien, Bindegewebsschwäche (überstreckbare Gelenke, Mitralklappenprolaps). Bei Frauen geringere klinische Symptome, bei männlichen Patienten zusätzlich große Hoden. Molekulargentisch liegt eine Trinukleotid-expansion im X-Chromosom vor (CCG Repeats unterbrochen von AGG Repeats). Je mehr Repeats desto schwerer das Krankheitsbild.

Y-Chromosom: XYY, XXYY keine relevante klinische Veränderung im Zusammenhang mit dem überzähligen Y-Chromosom(en).

Glutathion-S-Transferase-Theta Genotyp:

Gen: OMIM ID 600436

Die Glutathion-S-Transferase theta findet sich in verschiedenen Organen und in Erythrozyten, nicht jedoch in Lymphozyten, sie gehört zu den fremdstoffmetabolisierenden Enzymen. Die GSTT wird benötigt zur *Glutathionisierung*, einem wichtigen Prinzip bei der Entgiftung zahlreicher exogener Gifte (Arzneimittel, Zytostatika, Antibiotika, Pesti- und Insektizide, organ. Lösungsmittel, Karzinogene, Abbauprodukte des Zigarettenrauchs, Abbauprodukte industrieller Herstellungsprozesse, Nitrosoharnstoff,

Quecksilber, Cadmium und Schwermetalle), indem Glutathion mit diesen wasserlöslichen Verbindungen eingeht.

Die GSTT ist antioxidativ wirksam und bei gestörtem Redoxpotential vermindert (oxidativer Stress). Sie spaltet H2O2 und führt somit zur Entgiftung des sehr reaktionsfähigen Superoxidradikals. Die antioxidative Wirksamkeit ist vergleichbar mit der von Vitamin C und Glutathion. Sie benötigt Selen. Die GSTT kann dem durch Lipidoxidation induzierten oxidativen Stress entgegenwirken.

<u>Anmerkung</u>: Quecksilberbelastung blockiert freie Valenzen der GSTT und verstärkt somit Vergiftungserscheinungen konkurrierender Gifte.

Zum Nachweis eines Glutathion -Mangels genügt nicht die alleinige Bestimmung von Glutathion und der Glutathion- Transferase-Aktivität, auch die Bestimmung des Glutathion-S-Transferase Genotyps gehört dazu; denn die Aktivität der Glutathion-S-Transferase und damit ihre Entgiftungsfähigkeit wird von ihrem Genotyp bestimmt. z.B. besitzen Personen mit *langsam konjugierender Variante* **GST-T1** (ausgesprochen gr. Th = theta), - im Gegensatz zur *schnell konjugierenden Variante* **GST-M1** (ausgesprochen gr. M= mü), - ein erhöhtes Mutationsrisiko nach Exposition mit carcinogenen Substanzen (z.B. Aflatoxine, Tabakrauch, Benzpyren, Ethylenoxid, Trichlorethen, Epoxide).

GST-M1 und GST-T1 werden im *MutaGel GST-M1/T1-Test* nachgewiesen.

GST-T1 kommt vor bei ca. 20 %, GST-M1 bei ca. 50% der weißen Rasse.

Auch die *langsam -konjugierenden Varianten* **GST-A** (ausgesprochen gr. A = alpha) und **GST-P1** (ausgesprochen gr. P = pi) führen zu verminderter Detoxifikation (Glutathionisierung) von organischen Lösungsmitteln, aliphatischen und aromatischen Kohlenwasserstoffen. Eine Überexpression von GST-A und GST-P1 in Tumorzellen soll für Zytostatikaresistenz verantwortlich sein. GST-P1 wird im MutaGel GST-P1 - Test nachgewiesen.

Glutaracidurie Typ I

OMIM ID: 231670 <u>Häufigkeit:</u> 1: 80.000

Die GA Typ 1 ist eine schwere dyston/dyskinetische Bewegungsstörung infolge einer Glutarsäure-bedingten fronto-temporalen Striatum Degeneration des Gehirns. Frühsymptom ist eine Makrozephalie.

Biochemische Ursache ist ein Defekt der Glutaryl-CoA-Dehydrogenase, welcher zur Akkumulation organischer Säuren führt. Dabei entsteht ein Carnitinmangel. Im Urin werden vermehrt Glutarsäure und ihre Metaboliten ausgeschieden (hierauf basiert der Neugeborenen-Screening-Test.). Die molekulargenetische Diagnostik dient der Absicherung zweifelhafter Befunde.

<u>Therapie:</u> frühzeitige Infusionen mit L-Carnitin und Glukose, fettarme Diät, Vermeiden kataboler Zustände.

Gluten-abhängige Sprue /Dermatitis herpetiformis Dispositionsgene OMIM ID 212750

OMINITO 212730

Genort. HLA-DQB1/HLADRB1

Genprodukte sind: HLA-DQ2- und HLA-B8, HLADR3 und HLADR7

Granulomatose, chronische, septische, X-chromosomale

OMIM ID 300481

Gen: X-Chromosom, (Cytochrom beta Subunit 558)

Diese Krankheit wird X-chromosomal rezessiv vererbt.

Das Phagozytosevermögen der Leukozyten von Bakterien und Pilzen ist zwar nicht gestört, wohl aber die Fähigkeit, diese zu verdauen. Klinisch kann es zu persistierndem Fieber, zu Pneumonien, Hautinfektionen, Abszessen, Osteomyelitis, Sepsis u.ä. kommen.

Hämochromatose

Indikationen für eine genetische Untersuchung bei Hämochromatose sind: positive Familienanamnese, Transferrinsättigung >45%, Hyperferritinämie (> 500 µg/l), verstärkte Bräunung der Haut, Bronzediabetes, Leberzirrhose, Kardiomyopathie, Hypogonadismus, Gelenksschmerzen. Als Diagnostikum kann die Gendiagnostik in den meisten Fällen die wegen der Eingriffsrisiken riskanten Leberbiopsie ersetzen.

Klinisch bestehen bei Hämochromatose Bronzefärbung der Haut, Hepatomegalie (Leberfibrose bzw. Zirrhose mit Neigung zur Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms), Pankreatopathie mit Diabetes mellitus, Kardiomyopathie, Erschöpfung, Libidoverlust, Infertilität.

Die Hämochromatose ist gekennzeichnet durch vermehrte Eisen und Ferritinspiegel und eine erhöhte Transferrinsättigung (Serumeisen / Serumtransferrin) bei Männern: >50%, bei Frauen: >45%). Bei einer erhöhten **Transferrinsättigung** beträgt die Sensitivität 0.98 für den Nachweis einer hereditären Hämochromatose.

Bei erhöhten Eisenparametern und C282Y-Homozygotie (s.u.) ist die Diagnose gesichert evtl. heterozygot kombiniert mit-H63D Mutation (=Compound Heterozygotie).

Es gibt insgesamt 5 Typen der Hämochromatose:

Die Hämochromatose der Typen 1, 2 und 3 werden rezessiv vererbt, der seltene Typ 4 dominant. Die Häufigkeit heterozygoter Anlageträger liegt 4 bis 10 %. Die Häufigkeit heterozygoter Anlageträger liegt 4 bis 10 %. Die Gene kodieren für Proteine, welche die Eisenaufnahme fördern. Es erkranken nur Personen mit einer homozygoten Mutation oder einer compound Heterozygotie. Allerdings manifestiert sich die Krankheit bei solchen Patienten auch nicht immer: daher ist die Dunkelziffer nicht erkrankter Genträger sehr hoch. Mit einer negativen Genetik kann deshalb eine Hämochromatose nicht ausgeschlossen werden.

Typ 1, die in Nordeuropa vorkommende häufigste, oft mit Porphyria cutanea tarda assoziierte Variante **HFE-C282Y** (OMIM ID OMIM 613609.0001) Genort Chromosom 6 In Mitteleuropa gehören HFE-Mutationen zu den häufigsten genetischen Mutationen. Es ergibt sich ein nicht unbedeutendes Risiko von 25%. Die Allelfrequenz in der deutschen Bevölkerung beträgt für das Hämochromatosegen C252Y 3,9 %, für das Hämochromatosegen H63D 14,8%. Der Genlocus für beide Mutationen des "Hereditären-Hämochromatose-Protein Gens" ist 6p21. Bei C282Y Homozygotie wird die Hämochromatose Typ 1 manifest. Sie kommt am häufigsten vor (ca 90% aller Hämochromatosefälle).

Patienten mit heterozygot vorliegenden Mutationen C282Y, H63D oder (deutlich seltener) S65C (Position 193 A->T, Ser65) sind in der Regel erscheinungsfrei. Die homozygote H63D- Mutation (Häufigkeit: 5 %) führt zu keiner Hämochromatose. Patienten mit Compound-Heterozygotie C282Y/H63D zeigen einen pseudodominanten klinischen Verlauf.

Bei 5 - 10 % der Patienten mit Hämochromatose finden sich keine dieser Mutationen. Wenn diese üblichen Mutationen (C282Y und H63D) bereits ausgeschlossen sind, sollte nach den selteneren Mutationen gesucht werden. **Typ2a (juvenile Form Typ 2A)** mit dem **Hämojuvelingen** (OMIM ID 608374) auf dem Chromosom 1. Hämojuvelin hemmt die intestinale Eisenaufnahme und supprimiert die Hepcidin Expression, ein Mangel oder eine Mangelmutation begünstigen Hämochromatose.

Typ2b (juvenile Form Typ 2B): Mangelmutation auf dem **Hepcidin Gen** (OMIM ID 613313) auf dem Chromosom 19.

Bei den Typen 1, 2A und 2B ist der **Hepcidin-Spiegel erniedrigt**. Hepcidin hemmt durch Bindung an Ferroportin in Darmmucosazellen die Aufnahme von Eisen in den Blutkreislauf und führt zu niedrigem Serumeisen. Niedrige Hepcidinspiegel führen zu gesteigerter intestinaler Eisenaufnahme. Die Freisetzung von Hepcidin wird durch Interleukin 6 stimuliert. Hepcidin ist selbst auch antimikrobiell wirksam.

Bei den Typen 2A und 2B gibt es verschiedene Deletionen und Duplikationen, **Typ 3** (OMIM ID 604250) sehr selten. Auf dem Chromosom 7 befindet sich das Gen für den **Transferrinrezeptor 2** (**TRF2**).

Typ 4 (OMIM ID 606069) mit dem auf dem Chromosom 2 wird *dominant* vererbten **Ferroportin 1-Gen (SL40A1**). Der Typ 4 hat ein nur geringeres Potential für Organschäden. Diese Form der Hämochromatose geht mit Anämie einher, sie kommt selten vor. bei ihr sind Aderlässe kontraindiziert.

Bei Vorliegen der Typen 1, 2A und 2B ist der **Hepcidin**-Spiegel erniedrigt. Hepcidin hemmt durch Bindung an Ferroportin in Darm-Mucosazellen die Aufnahme von Eisen in den Blutkreislauf.

Der klassische Typ 1 und auch der Typ 4 manifestieren sich erst in der vierten bis fünften Lebensdekade. Der Typ 1 hat ein geringeres Risiko für Organschäden als die Typen 2A und 2B. Bei den letztgenannten Typen treten sie schon im zweiten bis dritten Lebensjahrzehnt auf (juvenile Hämochromatose). Der Typ 4 hat gleichfalls ein geringeres Potential für Organschäden und wird erst im späteren Verlauf manifest durch Bestimmung von Ferritin und der Transferrinsättigung.

Hämoglobinopathien

Die Diagnose kann in den meisten Fällen durch die Hämoglobin-Elektrophorese gestellt werden. Die Bestätigung erfolgt molekulargenetisch durch den Nachweis von Mutationen, Deletionen und Duplikationen der betreffenden Gene.

1. alpha-Thalassämie-Gen

OMIM ID 141800, 141850

Die alpha-Thalassämie betrifft v.a. Südostasiaten. Der alpha-Thalassämie--Genkomplex normaler menschlichen Zelle besteht aus *4 alpha-Globin-Genen* (je ein HBA1 OMIM ID 141800 und ein HBA2- OMIM ID 141850 Gen auf jedem der Chromosomen 16). Der Schweregrad des Krankheitsbildes ist abhängig von der Anzahl der autosomal-rezessiv vererbten deletierten alpha Globin-Gene. Bei der *alpha-Thalassaemia minima* fehlt nur eine Genkopie, bei der *alpha-Thalassaemia minor* fehlen zwei Genkopien (bei beiden fehlt die klinische Symptomatik (mit allenfalls leichter mikrozytärer Anämie), drei Genkopien fehlen bei der *HbH-Krankheit* (mit intraerythrozytären Einschlusskörperchen und starker hämolytischer Anämie, beim Fehlen von allen *4 Genkopien* kommt es zur mit Hydrops fetalis einhergehenden nicht mit dem Leben vereinbaren (wg. starken O2-Mangels) *Hb-Barts-Krankheit*.

2. beta-Thalassämie: Gen HBB Locus auf jedem Chromosom 11 OMIM ID 141900 Erbgang: autosomal rezessiv. Sie betrifft v.a. Süd- und Südosteuropäer. Die homozygote Form wird als beta-Thalassaemia major bezeichnet, die heterozygote als beta-Thalassaemia minor.

Bei der *beta-Thalassaemia major* entwickelt sich eine schwere **mikrozytäre Anämie** mit progredienter **Hepatosplenomegalie**, extra- und intramedullärer Blutbildung, leontiniformer facies thalssaemica, Bürstenschädel und pathologischen Frakturen. Die Lebenserwartung ist eingeschränkt (ca.40 Jahre). Da zur Therapie meist Bluttransfusionen eingesetzt werden, entwickeln sich Zeichen einer **Eisenüberladung** mit Hepatosplenomegalie, die sich durch Gabe von Chelatbildenern behandeln lässt (als Alternative kann eine Knochenmarktransplantation nach vorheriger Eradikation vorhandener eigener Hämopoesezellen erwogen werden.

Bei der **beta-Thalassaemia minor** ist die klinische Symptomatik milde (leichte hypochrome mikrozytäre Anämie mit Einschlusskörperchen als Zeichen eines *dominant-negativen Effekts*), dabei findet sich immer ein vermehrtes HbA2 (!) und eine leichte Splenomegalie.

3- delta-Thalassämie Gen:

OMIM ID 141749

Bei delta-Thalassämien werden delta-Ketten vermindert synthetisiert, wodurch bei Heterozygoten auch *HbA2* vermindert ist und bei Homozygoten vollständig fehlt. Ihnen kommt keine klinische Bedeutung zu.

4. Sichelzellenanämie HbS-Gen

OMIM ID 603903

Mutationen werden autosomal-rezessiv vererbt. Die Mutationen bestehen aus einem Basenaustausch des Gens, welches die beta-Kette des Hämoglobins kodiert.

Fanconi-Anämie (Guppe A)

OMIM ID 607139

Genort: Chromosom 16

Es werden die Fanconi-Anämie *Gruppen A,B,C, D1,D2, E,G,I,J,M,N,O,P oder Q* unterschieden. Diese finden sich auf unterschiedlichen Chromosomen (2,3, 6, 9, 11,12,13,14,15,16,17 und X). Der Erbgang der **Fanconi-Anämie (Guppe A)** ist autosomal-rezessiv.

Die Fanconi Anämie ist mit gesteigerter *Chromsomeninstabilität* verbunden. Diese führt in frühen Jahren (mit ca. 15 Jahren) zu Knochenmarksversagen und gesteigertem *Malignomrisiko* (myelodysplastisches Syndrom, akute myelosche Leukämie). Phänotypisch fallen erhebliche *Minderwuchs* und oft eine *Daumen-Hypo- oder -Aplasie* auf.

Die Behandlung erfolgt durch Knochenmarktransplantation, die mögliche Behandlung mit anabolen Steroiden ist wegen der Gefahr eines hepatozellulären Karzinoms eingeschränkt.

Haptoglobin Gen

OMIM ID 614081

Genort: Chromosom 1

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 16. Die erbliche A-Haptoglobinämie wird autosomal rezessiv vererbt, sie geht mit extrem niedrigen Haptoglobin Werten einher.

Hemiplegie, alternierende des Kindesalters Typ 1 (AHC1)

OMIM ID 104290

Die AHC1 wird durch eine Mutation im ATP1A2 Gen auf dem Chromosom 1 verursacht. Klinisch geht sie einher mit alternierenden Hemiplegien, Nystagmus, zunehmenden kognitiven Defekte. Klinisch ähnlich sind die familiäre hemiplegische Migräne und die Glutarazidurie.

HLA Gene

HLA-Gene spielen bei der Organtransplantation und der Krankheitsdisposition eine Rolle. In der Regel wird statt des Gennachweises die seit langem übliche immunologische Phänotypisierung durchgeführt. Da der Nachweis einzelner HLA-Phänotypen schwierig ist, wird in solchen Fällen (z.B. bei DR-Genen) die Gentyposierung bevorzugt.

HLA Dispositionsgene	HLA	relatives Risiko (ca.)
Adrenogenitales Syndrom. Late-onset late-onset-Form	HLA B14	50 x
Adrenogenitales Syndrom mit Salzverlust	HLA B47	50 x

Alopecia areata	HLA DR11 u.DQ13	40 x
Arthritis, postinfektiöse	HLA B27	40 x
Colitis ulcerosa	HLA DR2, B5,BW52	20 x
Dermatitis herpetiformis /Cöliakie	HLA DR3	4 x
Erythema nodosum, Sarkoidose negativ	HLA B8	4 x
Felty-Syndrom	HLA DR4	75 x
hereditäre IgA-Defizienz	HLA DR3	20 x
M.Behcet	HLA DR7	7 x
M.Bechterew	HLA B27	70 x
M.Crohn	HLA DR1/DR4/DR7	
M.Reiter	HLA B27	40 x
Narkolepsie	HLA DRB1 u.DQB1	130 x
Psoriasis arthropathica	HLA B27	15 x
Psoriasis vulgaris	HLA Cw6	30 x
systemischer LE	HLA DR 3	6 x

von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL)

OMIM ID 193300

Das von-Hippel-Lindau-Syndrom besteht aus cerebralen, retinalen oder cerebellaren Hämangioblastomen oder- Pankreas- Nieren- oder epididymalen -Zysten bei Nierenkarzinom oder/und Phäochromozytom. Ursache sind Mutationen und/oder Deletionen im autosomal-dominant vererbten VHL-Gen, einem Tumorsuppressorgen.

Hirschsprung- Krankheit

OMIM ID 164761

Genort: Chromosom10

Die Hirschsprung-Krankheit ist durch eine starke Verminderung von intestinalen Ganglien gekennzeichnet. Dadurch kommt es zu einem hypotonen Megakolon. Die Anlage zur Entwicklung der Krankheit ist genetisch bedingt. Entsprechende Gene befinden sich auf unterschiedlichen Chromosomen. Es gibt verschiedene Typen der Erkrankung. Das Gen des Typs 1 ist ein mutiertes RET-Gen.

Histamin-N-Methyltransferase (HNMT).

OMIM ID 605238

Eine funktionsmindernde genetische Variante der HNMT wurde mit Neurodermitis in Verbindung gebracht (HNMT-Variante C314T), die Variante T105I mit Asthma.

Holt- Oram Syndrom

OMIM ID 610620

Gen: Mutation des T-Box 5 Gens

Genort Chromosom 12 Erbgang: dominat

Klinik: Deformationen der Handwurzelknöchelchen, und Hypoplasien der Claviculae oder der Radiusknochen + Herzfehler mit Herzrhythmusstörung. Die Klinik entspricht einer Phänokopie der Thalidomid-bedingten Fehlbildungen.

Hutchinson-Gilford(Progerie) Syndrom

OMIM ID: 176670 Genort: Chromosom 1 Erbgang: dominant

Dem HGS liegt eine Deletion im Lamin A/C Gen zugrunde, welche zu Progerie,

Kleinwuchs, zu Skelettdeformitäten, Gelenkkontrakturen, Fehlen des

Unterhautbindegewebes, Atrichie und Nagelhypoplasie, massiver Osteoporose und Arteriosklerose führt. Die Lebenserwartung beträgt ca. 15 Jahre.

Hypercalciamie, familiare hypercalciurische (CASR)

OMIM ID 601166

Der **Ca**lzium-**s**ensitive **R**ezeptor (**CASR**) wird in den PTH-sezernierenden Zellen der Parathyreoidea und auch in den aufsteigenden Henleschen Schleifen der Nierentubuli* exprimiert. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 13. Der Calcium-sensitive Rezeptor spielt bei der Regulation des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels eine wichtige Rolle.

Mutationen im autosomal-dominant vererbten CASR-Gen beeinflussen die Calcium-Magnesium- und Phosphatspiegel.

Die Mutationen zeigen einen Gen-Dosis-Effekt: Ist nur ein Allel betroffen, entwickelt sich die sog. *familiäre autosomal dominante hypocalciurische Hypercalcämie*, beim schwerer verlaufenden *neonatalen Hyerparathyreoidismus* sind beide Allele betroffen. Die erhöhte Calciumausscheidung begünstigt das Entstehen von Nierensteinen.

*Eine Entfernung der Nebenschilddrüsen führt daher bei CASR nicht zu einer Normalisierung des Calciumspiegels im Serum.

Hyper-IgD Syndrom

OMIM ID 260920

Das Hyper-IgD Syndrom geht einher mit gleichzeitiger IgA-Vermehrung, Mevalonazidurie (OMIM ID 251170) und periodischen Fieberschüben mit oft masernähnlichem Exanthem. Die Krankheit tritt erstmals bei Kleinkindern auf und manifestiert sich mit abdominalen Beschwerden (Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall) begleitet von Anämie, Gedeihstörungen, Arthralgien, Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie.

DD: CINCA- (chronisches infantiles neuro-cutaneo-artikuläres) Syndrom

Hyper- IgE Syndrom, autosomal-dominant (JOB-Syndrom)

OMIM ID 147060 (STAT3 Gen)

Genort: Chromosom 17

<u>Klinik</u>: starke familiäre IgE-Vermehrung (>2000IU/ml), Eosinophilie, rez. Staphylodermien, Skelettveränderungen (erhöhte Knochenbrüchigkeit, Persistenz der Milchzähne, Skoliose, Spontanfrakturen und Überstreckbarkeit der Gelenke), auffällige Fazies (vergröberte Gesichtszüge). Der Gennachweis sichert die Diagnose.

Hyper IgE Syndrom, autosomal-rezessiv

OMIM ID 611432 (DOCK8-Gen)

Genort: Chromosom 9

<u>Klinik</u>: IgE-Vermehrung, Eosinophilie, rez. Staphylodermien, keine Skelett- und

Zahnanomalien.

Hyperinsulinismus, autosomal-rezessiver

OMIM ID 600509 und 600367

Gene: ABCC8 auf Chromosom 11 und KCNJ11 auf Chromosom 11 Es besteht eine schwere persistierende frühkindliche Hypoglykämie.

Hyperinsulinismus, autosomal-dominanter

OMIM ID 138130 und 138079

Gene: GLUD1 auf Chromosom 10 und GCK auf Chromosom 7 Es besteht eine persistierende frühkindliche Hypoglykämie.

Hyperkeratosen

Cowden Syndrom s.o.

Ichthyosen s.u.

Keratitis-Ichthyosis-Taubheit (KID)-Syndrom s.u.

Papillon-Lefevre syndrome

OMIM 602365

Gen Cathepsin C Gen

Genort Chromosom 11,

Erbgang rezessiv

Klinik: palmoplantare Hyperkeratosen, Periodontitis, verspätete Zahnung (Zahndurchbruch).

Psoriasis

Für die Psoriasis steht die genetische Komponente zweifelfrei fest. Dies haben Zwillingsuntersuchungen und das Auftreten von Psoriasis bei etwa 20% von unmittelbaren Nachkommen ergeben. Bei Europäern besteht eine Assoziation mit bestimmten HLA-Genen (z.B. HLAB13, HLAB17, HLACw6).

Sehr viele Psoriasis-disponierende Gene sind auf unterschiedlichen Chromosomen beschrieben, u.a. PSORS 1 bis PSORS13 u.a. Die Zytokin-Produktion beeinflussende Genpolymorphismen haben ebenfalls einen Einfluss auf die Entwicklung und den Verlauf verschiedener Psoriasisformen. Auslöser sind verschiedene exogene Faktoren (Stress, Streptokokkeninfekte, mechanische Belastungen der Haut u.a.

Hypophysenadenome, familiäre isolierte

OMIM ID 605555

Gen: "aryl hydrocarbon receptor interacting protein"(AIP)

Genort: Chromosom 11

Mutationen im Gen für das "aryl hydrocarbon receptor interacting protein" (AIP) sind eine häufige Ursache für im frühen Lebensalter manifeste, erbliche Hypophysenadenome, die mit Akromegalie oder Prolactinomen vergesellschaftet sind.

Im Unterschied zur "multiplen endokrinen Neoplasie Typ1 (MEN 1) sind Mutationen im AIP Gen nur auf eine Tumorart (Hypophysenadenome) beschränkt.

Hypothyreose, congenitale Gene:

Meist ungeklärt!

Bekannte Formen:

DOWN-Syndrom s.u.

TPO Gen OMIM ID 274500

Defekt geht mit gestörtem Jodeinbau einher. Die Mutation wird autosomal rezessiv vererbt.

Mutation im FOXE1-Gen (OMIM ID 241850) (Syndrom mit

Lippen/Kiefer/Gaumenspalte und krausen Haaren); es wird autosomal rezessiv vererbt. DD; Pätau-Syndrom (s.o.)

Pendred-Syndrom bei zusätzlicher Schwerhörigkeit. (s.u.).

Ichthyosen /Hyperkeratosen

http://www.uniklinik-freiburg.de/humangenetik

Ichthyose, X-chromosomal-rezessive

Gen: CYP4F22 OMIM 611495 Erbgang: rezessiv

Die XRI kann in einfacher Weise bestätigt werden: In der Lipoproteinelektrophorese wandern die beta-Lipoproteine schneller als bei Normalpersonen.

Ichthyosen/Hyperkeratosen, autosomal-dominante palmoplantare epidermolytische

Keratosis palmoplantaris epidermolytische (KRT1) Mutation im Keratin 1 Gen;

OMIM 139350 dominant Genort Chomosom12

Keratosis palmoplantaris epidermolytische (KRT10) 10 im Keratin 10 Gen; OMIM 148080 Erbgang dominant Genort Chomosom17

Keratosis palmoplantaris epidermolytische Variante UNNA-THOST Keratin 9 Gen (KRT9); OMIM 607606 Erbgang dominant Genort Chomosom17

Keratosis palmoplantaris Keratin 14 Gen (KRT14) OMIM 148066 Genort

Chomosom17 dominant

Keratosis palmoplantaris punctata Gen (AAGAB) OMIM 614888 Genort

Chromosom15 Erbgang dominant

Keratosis palmoplantaris striata (Desmoglein1 Gen) OMIM 148700 Chromosom 18 Hyperkeratose, lokalisierte palmoplantare mit Epidermolyse OMIM 144200 Chromosom 12

Ichthyosen/Hyperkeratosen, autosomal-rezessive palmoplantare nichtepidermolytische

palmoplantare Hyperkeratose (PPKN OMIM 615598 verursacht durch eine Mutation im SERPINB7 Gen (OMIM 603357 Genort Chromosom 18 Erbgang rezessiv epidermolytische Hyperkeratosen.

Ichthyosis hystrix, Curth-Macklin Typ (IHCM) KRT1 Genort Chromosom 12 OMIM 146590 rezessiv

Ichthyosis hystrix Hystrix gavior = bullöse ichthyosiforme Erythrodermie OMIM146600 Erbgang: dominant.

Ichthyosis vulgaris OMIM 146700 Mutation im Fillagringen Genort Chromosom1 rezessiv

Keratosis palmoplantaris GREITER epidermolytische Keratin 14 Gen (KRT14;

OMIM 148066 Genort Chomosom17 rezessiv

Erythrodermie, ichthyosiforme kongenitale (CIE)

Arachidonat 12-Lipoxygenase B ALOX12B (OMIM 603741)

Arachidonat 12-Lipoxygenase 3 ALOXE3 (OMIM 607206)

Autosomal rez.lchthyose CYP4F22 (OMIM 611495)

bullöse ichthyosiforme kongenitale Erythrodermie (BICE)

NIPAL4 (OMIM 609383) Chromosom 5

TGM1 transglutaminase-1, (OMIM 190195) Chromosom 14

Lamelläre Ichthyose (LI)

Harlekin-Ichthyose (ABCA12 OMIM 607800) Genort: Chromosom 2 Erbgang rezessiv

ALOX12B (OMIM 603741) Arachidonat 12-Lipoxygenase 12B

CYP4F22 CYP4F22 (OMIM 611495)

NIPAL4 (OMIM 609383) Chromosom 5

TGM1 transglutaminase-1, (OMIM 190195) Chromosom 14

Kollodiumbaby, selbstheilend

Arachidonat 12-Lipoxygenase B ALOX12B (OMIM 603741)

Arachidonat 12-Lipoxygenase 3 ALOXE3 (OMIM 607206)

TGM1 Transglutaminase-1, (OMIM 190195) Chromosom 14

Kollodiumbaby, selbstheilend, akrale Form

TGM1 transglutaminase-1, (OMIM 190195) Chromosom 14

Weitere Ichthyosen/Hyperkeratosen

Bathing-suit-Ichthyose

Ichthyose-Frühgeburt-Syndrom

Ichthyose, kongenitale Typ 4

FATP4 / SLC27A4

Lipidspeichererkrankung mit Ichthyose (NLSDI)

Chanarin-Dorfman-Syndrom (CDS)

CGI58 / ABHD5

Nisch-Syndrom

Ichthyose, neonatale-sklerosierende Cholangitis

Mit kryptogener Leberzirrhose vergesellschaftete Hyperkeratosen:

Keratin 8 Gen (**KRT8**; OMIM 148060 Genort Chomosom12 rezessiv) Keratin 18 Gen (**KRT8**; OMIM 148070 Genort Chomosom12 rezessiv)

Irinotecan-Toxizität

Gen: UGT1A1-Glucurosyltransferase 1

OMIM ID: 191740 Genort: Chromosom 2

Bemerkung: Irinotecan ist ein Prodrug, es wird in der Leber in den aktiven Metaboliten SN-38 umgewandelt. Dieser wirkt zytostatisch. Irinotecan wird zur Behandlung von **Colonkarzinomen** eingesetzt (als Monotherapie des 5-FU-resistenten, fortgeschrittenen, metastasierenden Kolonkarzinoms sowie als Kombinationstherapie (zusammen mit 5-FU/Folinsäure) bei

nicht vorbehandelten Patienten).

Nebenwirkungen der Irinotecantherapie sind v.a. cholinerger Art. Die Entgiftung erfolgt mit Hilfe der UDP-Glucuronosyltransferase. Die UGT1A1-Isoform dieses Enzyms (OMIM 191740) bestimmt die Irinotecan-Toxizität. Dasselbe Enzym spielt auch eine Rolle bei der familiären Hyperbilirubinämie: Bei Patienten mit defekter UDP-Glucuronosyltransferase entwickelt sich eine Hyperbilirubinämie (1,5-bis 3-fach des oberen Normalwertes). Bei diesen Patienten ist die Irinotecan-Clearance (ca. 40%) reduziert, es besteht die Gefahr einer schweren *Myelodepression und Leberschädigung* durch Irinotecan.

Der Abbau von Irinotecan erfolgt in der Leber mit Hilfe des CYP450 Enzyms CYP3A1 durch Umwandlung in inaktive Metaboliten. Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin u.a.) steigern den Abbau. Auch Dexamethason und Johanniskraut zeigen diesen Effekt.

Eine Methode zur quantitativen Messung von CYP3A1 oder CYP3A4 (welches bei der "Entgiftung" von etwa 80% aller Medikamente eine Rolle spielt und somit bei der Ermittlung des individuellen Mehrbedarfs einzelner Medikamente eine Rolle spielen könnte) ist bisher noch nicht etabliert. Arzneimittel, die die Aktivität von CY31A4 hemmen, (z.B. Ketoconazol, Clarithromycin u.a.) erhöhen die Bioverfügbarkeit, von Medikamenten, die über CYP31A4 metabolisiert werden.

Isovalerianazidämie

OMIM ID 243500

Die Isovalerianazidämie wird autosomal-rezessiv vererbt. Dem Nachweis dient die Untersuchung auf organische Säuren im Urin, eine molekulargenetische Bestätigung ist nicht erforderlich.

Jerwell-Lange-Nielsen Syndrom (Gene KCNQ1, KCNE1)

OMIM ID 220400

Das JLN-Syndrom wird auch als "long-QT syndrome" (s.u) kombiniert mit Innenohrschwerhörigkeit bezeichnet (s.u).

Kahrizi-Syndrom (Steroid 5 alpha Reduktase 3, SRD5A3-Gen)

OMIM ID 611715 Genort: Chromosom 4 Erbgang: rezessiv

Das KS besteht aus Gesichtsdysmorphien, Katarakt, Kolobomen, Kyphose und mentaler Retardierung. Es bestehen Störungen der Blutgerinnung und ein Glykosylierungsdefekt.

Kallmann Syndrom (Anosmie und hypogonadotroper Hypogonadismus)

OMIM ID 308700, OMIM ID 147950

X-chromosomal-vererbte Form mit Mutationen bzw. Deletionen bei **KS Typ 1** im *KAL1-Gen* (OMIM ID 308700 (ca.50%). Bei der anderen Hälfte der Patienten liegt ein **autosomal-dominantes KS Typ 2** (*FGFR1-Gen* (OMIM ID 147950) vor.

Genort: Chromosom 8

Kardiomyopathie, dilative

Gene:

Laminin A LMNA, bei kongenitaler Muskeldystrophie (OMIM 150330) Genort: Chromosom 1

Myosin binding protein C 3 MYBPC3, (OMIM 600958) Genort: Chromosom 11 Troponin T2 Gen TNNT2 (OMIM ID 601494) Genort: Chromosom 20

Kardiomyopathie, hypertrophe

Gene:

Alpha-Galactosidase (FABRY) GLA, (OMIM 301500) X-Chromosom Caveolin 3 CAV3 (OMIM 601253) Genort: Chromosom3:

Myosin binding protein C 3 MYBPC3, (OMIM 600958) Genort: Chromosom 11 Myosin heavy chain 4 MYH7 (OMIM 160760) Genort Chromosom 14, Myosin light chain kinase 2 MYLK2 (OMIM 192600) Genort: Chromosom 20 Troponin T2 Gen TNNT2 (OMIM ID 115195 Genort: Chromosom 20

Katalase Gen

Material: 10 ml EDTA-Blut oder Wangenschleimhautabstrich

OMIM ID: 115500

Genort: Chromosom 11 Erbgang rezessiv, Homozygote Defektmutation führt zu erythrozytärer Akatalasämie und prädisponiert zu

- 1. Diabetes mellitus, womöglich aufgrund einer oxidativen Schädigung der pankreatischen beta- Zellen durch freie Radikale
- 2. Hypertonie

Bemerkung: Katalasegen: Promotorpolymorphismus C 262T

Diese Variante ist Brustkrebs-protektiv, jedoch pathogen für diabetische Neuropathie. Der Nachweis erfolgt durch Untersuchung auf DNS-Varianten im *MutaGel-OxStress II-Test*.

Kearns-Sayre Syndrom

OMIM-ID 530000

Assoziation Diabetes mellitus und Optikusatrophie. Beim KS treten Bewegungsstörungen der Augen, Ptosis, Innenohrschwerhörigkeit, Demenz, Herzleitungsstörungen, Diabetes mellitus, Minderwuchs, Pubertas tarda etc.auf. Zugrunde liegt eine eine Störung der Cytochromoxidase.

Hinweis: Das Kearns-Sayre Syndrom wird mitochondrial vererbt.

Keratitis-Ichthyosis-Taubheit (KID)-Syndrom

OMIM ID 148210

Genort: Chromosom 13

Erbgang vorwiegend autosomal-dominant, aber auch autosomal rezessiv

Klinik: Haut: Erythrokeratodermie

Auge: schmerzhafte Keratitis, Photophobie

Gehör: Schwerhörigkeit

Komplement und Komplementdefekte

Komplement-Globaltest CH50: (#ch50)

Richtwert: 19 - 60 E /I

Material: 5 ml frisches Vollblut oder Serum (-20 Grad)

Hinweis: Globaler Suchtest. Bei allen Formen einer Komplementverminderung vermindert.

C1q (#c1q)

Richtwert: > 100 mg/dl

Material: 5 ml frisches Vollblut oder Serum (-20 Grad)

Hinweis: Vermindert bei Komplementverbrauch über den klassischen Weg, bei

erworbenem angioneurotischen Ödem, z.B. bei Lymphomen und bei angeborenem C1q-

Mangel (Defekt)

C1-Inaktivator-Protein (#c1ei)

Richtwert: 17 - 44 mg/dl

<u>Hinweis:</u> Vermindert bei hereditärem angioneurotischem Ödem (HANE) Typ I Für HANE typisch ist der fehlende Juckreiz. Oft (bei ca. 20%) treten auch figurierte Erytheme auf.

Behandelt werden akute Symptome des HANE mit gereinigtem C 1 Inaktivator (sehr teuer) oder neuerdings – sehr erfolgreich- mit dem Bradykinin-2 Rezeptorantagonisten *Icatabant*. Prophylaktisch können die C1 Inaktivatorspiegel mit *attenuierten Androgenen* (z.B. *Danazol*) behandelt werden. Die Behandlung eignet sich jedoch nicht zur Dauertherapie. Die Nebenwirkungen dieser Androgene sind zu beachten.

Bei Fehlen des C1-Inaktivators fällt nicht nur die Hemmung der C1-Esterase aus, wodurch es zu einer nachweisbaren Verminderung von C2 und C4 kommt, es kommt auch zum Ausfall der Hemmung des Kallikreins, welches für die Freisetzung von Bradykinin, des zur vermehrten Kapillardurchlässigkeit führenden Botenstoffes, verantwortlich ist. Der Abbau des Bradykinins erfolgt durch die Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE). Entsprechend kann eine Hypertonie-Therapie mit ACE-Hemmern die Wirkung von Bradykinin verstärken und somit zu Angioödemen führen ("ACE-Hemmer-induziertes Angioödem"). Als besonders wirksam bei der Behandlung haben sich erwiesen: die Substitution durch i.v. Gabe von gereinigtem C1-Inaktivator, die Anhebung der C1-Inaktivatorspiegels durch Danazol oder die Inhibition durch s.c. oder i.v. Gabe von Bradykinin-2-Rezeptor-antagonisierendem monoklonalen Antikörper (Ikatibant).

C1-Inaktivator-Aktivität: (#c1ka)

Richtwert: 80 - 130 %

<u>Material:</u> 2 ml frisches Citratplasma (1:10), kurze Versandzeit beachten, möglichst tiefgefrorenes Plasma einschicken.

<u>Hinweis</u>: Bei dysfunktionellem C1-Inaktivator ist bei hohem C1-Inaktivator-Proteinspiegel und vermindertem C4 (HANE Typ II und III) die Aktivität vermindert.

C1-Inaktivator-Bindung an Albumin: (#c1al)

Richtwert: nicht nachweisbar

Material: 1 ml Serum

<u>Hinweis</u>: Bei dysfunktionellem C1-Inaktivator-bedingtem HANE (Typ III)

C1Inh Gen

OMIM ID HANE Typ I (106860), HANE Typ II (106100), (Typ III (234000) C1Inh Gen (=Serpin peptidase Inhibitor 1 (SERPING1) –Gen) -Mutationen befinden sich auf Chromosom 11. Der Gendefekt wird dominant vererbt. Es sind sehr viele verschiedene krankheitsverursachende Missense Mutationen, große und kleine Deletionen und Insertionen, Translokationen, Stop-Kodons und Punktmutationen beschrieben. Jede Familie scheint ihre ganz eigene Mutation zu haben (HANE Typ III beruht auf Punktmutationen im Hagemann-Faktor Gen). Der Gendefekt wird autosomal dominant vererbt

Hinweis zu Angioödemen:

Das hereditäre Angioödem (Synonym: hereditäre angioneurotisches Ödem) (HANE) beruht meist auf einem quantitativen Mangel an funktionsfähigem **C1 Inaktivator** Typ I (HANE). Dieser führt zu vermehrter Bradykinin-Freisetzung (Bradykinin bewirkt die Ödembildung), daher werden Bradykinin-Inhibitoren, z.B. Icatibant (*Firazyr*), eingesetzt.

In seltenen Fällen(ca.10%) liegt ein dysfunktionelles C1 Inaktivatorprotein infolge eines Strukturdefekts des Proteins (TypII) oder einer Bindung an Albumin (TypIII), deren Ursache bisher nicht bekannt ist, vor.

Die Gene befinden sich auf dem Chromosom 11. Sie werden dominant vererbt. HANE Typ I (OMIM ID 106860) beruht auf einer Synthesestörung des C1 Inaktivators, welche den Mangel bedingt.

HANE Typ II (OMIM ID 106100). Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 11. Es wird dominant vererbt. Das HANE TypII beruht auf einem dysfunktionellem C1 Inaktivator (mit "normaler" immunologisch messbarer C1-Inaktivatorkonzentration). Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 11. Es wird dominant vererbt.

"HANE" Typ III. Punktmutationen im **Hagemann-Faktor**-Gen (Faktor XII Gen)(OMIM ID 234000) können Angioödeme mit normaler C1-Inaktivatorkonzentration und normaler C1-Inaktivatorfunktion auslösen. Ursache: Bradykinfreisetzung durch defekten Hagemann-Faktor.

Angioödem-Sonderformen:

- 1. Durch nicht genetisch-bedingte erworbene Bindung des C1 Inaktivators an Albumin kann sich ein Angioödem (mit hohem C1- Inaktivator-Proteinspiegel und vermindertem C4) entwickeln (früher "Typ III" genannt).
- 2. Angioödeme infolge eines vermehrten Katabolismus des C1 Inaktivators bei B-Zell-Lymphomen oder durch Autoantikörper gegen den C1 Inaktivator.
- 3. Angioödeme durch ACE-Hemmer oder Salicylate (führen zu Bradykininfreisetzung).

<u>Hinweis</u>: der C1-Inaktivator ist ein sehr wirksamer Bradykinin-Inhibitor. Ein Mangel führt zu gesteigerter Bradykininwirkung (Ödeme, figurierte Erytheme, Kontraktion der glatten Muskulatur (enterale Krämpfe).

C2: (#c2ko)
Richtwert: > 80%
Material: 1 ml Serum

<u>Hinweis</u>: Vermindert bei Komplementverbrauch über den klassischen Weg, bei erworbenem angioneurotischen Ödem, bei angeborenem C2-Defekt (oft gemeinsam mit einem genetisch begünstigtem Lupus erythematodes).

C2-Defektgen

OMIM ID 613927

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 6, der Gendefekt wird autosomal dominant vererbt. Der C2-Defekt ist mit Lupus erythematodes (diskoider und subakuter) assoziiert.

C3c: (#c3ko)

Richtwert: 50 -135 mg/dl Material: 1 ml Serum

<u>Hinweis</u>: Vermindert bei Komplementverbrauch über den klassischen Weg (z.B. bei systemischem Lupus erythematodes), bei der durch urticarielle Papeln gekennzeichneten hypokomplementämischen Vaskulitis) oder über den alternativen Weg (bei partieller Lipodystrophie und/oder membranoproliferativer Glomerulonephritis). Bei membranoproliferativer Glomerulonephritis und bei partieller Lipodystrophie ist auch der C3-Nephritis-Faktor (#c3ne) nachweisbar (C3-Spaltung nach Inkubation von Normalserum mit Patientenserum), Nachweis von gespaltetem C3 (#c3ds) bei zirkulierenden Immunkomplexen.

C4: (#c4ko)

Richtwert: 11,5 - 57,5 mg/dl

Material: 1 ml Serum

<u>Hinweis</u>: Vermindert bei Komplementverbrauch über den klassischen Weg (z.B. bei systemischem Lupus erythematodes), bei der durch urticarielle Papeln gekennzeichneten hypokomplementämischen Vaskulitis und bei HANE (alle Typen).

C4 Defektgen

OMIM ID 120810 (Typ C4A) und OMIM ID 120820 (Typ C4F)

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 6, der Gendefekt wird autosomal dominant vererbt. Der C4-Defekt ist assoziiert mit Lupus erythematodes (diskoider und subakuter) und Diabetes mellitus.

C5: (#c5ko)

Richtwert: 80-120% Material: 1 ml Serum

C6: (#c6ko)

Richtwert: 80-120% Material: 1 ml Serum

C8: (#c8ko)

Richtwert: 80-120% Material: 1 ml Serum

C9 (#c9o)

Richtwert: 80-120% Material: 1 ml Serum

Kraniosynostosen, hereditäre

Erbliche Kraniosynostosen werden sehr oft verursacht durch Mutationen der Gene des fibroblast growth factor receptor FGFR2 und FGFR3

FGFR2: OMIM ID für FGFR2 176943 Genort Chromosom 10, Erbgang dominant **FGFR3**: OMIM ID für FGFR3 136934 Genort Chromosom 4, Erbgang dominant <u>FGFR3</u> ist auch mit Hypo- und Achondroplasie (bis letalen Zwergwuchs) vergesellschaftet.

KRAS Mutation

OMIM ID 190070

Gen: KRAS2 (Kirsten rat sacoma viral oncogen homolog 2) Gen

Genort: Chromosom 12 Erbgang: dominant

KRAS ist eines der häufigsten aktivierten Onkogene (bei 17 bis 25% aller menschlichen Tumore). KRAS findet sich bei Blasen-Karzinom, bei Bronchial-Karzinom, bei Mamma-Karzinom, bei Lungen-Karzinom, bei Pankreas-Karzinom, bei akuter myeloischer Leukämie und bei Noonan III (Kleinwuchs, Gesichtsdysmorphie, Kraniosynostosen, Pterygium colli, Herzfehler, Makrozephalie, mentale Retardierung) sowie dem Noonan-ähnlichen Cardio-Facio-Cutanem Syndrom (Gesichtsdysmorphie, Herzfehler, mentale Retardierung).

Laktoseintoleranz- (Lactasemangel-) Gen

OMIM ID 223100

Ursache der Lactoseintoleranz sind verschiedene Sequenzvarianten bzw. Mutationen im Bereich des Lactosegens auf Chromosom 2. Die Lactoseintoleranz kommt sehr oft vor (bei ca. 15% der weißen Bevölkerung und sehr viel häufiger bei Schwarzafrikanern und Südostasiaten. Sie wird autosomal-rezessiv vererbt.

Langer-Syndrom, Leri-Weill Syndrom

OMIM ID 312865 und 400020)

<u>Klinik</u>: Kleinwuchs, Dyschondrosteose, Knochendeformitäten (Ulna und Radius, proximale Mittelhandknochen, fehlende Fibula).

Gen: **short stature homebox Mutation** (pseudoautosomal, da Erbgang X-chromosomal-dominant (OMIM 312865) oder Y-chromosomal OMIM 400020).

Laurence-Moon-Biedl-Bardet-Syndrom

OMIM ID 245800

mehr als 10 Gene! auf unterschiedlichen Chromosomen

Erbgang: autosomal-rezessiv

<u>Klinik</u>: Adipositas, Hypogenitalismus, mentale Retardierung, Zystennieren, Assoziation Diabetes mellitus, Optikusatrophie und Schwerhörigkeit.

LDH-Mangel (LDHA und LDHB)

OMIM ID für LDHA: 150000 Genort Chromosom 11: OMIM ID für LDHB: 150100 Genort Chromosom 12 OMIM ID für LDHC: 150150 Genort Chromosom 11 LDHA stammt hauptsächlich aus Skelettmuskulatur LDHB stammt hauptsächlich aus Herzmuskulatur

LDHC stammt hauptsächlich aus Hodengewebe (im Cytoplasma und in Mitochondrien) Die Gene werden autosomal-rezessiv vererbt. Genort: für LDHA ist das Chromosom 12. Defekte Gene, v.a. defektes LDHA, führen zu Muskelschwäche, defektes LDHB nicht. Ein seminaler LDHC-Defekt kann bei männlicher Infertilität mit Normozoospermie gefunden werden.

LDL-Rezeptorgene

OMIM ID 143890

mehr als 8 Gene auf unterschiedlichen Chromosomen!

Defektmutationen führen zu Hypercholesterinämie. Zusätzlich ist zu beachten, dass über den LDL-Rezeptor nicht nur die Aufnahme von LDL läuft, auch die Endozytose von HCV-Viren wird durch den LDL-Rezeptor vermittelt.

Lebersche hereditäre Optikusatrophie

OMIM ID 535000

Bei der Lebersche Optikusatrophie ist die *einzige nicht-systemische Mitochondriopathie*. Sie manifestiert sich nur an den Augen als erbliche progrediente Degeneration der Sehnervenfasern. Es kommt zur Herabsetzung der Sehschärfe und zum Ausfall bestimmter Sehelemente im Zentrum des Gesichtsfeldes.

Zugrunde liegt eine *Punktmutation der mitochondrialen DNS*. Die Lebersche Optikusatrophie kann nur von Frauen übertragen werden, da Spermien keine Mitochondrien besitzen. Auch der Stoffwechsel der Mitochondrien ist beeinträchtigt. Daraus resultiert eine besondere *Empfindlichkeit gegenüber Cyaniden*: Blausäurehaltige Nahrungsmittel (z.B. Kernobst, Marzipan) und Rauchen sind zu meiden.

Leigh-Syndrom (=Subakute nekrotisierende Enzephalomyelopathie) OMIM ID 256000

Mutationen werden mitochondrial, autosomal-rezessiv oder selten X-chromosomal rezessiv vererbt.

Das Leigh-Syndrom (=Subakute nekrotisierende Enzephalomyelopathie) ist eine progrediente neurologische Erkrankung, die mit spezifischen Läsionen des Hirnstamms und der Basalganglien einhergeht. Die mildere Form wird als NARP- (Neuropathie-, Ataxie- und Retinitis pigmentosa) -Syndrom bezeichnet (s.u.).

Das Leigh-Syndrom hat viele Ursachen, allen gemeinsam ist eine *Mitochondriopathie*, eine gestörte aerobe Energieproduktion. Die motorische Entwicklung ist verzögert. Oft kommt es zu pyramidalen und extrapyramidalen Symptomen, Atemstörungen, Ophthalmoplegie, Nystagmus und peripherer Neuropathie. Die ätiologische Diagnostik erfolgt durch bildgebende Verfahren durch Nachweis von Verkalkungen in Hirnstamm und Basalganglien, oft zusammen mit Leukodystrophie und Hirnatrophie. Eiweiß und Laktat sind im Liquor immer erhöht, im Blut oft. In der Muskelbiopsie findet an "ragged red fibres" wie bei MERFF-Syndrom.

Die genetische Beratung richtet sich nach der Ursache der Krankheit. Eine der genetischen Ursachen ist der **Succinatdehydrogenasemangel** (s.u.).

Leopard-Syndrom

multiple Lentigines
EKG Anomalien
okulärer Hypertelorismus
Pulmonalstenose
abnormes Genitale
retardiertes Wachstum
Taubheit (engl.deafness)
autosomal-dominant vererbt
OMIM ID 151100

teilweise klinisch überlappend: Noonan-Syndrom

Leopard Syndrom 1 (> 90%)

OMIM ID 176876

Gen: PTPN11 wie bei Noonan -Sy Typ 1, allerdings mit PTPN11 repeats

90% aller Fälle mit Leopard Syndrom, autosomal dominant vererbt

Leopard Syndrom 2 (< 5%)

OMIM ID 164760

Gen: RAF1

< 5% aller Fälle mit Leopard Syndrom:

90% autosomal dominant vererbt

Leopard Syndrom 3 (< 5%)

OMIM ID 164745

Gen: BRAF

< 5% aller Fälle mit Leopard Syndrom, multiple Lentigines, cafe au lait Flecken,

autosomal dominant vererbt

Leptin i.S.: (#lepti)

Richtwert: Männer < 6 mcg/l

Frauen < 12 mcg/l

Material: 2 ml Serum

Hinweis: Die Leptinkonzentration korreliert mit der Anzahl an Adipozyten bzw. der

Fettmasse.

Bei Adipositas sind die Leptinspiegel erhöht. Bei einer Reduktion der Größe der

Fettdepots nimmt auch die Konzentration des Leptins im Blutkreislauf ab. Ein Abnahmeder Leptinkonzentration bewirkt eine Appetitsteigerung.

Leptingen (#leptg)

OMIM ID 164610

Genort: Chromosom 7

Das Leptingen wird v.a.in Adipozyten exprimiert. Es kodiert Leptin. Es wird auch *obese Gen* genannt. Leptin hemmt das Auftreten des Hungergefühls. Eine Abnahme der Leptinkonzentration bewirkt eine Appetitsteigerung. Die Leptinkonzentration korreliert mit der Anzahl an Adipozyten.

Leptinmangelgen (#lepmg)

OMIM ID 614962

Genort: Chromosom 7 Erbgang: rezessiv

Das Leptinmangelgen (eine Missense-Mutation im Leptin-Gen) geht einher mit extrem ausgeprägter Adipositas und Hyperphagie (zumeist im frühen Kindesalter beginnend), führt zu Pubertas tarda und meist zu Insulinmangel. Typ2-Diabetes.

Wird der angeborene Leptinmangel durch tägliche subkutane Injektionen von rekombinantem Leptin behandelt, normalisiert sich der Insulinspiegel, Gewicht und Appetit werden reduziert und die Pubertät tritt zeitgerecht ein.

Leptinrezeptor-Defekt Gen (#leprg)

OMIM ID 614963

Genort: Chromosom 1 Erbgang: rezessiv

Leptin und der Leptinrezeptor spielen eine Rolle bei der Vermittlung des Sättigungsgefühls und somit bei der Genese der Adipositas. Der Rezeptor findet sich an Endothelzellen und an Rezeptoren im Gehirn (Hypothalamus). Die Defektmutation führt zu frühkindlicher extremer Appetitsteigerung und Adipositas.

Leukodystrophie, autosomal-dominante

OMIM ID 169500

Genort. Chromosom 5. Die Krankheit führt zu cerebraler Dysfunktion und neuraler Demyelinisierung.

Li Fraumeni-Syndrom TP53-Mutation

OMIM ID 191170 Genort: hromosom 17 Erbgang: dominant

Beim LF-Syndrom handelt es sich um ein Tumorprädispositions-Syndrom für Mamma- und Lungenkarzinome. Ihm liegt ein gestörter DNA-Reparaturmechanismus zugrunde. Am häufigsten ist die Mutation im Tumorsuppressorgen p53 (TP53). Die häufigsten Tumorerkrankungen, die in Familien mit einer TP53-Mutation auftreten können sind Brustkrebserkrankungen, Karzinome der Nebenniere, des Gehirns, sowie Sarkome (Tumore, die dem Bindegewebe entstammen und entweder im Knochen oder Weichteilgewebe auftreten). Auch andere Krebserkrankungen können in diesen Familien vorkommen.

Lipase (Lipoprotein-) Defektgen (#lplg)

OMIM ID 609708

<u>Hinweis:</u> Der Gendefekt führt zu familiärer Hyperchylomikronämie (Typ I Hyperlipoproteinämie). Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 8.

Loeys-Dietz Syndrom

Das Loeys-Dietz-Syndrom ähnelt dem **Marfan-Syndrom** (Gefäßwandschäden, z.B. arterielle Aneurysmen, Aortenaneurysma), Mitralklappenfehler, blau schimmernde Skleren, Striae, weiche und zarte Haut, Schädelfehlbildungen, Skoliose, Klumpfuß, Überbeweglichkeit der Gelenke, jedoch *keine Linsenluxation und keine Spinnenfinger*. Das Loeys-Dietz-Syndrom (LDS) (früher Marfan Syndrom 2) wird durch 2 Gene vererbt. Erbgang: autosomal-dominant

<u>LDS Typ 1</u>: Mutiertes Gen für den *transforming growth factor beta receptor 1* (TGFBR1) auf Chromosom 9 (OMIM ID 190181).

<u>LDS Typ 2</u>: Mutiertes Gen für den *transforming growth factor beta receptor 2* (TGFBR2) auf Chromosom 3 (OMIM ID 190182)

Magenkarzinom, diffuses und lobuläres Mammakarzinom begünstigende Gen (CDH1)

OMIM ID 192090

Gen: Cadherin 1 (CDH1) -Gen (Syndrom, z.T. mit Gaumenspalte: OMIM ID 137215)

Genort: Chromosom 16 Erbgang: dominant

Bei Patienten mit einer Mutation im CDH1-Gen besteht zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Kolon- und Prostatakrebs. Das Erkrankungsalter ist früh. Bei Nachweis einer Keimbahnmutation des CDH1-Gens wird nach Aufklärung eine prophylaktische Gastrektomie empfohlen.

Magenkarzinom, familiäres (KRAS2)

OMIM ID 190070

Gen: KRAS2 (Kirsten rat sacoma viral oncogen homolog 2) Gen

Genort. Chromosom 12 Erbgang: dominant

KRAS ist eines der häufigsten aktivierten Onkogene (bei 17 bis 25% aller menschlichen Tumore). KRAS findet sich auch bei Blasen-Karzinom, bei Bronchial-Karzinom, bei Mamma-Karzinom, bei Lungen-Karzinom, bei Pankreas-Karzinom, bei akuter myeloischer Leukämie und bei Noonan III (Kleinwuchs, Gesichtsdysmorphie, Kraniosynostosen, Pterygium colli, Herzfehler, Makrozephalie, mentale Retardierung) sowie dem Noonan-ähnlichen kardio-fazio-kutanem Syndrom (Gesichtsdysmorphie, Herzfehler, mentale Retardierung).

Makuladegeneration, altersbedingte Typ 4 (AMD)

OMIM ID 610698

Gen: HF1-Gen auf Chromosom 1

Das Gen ist auch mit dem Komplement Faktor H (beta-1H Globulin) assoziiert, welches sich an C3b bindet und so den alternativen Aktivierungsweg des Komplementsystems inhibiert. Erbgang: dominant mit unterschiedlicher Penetranz

Mamma- und Ovarialkarzinom (HBOC) hereditäres

- **im BRCA1-Gen** OMIM ID 113705 EBM 11440 bei bekannter Mutation EBM 114422
- **oder BRCA2-Gen** OMIM ID 600185 EBM 11440 bei bekannter Mutation EBM 114422
- Die Untersuchung erfolgt auf *große Deletionen, Duplikationen und Mutationen* des BRCA1-Gens oder BRCA2-Gens (bitte angeben, ob es sich um eine Erstdiagnostik handelt oder ob der Befund bereits bekannt ist (Familienanamnese, bekannte Befunde mitgeben).

Bei mindestens 5% der Brustkrebsfälle besteht eine erbliche Disposition. Unveränderte BRCA-Gene haben eine Funktion bei der Kontrolle des Zellwachstums und unterdrücken offenbar das Wachstum von Mamma- oder Ovarialkarzinomen. Sie werden daher auch als Tumorsuppressorgene bezeichnet. Sie werden zwar autosomal-rezessiv vererbt, wegen der großen Häufigkeit von Mutationen besteht allerdings eine sehr große Chance, dass es zu Mutationen in mehr als einem Gen kommt (second hit), wodurch Tumorwachstum begünstigt wird. Sie verhalten sich somit wie autosomal-dominant vererbte Gene (ein weiteres Hochrisikogen für Mammakarzinome stellt das RAD51C. Gen dar.)

Bei Trägern von Mutationen in den **BRCA** -Genen besteht eine *verminderte Fähigkeit zur DNA-Reparatur*. Bei entsprechenden Mammakarzinompatienten ist das Drüsengewebe dichter und mammographisch nur schwer beurteilbar. Mutationen der BRCA-Gene sollen mit 50% der genetisch bedingten Brustkrebsfälle sowie 80% der genetisch verursachten Ovarialkarzinome in Verbindung stehen. Die Tumore von Mammakarzinompatienten-innen sind bei Vorliegen von Mutationen von BRCA1, BRCA2 oder (neuerdings auch BCRA3) nur gering differenziert. Außerdem sind die Risikopatientinnen meist jünger als die durchschnittlichen Mammakarzinom-Patientinnen.

Genort von BRCA1 ist das Chromosom17, der von BRCA2 das Chromosom 13. Die Gene werden untersucht auf *große Deletionen, Duplikationen und Mutationen.*

Es sind etwa 450 verschiedene Mutationen im BRCA1- Gen beschrieben. Etwa 250 verschiedene Mutationen des BRCA2-Gens sind bekannt. Genort von BRCA1 ist das Chromosom17 von BRCA2 das Chromosom 13. Die Häufigkeit von BRCA1 beträgt 1:1000, die von BRCA2 1:2000.

Die mutierten **BRCA1**-Gene tragen bei *Frauen* ein Lebenszeit *Mammakarzinom*-Risiko von 85% bei einem mittleren Erkrankungsalter von 50 Jahren gegenüber 1% in der Normalbevölkerung und ein lebenslanges Erkrankungsrisiko an einem *Ovarial-Karzinom* von ca. 20%. Bei *männlichen Anlageträgern* besteht ein dreifach erhöhtes Risiko für *Postatakarzinom*, allerdings nicht für *Mammakarzinom*.

Bei **BRCA2**-Mutationen von Frauen beträgt das Risiko für ein *Mammakarzinom* etwa 60%, für ein *Ovarialkarzinom* etwa 20%. Bei männlichen Anlageträgern von BRCA2-Mutationen besteht ein erhöhtes Mamma-Karzinom-Risiko (ca. 6% gegenüber 0,1% in der Vergleichsbevölkerung). Bei BRCA1 und BRCA2-Genträger/innen kann eine prophylaktische Mammaablation bzw. Ovarektomie angezeigt sein. Eine vollständige Ablatio mammae mindert bei Genträgerinnen das Risiko um 90%.

Je niedriger das Erkrankungsalter der Patienten mit Brustkrebs und je größer die Anzahl von Erkrankten in einer Familie, desto größer ist das Brustkrebs-Risiko für nahe Verwandte. (Bei weiblichen Angehörigen dieser Familien ist die Penetranz höher als bei männlichen Angehörigen. Diese tragen ein deutlich erhöhtes Risiko auch an Prostatakrebs zu erkranken als andere Männer. Für nahe Verwandte gilt: je niedriger das Erkrankungsalter und je mehr Familienangehörige an Brustkrebs erkrankt sind, desto größer ist das Risiko, selbst an Brustkrebs zu erkranken.

Zur Prophylaxe wird bei Risikopatienten/innen neben der klinischen Untersuchung die jährliche Bestimmung des Tumormarkers C125 empfohlen.

Mamma-Ca- Hochrisikopatienten/innen haben in ihrer Familie:

- Eine Person mit < 30 Jahren mit Karzinom
- Eine Person mit beidseitigem Mamma Karzinom
- Eine Frau mit Ovarialkarzinom unter 40 Jahre
- Einen zusätzlichen Tumor aus dem Spektrum der BRCA-Tumoren
- Mamma Carzinom bei einem männlichen Verwandten
- Mamma und/oder Ovarialkarzinom bei einer erstgradig verwandten Person < 50 Jahre
- Mehr als drei erstgradig Verwandte mit BRCA-Tumor

Mamma- und Ovarialkarzinom (HBOC) hereditäres CHEK2 Gen

OMIM ID 604373

Genort: Chromosom 22

Die Untersuchung erfolgt auf Punktmutation(en) im *CHEK2- (Checkpoint Kinase2) Gen*, Die Checkpoint Kinase hemmt die Replikation im Zellzyklus. Bei CHEK2 Gen- positiven Patienten verdoppelt sich das Risiko für ein **Mamma- und Ovarialkarzinom**. Das CHEK2 Gen ist auch beteiligt bei Li-Fraumeni-Syndrom, bei Osteosarkomen und bei familiärem Postatakazinom.

Mamma- und Ovarialkarzinom Risikogen RAD51C.

OMIM ID 602774

Genort: Chromosom 17

Erbgang: rezessiv. Spät manifest. Es handelt sich auch um ein Tumorsuppressor-Gen, Mutationen sind am Entstehen von Mamma- und Ovarialkarzinomen (und an FANCONI-Anämie) beteiligt.

Mammakarzinom Hochrisikogen transformation related Protein p53 (TP53)

OMIM ID 191170

Genort: Chromosom 17

Dieses Gen ist u.a. auch beteiligt bei choroidalem Plexuspapillom, bei hepatozellulärem Karzinom, bei Li-Fraumeni-Syndrom, NNR-Karzinomen, Kolorektalem Karzinom, nasopharyngealem Karzinom, bei Osteosarkom, Pankreaskarzinom.

Marfan Syndrom Typ 1 (Fibrillin 1) Gen

OMIM ID 154700

Genort: Chromosom 15

Erbgang: dominant

<u>Hinweis:</u> Mutationen im Fibrillin1-Gen (FBN1) führen zu einem Bindegewebsdefekt. Dieser wird für die Komplikationen beim Marfan-Syndrom verantwortlich gemacht: **Aortenaneurysma** (Ruptur= häufigste Todesursache), Herzklappenfehler, Endokarditis (Endokarditisprophylaxe mit Betablockern), blau schimmernde Skleren, Netzhautablösung, **Linsenluxation (nach oben)** *, Myopie, Wirbelsäulenverkrümmung (**Skoliose**), **Überstreckbarkeit der Gelenke,** Skelettveränderungen, überlange Extremitäten und Finger ("**Spinnenfinger**"**), dysproportionierter **Hochwuchs**, **Plattfüße** durch Dislokation des medialen Malleolus, **Thoraxdeformation**, Hühner - (pectus carinatum), Trichterbrust (pectus excavatum), hoher Gaumen, **Spontanpneumothorax**, samtartige Haut, Striae, lumbosakrale Duraektasie, **mentale Retardierung**.

- * DD Homocystinurie: Linsenluxation (nach unten)
- ** *Murdoch Handgelenkzeichen:* wegen schmaler Handgelenke ragen beim Umfassen derselben die Daumenspitze und die distale Phalanx des 5.Fingers heraus,

Steinberg Daumenzeichen: beim Faustschluss ragt beim Daumenglied der gesamte Fingernagel heraus.

Marfan Syndrom Typ 2 Gene s. Loeys-Dietz-Syndrom

Melanomgene (#mmex,#mmsp,#mmtr #mmpc,#mmsq,#mmsc)

ca.10% der Fälle mit malignem Melanom sind genassoziiert.

Vor dem Hintergrund, dass die Inzidenz während des Lebens an einem Melanom zu erkranken bei etwa 2% liegt, muss eine gezielte genetische Untersuchung gut überlegt werden und sollte nur bei entsprechender Anamnese (starke Lichtexposition, gehäuftes Vorkommen bei Familienangehörigen etc.) erfolgen.

Melanom-Astrozytom Syndrom: Melanomgen CDKN2A (\underline{C} yclin- \underline{D} ependant \underline{K} inase inhibitor $\underline{2A}$):

OMIM ID 155755

Genort: Chromosom 9 Erbgang: dominant

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Hinweis: Das CDKN2A-Dispositionsgen kommt nur sehr selten vor (ca. 1,5%)

Vor dem Hintergrund, dass die Inzidenz, während des Lebens an einem Melanom zu erkranken, bei etwa 2% liegt, muss eine gezielte genetische Untersuchung gut überlegt werden und sollte nur bei entsprechender Anamnese (starke Lichtexposition, gehäuftes Vorkommen bei Familienangehörigen etc.) erfolgen.

Melanom-Pankreas-Ca /multiple atypische Nävi-Syndrom (Melanomgen CDKN2A cyclin-dependant kinase inhibitor 2A)

OMIM ID 606719 Genort: Chromosom 9

Erbgang: dominant

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Bemerkung: Das Gen kodiert für das Pankreas-Ca /multiple atypische Nävi/ /Melanom-

Syndrom.

<u>Hinweis</u>: Das CDKN2A-Dispositionsgen kommt nur sehr selten vor (ca. 1,5%). Eine denkbare prophylaktische Pankreasresektion ist mit erheblicher Morbidität und Mortalität belastet (!).

Melanomgen multiple atypischen Naevi-Syndrom (Melanomgen CDK4 cyclindependant kinase)

OMIM ID: 122829 Genort: Chromosom 12 Erbgang: dominant

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Hinweis: CDK4 führt zu multiplen atypischen Naevi, die entarten können.

Melanomgen ERBB4 (Rezeptortyrosinkinase)-Mutation

OMIM ID: 600543

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Genort: Chromosom 2

<u>Bemerkung:</u> ERBB4-(Rezeptortyrosinkinase) -Mutationen machen etwa 20% aller Fälle von genetisch bedingtem Melanom aus. Die Behandlung ist möglich mit dem ERBB4-Inhibitor *Lapatinib.* - Das ERBB4 Gen ist auch mit Schizophrenie und neurodegenerativen Krankheiten, z.B. amyotopher Lateralsklerose, verbunden.

Melanomgen Mitogen activated protein kinase 2 (MEK)-

Synonym: MEK2-Gen OMIM ID 601263

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Genort: Chromosom 19

<u>Bemerkung</u>: Das Gen kodiert auch das *cardifaciocutane Syndrom* (Herzfehler, Pulmonalstenose, kraniofaziale Dysmorphien, Kleinwuchs, Skoliose, Thorakale Fehlbildungen, Strabismus, Katarakt, Haarwachstumsstörung, Cutis-laxa-ähnliche Haut, Lentiginose, mentale Retardierung. - MEK-Inhibitoren (z.B. *Binmetinib*, *Cobinetinib* u.a.) sind noch nicht zur Behandlung des Melanoms zugelassen.

Melanom, NRAS- (Neuroblastoma RAS viral oncgene homlog Gen)

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

OMIM IID 164790 Genort: Chromosom 1

NRAS-Mutationen kommen v.a. bei nodulärem Melanom an chronisch-lichtexponierten Stellen vor. Mutationen dieses Gens machen ca. 20% der Melanomfälle aus. NRAS-Mutationen sind resistent gegen antimelanozytäre Tyrosinkinase-Inhibitoren. Mutationen des NRAS Gens finden sich auch bei Neuroblastomen und bei Noonan Syndrom VI.

Melanom, Tyrosinkinaserezeptor Gen (c-Kit) (cyclin dependent kinase inhibitor **2A**) (CDKN2A) Mutation:

OMIM ID 600160

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Genort: Chromosom 4

Mutationen dieses Gens kommen vor bei ca. 5% der Melanomfälle

Dauerhaft aktiviertes Tyrosinkinaserezeptor Gen (c-Kit) infolge einer *gain of function mutation* spielt eine Rolle bei verschiedenen Malignomen, z.B. <u>Keimzelltumore</u>, <u>Leukämien</u>, <u>Mastozytosen</u>, <u>Mastzelltumore</u> und <u>Melanome</u>. Defektmutationen sind mit Vitiligo vergesellschaftet. **c-Kit Inhibitoren** (z.B. *Imatinib, Nilotenib, Masatinin*) sind zwar zugelassen zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie, des Dermatofibrosarkoma protuberans und von gastrointestinalen Stromatumoren zugelassen. für das maligne Melanom allerdings noch nicht.

Melanomgen, Uveamelanom: (#mmex,#mesp,#metr #mepc,#mmsq,#mmsu)

OMIM ID: 155720 Genort: Chromosom 3

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Richtwert: nicht nachweisbar

Bemerkung: Bei den meisten Fällen (ca.40%) von Uveamelanom handelt es sich um

GNAQ-Mutationen, z.B. GNAQ und GNA11

MELAS-Syndrom

häufigstes Gen MTLL1 OMIM ID 590050)

Weitere Gene MTTQ (OMIM ID 590030), MTTH (OMIM iD 590030) u.a Die Gene für das Melas-Syndrom befinden sich in den Mitochondrien. Das Melas-Syndrom ist eine mitochondriale Myopathie, die mit **M**uskelschwäche, **E**rbrechen, **La**ktatazidose, einer Enzephalopathie und mit **S**chlaganfällen einhergeht. Weitere mitochondriale Enzephalomyopathien: Kearns-Sayre-Syndrom, Merff-Syndrom, Lebersche Opticusatrophie.

Menke's kinky hair disease Gen (ATP7A Gen)

OMIM ID 300011

Material: 10 ml EDTA-Blut

Typisch für dieses Syndrom sind helle Haut, kurze ("kinky") Haare, rosa Wangen, Knochensporne, mentale Retardierung, schlaffe Muskeln. traurige Mimik, Krampfanfälle, kurze Lebenserwartung. (Häufigkeit: 1:250.000). Ursache ist ein *defektes rezessiv vererbtes X-chromosomales Gen (mutiertes ATP7A-Gen)*, welches den Kupferstoffwechsel reguliert. Daher sind so gut wie nur Knaben betroffen. Es kommt zu einer herabgesetzten Aktivität kupferhaltiger Enzyme (z.B. Coeruloplasmin). Therapieversuche: frühzeitige Kupfersubstitution, nach der Pubertät (meist schon zu spät): Dann kann versucht werden, den Coeruloplasminspiegel mit Danazol anzuheben.

MERRF Syndrom

OMIM ID 545000

Das MERRF Syndrom wird mitochondrial vererbt, Es geht mit **m**igräneartigen Symptomen, mit **e**pileptiformen myoklonen Episoden, Krämpfen und Blindheit einher. Neurohistologisch fallen "**r**agged **r**ed **f**ibers" auf.

Methyltetrahydrofolatreduktase (MTHFR)-Mutation

OMIM ID: 607093

Die MTHFR katalysiert die Synthese von 5-Methyltetrahydrofolat, welches an der Methioninsynthese beteiligt ist. Es gibt mehrere Mangelmutationen. Sie werden autosomal-rezessiv vererbt. Sehr häufig sind die *Mangelmutationen (Mutation C677T und A1298C)*. Beide Mutationen sind sehr häufig - fast jeder zweite ist heterozygoter Merkmalsträger (!). Bei C677T-Homozygoten besteht ein etwa 50%-iger Aktivitätsverlust des Enzyms. Dies trifft auch zu für die heterozygote Kombination beider Mutationen (compound heterozygote Mutationen).

Ein Mangel an Methyltetrahydrofolatreduktase führt zu *Homozystinämie* (> 50 µmol pro Liter) und zu einem *erhöhten Abortrisiko* in der *Frühschwangerschaft* und zu einer *Erhöhung des cardiovaskulären Risikos*, v.a. bei gleichzeitiger Faktor V- bzw. Prothrombin G2021- Mutation oder Folsäure- bzw. Vitamin B12- Mangel. Außerdem beeinflussen die MTHFR-Mutationen die Wirksamkeit und erhöhen die Nebenwirkungen *zytostatischer Medikamente* (z.B. Fluorouracil, Methotrexat).

Mevalonatkinase-Gen

OMIM ID 251170

Das Mevalonatkinase Gen (auf Chromosom 12) wird autosomal-rezessiv vererbt. Die Mevalonatkinase ist bei der Cholesterinsynthese beteiligt und katalysiert die Umwandlung von Mevalonsäure zu 5-Phosphomevalonsäure.

Genmutationen der Mevalonatkinase führen zu **Mevalonatazidurie** (OMIM ID 251170) und **Hyper-IgD Syndrom** (OMIM ID 260920) und periodischen Fieberschüben mit oft masernähnlichem Exanthem. Die Krankheit tritt erstmals bei Kleinkindern auf und manifestiert sich mit abdominalen Beschwerden (Erbrechen, Bauchschmerzen, Durchfall) begleitet von Anämie, Gedeihstörungen, Arthralgien, Fieber, Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie.

Weiteres s. Fiebersyndrome, genetisch bedingte (s.o.)

Migräne, familiäre autosomal-dominant vererbte hemiplegische

Die FHM wird verursacht durch Mutationen in drei Genen, welche den neurozellulären Calcium- und den entsprechenden Natriumkanal beeinflussen: Häufigste Form:

FHM1 (CACNA1A Mutation) (OMIM ID 141500)

Klinsch besteht eine Migräne mit Aura, Seh- und Sprachstörungen und motorischer Schwäche. Die Krankheit wird autosomal-dominant vererbt. Sie ist verursacht durch Missense Mutationen auf Chromosom 19. In Nachbarschaft zu dem Gen liegen die Gene für die *episodische Ataxie Typ 2*, die spinocerebellare Ataxis Typ 6 und das Gen für die *erbliche Mikroangiopathie CADASIL* (s.u.)

Seltenere Form (ca. 10%):

FHM2 (ATP1A2)-Mutation (OMIM ID 602481)

Das Gen für die familiäre Typ 2 hemiplegische Migräne bzw. alternierende Hemiplegie (des Kindesalters) codiert die Na-K-ATP-ase. Mutationen im ATPA1A2-Gen finden sich bei fast 10% der Fälle mit FHM

Weitere seltene Form

FHM3 (SCN1A)-Mutation (OMIM ID 182389)

Selten, allerdings hoher Penetranz. Das Gen kodiert den neuronalen Natriumkanal. Es Ist auch verantwortlich für episodische Ataxie Typ2 und das Dravet-Syndrom bei Kindern (schwere rezidivierende Krampfanfälle, kognitive Defekte, Autismus).

Mikroangiopathie, erbliche CADASIL

OMIM ID 125310

Genort. Chromosom 19

Erbgang: dominant

Zugrunde liegen Mutationen im **Notch3-Gen** auf dem Chromosom19 verursachen CADASIL (= **C**erebrale **a**utosomal **d**ominante **A**rteriopathie mit **S**ubkortikalen **I**nfarkten und **L**eukenzephalopathie). CADASIL setzt im mittleren Erwachsenenalter ein. Es bestehen Cerebrale Durchblutungsstörungen, Migräne, eine subkortikale Demenz (sog. Multiinfarkt-Demenz), Pseudobulbärparalyse und ataktische Tetraparese mit Spastik.

<u>Häufigkeit:</u> 1:100.0000, somit die häufigste monogen vererbte Schlaganfallerkrankung. DD: MS, Vaskulitis, M.Fabry und Leukodystrophien.

Mikrodeletionssyndrome

Cri du chat Syndrom

OMIM ID 123450 Genort: Chromosom 5 Oft niedriges Geburtsgewicht. Starke mentale Retardierung, Mikrozephalie, Hypertelorismus, Epikanthus, Gaumenspalte, Larynxfehlbildung (daher "cri du chat") Muskelhypotonie, Herzfehler, Syndaktylien, Skoliose

Häufigkeit: 1: 50.000

Ursache: Mikrodeletion in Genen auf dem Chromosom 5

Williams Beuren Syndrom

OMIM ID 194050

Genort Chromosom 7

u.a. supravalvuläre Aorten- und Pulmonalarterienstenose, Septumdefekte (atriale und ventriculäre), Kleinwuchs, Mikrozephalie. Hypercalziämie.

Häufigkeit: 1: 30.000

<u>Ursache:</u> Neumutationen; *Contiguous gene* Mikrodeletion von 2 benachbarten Genen (LiM Kinase und Elastin)

LiM Kinase Gen (OMIM ID 601329)

Genort Chromosom 7

Elastin Gen (OMIM ID 130160)

Genort Chromosom 7

Wolf-Hirschhorn Syndrom

OMIM ID 194190

Genort: Chromosom 4, kurzer Arm

Sehr niedriges Geburtsgewicht, Kleinwuchs, starke mentale Retardierung, Mikrozephalie, Epikanthus, Hypertelorismus, Iriskolobome, breite Nase, hohe Stirn, Ohrfehlbildungen, Gesichtsdeformitäten, Lippen-Kiefer- Gaumenspalte, Herzfehler, genitale Anomalien, Kryptorchismus, Hypospadie, Nieren- und Hirnfehlbildungen, Extremitätenfehlbildungen.

Häufigkeit: 1: 50.000

Ursache: Deletion an Chromosom 4

Mikrozephalie

Cri du chat Syndrom Edward`s Syndrom Williams Beuren Syndrom Wolf-Hirschhorn Syndrom Pätau-Syndrom Trisomie 13 (Phenylketonurie) Triple X Syndrom

Mineralisierungsstörung der Zähne

Multigenetisch bedingt:

Autosomal-dominant: DLX3 Gen OMIM 600525

ENAM-Gen OMIM 606585 FAM83H-Gen OMIM 611927 LAM83 Gen OMIM 150310

Autosomal rezessiv: WDR72 Gen OMIM 613214

MMP20 Gen OMIM 601629 ENAM Gen OMIM 606585 KLK4 Gen OMIM 603767 C4ORF26 Gen OMIM 614829

X-chromosomal rez. AMELX Gen OMIM 300391

Mitochondriale Erbkrankheiten (Details s.o. und u.)

Aminoglykosid-induzierte Taubheit

Amyloidose (Amyloid-Precursor (Vorläufer) Protein (APP)

Diabetes, mitochondrialer

Kearns-Sayre Syndrom mitochondriale Enzephalomyopathien

Lebersche hereditäre Optikusatrophie mitochondriale Enzephalomyopathien

Leigh-Syndrom, auch mitochondriale Enzephalomyopathien

mitochondrial bedingte Schwerhörigkeit mit Diabetes mellitus

Melas-Syndrom mitochondriale Enzephalomyopathien

MERRF Syndrom mitochondriale Enzephalomyopathien

NARP-Syndrom

Pearson Syndrom

Es werden weitere mitochondriale Gene diskutiert

Mittelmeerfieber, familiäres

Auftrag: Mutationssuche im MEF-Pyrin-Gen V

Gen: MEFV Gen OMIM ID 249100

Genort: Chromosom 16

Das familiäre Mittelmeerfieber (MEFV) tritt v.a. auf bei Personen des östlichen Mittelmeerraumes (Armenier, Georgier, sephardische Juden, Türke, Araber). Die Heterozygotenfrequenz bei Nordafrikanern liegt bei bis zu 20%. Klinisch manifestiert es sich immer durch etwa 3 bis 4 Tage anhaltende **Fieberschübe und abdominelle Schmerzen**. Es kommt zu Polyserositis ("akutes Abdomen"!) und **Amyloidose** (mit Nierenschädigung: massive Proteinurie, **finale Niereninsuffizienz**) (cave Biopsie wg. Nachblutung). An der Haut findet sich ein **erysipelartiges Erythem**, v.a. im Bereich der Fußknöchel. Es besteht ein hohes Risiko für das Entstehen des *PAPA* (**P**yoderma gangraenosum. Sterile **A**rthritis, **p**ustulöse **A**kne) -Syndroms. Das PAPA-Syndrom wird therapiert mit Mitosehemmern, z.B. Colchicin. Labormäßig charakteristisch ist eine Vermehrung der akute-Phase-Proteine (CRP etc.).

Das verantwortliche MEFV Gen ist auf dem Chromosom 16 lokalisiert, "mediterranean fever gene". Es wird **autosomal-rezessiv** mit reduzierter Penetranz vererbt. Personen mit heterozygoten oder sogar homozygoten FMF-Mutationen können erscheinungsfrei sein. Die diagnostische Relevanz des Gennachweises ist wegen der genetischen Heterogenität und der unterschiedlichen Penetranz umstritten. Das **Genprodukt** ist **Pyrin**, welches in myelomonozytären, v.a. in neutrophilen Granulozyten, exprimiert wird. Pyrin ist an der Signalübertragung und der Regulation des programmierten Zelltodes beteiligt.

Morbus Alexander

OMIM ID 2032450

Der M.Alexander wird verursacht durch eine Mutation im Gen für das *glial fibrillary acidic protein*. Die Vererbung erfolgt autosomal-dominant.

Es handelt sich um eine Leukodystrophie, mit Auftreten von Krampfanfällen, psychomotorischer Retardierung und Makrozephalie.

Morbus Alzheimer

früh-manifestierende Alzheimer-Gene

Die Mehrzahl der *früh-manifestierenden* Erkrankungsfälle wird durch mehr als 100 verschiedene Mutationen in einem von 3 Genen verursacht: Diese Gene kodieren für das Amyloid-Vorläufer-Protein (APP), Presenilin 1 (PS1) und Presenilin 2 (PS2). Mutationen dieser Gene führen zu Speicherung von beta-Amyloid im Nervengewebe.

Amyloid-Precursor (Vorläufer) Protein (APP) Gen

OMIM ID 104300

Mutationen des **Amyloid-Precursor** (**Vorläufer**) **Proteins** (**APP**) gelten als verantwortlich für erblichen M.Alzheimer vom **early-onset-Typ** (**Typ 1**) Das Gen für das APP befindet sich auf dem Chromosom 21, es wird dominant vererbt, es kann aber auch mitochondrial vererbt werden.

<u>Hinweis</u>: Da sich das Gen für das amyloid *precursor protein* auf dem Chromosom 21 befindet ist, sind Genträger mit Trisomie 21 besonders gefährdet.

Presenilin 1 Gen

OMIM ID 104311

Genort: Chromosom 14 Erbgang: dominant

Mutationen dieses Gens führen zu Speicherung von beta-Amyloid im

Nervengewebe. Dadurch entsteht der frühmanifestierende M.Alzheimer vom Typ

3. Mutationen des PSEN1 Gens führen auch zu Akne inversa.

Presenilin 2 Gen

OMIM ID 600759 Genort: Chromosom 1 Erbgang: dominant

Dadurch entsteht der erbliche M.Alzheimer vom Typ 4.

spät-manifestierende Alzheimer-Gene

Apolipoprotein E4 Gen

OMIM ID 104310

Genort. Chromosom 19

Die N141I Mutation des APO E4 Gens ist das wichtigste spät-manifestierende Alzheimer-Gen. Es befindet sich auf dem Chromosom 19. Familienstudien belegen einen Zusammenhang zwischen dem Vorkommen des Apolipoprotein 4-Genotyps mit dem Alterstyp von M.Alzheimer (100% der über 80-jährigen mit Apo4 leiden an M.Alzheimer), während nur 50% der an M.Alzheimer erkrankten einen ApoE4-Genotyp aufweisen).(Im Unterschied zu Apo E4 scheint bei Apo E2 das Alzheimer-Risiko sogar vermindert zu sein). **Nitritoxid-Synthase-1 Gen (NOS1)**

OMIM ID 163731

Genort Chromosom 12

NOS1 -ist ein weiteres Gen für spätmanifestierenden M.Alzheimer.

Erbgang: rezessiv

Nitritoxid-Synthase-3 Gen (NOS3)

OMIM ID 163729

Genort Chromosom 7-

NOS3 ist ein Gen für spätmanifestierenden M.Alzheimer und coronare Spasmen

Erbgang: rezessiv

Prion Protein Gen

OMIM ID 176640

Prion Proteine führen auch zur Creutzfeld-Jakob Erkrankung.

weitere Alzheimer Risiko Gene: SORL-1, PICALM, CLU, CR-1, PICALM, TREM2 Außerdem werden mitochondriale Gene diskutiert.

Morbus Bechterew, Morbus Reiter und Psoriasis Arthritis begünstigendes Gen

Gen: HLAB27 Gen
OMIM ID 142830
Genort: Chromosom 6
Erbgang: dominant

Hinweis: Vorkommen von HLA B27 in der europäischen Bevölkerung ca. 8%

Morbus Crohn

Gen: nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2)

OMIM ID 605956

Genort: Chromosom 16

Mutationen dieses Gens sind mit M.Crohn assoziiert. Synonym wird das Gen auch caspase recruitment domain containing protein 15 -Gen (CARD15) genannt. Es beeinflusst die Produktion entzündungsvermittelnder Zytokine (IL8, IL1B, TNF alpha).

Morbus Darier

OMIM ID 124200 Gen: ATP2A2

Genort: Chromosom 12 Erbgang: dominant

Der M.Darier (Synonym: Keratosis follicularis) wird dominant vererbt. Genort ist das Chromosom 12. Der MD ist eine seltene (1.50.000) Dermatose. Charakteristisch sind warzige stark juckende und unangenehm riechende erodierende Plaques und Papeln. Der M.Darier wird zwar autosomal-dominant vererbt. Manifest wird er meist erst ab dem 20.Lebensjahr. Der M.Darier beruht auf Mutationen im Calcium-ATPase Gen (ATP2A2) Gen. beruht). Klinisch ähnelt der M.Darier, wenn es zu Blasenbildung kommt, dem M.Hailey-Hailey.

Morbus Fabry

OMIM ID 301500

Genort: X-Chromosom Erbgang: dominant

Der M-Fabry ist eine generalisierte Glycosphingo-Lipoidose, die die Gefäße des Herzens, der Nieren, das Gehirn und die Haut befällt. Der M.Fabry führt zu Fieberschüben, Angiokeratomen, Katarakt*, Schmerzattacken, Müdigkeit, Funktionsstörungen mehrerer Organe und im weiteren Krankheitsverlauf zu gastrointestinalen Beschwerden, Thrombosen Schlaganfall, Herzinfarkt, Nierenversagen, Taubheit usw.

Der M.Fabry wird verursacht durch eine Mutation im X-chromosomalen alpha-Galaktosidase (GLA)-Gen. Diese führt zu einem Mangel an α-Galaktosidase**, welche beim Abbau von Fetten benötigt wird. Der entsprechende X-chromosomale Gendefekt kann nachgewiesen werden Infolge des Enzymmangels lagern sich in den Zellen der Blutgefäße und der Nieren Ceramide ab. Dies kann zu Herzinfarkt, Schlaganfall (häufig bei Schlaganfällen von jungen Patienten) oder Nierenversagen führen

Im Rahmen eines Neugeborenen-Screenings bei Hochrisiko-Patienten wird die alpha-Galaktosidase-Aktivität in der Tränenflüssigkeit untersucht.

Da der Gendefekt auf dem X -Chromosom lokalisiert ist, ist der alpha-Galaktosidasewert bei allen betroffenen männlichen Patienten sehr stark vermindert, bei weiblichen Genträgerinnen ist die Verminderung nur gering ausgeprägt, hier ist die molekulargenetische Untersuchung zielführend.

- * Katarakt findet sich auch bei Homocystinämie und myotoner Dystrophie
- **Bemerkung: Eine Behandlung ist durch Gabe des Enzyms Agalasidase (Fabrazyme®) möglich.

Morbus Gaucher

OMIM ID 230800

Genort: Chromosom 1

Der Morbus Gaucher ist eine autosomal rezessive lysosomale Speicherkrankheit. Der entsprechende Gendefekt kann nachgewiesen werden. Er bedingt einen Mangel an *Glukozerebrosidase*, welche beim Abbau von Fetten benötigt wird. Infolgedessen lagern

sich Ceramide in den Zellen der Blutgefäße und der Nieren ab. Dies kann zu Herzinfarkt, Schlaganfall (häufig bei Schlaganfällen von jungen Patienten) oder Nierenversagen führen. Es kommt zu Angiokeratomen, Katarakt*, Schmerzattacken, Müdigkeit, Fieberschüben, Funktionsstörungen mehrerer Organe und im weiteren Krankheitsverlauf zu gastrointestinalen Beschwerden, Thrombosen, Schlaganfall (häufig bei Schlaganfällen von jungen Patienten), Herzinfarkt, Nierenversagen, Taubheit usw.

* Katarakt findet sich auch bei Homocystinämie und myotoner Dystrophie.

Morbus Hailey-Hailey (ATP2C1-Gen)

OMIM ID 169600 Genort Chromosom 3 Erbgang: dominant

Der M.Hailey-Hailey (Synonym: Pemphigus benignus chronicus familiaris) ist eine seltene (1.50.000) mit rasch erodierenden Blasen einhergehende autosomal-dominant vererbbare Dermatose, die auf *Mutationen im Calcium-ATPase Gen (ATP2C1* Gen) beruht). Klinisch ähnelt der MHH dem M.Darier (s.o).

Morbus Meulengracht (Gilbert-Syndrom) Gen

OMIM-ID 143500

Gen UGT 1A1Gen (TA Repeat) auf Chromosom 2 Die Vererbung erfolgt autosomal-rezessiv.

Morbus Nieman-Pick Typ A (neuropathischer Typ)

OMIM ID: 257200

Genort ist das Chromosom 11

Erbgang: rezessiv

Es handelt sich um die klassische infantile Form. Klinisch imponieren zerebelläre Ataxie und Blindheit (oft Makulafleck), Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, bräunliche Maculae an der Haut. Das Manifestationsalter ist die frühe Kindheit (meist 3.Lj.), die Lebenserwartung ist stark eingeschränkt, Vorkommen v.a. bei maghrebinischen Arabern und Ahkenazi-Juden. Zugrunde liegt ein Defekt des *Sphingomyelin-Phosphodiesterase* 1 *Gens* (SMPD1 OMIM ID: 607608), die delta R608 Mutation.

Morbus Nieman-Pick Typ B (viszeraler Typ)

OMIM ID: 607616

Genort ist das Chromosom 11

Erbgang: rezessiv

Klinisch imponieren Hepatosplenomegalie, und eine Beteiligung der Lungen. Es kommt zu keiner ZNS-Beteiligung. Manifestationsalter ist die Kindheit bis das frühe Erwachsenenalter. Vorkommen v.a. bei maghrebinischen Arabern und Ahkenazi-Juden. Zugrunde liegt ein Defekt des *Sphingomyelin-Phosphodiesterase 1 Gens* (SMPD1).

Morbus Nieman-Pick Typ C1

OMIM ID: 607623

Genort ist das Chromosom 18

Erbaana: rezessiv

Häufigkeit: > 90% der Fälle mit Morbus Niemann-Pick Typ C

Klinisch imponieren Hepatosplenomegalie, Ataxie, Dysarthrie, Epilepsie, mentale Dysfunktion, Splenomegalie, Manifestationsalter ist die frühe Kindheit. Der Tod tritt meist vor dem 4 Lebensjahr ein. Zugrunde liegt ein **Defekt des lysosomalen humanes Epididymis Protein1** (**HE1**). Das Vorkommen ist nicht an bestimmte Ethnien gebunden.

Morbus Nieman-Pick Typ C2

OMIM ID: 607625

Genort ist das Chromosom 14

Erbgang: rezessiv

Häufigkeit: ca. 4 % der Fälle mit Morbus Niemann-Pick Typ C

Klinisch imponieren Hepatosplenomegalie, Ataxie, Dysarthrie, Epilepsie, mentale Dysfunktion. Manifestationsalter ist die frühe Kindheit, der Tod tritt meist vor dem 4. Lebensjahr ein. Zugrunde liegt ein **Defekt des lysosomalen humanes Epididymis**

Protein1 (HE1). Das Vorkommen ist nicht an bestimmte Ethnien gebunden.

Morbus Osler Gene

Typ 1: OMIM -ID 187300 HHT1: ENG Gen
Typ 2: OMIM -ID 600376 HHT2: ACVRL1 Gen
M.Osler = hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie

Morbus Parkinson

OMIM-ID 168600

Mutationen im Leucin rich repeats kinase 2 **(LRRK2)** -Gen und Punktmutationen, Duplikationen und Triplikationen genomischer Regionen des autosomalen α -Synuclein Gens **(ATP1A3)** führen zu autosomal-dominant vererbtem Parkinson Syndrom. (Häufigkeit beider Mutationen jeweils ca.1 bis 2%).

Morbus Pompe

OMIM ID 232300

Der M.Pompe ist ein autosomal-rezessiv vererbter *alpha-Glukosidase-Mangel*, welcher zu einer Glykogenspeicherkrankheit führt. Betroffen sind v.a. Herz- und Atemmuskulatur.

Morbus Reiter

HLA B27

OMIM ID 142830

HLA B27 ist bei 70-80% der Patienten mit M.Reiter nachweisbar.

<u>Klinik:</u> Urethritis, Konjunktivitis, Uveitis, Mundschleimhautulzera, Balanitis, Arthritis, Erythema nodosum, Onychodystrophie

<u>DD</u> M.Becheterew, M Crohn, M.Behcet (Pathergietest positiv), Chlamydien-Urethritis, Chlamydienkonjunktivitis, Psoriasis, Arthritis.

Morbus Sandhoff

OMIM ID 268800

Der M.Sandhoff ist eine autosomal-rezessiv vererbte Gangliosidose. Zugrunde liegt ein Mangel an *Hexosaminidase B*. Dieser führt zu Gangliosideinlagerungen in Leber, Nerven-Ganglien, Niere, Herz. Es kommt zu Erblindung, psychomotorischer Retardierung, Paralyse, Gesichtsdysmorphien und Makrozephalie.

Es können verschiedene Mutationen mit unterschiedlicher enzymatischer Restaktivität vorliegen.

Diese bedingen ein unterschiedliches Manifestationsalter.

Hinweis: eine frühkindliche Enzymersatztherapie ist möglich.

Morbus Tay Sachs

OMIM ID 272800

Das Tay-Sachs Syndrom ist eine autosomal-rezessiv vererbte Gangliosid-Speicherkrankheit. Der Enzymdefekt ist bekannt. Zugrunde liegt ein Mangel an *Hexosaminidase A.*

Morbus Wilson Gen

OMIM ID 277900

Gen: ATP7B = Kupfer ATPase auf Chromosom 13

Eine Gendiagnostik ist nicht sinnvoll, es gibt sehr viele Mutationen. Der M.Wilson wird autosomal-rezessiv vererbt. Die Vielfalt der Mutationen macht eine molekulargenetische Diagnostik unpraktikabel. Die Diagnose stützt sich in erster Linie auf den Nachweis einer Coeruloplasmin-verminderung.

Mukopolysaccharidosen:

Bestimmung von Glykosaminoglykanen (Dermatansulfat, Heparansulfat, Chondroitinsulfat) Qualitativer Suchtest: Berry-Test: Dieser einfache Suchtest beruht auf der spezifischen Färbung der Mukopolysaccharide (MPS) mit Toluidin-Blau. Durch einen zu hoch konzentrierten Urin kann dieser Test falsch-positiv ausfallen, es können jedoch auch falsch-negative Resultate erhalten werden (besonders bei M. Morquio). qualitative Differenzierung der MPS i.24 h-Urin mittels Elektrophorese quantitative Analyse der MPS i.24 h-Urin: Dünnschicht-Chromatographie und quantitative chemische Bestimmung.

Differenzierung der MPS

Mukopolysaccharidose I (Hurler),

Mukopolysaccharidose II (Hunter)

Mukopolysaccharidose III (Sanfilippo) A, B, C und D

Mukopolysaccharidose IV (Morquio)

Mukopolysaccharidose VI (Maroteaux-Lamy) und

Mukopolysaccharidose VII

Hinweis: Differenzierung der Enzymdefekte in kultivierten Fibroblasten (v.a.),

Chorionzellen und/oder m Serum oder in Leukozytenpräparationen.

Mukopolysaccharidose I (Morbus Hurler Pfaundler)

OMIM -ID 604014

Genort: Chromosom 1

M.Hurler ist eine Glucosaminoglukan-Mucopolysaccharidose (*Mukopoysachharidose 1H*) aufgrund eines Mangels des Enzyms *alpha-L-Iduronidase*. Der Defekt wird autosomalrezessiv vererbt.

Klinisch fallen auf bläuliche Melanozytose der Haut, Gesichtsdysmorphien, mentale Retardierung, Hörverlust, Makroglossie, Augenkrankheiten (Hornhauttrübung, Glaukom) Endocardfibrose, KHK, Hepato-Splenomegalie, Atemwegsobstruktion, Karpaltunnel-Syndrom, Minderwuchs, Knochenveränderungen (Dysostosis multiplex, Kyphose, Makrozephalie)

<u>Hinweis:</u> eine abgeschwächte *alpha-L-Iduronidase* Variante führt zum **M.Scheie**, dabei fehlt die mentale Retardierung. Es finden sich Skelettfehlbildungen (Dysostosis), Hornhauttrübung und Herzklappenfehler.

Mukopolysaccharidose II (Morbus Hunter)

OMIM –ID 309900

Genort: X-Chromosom

M.Hunter ist eine Glucosaminoglycan-Mukopolysaccharidose (Mukopolysaccharidose 2): Zugrunde liegt ein Defekt der *Iduronatsulfatase*. Die Krankheit wird X-chromosomalrezessiv vererbt. Der M.Hunter geht einher mit Gesichtsdysmorphien, Hyperpigmentierungen (Mongolenflecke), Verlegung der Atemwege, kardialen Erkrankungen und Skelettveränderungen.

Klinisch fallen auf bläuliche Melanozytose der Haut, Gesichtsdysmorphien, mentale Retardierung, Hörverlust, Makroglossie, Augenkrankheiten (Hornhauttrübung, Glaukom) Endocardfibrose, KHK, Hepato-Splenomegalie, Atemwegsobstruktion, Karpaltunnel-Syndrom, Knochenveränderungen (Dysostosis multiplex, Kyphose, Makrozephalie.

Mukopolysaccharidosen vom Typ III (= Sanfilippo-Syndrom)

OMIM-ID 252920

Erbgang: autosomal-dominant

Genort: Chromosom 17

Das Sanfilippo-Syndrom wird durch verschiedene Enzymdefekte, die den Abbau von Glykosaminoglykanen zu *Heparansulfat* bewirken, verursacht. Dies führt zu einer Überladung mit lysosomalem Heparansulfat. Mit zunehmender Überladung vor allem von Nervenzellen werden diese in ihrer Funktionsfähigkeit immer mehr gestört und es kommt zu mentaler Retardierung und Hypakusis. In den Knochen und anderen Organen ist die Speicherung von Heparansulfat nicht so ausgeprägt, so dass diese Organe beim Sanfilippo-Syndrom im Gegensatz zu anderen Mukopolysaccharidosen nicht so stark betroffen sind.

Die Kinder sind bei Geburt noch unauffällig. Ab dem dritten bis vierten Lebensjahr ist die geistige Entwicklung verzögert und sie werden sehr unruhig und aggressiv. Ab dem 2. Lebensjahrzehnt tritt die Verhaltensstörung in den Hintergrund und wird durch eine zunehmende spastische Lähmung abgelöst. Die Patienten sind in der Regel normalwüchsig und haben wenig Skelettauffälligkeiten. Eine ursächliche Therapie gibt es nicht, so dass die Behandlung rein symptombezogen ist.

Man unterscheidet mehrere Typen des Sanfilippo- Syndroms:

Mukopolysaccharidose III A

OMIM ID 252900

Genort: Chromosom 17

Enzymdfekt: Sulfoglucosamin Sulfohydrolase (SGSH) = Heparansulfatsulfamidase

Mukopolysaccharidose III B

OMIM ID 252920

Genort: Chromosom 17N-

Enzymdfekt: N-alpha-Acetylglucosaminidase (NAGLU

Mukopolysaccharidose III C

OMIM ID 252930

Genort: Chromosom 8

Enzymdfekt: Heparan-alpha-Glucosaminid N-Acetyltransferase (HGSNAT)

Mukopolysaccharidose III D.

OMIM ID 252940

Genort: Chromosom 12

Enzymdefekt: N-Acetylglucosamin-6-SulfarSulfatase (GNS

Mukopolysaccharidose IV (Morquio-Syndrom) Subtyp A:

OMIM ID 253000

Genort: Chromosom16,

Dysostose, keine kognitiven Defekte, starke Hornhauttrübung,

Enzymdefekt N-Acetylglalactosamin-6-Sulfat Sulfatase Defekt führt zu Keratosulfatausscheidung

Subtyp B

OMIM ID 253010 Genort: Chromosom 3

Dysostose, keine kognitiven Defekte. starke Hornhauttrübung,

Enzymdefekt: beta Galactosidase

Subtyp C

OMIM ID 252300 Genort: Chromosom 5

milde Form, ohne Keratosulfatausscheidung, keine kognitiven Defekte, Zwergwuchs,

Hornhauttrübung

Mukopolysaccharidose VI (Maroteaux-Lamy-Syndrom

OMIM ID 253200 Genort Chromosom 5

Enzymdefekt: N-Acetylglalactosamin-6-Sulfat Sulfatase

Mukopolysaccharidose VII (Sly-Syndrom)

OMIM ID 253220 Genort Chromosom 7

Enzymdefekt: beta Glucuronidase

Muckle-Wells Syndrom

OMIM ID 191900

Genort: Chromosom 1

Das Muckle-Wells Syndrom (Urtikaria-Taubheits-Amyloidose Syndrom) wird autosomaldominant vererbt. Es geht mit periodisch auftretendem Fieber, Arthritis, sensorineuraler Taubheit und Kälteurticaria einher. Es entwickelt sich eine Amyloidose. Zugrunde liegen Mutationen im autosomalen Kryopyrin-Gen NLRP3 (OMIM 606416). Es kommt zu einer vermehrten Produktion von Kryopyrin und Interleukin 1ß.

Eine schwere Form ist das CINCA-chronische infantile neuro-cutaneo-artikuläre Syndrom (OMIM ID 607115) eine weitere Form das familial cold autoinflammatory syndrome 1 (FCAS1) (= "familiäre Kälteurtkaria") (OMIM 120100).

Myopathien

Muskelatrophie, spinale

Bei unklarer Hypotonie, Atem- und Trinkschwäche oder Zungenfibrillationen bei Geburt oder bei Vorkommen einer spinalen Muskelatrophie (SMA) in der Familie muss diese ausgeschlossen werden.

Die spinale Muskelatrophie gehört zu den häufigsten **meist autosomal rezessiv** vererbten spinal-bedingten Myopathien. Inzidenz 1: 10.000. Genträger ca. 1:50

Die SMA wird verursacht durch Veränderungen in **SMN–Genen** (Survival Motor Neuron-(meistens, > 95%) **SMN1 Gen** (OMIM ID 600354) und/oder (selten) im **SMN2 Gen**: (OMIM ID 601627). SMN2 kann einen Verlust an SMN1 teilweise kompensieren. Die Untersuchung erfolgt bei bekannter und bei nicht bekannter Mutation auf **Deletionen** und **Duplikationen der SMN-Gene**, ggf. wird **vollständig sequenziert**.

Man kennt 4 Formen von spinaler Muskelatrophie:

auf SMN Genen:

Typ I infantille Form ("Werdning-Hoffmann-Krankheit")

OMIM ID 253300

Krankheitsbeginn im frühen Säuglingsalter

Lebenserwartung < 1 Jahr (!)

Genort: langer Arm von Chromosom 5

Typ II intermediärer Typ,

OMIM ID 253550)

kein freies Gehen

Verlauf: –Überleben bis ins Erwachsenenalter möglich.

Genort: langer Arm von Chromosom 5

Typ III juvenile progressive Form ("Kugelberg-Welander Syndrom")

OMIM ID 253400

Verlauf: milde, nicht wesentlich herabgesetzte Lebenserwartung

Genort: langer Arm von Chromosom 5

auf AR Gen:

Typ IV adulte, spinobulbäre Form ("Kennedy's Disease") (SBMA)

OMIM ID 313200

wird als einzige Form einer spinale Muskelatrophie X-chromosomal rezessiv mit unterschiedlicher Penetranz vererbt. Beginn im Erwachsenenalter (erwachsene Männer).

Muskeldystrophie, congenitale bei Laminin A-Mutation

OMIM-ID 150330

Genort: Chromosom 1 Erbgang: dominant

Diese Krankheit ist eine im Säuglingsalter erstmanifeste Myopathie, sie geht mit starker

Muskelschwäche, mit Gelenkskontrakturen, Ateminsuffizienz und paroxysmaler

Tachykardie einher.

Muskeldystrophie, okulopharyngeale

OMIM-ID 164300

Erbgang autosomal-rezessiv

Genort: Chromosom 14

Diese Krankheit ist eine spätmanifestierende Myopathie, sie geht mit Ptosis, Dysphagie und proximaler Muskelschwäche einher. Ihr liegt eine autosomal-dominant vererbte *GCG-Repeatexpansion* auf dem Chromosom 14 zugrunde.

Muskelatrophie, spinobulbäre (Kennedy's disease)

OMIM-ID 313200

Dieser Krankheit liegt eine *CAG-Repeatexpansion* im Exon 1 des X-chromosomalen Androgen-Rezeptor-Gens zugrunde, sie wird rezessiv vererbt. Sie geht mit sich spät manifestierenden (im Erwachsenenalter) Schluckschwierigkeiten und Zungenfaszikulation einher. Auch sensible Nerven können betroffen sein. Im Unterschied zu anderen spinalen Muskelatrophien bestehen bei der *spinobulbären Muskelatrophie* auch *endokrine Störungen* (Androgenresistenz verminderter Bartwuchs, herabgesetzte Fertilität, Diabetes mellitus).

Muskeldystrophie Typ Duchenne,

OMIM ID 310200

Gen: X-chromosomales Dystrophin-Gen.

Die schwer verlaufende proximal betonte Muskeldystrophie vom Typ Duchenne wird **X-chromosomal rezessiv** vererbt. Die Häufigkeit liegt bei ca. 1:3000 der männlichen Personen. Nur bis zu 10% der Konduktorinnen können Muskelschwächen aufweisen (wegen ungleicher Inaktivierung des X-Chromosoms). Frauen sind sonst wegen des X-chromosomal-rezessiven Erbgangs nie betroffen. Die Krankheit geht einher mit einer vom Beckengürtel zur Schultermuskulatur aufsteigenden *proximalen Muskelschwäche*. Es kommt zu Muskelzellenuntergang (CK vermehrt). Es entwickeln sich eine Hyperlordose, eine Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur. Die progrediente Muskelschwäche der Glutealmuskulatur führt zu Watschelgang (Tendelenburgsches Zeichen), es kommt auch zu Zehenspitzengang. Schwere kardiale Symptome (Kardiomyopathie, Arrhythmien) können auftreten. Lebensbedrohlich können Atemstörungen werden. Meist besteht schon vor dem 13. Lebensjahr Rollstuhlpflichtigkeit. Die Lebenserwartung liegt unbehandelt bei etwa 25 Jahren.

Zugrunde liegen Frameshift-Mutationen im X-chromosomalen **Dystrophin Gen**. Das Dystrophin Gen ist beim Menschen das größte bekannte Gen. Sein Genprodukt Dystrophin dient der Stabilisierung des muskulären Sarkolemms. Bei der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne hat das Dystrophin Gen seine Funktionalität verloren.

Immunhistochemisch fällt der Dystrophin-Nachweis negativ aus. Zum Screening und zur Verlaufsbeobachtung eignet sich die Bestimmung der *Kreatinkinase* i.S.

Molekulargenetik: bei **bekannter Mutation** im Dystrophin-Gen erfolgt nur eine Bestätigung, bei **nicht vollständig abgeklärten Fällen** eine Untersuchung auf **Deletionen** und **Duplikationen** mittels 3 Multiplex PCRs (mit jeweils max.10 bekannten Mutationen) und ggf. eine vollständige Untersuchung des **Dystrophin-Gens** unter Verwendung von einzelnen Primern der Exone 4, 8, 12, 13, 17, 46, 47, 49, 50, 52 und des Introns 52.

Muskeldystrophie Typ Becker

OMIM ID 300376

Der **Muskeldystrophie Typ Becker** liegen gleichfalls Mutationen im **Dystrophin Gen** zugrunde. Eine Restfunktion des Gens bleibt beim Typ Becker länger erhalten als beim Duchenne-Typ, die Krankheit verläuft leichter. Sie wird gleichfalls **X-chromosomal rezessiv** vererbt. Die Häufigkeit liegt bei ca. 1:18.000 männliche Personen.

Die Muskeldystrophie Typ Becker geht einher mit einer vom Beckengürtel zur Schultermuskulatur aufsteigenden Muskelschwäche. Es kommt zu Klumpfußstellung, progredienter Muskelschwäche, Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur, Zehenspitzengang, Kardiomyopathie und Herzrhythmusstörungen: Rollstuhl ab 4.Lebensjahrzent. Die Lebenserwartung liegt unbehandelt bei etwa 45 Jahren.

Zum Screening und zur Verlaufsbeobachtung eignet sich auch hier die Bestimmung der Kreatinkinase i.S.

Myotone Dystrophie Typ 1 (DM1, Curshman-Steinert)

OMIM ID 160900

Genort: Chromosom 19

Erbgang: dominant

Ursache ist eine *CTG- Repeat Expansion des* Dystrophia myotonica protein kinase (*DMPK*)-*Gens*. Ab 100 Repeats wird die Dystrophie manifest. Die Zahl der Repeats nimmt von Generation zu (*Antizipation*).

Die Erkrankung wird *autosomal dominant* vererbt. Ihre Häufigkeit beträgt 1: 8000. Kennzeichnend für die Myotone Dystrophie Typ 1 sind

- 1. progressive Muskeldystrophie
- Myotonie (anfangs) später Muskelhypotonie: Schwäche der mimischen Muskulatur, Ptosis, verzögertes Erschlaffen von Muskulatur (z.B. oesophagealer Muskeln –führt zu Trinkschwäche, Ateminsuffizienz, Klumpfußstellung, Kontrakturen, progredienter

Muskelschwäche, Pseudohypertrophie der Wadenmuskulatur, Zehenspitzengang, Kardiomyopathie und Herzrhythmusstörungen: Rollstuhl ab 4.Lebensjahrzent

- 3. **Endokrinopathie**: Diabetes mellitus, Hypothyreose, Hypogonadismus
- 4. Neuropathie: Polyneuropathie, subkortikale Läsionen;
- 5. Linsentrübung
- 6. Stirnglatze

Die Lebenserwartung beträgt etwa 45 Jahre. Sie wird durch respiratorische und kardiale Komplikationen eingeschränkt.

<u>Todesursache:</u> Meist respiratorische Insuffizienz (**Aspirationspneumonie**), plötzlicher Herztod

<u>Hinweis:</u> Die Untersuchung erfolgt zunächst einmal im Krankheitsfall nach EBM 11390 auf eine *CTG- Repeat Expansion des* Dystrophia myotonica protein kinase (*DMPK*)-*Gens* mittels **PCR und Fragmentanalyse**, dann nach EBM 11391 auf eine *CTG Repeat - Expansion* des *DMPK-Gens* mittels **Southern-Blot-Hybridisierung**,

Die Gebührenordnungsposition 11391 ist nur berechnungsfähig, wenn die Fragestellung aufgrund der Analyseergebnisse entsprechend der Gebührenordnungsposition 11390 nicht vollständig beantwortet werden konnte.

Myotone Dystrophie Typ 2 (DM2, proximale myotone Myopathie) Ricker-Syndrom OMIM ID 602668

Genort: Chromosom 3

Ursache ist eine *CTG-* Repeat-Expansion des autosomal-dominanten Zink-Finger-Protein 9 (*ZNF* 9) -*Gens*

Erbgang: dominant

<u>Klinik:</u> proximal betonte **myotone Myopathie** mit therapieresistenten **Myalgien**, **Herzrhythmusstörungen**, **Linsentrübung** und **Hodenatrophie**.

<u>Hinweis:</u> Die Untersuchung erfolgt einmal im Krankheitsfall nach EBM 11395 auf eine *CTG*- Repeat-Expansion des autosomal-dominanten Zink-Finger-Protein 9 *ZNF 9-Gens*) mittels **PCR und Fragmentanalyse** und ggf. nach EBM 13396 auf eine *CTG*- Repeat Expansion des *ZNF-9-Gens* mittels **Southern-Blot-Hybridisierung**.

Die Gebührenordnungsposition 11396 ist nur berechnungsfähig, wenn die Fragestellung auf Grund der Analyseergebnisse entsprechend der Gebührenordnungsposition 11395 nicht vollständig beantwortet werden konnte.

Myotonie, congenitale Becker

OMIM ID 160800

Die **autosomal rezessiv** vererbte Mutation des Chloridkanals führt zu verzögerter Muskelerschlaffung. Es kommt zu Schluckbeschwerden, schmerzhafter Muskelsteifheit, Krämpfen und Muskelhypertrophie. Die Muskelenzyme sind vermehrt. Ein Diabetes kann auftreten. Es kommt zu Herzleitungsschädigung, zu Arrhythmien, zu Katarakt.

Myotonie, congenitale Thomsen

OMIM ID 118425

Diese Mutation des Chloridkanals wird **autosomal dominant** vererbt. Sie führt bereits ab der Geburt zu Muskelsteifheit, zu verzögerter Muskelerschlaffung. Die klinischen Symptome entsprechen einem stärker ausgeprägten Becker-Typ der kongenitalen Myotonie.

Paramyotonia congenita (hyperkaliämische Paralyse) (GAMSTORP-Syndrom)

OMIM: 170500

Das GAMSTORP-Syndrom wird autosomal-dominant vererbt. Es führt zu Muskelsteifheit, v.a. nach Kälteexposition und nach Muskelbelastung.

Punktmutationen auf dem **SCN4A-Gen** auf dem Chromosom 17, welches für eine Untereinheit eines Muskel-Natriumkanals kodiert, beweisen die Krankheit. Die Mutation bewirkt eine Inaktivierung des Natrium-Kanals und Hyperkaliämie (Serum-Kalium > 6 mmol/l).

Nagel-Patella Syndrom

OMIM ID 161200 Gen: LMX1B Gen

wird autosomal-dominant vererbt.

Proteinurie und Hämaturie treten bei etwa der Hälfte der Fälle auf, bei etwa 5% der Fälle entwickelt sich im Erwachsenenalter eine chronische Niereninsuffizienz.

Narkolepsie Gene

OMIM ID 161400

molekulargenetische HLA-Subtypisierung (HLA DQB1*0602 und HLADRB1 Gene)

Narkoseunverträglichkeit

Ursache: Butyrylcholinesterase-Defekt

Genort: Chromosom 3

Das Gen wird autosomal-rezessiv vererbt.

NARP-Syndrom

OMIM ID 551500

Besteht als **N**europathie, **A**taxie und **R**etinitis **p**igmentosa. Es wird mitochondrial (daher maternal) vererbt. Es ist oft kombiniert mit einer sensorisch-motorischen Neuropathie mit Kleinhirn-Ataxie und Nachtblindheit. meist bei jungen Erwachsenen. Typisch sind träge Pupillenreaktion, Nystagmus, eine frühe 'Salz-und-Pfeffer'-Retinopathie, Retinitis pigmentosa, Erblindung, Ataxie, proximale Muskelschwäche, Entwicklungsverzögerung, Demenz, Hörverlust, Krampfanfälle. Ursache ist eine im *mitochondrialen MTATP6-Gen*, welches die *ATPase 6-Untereinheit* kodiert. Daher kommt es zu ist einer starken Verminderung der mitochondrialen ATP-Synthese und der zellulären Energiereserven. Dies führt zum Zelltod in Geweben, die stark von der oxidativen Phosphorylierung abhängen (Gehirn und Retina). Die gleiche Mutation liegt auch vor bei 8-10% der Fälle von Leigh-Syndrom (s.o). Von Generation zu Generation manifestiert sich die Krankheit immer früher (Pseudo-Antizipation). Ein Behandlungsversuch mit Antioxidantien kommt in Frage.

Nephrotisches Syndrom, erbliches (NS)

- 1. NS fam. Idipopath. steroid-resistentes mit fokal-segmentaler Glomerulosklerose Typ1 (OMIM 606438).
- 2. NS fam. Idipopath. steroid-resistentes mit fokal-segmentaler Glomerulosklerose Typ2 (OMIM 603652)
- 3. NS Typ 1, Nephrin-Gen (OMIM 602716)
- 4. NS Typ 2, Podicin-Gen (OMIM 604766)
- 5. NS Typ 3, autosomal-rez. (OMIM 608414)
- 6. NS Typ 4 (OMIM 607102)
- 7 NS fokal-segmentale Glomerulosklerose (OMIM 610982)

Neurofibromatose Typ 1 OMIM –ID162200 Gen auf Chromosom 17 Neurofibromatose Typ 1 große Deletionen OMIM –ID16220 NF 1 Gen Neurofibromatose Typ 2 OMIM –ID101000 NF 2 Gen Neurofibromatose Typ 2 große Deletionen OMIM ID10100 NF 2 Gen

Typ1: Die Neurofibromatose Typ 1 (M.Recklinghausen) wird autosomal-dominant vererbt. Die Häufigkeit beträgt etwa 1:3.000. 30-50% sind Neumutationen. Oft besteht eine Mastozytose. Molekulargenetische Untersuchungen sind nicht indiziert. Klinische Kriterien der Neurofibromatose: mindestens 2 Neurofibrome, mindestens 6 Cafe-ole-Flecken. axilllary freckling, plexiforme, gelegentlich nicht maligne Neurinome, Akustikusneurinom, Opticus-Gliome, Lisch-Knötchen an der Iris. Bei ca.90% der Patienten mit NF Typ 1 werden Mutationen im NF1-Gen (Sitz: Chromosom 17) gefunden. Sehr häufig (30-50%) handelt es sich um Neumutationen. Eine abgeschwächte Form der NF1 ist das Watson-Syndrom (OMIM 193520): Cafe ole-Flecken, Lisch-Knötchen, Pulmonalstenose, Oligophrenie, Makrozephalie, Taubheit, weniger oft Neurofibrome. Typ2: Die Neurofibromatose Typ 2 wird autosomal-dominant vererbt. Bei der Typ 2 Neurofibromatose findet man keine Neurofibrome und keine cafe-ole-Flecken. Die Krankheit tritt erstmals zwischen dem 18. und 24. Lebensjahr auf. Die NF2 besteht aus multiplen neuronalen Tumoren (Akustikus Gliome, bilateralen Vestibularis-Schwannomen), die Patienten leiden an schweren Störungen des Hörvermögens und des Gleichgewichts an Tinnitus, Gesichtsnervenlähmung, Katarakt.

Neuropathie, hereditäre motorisch-sensible (HMSN)

Die hereditäre motorisch-sensible Neuropathie wird meist autosomal dominant vererbt. HMSN ist klinisch ähnlich wie das Charcot-Marie-Tooth-Syndrom. Es gibt viele verschiedene Defektgene z.B. das *HMSN 1A Gen* (OMIM ID 118220 und das Myelinproteingen *HMSN 1B.*

Es kommt zu einer fortschreitenden **Demyelinisierung der neuralen Myelinscheiden**. Diese führt zu einer progredienten Muskelschwäche der Arme und Beine bei frühzeitigem Ausfall des Achillessehnenreflexes.

Typ1A *HMSN 1A Gen* (OMIM ID 118220) Genort Chromosom 17, PMP22 (peripheres neurales Myelinprotein 22)

Eine Überexpression oder Duplikation dieser Gene führt zur Manifestation der HMSN. Die homozygote Form mit Duplikationen verläuft besonders schwer. Die Krankheit manifestiert sich dann schon im frühen Kindesalter.

Typ1B *HMSN 1B Gen* (OMIM ID 118200) Genort Chromosom 1, MPZ – Protein (myelin protein zero)

Neuropathie, hereditäre motorisch-sensible, mit Neigung zu Drucklähmungen OMIM ID162500

Die HMSND wird autosomal dominant vererbt. *PMP22 ist das Defektgen*. Eine Überexpression oder Duplikation dieses Gens führt zur Manifestation der HMNSD. Die homozygote Form mit Duplikationen verläuft besonders schwer. Die Krankheit manifestiert sich dann schon im frühen Kindesalter.

neurotrophischer Tyrosinkinase-1 Rezeptor (NTRK1)

OMIM ID 191315

Genort: Chromosom 1

Neurotrophine und Neurotrophinrezeptoren spielen eine Rolle bei Entwicklung und Regulierung des Nervengewebes. Die neurotrophische Tyrosinkinase ist ein von Leukozyten gebildetes Zytokin, welches auf das Wachstum von Zellen, die von der Neuralleiste abstammen, einwirkt. Das kodierende Gen ist assoziiert mit: **Anhidrose, Schmerzunempfindlichkeit und medullärem Schilddrüsen-Carzinom.**

Noonan-Syndrom: Ulrich-Turner-ähnliche Facies, Hypertelorismus, Ptosis, hoher Gaumen, Taubheit, Pterygium colli, tiefer Haaranasatz, normaler männlicher oder weiblicher Karyotyp, angeborene Herzerkrankung (hypertrophe Kardiomyopathie,

Pulmonalstenose), Sternum- und Thorax-Deformitäten, Minderwuchs, Hodendescensusstörung, Blutungsneigung, meist kognitive Behinderung Häufigkeit: ca. 1:1000, meist Typ 2

autosomal dominant

Noonan-Syndrom Typ 1 OMIM ID 163950 (Genort Chromosom 12) (bei > 50%) Mutation des (*protein-tyrosine phosphatase* nonreceptor Type *11*) **PTPN11** Gens, Untersuchung auf alle 15 Exons des *PTPN11*-Gens einschließlich Amplifikation und Sequenzierung der Intron/Exon-Spleißstellen). s.auch Leopard Syndrom.

Bei negativem Mutationsnachweis in *PTPN11* werden alle 23 codierenden Exons des SOS1 Gens auf dem Chromosom 2 untersucht.

Noonan-Syndrom-ähnlich: *loose anagen hair syndrome* OMIM ID 607721 Genort: Chromosom 10

autosomal rezessiv

Noonan-Syndrom Typ 2 OMIM ID 605725:

autosomal rezessiv vererbt auf dem Chromosom 19-

Noonan-Syndrom Typ 3 OMIM ID 609942

autosomal rezessive Mutation des **KRAS** (**K**irsten **Ra**tten **S**arkom) Gens (bei ca. 3%)

Bei negativem Mutationsnachweis in *PTPN11, SOS1* und *KRAS* werden alle 18 Exons des BRAF-Gens und alle Exons des NRAS-Gens analysiert.

Noonan-Syndrom Typ 4 OMIM ID 610733

autosomal rezessive Mutation des SOS1 Gens auf dem Chromosom 2 (bei ca.20%) normaler Wuchs, Herzfehler weniger ausgeprägt, keine auffällige mentale Retardierung,

Noonan-Syndrom Typ 5 OMIM ID 611553

autosomal rezessiv Mutation des RAF1 Gens (bei ca. 8%) Genort: Chromosom 3

Bei negativem Mutationsnachweis in PTPN11, SOS1 und RAF1 werden alle 4 kodierenden Exons des KRAS-Gens analysiert

Noonan-Syndrom Typ 7 OMIM ID 613706

autosomal rezessive Mutation des BRAF Gens

Noonan-Syndrom Typ 6 OMIM ID 613224

autosomal rezessive Mutation des NRAS(Neuroblastoma RAS viral oncogen homolog) -Gens auf dem Chromosom 1

Noonan-like Syndrome mit Kleinwuchs:

SHOX (short stature homebox mutation)

X-chromosomal rezessiv OMIM ID 312865)

Mutationen bedingen auch die Leri-Weillsche Dyschondroosteose (OMIM 127300) und die Langerssche mesomele Dysplasie (OMIM 249700)

SHOXY (short stature homebox mutation)

Y-chromosomal OMIM ID 400020)

Mutationen bedingen auch die Leri-Weillsche Dyschondroosteose (OMIM 127300) und die Langerssche mesomele Dysplasie (OMIM 249700)

NOS1 (Stickstoffmonoxid-Synthase 1) Defektmutation

OMIM: 163731

Genort Chromosom 12

Material: Wangenschleimhautabstrich oder EDTA-Blut

Die Stickstoffmonoxid-Synthase 1 <u>katalysiert</u> die Bildung von <u>Stickstoffmonoxid</u> aus der <u>Aminosäure</u> L-<u>Arginin</u>.

Ein Mangel an der Stickstoffoxidsynthase führt zu verminderter Bildung von kardioprotektiven Stickstoffmonoxid. Dadurch werden koronare Spasmen, Arteriosklerose, M.Alzheimer und Herzinfarkt begünstigt. Es reichern sich Radikale an, es kommt zu nitro/oxidativem Stress mit KHK, Alterungsprozessen, Karzinogenese.

NOS3 (endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase 3) Defektmutation

OMIM: 163729

Genort Chromosom 7 Erbgang: dominant

Material: Wangenschleimhautabstrich oder EDTA-Blut

Die endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase 3 katalysiert die Bildung von

Stickstoffmonoxid aus der Aminosäure L-Arginin.

Ein Mangel an der Stickstoffoxidsynthase führt zu verminderter Bildung von kardioprotektiven Stickstoffmonoxid. Dadurch werden koronare Spasmen, Arteriosklerose, M.Alzheimer und Herzinfarkt begünstigt. Es reichern sich Radikale an, es kommt zu nitro/oxidativem Stress. mit KHK, Alterungsprozessen, Karzinogenese. Das gleiche gilt für die **NAD(P)H Oxidase**. Der Nachweis beider erfolgt durch Untersuchung auf defekte DNS.

NOTCH3 (CADASIL) Gen

OMIM: 600276

Genort: Chromosom 19 Material: 5 ml EDTA-Blut

Das NOTCH3 Gen wird autosomal-dominant vererbt. Es verursacht schon im jungen Erwachsenenalter auftretenden Schlaganfall *CADASIL* (cerebrale autosomal-dominant vererbte mit subcorticalen Infarkten einhergehende Leukoenzephalopathie) manifestiert sich als Pseudobulbärparalyse und ataktischer Tetraparese mit Spastik, Migräne und Multiinfarkt-Demenz.

Obesitas assoziiertes Gen

OMIM: 610967

Gen: FTO- (Fat mass and obesity associated) Gen

Dieses Gen ist assoziiert mit einem erhöhten "Body-Mass-Index", jedoch nicht mit Diabetes mellitus. Allerdings begünstigt Diabetes auch das Entstehen einer Adipositas. Das FTO-Gen ist eines von vielen weiteren Adipositas-begünstigenden Genen. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 16. Es besitzt 2 Allele (pathogenes A und protektives T). Die klinische Symptomatik ist bei AA-Homozygotie stärker ausgeprägt.

Östrogenrezeptorgen

OMIM: 133430

Materialien: EDTA-Blut 10 ml, Biopsie -20° 2g

Mutationen dieses Gens (TA repeats) sind mit *stark verringerter Knochendichte* verbunden, v.a. wenn mehr als15 Repeats vorhanden sind.

Rezeptor-negative Patienten und Patienten mit Defektmutationen gehen beim *Mamma-Karzinom* mit einem schlechteren Ansprechen auf Anti-Östrogen. (Tamoxifen) Therapie einher.

Sie profitieren wahrscheinlich nicht von einer endokrinen Therapie.

Opticusatrophie und Taubheit, autosomal rezessiv

OMIM: 222300

Genort: Chromosom 4

Die autosomal dominante Opticusatrophie wird auch bezeichnet als WOLFRAM 1-Syndrom oder *DIDMOAD Syndrom* (**D**iabetes **i**nsipidus, **D**iabetes mellitus, **O**pticus**a**trophie und Taubheit (**d**eafness).

DD: autosomal dominante Optikusatrophie Typ1, X-chromosomal rezessive Optikusatrophie (Typ 2), mitochondrial vererbte Lebersche Optikusatrophie, Friedreichsche Opticusatrophie, Melas-Syndrom

Opticusatrophie, autosomal-dominante Typ1 (OPA1)

OMIM: 165500

Die autosomal dominante Optikusatrophie Typ1 ist neben der mitochondrial vererbbaren Leberschen Optikusatrophie eine der häufigsten erblichen Störungen des Sehnervs. Zugrunde liegt defektes OPA-1- OPA4 -Protein. Mehr als 100 Mutationen sind bekannt. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 3

Opticusatrophie, X-chromosomale rezessive (OPA2)

OMIM 302060

Der X-chromosomal rezessiven Optikusatrophie liegt ein defektes OPA2 Gen zugrunde. Synonym: Barth-(Kardiomyopathie-Neutropenie -Mitochondriopathie) -Syndrom (OMIM 302060). Es besteht eine *Methylglutarazidurie* aufgrund eines Aktivitätsmangels der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Lyase (führt zu gestörtem Abbau von Leuzin. Weibliche Genträger sind symptomfrei, männliche Genträger mental retardiert.

Opticusatrophie, autosomal-dominante mit Katarakt (OPA3)

OMIM: 165300

Häufigkeit: ca. 3% der Fälle von autosomal-dominanter OA.

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 19. Bei OPA3 besteht eine

Methylglutarazidurie aufgrund eines Aktivitätsmangels der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA-Lyase (führt zu gestörtem Abbau von Leuzin).

* weitere Syndrome mit *Methylglutaracidurie*:

Chromosom 19: Costeff-Syndrom (OMIM 258501)

X-chromosomal: Barth-(Cardiomyopathie-Neutropenie-Mitochondriopathie) -

Syndrom (OMIM 302060).

Opticusatrophie, autosomal-dominante Typ4 (OPA4)

OMIM: 605293

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 18.

Opticusatrophie, autosomal-dominante Typ5 (OPA5)

OMIM: 610708

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 22.

Opticusatrophie, autosomal-rezessiv 6 (OPA6)

OMIM: 258500

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 8. Das Manifestationsalter ist die frühe Kindheit. Rot-grün-Blindheit ist beschrieben.

Opticusatrophie, autosomal-rezessive Typ7 (OPA7)

OMIM 612989

Sehr selten, beschrieben bei maghrebinischen Familien. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 11.

Optikusatrophie, autosomal-dominant, Typ8 (OPA8)

OMIM 165500

Sehr selten. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 16. Die OPA8 ist oft kombiniert mit Farbenblindheit.

Optikusatrophie, Lebersche hereditäre

OMIM ID 535000 Genort: Mitochodrien

Bei der Lebersche Optikusatrophie handelt es sich um eine erbliche progrediente Degeneration der Sehnervenfasern. Es kommt zur Herabsetzung der Sehschärfe und zum Ausfall bestimmter Sehelemente im Zentrum des Gesichtsfeldes (Zentralskotom). Zugrunde liegen 18 verschiedene *Punktmutationen der mitochondrialen DNS*. Die häufigste ist MTND4 (OMIM ID 56003.0001). Der Stoffwechsel der Mitochondrien ist beeinträchtigt. Es kommt auch zu Herzmuskelschwäche und cardialen Arrhythmien. Die Krankheit kann nur von Frauen übertragen werden, da Spermien keine Mitochondrien besitzen. Frauen sind meist weniger schwer betroffen als Männer. Es besteht eine besondere *Empfindlichkeit gegenüber Cyaniden*, Blausäure-haltige Nahrungsmittel (z.B. Kernobst, Marzipan) und Rauchen sind zu meiden.

Opticusatrophie, Wolfram, Syndrom 1

Synonym: DIDMOAD für Diabetes insipidus, Diabetes mellitus Optikusatrophie und

Deafness Syndrom
OMIM ID 606201
Genort: Chromosom 4
Erbgang: dominant

Opticusatrophie, Wolfram, Syndrom 2

Klinik: Diabetes mellitus Optikusneuropathie, Taubheit, Blutungsneigung (defekte

Plättchenaggregation) OMIM ID 611507 Genort: Chromosom 4 Erbgang: rezessiv

Osteogenesis imperfecta

Material: 10ml Citratblut

Beruht auf Mutationen oder Compound Mutationen in Kollagengenen

Typ I

OMIM ID 120150 mit blauen Skleren

Gen COL1A1 (collagen Typ 1 alpha-1) (#coex,#coltr, #colsp, #co1pc, #co1so, #co1sq)
Genort Chromosom 17

Klinik: vermehrt Knochenbrüche bis zur Pubertät, blaue Skleren, dünne Haut,

Aortenklappeninsuffizienz, Störung der Dentinogenese, häufig Tinnitus mit Hörverlust (Typ 1A) oder ohne Hörverlust (Typ 1B).

Häufigkeit: 1:4000 65% der Fälle von O.i.

Erbgang dominant, bei Homozygotie starke Ausprägung

Mutationen dieses Gens sind auch Ursache von postmenopausaler Osteoporose, und Ehlers Danlos I und VIIB

Tvn II

OMIM ID 120160, kongenital, mit blauen Skleren schwerste Verlaufsform, frühkindliches Sterben

Gen: COL1A2 (collagen Typ1 alpha 2) (#colex,#coltr, #colsp, #co2pc, #co2so, #co2sq, #co2pc

Genort: Chromosom 7 20% der Fälle von O.i.

Erbgang: dominant, bei Homozygotie starke Ausprägung

Typ III heterozygote Mutation von Typ 1 oder Typ 2 mit blauen Skleren

5% der Fälle von O.i.

Typ IV heterozygote Mutation von Typ 1 oder Typ 2 mit normalen Skleren milder Verlauf 10% der Fälle von O.i.

Typ VII Mutationen im **CRTAP** Gen (s.u,)

3% der Fälle von O.i.

Osteoporose, postmenopausale Gene

Gene: z.B. COL1A1 (OMIM 120150) Genort: Chromosom 17 COL1A2 (OMIM 120160) Genort: Chromosom 7

PDLIM4 Gen (OMIM 603422)

CALCR (OMIM114131) Genort: Chromosom 7

Genorte: verschiedene autosomale Chromosomen

<u>COL1A1</u>: SS/ss Polymorphismus. Jedes s-Allel reduziert die Knochendichte und führt aufgrund des Gendosis-Effekts zu einer Erhöhung des Frakturrisikos. Die Vererbung erfolgt dominant. Bei Heterozygotie ist das Osteoporoserisiko nur geringfügig erhöht. Der Nachweis des Polymorphismus erfolgt durch Restriktionsanalyse.

Die Untersuchung ist indiziert bei familiärer Belastung und sollte schon vor Manifest der Osteoporose erfolgen.

<u>COL1A2</u> das Gen kodiert Kollagen Typl alpha2, es ist auch mit Osteaogensis imperfecta (Typen 2 bis 4) und Ehlers-Danlos Syndrom Typ VIIB assoziiert.

PDLIM4 das Gen kodiert das "LIM domain protein 4", welches u.a. die

Osteoblastenfunktion und somit die Knochendichte positiv beeinflusst. Bei Homozygotie besteht eine höhere Knochendichte.

CALCR (Calcitonin Rezeptor) (C/T Polymorphismis. .Der TT Genotyp geht mit geringerer Knochendichte einher.

Osteoporose, Calcitonin-Rezeptor Genotyp

OMIM 114131

C/T Polymorphismis.Patienten mit TT Genotyp haben eine geringere Knochendichte als solche mit CC-Genotyp

Osteoporose, Cartilage-associated protein (CRTAP)

OMIM 605497

Genort; Chromosom 3 Erbgang: rezessiv

das Gen induziert in artikulären Chondrozyten die Bildung von Knorpel. Der Gendefekt führt zu Osteogenesis imperfecta TypVII.

Osteoporose, IL6 Mutation

OMIM 147620

Genort: Chromosom 7

Das Gen wird autosomal-rezessiv vererbt

Patienten mit vielen Cytosin/Arginin Repetitionen im Interleukin-6-Gen haben eine geringere Knochendichte als solche mit wenigen C/A Repetitionen.

Osteoporose, VKORC1 Gen

OMIM ID: 608547

Genort: Chromosom 16

Mutationen im Vitamin-K-Epoxide-Reduktase-Gen (VKORC1-Gen) spielen bei der Entstehung der Osteoporose eine große Rolle. Das Genprodukt fungiert als enzymatischer Katalysator bei der Regenerierung von "verbrauchtem" Vitamin K und der Bildung von funktionell aktivem *Osteocalcin*, welches am Knochenaufbau beteiligt ist. (Der Serumosteocalcinspiegel gibt Auskunft darüber, ob Knochengewebe aufgebaut wird). Bei Vorliegen einen VKORC1 Genotyps vom Typ AA -ist das Osteoporoserisiko vermindert, bei den Genotypen AG oder GG ist es erhöht.

Osteoporose, Vitamin D Rezeptor Gen

OMIM ID 601769

Genort: Chromosom 12

B/b-Polymorphismen im Vitamin D Rezeptor-Gen sind für Osteoporose und Rachitis verantwortlich. Das risikobehaftete B-Gen ist mit einer verminderten Knochendichte verbunden.

Häufigkeiten bei Europäern: Merkmal BB 18% Merkmal bb 36%, Merkmal Bb 46% Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 12.

Für einen Vitamin D Rezeptordefekt (v.a. der bb-Typ) sprechen das fehlende Ansprechen auf physiologische 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 Spiegel und eine Alopezie.

Oxalacidurie (primäre Hyper-)

Typ 1

OMIM Typ 1 259900

Genort: Typ Chromosom 2

Defekte der Glyoxylat Aminotransferase führen zu primärer Oxalacidurie Typ1

Typ 2

OMIM 260000

Genort: Chromosom 9

Defekt der Glyoxylat Reductase/Hydroxypyruvat Reductase (GRHPR);

<u>Typ 3</u>

OMIM 613597

Genort: Chromosom 10

Defekt des "mitochondrialen **Dih**ydro**dip**icolinate **S**ynthase-**l**ike Enzyms" (DHDPSL)

Pankreatitis, hereditäre

Erbgang: dominant

Chymotrypsin Genmutationen

OMIM 601405

Genort: Chromosom 1

Trypsinogen aktivierende Serin-Protease (PRSS1)

OMIM ID 276000 Genort: Chromosom 7

Trypsinhibitor (Serin-Protease-Inhibitor Kazal-SPINK1)

Genort: Chromosom 5

Mutationen dieser Gene führen zu einer vorzeitigen Aktivierung von proteolytischen Pankreasenzymen. Die PRSS1 Form der Krankheit wird autosomal-dominant vererbt, die SPINK1-Form autosomal rezessiv.

Eine mildere Form der hereditären Pankreatitis findet sich bei **Mukoviszidose** (OMIM ID 602421) s. auch Mukoviszidose

PAPA (Pyoderma gangraenosum. Sterile Arthritis, pustulöse Akne) -Syndrom

Gen CD2BP1)-Gen OMIM ID: 604416

Genort: Chromosom 15

Erbgang: dominant

<u>Genprodukt</u>: Prolin-Serin-Threonin-Phosphatase-interagierendes Protein 1 (PSTPIP1) <u>Bemerkung</u>: Das Syndrom ist selten, der Erbgang autosomal-dominant. Klinische Manifestation des Syndroms schon im Säuglingsalter. Es wird verursacht durch Mutationen im PSTPIP1 (CD2BP1) -Gen, welches das Prolin-Serin-Threonin-Phosphatase-interagierende Protein 1 (PSTPIP1) kodiert. (PSTPIP1 bindet an Pyrin/Marenostrin (P/M), das vom **MEFV-Gen** kodiert wird. (Mutationen im MEFV-Gen sind auch verantwortlich für das Familiäre Mittelmeerfieber). Die molekulargenetische Untersuchung erlaubt es, mehr als 95% der Mutationen im PSTPIP1-Gen zu erkennen.

Paralyse, periodische hyperkaliämische (SCN4A Gen)

OMIM 603967

Die Krankheit wird autosomal-dominant vererbt. Sie führt zu Muskelsteifheit, v.a. nach Kälteexposition und nach Muskelbelastung. Punktmutationen auf dem **SCN4A-Gen** (auf dem Chromosom 17), welches für eine Untereinheit eines *Muskel-Natriumkanals* kodiert, bewirken eine Inaktivierung des Natrium-Kanals und beweisen die Krankheit.

Paralyse, periodische hypokaliämische

Serum-Kalium: < 2 mmol/l

Der autosomal dominante häufigste (50 bis 70%) Gen-Defekt für periodische hypokaliämische Paralyse, die **CACNL1a3-Mutation** (OMIM: 170400 auf dem Chromosom 1) wirkt sich aus auf den *Calciumkanal* der Muskelzellen. Er führt zu einer meist nächtlichen anfallsweisen Störung der Muskelerregung mit konsekutiver Lähmung. Die Ereignisse werden provoziert durch Kälteexposition, kohlenhydratreiche Mahlzeiten sowie vorausgegangene starke körperliche oder seelische Belastungen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Zahl der Anfälle ab.

Schließlich führen auch ein autosomal-dominant vererbter Defekt im muskulären *Kaliumkanal* KCNJ23 (OMIM 6133459), das **Andersen Syndrom**, zu hypokaliämischer Paralyse.

DD: Narkolepsie, Myotonia congenita Thomson

Paraplegie, spastische Typ 1

OMIM 303350

Syndrom mit mentaler Retardierung, Aphasie, spastischer Paraplegie und addizierten Daumen. Mutationen des X-chromosomalen L1CAM-Gens) sind mit den o.a. Krankheitsbild assoziiert.

Paraplegie, spastische Typ 2 = spastische, X-chromosomal vererbte Spinalparalyse = Pelicaeus-Merzbacher Syndrom s.u OMIM ID 312920

Paraplegie, spastische Typ 3

OMIM ID 182600

wird autosomal-dominant vererbt. Häufigste Form der autosomal dominanten spastischen Paraplegie. Das verantwortliche Gen ist das SPG3-Gen. Der Verlauf ist langsam progredient.

Paraplegie, spastische Typ 4

OMIM ID 182601

wird autosomal-dominant vererbt. Das verantwortliche Gen ist das SPG4-Gen.

weitere 40 Formen von spastischer Paraplegie werden autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder X-chromosomal vererbt.

Parathyreoidismus, Hyper-, familiärer CASR

OMIM ID 601199

Das dominant vererbte Gen für den **Ca**lcium-**s**ensitiven **R**ezeptor (CASR) befindet sich auf dem Chromosom 3. Das Gen spielt eine Rolle im Mineralhaushalt. Mutationen bewirken den Typ V des dominant vererbbaren **Bartter-Syndroms*** (= Blutdruckerhöhung bei erhöhtem Renin-, Aldosteron- und Kaliumspiegel): Es kommt zu Störung der Konzentrationsfähigkeit des Urins, zu Dehydratation, Polyurie und Alkalose. Das Syndrom geht einher mit Muskelkrämpfen und —schwäche und migräneartigem Kopfschmerz.
*Die übrigen Formen des Bartter-Syndroms haben einen autosomal-rezessiven Erbgang

Parathyreoidismus, Hyper-, im Rahmen der Syndrome der multiplen endokrinen Neoplasien Typ 1 und 2 (s. auch Seite 58)

MEN1 (Wermer* Syndrom)-Gen:

OMIM ID 613733

<u>Gen</u>: **Menin** (**MEN1**) -**Gen** auf Chromosom 11 ist ein Tumorsuppressorgen. Das Genprodukt dieses Tumorsuppressorgens, Menin, führt zu Störung der Regulation der Zellproliferation. Der Mechanismus ist noch nicht geklärt.

Erbgang: autosomal-dominant

<u>Klinik</u>: **primärer Hyperparthyreoidismus** mit gesteigertem Frakturrisiko, Hyperkalziämie, Kalziurie mit *Steinbildung*, **Prolaktinom**, **Insulinom**, **Gastrinom**, Zollinger-Ellison-Syndrom

Hinweis: MEN1 bildet keine Metastasen.

*amerikanischer Internist (1898–1975)

Eine genetische Testung wird empfohlen bei:

MEN1 typischem Tumor <40 Jahre und/oder multifokalem MEN1 typischem Tumor unabhängig vom Alter und mit positiver Familienanamnese, bei zwei oder mehr MEN1 typischen Tumoren und bei wiederholtem (innerhalb von 3 Monaten) Auftreten MEN1 typischer Tumore.

MEN2 (RET-Protoonkogen) Gen:

OMIM ID 164761

<u>Gen:</u> **RET (Rezeptortyrosinkinase) -Protoonkogen** Punktmutationen in diesem Tumorsuppressorgen führen zu *Daueraktivierung der Rezeptortyrosinkinase* <u>Erbgang</u>: autosomal-dominant

Klinik: primärer Hyperparthyreoidismus und medulläres Schilddrüsen (C-Zell) - Karzinom) und bei etwa 25% der Fälle von medullärem Schilddrüsenkarzinom ein Phäochromozytom

Subtypen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2

- **1. MEN2A** (<u>Sipple-Syndrom</u>) (OMIM 171400) Hyperparathyreoidismus mit frühem Auftreten des *medullären SD-Karzinoms, Phäochromozytom* (Hypertonie!), Manifestation im frühen Erwachsenenalter.
- 2. MEN2B <u>Wagenmann-Froböse-Syndrom</u> (OMIM 162300)
 Hyperparathyreoidismus mit medullärem SD-Karzinoms ohne
 Phäochromozytom, jedoch zusätzlichen Ganglioneuromen und
 Mukosaneurinomen der Lippen und der Zunge. Manifestation in der Kindheit
- **3. Familiäres medulläres Schilddrüsenkarzinom** (OMIM 155240) (*kein Phäochromozytom, kein Hyperparathyreoidismus*) Manifestation im mittleren Erwachsenenalter.

Pearson Syndrom

OMIM ID 557000

Das PS besteht aus Anämie, exokriner Pankreatopathie, Wachstumsverzögerung und Panzytopenie und Hepatopathie. Es wird mitochondrial vererbt.

Pelizaeus-Merzbacher Syndrom

OMIM-ID 312080 Gen: PLP1 Gen

Das P-M-Syndrom ist eine nicht-progressive (d.h. nicht fortschreitende), an das X– Chromosom gekoppelte rezessive spastische leukodystrophe Paraplegie. Meist liegen Duplikationen, seltener Mutationen, des Gens, vor. Erstmanifestation im Säuglingsalter (Typ Merzbacher) oder im Erwachsenenalter (Typ Camp-Löwenberg-Hill).

Das Spektrum der Manifestationen reicht von leicht bis schwer verlaufenden Formen:

Pendred Syndrom

OMIM-ID 274600 Gen: SLC26A4

Das Pendred Syndrom ist klinisch gekennzeichnet durch Schwerhörigkeit mit Innenohrfehlbildung und eine eu- oder hypothyreote Struma mit meist erhöhtem Thyreoglobulin-Spiegel. Es besteht eine Störung des Jodeinbaues in das Schilddrüsenhormonmolekül. TSH-Erhöhungen finden sich überraschenderweise nur bei ca. 10% der Fälle.

Das Pendred Syndrom ist die **häufigste Form kongenitaler syndromaler Schwerhörigkeit** (etwa ca. 7,5-10% aller Fälle). Das Gen findet sich bei ¾ der Patienten mit Pendred-Syndrom. Bei etwa ¾ der Patienten mit Pendred-Syndrom findet man Mutationen im SLC26A4-Gen. Über 90 weitere ein Pendred-Syndrom verursachende Mutationen sind bekannt.

Es wird autosomal-rezessiv vererbt.

Das Pendred-Syndrom tritt erstmals im späten Kindesalter oder im frühen Erwachsenenalter auf. In Jodmangelgebieten kann die Diagnose verschleppt werden, wenn die Struma versehentlich mit dem Jodmangel in Verbindung gebracht wird. (Das Pendred-Syndrom kann auch nur als isolierte Schwerhörigkeit ohne begleitende Symptome vorkommen)

Phaeochromozytom Gene

Siehe:

VHL-Gene (OMIM ID 608537) RET Gen (OMIM ID 164761)

Phenylalanin i.S. (#palas)

Richtwerte: Phenylalanin i.S. < 2 mg/dl

Früher mikrobiologischer Nachweis mittels Guthrie-Test

Phenylalanin i.U. (#palu)

milde Form der PKU 10-20 mg/dl, schwere Form > 20mg/dl

Phenylketonurie Gen (#palex,palsp,#paltr.#palpc #palso,#palsq)

Gen OMIM ID 612349

Genort ist das Chromosom 12

Die Phenylketonurie (PKU) wird autosomal rezessiv vererbt. Sie geht einher mit Krampfanfällen, Spastik und mentaler Retardierung. Der zugrundeliegende Enzymdefekt betrifft die **Phenylalaninhydroxylase (PAH).** Es gibt etwa 400 verschiedene Mutationen

mit unterschiedlich starker Ausprägung des Enzymdefekts. Entsprechend spielt Compound-Heterozygotie eine große Rolle (bei ca.70% der Fälle) bei der Manifestationsstärke des Enzymdefekts. Bei ca. 98 % der Fälle liegt die *klassische Form* mit einer Restaktivität des Enzyms von unter 1%. Es gibt, eine *milde Form* mit ca.1-3% Restaktivität und die sog. *persistierende Form* mit einer Restaktivität von ca.3 bis 10%.

Der Phenylalaninhydroxylasedefekt führt zu Hyperphenylalaninämie*; denn defekte PAH kann Phenylalanin nicht mehr ausreichend zu Tyrosin verstoffwechseln. Der resultierende Tyrosinmangel führt zu verminderter Melaninbildung und daher zu den typischen klinischen Veränderungen (blonde bzw. "rote Haare", Blässe, blaue Augen). Es kommt auch zur Akkumulation von Phenylessigsäure und Phenylbenztraubensäure.

Es gibt viele unterschiedliche Mutationen mit jeweils unterschiedlich schweren PAH-Defekten. Bei gemeinsamem Vorkommen spricht man von einer *Compound-Heterozygotie*. Nur ein Viertel der Patienten sind homozygot betroffen. – Molekulargenetische Verfahren werden zur Diagnostik weniger eingesetzt als die herkömmliche chemische Analytik.

Eine Hyperphenylalaninämie liegt vor bei Phenylalaninspiegeln über 2 mg/dl, bei der klassischen Form der PKU liegen die Phenylalaninspiegeln über 20 mg/dl bei milden Formen zwischen 10 und 20 mg/dl

<u>Cave</u>: Die PKU führt unbehandelt bei Gravidität zu schwerster Hirnschädigung des Ungeborenen. Daher ist eine lebenslange Behandlung mit proteinarmer (Phenylalanin in Fleisch!) Diät erforderlich!

Die Häufigkeit manifest erkrankter (=homozygoter) liegt in unserer Population bei 1:10.000. Bei einer so geringen Häufigkeit kann die Heterozygotenfrequenz nach der HARDY-WEINBERG-Formel errechnet werden

HARDY-WEINBERG-Formel: $2pq = 2 \times 10.000 q^2 = Risiko$

- p = Häufigkeit des gesunden Allels (kann wegen der geringen Häufigkeit =1 gesetzt werden)
- q = Häufigkeit des seltenen (mutierten) Allels (Heterozygotenfrequenz),
- q² = Zahl homozygot (erkrankter) Personen. Die Genfrequenz q beträgt bei Phenyl ketonurie daher 1:100, die Heterozygotenfrequenz beträgt bei nicht verwandten 1:50, bei Verwandten 1.Grades (ein gemeinsames Großelternpaar, Cousin/ Cousine) 1:8.

Risiko-Berechnungsformel für Nichtverwandte:

R.= Heterozygotenfrequenz (1. Elternteil) X Heterozygotenfrequenz (2. Elternteil) X 0.25 Daraus errechnet sich für Nicht-Verwandte ein Risiko von 1:10.000 Risiko-Berechnungsformel für Verwandte 1.Grades:

R.= Heterozygotenfreq. (1. Elternteil) X Heterozygotenfrequenz (2. Elternteil)(1:8) X 0,25

Daraus errechnet sich Verwandte ersten Grades ein Risiko von 1:1.600

Philadelphia Chromosom

Philadelphia Chromosom = Verlust des langen Arms von Chromosom 22 mit Translokation desselben auf den langen Arm von Chromosom 9

<u>Anmerkung</u>: Auch bei Meningeomzellen kann eine Deletion im Chromosom 22 vorkommen (allerdings ohne Bildung eines Philadelphia Chromosoms)

Philadelphia Chromosom Gene

OMIM ID 151410 Breakpoint cluster region (BCR) Gen übertragen von Chromosom 9 auf Chromosom 22

Genort: Chromosom 22

OMIM ID 189980 Abelson oncogene (ABL) Gen übertragen von Chromosom 9 auf

Chromosom 22

Polyposis, familiäre adenomatoide ("FAP")

OMIM ID 611731

Gen: APC-Tumorsuppressorgen

Genort: Chromosom 5 Erbgang: dominant

Die FAP ist eine obligate Präkanzerose. FAP kommt seltener (ca. 1% aller familiären Kolon-Karzinome) vor als das Lynch-Syndrom (etwa 10%). Die Erkrankungswahrscheinlichkeit für Darmkrebs ist dagegen sehr hoch (etwa 100 %). Bei Patienten mit in der Familie bekannter FAP sollten regelmäßig endoskopische Untersuchungen durchgeführt werden, wenn sich der Patient nicht für eine molekulargenetische Diagnostik entscheidet.

<u>Bemerkung:</u> Hereditäre Colon-Karzinome können auch vorliegen beim *Muir-Torre-Syndrom* (hered. Nicht-polypöses Colon Ca mit multiplen Basaliomen, Plattenepithel-karzinomen und Talgdrüsentumoren (vererbt durch PMS2- Mutationen oder durch Mutationen in den DNS-Reparaturgenen MLH1 (ca. 60%), MSH2 (ca.30%), MLH3 und MSH6) s.o. Lynch-Syndrom).

Polyzystisches Nieren Syndrom (PCNS)

Gene: PKD1: OMIM ID 601313 und PKD2: OMIM ID 613905

Das *PCNS* wird autosomal-dominant vererbt. Bei ca.85% der Fälle mit PCNS liegen Mutationen im PKD1-Gen auf dem Chromosom 16), bei ca.15% Mutationen im PKD2-Gen (OMIM ID 613905) auf dem Chromosom 4.

Davon zu unterscheiden ist die autosomal-dominant vererbte medullär-zystische Nierenerkrankung (Uromodulingen) (OMIM ID 191845). einer im späteren Erwachsenalter manifesten tubulointerstitiellen Nephropathie mit Nierenzysten und Kalzium-haltigen Nierensteinen. (Veränderungen im gleichen Gen verursachen auch die familiäre juvenile hyperurikämische Nephropathie-1 OMIM ID 162000) mit Polymorphismen von der CYP1A1 (rs1048943 (A>G) Mutante)

Polyzystisches Ovar-Syndrom (PCOS) Wird durch verschiedene Gene vermittelt z.B. Gen für den Typ 1 (PCOS)

OMIM ID 184700

Genort: Chromosom 19 Erbgang: dominant

CYP1A1-Gen OMIM 108330

Genort: Chromosom 15

CYP11A1 Gen OMIM 1184859.

Genort: Chromosom 15

und Mutationen der Promoterregion des

Calpain-10 Gens (OMIM 605286

Genort: Chromosom 2

Polyzythämie, hereditäre

Erbgang dominant

Mutationen folgender Gene sind mit myeloproliferativen Krankheiten assoziiert:

V617F Mutation in Januskinase2 (JAK2) Gen OMIM 147796 auf Chromosom 9
Tet Methylzytosin- Dioxygenase 2 (TET2) Gen (OMIM 14779) auf Chromosom 4
Nuclear factor euthroid 2 (NFE2) Gen auf Chromosome 12 OMIM 601490
Familiäre Erythrozytose 1 (ECYT1) Gen, OMIM 133100
Familiäre Erythropoetin Vermehrung (EPO) Gen, OMIM 133170

Porphyrien (Genetik)

akute intermittierende hepatische Porphyrie (OMIM ID176000) Porphobilinogen HMBS-Gen: Deaminase-Defekt. autosomal-dominant

erythropoetische Protoporphyrie Ferrochelatase Defekt (OMIM ID 177000) autosomaldominant

delta ALA Dehydratase Defekt (OMIM ID 125270)

Akute hepatische Porphyrie, Genort Chromosom 9 autosomal-rezessiv

delta ALA Synthase 1 Defekt (hepatische Form) (OMIM ID 125290) autosomal-rezessiv delta ALA Synthase 2 defekt (hämatogene Form) (OMIM ID 301300) X-chromosomal dominant vererbtes Gen bei Sideroblastenanämie

Koproporphyrie, hereditäre: CPOX (OMIM ID 612735). 3q12 Gen, autosomal-dominant *Porphyria variegata* PPOX (OMIM ID 176200), autosomal-dominant.

Porphyria cutanea tarda UROD (OMIM ID176100) Uro-Decarboxylase Gen, Genort Chromosom1, autosomal-dominant

Prader Willi-Syndrom

OMIM 176270

Häufigkeit: 1: 10.000. Schon im Säuglingsalter besteht eine psychomotorische Retardierung mit Muskelhypotonie und Trinkschwäche. Es kommt zur Entwicklung eines Diabetes mellitus, zu extremer Appetitsteigerung, zu Adipositas permagna, zu Wachstumsverminderung, Es besteht eine hypothalamische GnRH-Freisetzungsstörung. Hypogonadismus und Pubertas tarda können vorkommen. Bei Jungen können Descensusstörung und hypoplastisches Skrotum bestehen, bei Mädchen hypoplastische Labien.

Das PW-Syndrom beruht meist auf einer Deletion bzw. einem Methylierungsdefekt des paternalen Allels im Chromosom 15. Das defekte Gen stammt daher vom Vater. Molekulargenetische Untersuchungen (sog. methylierungsspezifische PCR) können zwischen mütterlichem und väterlichem Allel unterscheiden. Mikrodeletionen können zytogenetisch mittels fluoreszenzmarkierter Sonden nachgewiesen werden. Mikrodeletionen können zytogenetisch mittels fluoreszenzmarkierter Sonden nachgewiesen werden. Das PW-Syndrom kann auch auf einer *uniparentalen Disomie* des paternalen Chromosom 15 oder auf imprinting Defekten bzw. in sehr seltenen Fällen auf einer *balancierten Translokation* beruhen.

Differentialdiagnose: Angelmann-Syndrom

Differentialdiagnose zu Prader-Willi-Syndrom:

Angelman-Syndrom (OMIM ID 105830)

Klinik: ("happy-puppet syndrome"), schwere mentale und psychomotorische

Entwicklungsverzögerung, gestörte Sprachentwicklung, Gesichtsdysmorphien, *Mikrozephalie*,

Ataxie, Epilepsie, Muskelhypotonie, gestörtes Gangbild, Hyperaktivität, angeborene Hypopigmentierung (bis hin zu Albinismus),

<u>Ursache</u>: Defekt im Bereich des **UBE3A** (**Ubiquitin E3 Ligase A**) **Gens** auf dem **maternalen Chromosom 15**. Das defekte Gen stammt daher von der Mutter. Bei paternaler Weitergabe des

Gens erkrankt das Kind nicht, da der paternale Genort durch imprinting inaktiviert wurde. Das Angelmann Syndrom kann auch auf einer **uniparentalen Disomie des gleichen Chromosoms beruhen.**

Labordiagnostik: Sie ist äußerst aufwendig: 3 Schritte: 1-Methylierungssensitive PCR,

2. Nachweis von Mikrodeletionen, 3. Mutationssuche.

Presenilin-Gene

befinden sich auf dem Chromosom 1. Presenilin-1 (OMIM ID 104311) und Presenilin-2 (OMIM ID 600759) sind mit Alzheimer-Demenz assoziiert.

Die Gene werden dominant vererbt.

Progerie Syndrom Typ 1: Hutchinson-Gilford (Progerie) Syndrom (= Progeria infantilis)

OMIM ID: 150330

Gen: mutiertes LMNA-Gen Genort: Chromosom 1 Erbgang: dominant

<u>Hinweis:</u> Dem HGS liegt eine Deletion im LMNA (Lamin A/C) - Gen zugrunde, es fehlt Laminin, welches der Stabilisierung des Zellkerns dient. Es kommt zu Progerie, Kleinwuchs, zu Skelettdeformitäten, Gelenkkontrakturen, Fehlen des Unterhautbindegewebes, Atrichie und Nagelhypoplasie massiver Osteoporose und Arteriosklerose. Die Symptome des **Progerie Typ 1** treten bereits in den ersten Lebensjahren auf, die Lebenserwartung beträgt ca. 15 Jahre. <u>DD:</u> Bloom Syndrom, Xeroderma pigmentosum.

Progerie Syndrom Typ II: Werner Syndrom (= Progeria adultorum)

OMIM ID: 604611

Gen: Werner Syndrom (WRN)-Gen), mehr als 20 Mutationen sind bekannt

Genort: Chromosom 8

<u>Hinweis:</u> das Genprodukt des WRN Gens, das WRN-Protein ist eine ATP-abhängige Helicase. Diese stabilisiert die DNS, Defektmutanten haben eine vermehrte DNS-Brüchigkeit zur Folge.

Klinik: Progerie, frühzeitiges Ergrauen dünne weiße Haare, Effluvium, Alopezie, dünne trockene Haut mit zunehmenden Kalkeinlagerungen und Pigmentierungen, Poikilodermie, Hyperkeratosen über den Knochenvorsprüngen, trophische Ulzera, sklerodermiforme Veränderungen (vor allem im Bereich der Extremitäten), charakteristische Physiognomie: Vogelgesicht, Minderwuchs, schlanke Extremitäten, Katarakt, Arteriosklerose (Coronarund Cerebralsklerose), Osteoporose, Meningeom, Osteosarkom, Leiomyosarkom, medulläres Schilddrüsenkarzinom, Hypogonadismus/ Hypogenitalismus, Osteoporose, Schwächung der Stimmbänder, Katarakt, Diabetes mellitus. Die hohe Mutationsrate des WRN Gens begünstigt das Entstehen maligner Tumore (CML, Meningeome (Epilepsie!), Sarkome).

Progesteronrezeptoren

OMIM ID 607311

Material: Gewebeprobe -20°

Der Progesteronrezeptor beeinflusst die Wirksamkeit von Tamoxifen bei Mamma-Carzinom. Man unterscheidet bei Mamma-Carzinom einen Progesteronrezeptor A und einen Progesteronrezeptor B: Progesteronrezeptor A hemmt die Wirkung von Tamoxifen, Progesteronrezeptor B steigert sie.

Wenn ein Tumor für Östrogenrezeptor und Progesteronrezeptor A negativ ist, wird die Patientin wahrscheinlich nicht von einer endokrinen Therapie profitieren.

Prostatakarzinom begünstigendes Gen (Steroid 5-alpha-Reduktase 2)

OMIM ID 607306

Die Steroid- 5-alpha-Reduktase führt zur Umwandlung von Testosteron in das stärker wirksame Androgen Dihydrotestosteron.

Proteus Syndrom

OMIM ID 176920

Das Proteus Syndrom ist gekennzeichnet durch *disproportionierten Großwuchs*, der immer nur einzelne Körperteile, nie den ganzen Körper, betrifft. Zunehmend sind einzelne Finger, Zehen, Extremitäten oder auch eine ganze Körperhälfte vergrößert, dabei gehen alle Proportionen zwischen den einzelnen Partien verloren. Es bestehen ein gesteigertes Krebsrisiko und oft mentale Einschränkungen.

Ursache ist eine Punktmutation im **AKT1-Gen**, welches das Zellwachstum reguliert. Es handelt sich um ein Onkogen. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 14. Es wird dominant vererbt.

Pruritic urticarial papules of pregancy (PUPP) Gen

OMIM 178995

Der Genort ist noch nicht bekannt. Diese seltene Krankheit wird autosomal-dominant vererbt. Initial bestehen abdominale Striae, anschließend generalisierte papulösen Efforeszenzen. Post partum verschwinden die Hautveränderungen.

Pseudo (=Butyryl) -Cholinesterase Gen

Bei Mangelmutanten ist der Abbau von Muskelrelaxantien gestört. Die Bestimmung des Gens wird nicht durchgeführt, es genügt die Bestimmung der Dibucainzahl bzw. im Falle einer Intoxikation der Nachweis einer CHE-Verminderung.

Pseudohypokaliämie-Syndrome werden meist teils autosomal-rezessiv, teils autosomal dominant mit variabler Penetranz vererbt. Sie führen im EKG zu QT-Veränderungen. Man unterscheidet "**long-** und **short -QT Syndrome**". Ihre Häufigkeit: liegt ca.1:2500. Die 10-Jahres-Mortalität beträgt unbehandelt 50%.

Zugrunde liegen molekulargenetisch unterscheidbare **Gene**, die einen kardialen Kaliumkanal blockieren und den Herzrhythmus betroffener Patienten in unterschiedlicher Weise gefährden, v.a. nach Gabe von Antiarrhythmika, aber auch vieler anderer Medikamente, der für sich allein nicht rhythmogen sind. Bei Pseudohypokaliämie-Syndromen sind wegen der Gefahr des Kammerflimmerns Betablocker kontraindiziert. Bei **medikamenten-induzierten long- QT Syndromen** kann die ergänzende Diagnostik der Cytochrom P450-Gene sinnvoll sein.

Folgende (und weitere) Long QT-Gene sind bekannt

(Die Gene können im heterozygoten und im homozygoten Zustand sowie einzeln kombiniert (*compound* heterozygot) vorliegen)

Long QT-Syndrom Typ1

OMIM ID 192500

Gen: KCNQ1. Genprodukt; KVLQT1)

Häufigkeit ca.50%,

Mutationen können zur autosomal dominant vererbten Romano-Ward oder zur autosomal-rezessiv vererbten *Jervell-Lange-Nielsen-*(JLN-) Form führen (letzteres geht mit Taubheit einher).

Long QT-Syndrom Typ2 Romano-Ward-Syndrom

OMIM ID 152427

Gen: KCNH2 =hERG- (Human Ether-à-go-go-Related Gene) Gen

Häufigkeit: ca.30%

Erbgang: autosomal-dominant

Long QT-Syndrom Typ3 Brugada Syndrom

OMIM ID 603830 Gen: SCN5A

Häufigkeit ca.20-35%

Erbgang: autosomal-dominant

Hinweis: Dieses Gen betrifft einen cardialen Natrium(!)-Kanal.

hohe Letalität!

Long QT-Syndrom Typ4

OMIM ID 106410

Gen: Ankyrin 2 (ANK2) –Gen Erbgang: autosomal-dominant Long QT-Syndrom Typ5

OMIM ID 176261

Gen: KCNE1 (codiert eine Untereinheit des KCNQ1-Kanals)

Erbgang: autosomal-dominant

Häufigkeit ca.3%

Hinweis: Mutationen können zur Romano-Ward oder JLN-Form des LQT-Syndroms

führen.

Long QT-Syndrom Typ6

OMIM ID 613796

Gen: KCNE2

Erbgang: autosomal-dominant

Häufigkeit ca.2%

Hinweis Das Gen codiert eine Untereinheit des HERGI-Kanals

Long QT-Syndrom Typ7

OMIM ID 170390 Gen: KCNJ2-Gen

Erbgang: autosomal-dominant

Das Gen ist die Ursache des *Andersen-Syndroms* (periodische Lähmungen, ventrikuläre Arrhythmien, Gesichtsdysmorphie, Skelettveränderungen, Nieren-

hypoplasie, Herzklappen- u.a. Herzfehler)

Long QT-Syndrom Typ9

OMIM ID 611818

Gen: Caveolin 3 (CAV3)

Erbgang: autosomal-dominant

Klinik: mechanische Muskelerregbarkeit, Krämpfe, Myalgien, rezidivierende

Myoglobinurien, selten Atrophien und Paresen.

Long QT-Syndrom Typ10

OMIM ID 611819

Erbgang: autosomal-dominant

Gen: SCN4B

Long QT-Syndrom Typ11

OMIM ID 611820

Erbgang: autosomal-dominant

Gen: A-kinase anchor protein-9 (AKAP9)

Long QT-Syndrom Typ12

OMIM ID 612955

Erbgang: autosomal-dominant Gen: alpha-1 syntrophin (SNTA1)

Folgende Short QT-Gene sind bekannt

Short QT-Syndrom Typ1

OMIM ID 609620

Erbgang: autosomal-dominant

Gen: KCNH2

Short QT-Syndrom Typ2

OMIM ID 609621

Erbgang: autosomal-dominant

Gen: KCNQ1

Short QT-Syndrom Typ3

OMIM ID 609622

Erbgang: autosomal-dominant

Gen: KCNJ2

Hinweis: wegen der komplexen Fragestellung wird folgende Stufendiagnostik vorge-

schlagen: Ü-Schein Muster 10, Ausnahmekennziffer: 320101

<u>Diagnose</u> (ICD-10 Code: [I45.8])

Stufe I: Mutationssuche 10 Exons der IGene für long QT KCNQ1 und short QT KCNH2

und/oder

Stufe II: Mutationssuche der restlichen 51 Exons der long QT-Gene KCNQ1, KCNH2,

KCNE1 und KCNE2 und des short QT Gens SCN5A,

ggfs.

Stufe III: MLPA-Analyse der Gene KCNQ1, KCNH2, KCNE1 und KCNE2

ggfs.

seltene Formen (nach Rücksprache): ANK2, KCNJ2, CAV3, SCN4B, KCNE3, SNTA1

Pseudoxanthoma elasticum PXE

OMIM ID 177850 autosomal dominante Form 264800 autosomal rezessive Form

Material: 5 ml Citratblut

<u>Hinweis</u>: Beim **Pseudoxanthoma elasticum** (PXE) fallen gelbe Plaques auf schlaffer Haut auf. Am Augenhintergrund sieht man "angoid streaks", auch die großen Arterien (Claudicatio intermittens) und die Blutgefäße des Herzens können - einhergehend mit einem gesteigerten Herzinfarkt Risiko - betroffen sein.

Mindestens 4 Gene wurden mit dem PXE im Zusammenhang gesehen. Mutationen des meist untersuchten Gens (*MRP6-Gen*) finden sich auf dem Chromosom 16. Es gehört zur MRP (multiple drug resistance associated proteins) Familie, die beteiligt ist an der Zytostatika-Resistenz, die bei Krebstherapie beobachtet werden kann.

PTEN-Syndrom

OMIM ID: 601728

Genort Chromosom 10.

Erbgang: dominant

PTEN = "phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten".

Das Gen ist ein Tumorsuppressorgen. Mutationen bewirken Tumorentstehung (Gliatumore, akute Leukämie, non-Hodgkin-Lymphome, Fibroadenome und Carzinome der Mamma, tendenziell maligne Polyposis, Cowden-Syndrom (Melanom, Trichilemmom, Mamma-Adenokarzinom, Glioblastom)*, Bannayan-Ruvalcaba-Riley Syndrom (BRSS)*.

* S.O.

Purin-Nukleosid-Phosphorylase (PNPP) Mangel Gen

OMIM ID 164050

<u>Genort:</u> Chromosom 14 <u>Material:</u> 5 ml Citratblut Richtwert: negativ

<u>Hinweis</u>: Das Purin-Nukleosid-Phosphorylase Gen wird autosomal-rezessiv vererbt. -Mangel hemmt bei voller Penetranz des Gens den Abbau von Purinen und führt so zu
einer *Akkumulation von Desoxyadenosin*. Dieses wirkt sich toxisch aus auf alle
Lymphozytenpopulationen, wodurch es zum Bild des *schweren kombinierten Immundefektes (SCID*)* kommt. Der Purin-Nukleosid-Phosphorylase-Mangel ist für etwa
2 bis 4 % der Fälle von SCID verantwortlich.

* charakterisiert durch Störung der humoralen und der zellulären Immunität mit Lymphopenie < 1000/Mikroliter

Presenilin-Gene

befinden sich auf dem Chromosom 1. Presenilin-1 (OMIM ID 104311) und Presenilin-2 (OMIM ID 600759) sind mit Alzheimer-Demenz assoziiert. Die Gene werden dominant vererbt.

Refsum-Syndrom

OMIM ID: 266500

Das Refsum-Syndrom besteht aus Ichthyose, Retinitis pigmentosa mit Nachtblindheit, Katarakt, Nystagmus, motorisch-sensibler Neuropathie, zerebellarer Ataxie, Anosmie und Taubheit. An skelettalen Veränderungen kommt es zu Epiphysen Dysplasie.

Der Erbgang ist autosomal-rezessiv. Ursache ist eine Phytansäureakkumulation aufgrund eines defekten Phytansäureabbaues, z.B. der Phytansäure-Oxidase (OMIM ID 266500). Der Nachweis des Refsum-Syndroms erfolgt wegen der Vielzahl der Defektgene chemisch durch Bestimmung der Phytansäureausscheidung im Urin.

Rett-Syndrom (s.o.)

Rhesusfaktor- D Gen

OMIM ID 111680

Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 3. Die Untersuchung von Fruchtwasser oder fötalem Blut ist indiziert bei bekannter Immunisierung der Mutter, um zu prüfen, ob der Fetus Rhesus-Faktor D-positiv ist. Die OMIM für den kompletten Rhesusstatus lautet 111700.

Sanfilippo Syndrom (Mucopolysaccharidose 3)

OMIM ID: 252900

Das Syndrom wird *autosomal-rezessiv* vererbt. Zugrunde liegen verschiedene Abbaustörungen von Heparansulfat. Dies führt zu erheblicher Tonsillen- und Lymphknotenvergrößerung. Das Syndrom geht einher mit Demenz, Krampfanfällen, Taubheit und Blindheit.

Schilddrüsenkarzinom, medulläres, erbliches

Gen: RET-Protoonkogen

OMIM ID 155240

Im Rahmen des "**multiple endokrine Neoplasie- Syndroms**" führen Punktmutationen in diesem Tumorsuppressorgen zu *Daueraktivierung der Rezeptortyrosinkinase*. Bei etwa 25% der Fälle mit medullärem Schilddrüsenkarzinom findet sich eine

multiple endokrine Neoplasie vom Typ 2 A (MEN2A)

OMIM 171400

Klinik: primärer Hyperparathyreoidismus mit frühem Auftreten des medullären SD-Karzinoms, mit Phäochromozytom (Hypertonie!), Manifestation im frühen

Erwachsenenalter.

Erbgang: autosomal-dominant

oder eine

multiple endokrine Neoplasie vom Typ 2 B (MEN2B)

OMIM 162300

Klinik: *Hyperparathyreoidismus* mit *medullärem SD-Karzinoms* ohne *Phäochromozytom, jedoch mit zusätzlichen Ganglioneuromen und Mukosaneurinomen* der Lippen und der Zunge. Manifestation in der Kindheit Erbgang: autosomal-dominant

Schilddrüsenhormon-Resistenz (THRB)

OMIM ID 190160

Die Krankheit wird autosomal-dominant vererbt. Das THRB-Gen befindet sich auf Chromosom 3. Es besteht eine hyperthyreote Struma, begleitet von den klassischen Symptomen einer Hyperthyreose mit T3 und T4-Erhöhungen bei gleichzeitig auffälligerweise erhöhtem TSH-Spiegel.

Klinisch bestehen Hyperaktivität, Hör- und Lernstörungen und Entwicklungsstörungen des ZNS und des Skeletts.

Schwerhörigkeit, genetisch bedingte

Differentialdiagnose:

Alström Syndrom

OMIM ID 203800

Das Alström-Syndrom wird autosomal rezessiv vererbt, verantwortlich ist ein Funktionsverlust des ALMS1-Gens, der zu einem fehlerhaften ALMS1-Protein führt. Es ist assoziiert mit Insulinresistenz (Diabetes mellitus), Adipositas, dilatative Kardiomyopathie, Hör- und Sehverlust (Opticusatrophie). Acanthosis nigricans kann auftreten.

Aminoglycosid-induzierte Taubheit auf mitochondrialem: MTTS1 Gen (OMIM ID 590080) oder auf mitochondrialem: MTRNR1 Gen (OMIM Nr. 561000), weitere Mutationen, z.B in China bei mind. 30% delta -T961 Mutation.

Jervell-Lange-Nielsen Syndrom: angeborene Innenohrschwerhörigkeit + LongQTSy. Punktmutation im KCNQ1 Gen (OMIM 220400)

Kearns-Sayre (Retinopathie-Myopathie) -Syndrom (OMIM: 530000)

Retinitis pigmentosa, Herzrhythmusstörug (AV-Block). Kardiomyopathie,

Augenmusklellähmung, Myopathie der Sklelettmuskel, Ataxie, Areflexie, Demenz,

Mitochondriales Gen, daher meist von Mutter übertragen

KID (keratosis ichthyosis deafness) Syndrom s.o

Laurence-Moon Syndrom (OMIM 245800),

mitochondrial bedingte SH mit Diabetes mellitus

Die Gene sind: MTTL1 (OMIM ID 590050), MTTE (OMIM ID 590025 und MTTK (OMIM ID 5900609

Pendred Syndrom (OMIM ID 274600) s.o.

Sanfilippo Syndrom (Mucopolysaccharidose (s.o.)

Schilddrüsenhormon-Resistenz (THRB) s.o.

Sensorineurale Schwerhörigkeit - Untersuchung auf eine Mutation imGJB2- Gen (Gap junction protein beta 2) (Connexin 26) Genort: Chromosom 13 OMIM ID 121011

Das Syndrom tritt schon im frühen Kindesalter auf. Es wird *autosomal-rezessiv vererbt.*

Sensorineurale Schwerhörigkeit - Untersuchung auf eine Deletion im GJB6-Gen (Gap junction protein beta 6) (Connexin 30-Gen) Genort: Chromosom 13 OMIM ID 604418. Auch diese Form der sensorineuralen Schwerhörigkeit wird autosomal rezessiv vererbt. Connexin 30 trägt auch zur Verhornung von Epithelzellen bei. Daher können GJB6-Mutationen neben der syndromischen Taubheit auch zu einer Verhornungsstörung der Epithelzellen führen (palmoplantare Hyperkeratose, Nagelveränderungen, Alopezie)

Da sich bei ca. 50% der Fälle mit mutiertem GJB2 Gen auch ein mutierendes GJB6 Gen (Connexin 30) findet (OMIM ID 604418 (s.u.), resultiert in solchen Fällen ein "digenischer Hörverlust"

<u>Achtung:</u> Connexine spielen eine wichtige Rolle bei der Kaliumregulation in der Cochlea. Mutationen im Connexin 26- und Connexin 30-Gen führen infolge einer Behinderung des Kaliumrecyclings zur Ertaubung.

Wolfram Syndrom s.u.

Sex-determinating region on chromosome Y (SRY-Gen)

OMIM ID 480000

Das Gen der *sex determining region* des Y-Chromosoms kann in seltenen Fällen auf das X -Chromosom übertragen werden: Daraus resultieren XX-Männer.

Das Fehlen der SDRY kann zu XY-Frauen führen (s.o.).

Short stature homebox (SHOX)-Mutationen

OMIM ID X-Chromosom 312865 OMIM ID Y-Chromosom 400200

Genort: X-Chromosom oder Y-Chromosom

Erbgang: pseudoautosomal

Deletionen und Punktmutationen im X-chromosomalen SHOX-Gen oder Y-chromosomalen SHOY-Gen führen zu Kleinwuchs, Gonadendysgenesie mit nachfolgender Östrogenminderproduktion und Dyschondrosteose LERI-WEILL (= Madelungsche Deformität von Radius und Ulna). Diese manifestiert sich als meist beidseitige Anomalie des Handgelenks und Verkürzung und Verbiegung von Radius und Ulna und ist Folge eines unorganisierten Wachstums der Radiusepiphyse mit Verbiegung des Radius und vorzeitigem Epiphysenschluss. Die Deformität tritt auch auf als Symptom anderer genetischer Syndrome, z.B. Dyschondrosteose-Nephritis Syndrom oder Brachydaktylie Typ C.

<u>Bemerkung:</u> Beim Zustandekommen von Hoch oder Minderwuchs spielen möglicherweise auch Gendosiseffekte eine Rolle, z.B. bei Minderwuchs (XO Turner Syndrom), bei Hochwuchs (Triple-X-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, XYY- oder XXYY-Männer).

Shwachman-Diamond Syndrom

OMIM ID 260400

Genort: Chromosom 7 Erbgang: rezessiv

Ursache: loss-of-function Mutationen

Klinik: Störung des exokrinen Pankreas, Nephrokalzinose, Skelettabnormitäten, Kleinwuchs, Knochemarksversagen mit Panzytopenie und Leukämiedisposition (vergleichbar

mt FANCONI-Anämie)

Sichelzellenanämie (HbS) Gen

OMIM ID 141900

Genort: Chromosom 11

Das Gen wird autosomal-rezessiv vererbt. Die Mutationen bestehen in einem Basenaustausch in dem Gen, welches die beta-Kette des Hämoglobins kodiert.

Silver-Russell-Syndrom

OMIM 180860

Genort: Chromosom 11

Das Syndrom ist gekennzeichnet durch schon pränatal auffallenden Minderwuchs, fazialen Dysmorphien und Körperasymmetrie gekennzeichnet.

SLY Syndrom

OMIM ID 611499

Dem Sly-Syndrom (= Mukopolysaccharidose Typ VII) liegt ein lysosomaler **beta- Glucuronidasemangel** zugrunde. Er wird autosomal-rezessiv vererbt. Klinisch bestehen u.a. Minderwuchs, Kyphose, Hepatosplenomegalie, mäßige mentale Retardierung, Gesichtsdysmorphien, Makroglossie, Hypertrichosen, Spastik.

Spalthand-Hand-Fuß-Mutationen (Typen I bis VI)

<u>Klinik</u>: oft Krebsscherenaspekt der Hände (und gelegentlich der Füße), gelegentlich Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und mentale Retardierung.

SPFM Typ I: Beim SPFM1 handelt es sich um ein "contiguous gene" Syndrom der Gene DSS1 (OMIM 601285), DLX5(OMIM 600028) und DLX6 (OMIM 600030)

Genort: Chromosom 7 Erbgang: dominant

SPFM Typ II: (OMIM 313350)

Erbgang vorwiegend dominant (Frauen zeigen meist mildere Symptome)

Genort: X-Chromosom

SPFM Typ III: OMIM 246560

Genort: Chromosom 10 Erbgang: dominant

SPFM Typ IV:

OMIM 605289, 3TP63 Gen Genort: Chromosom 3

Erbgang: dominant

SPFM Typ V: OMIM 606708

Genort Chromosom 2 Erbgang: dominant

SPFM Typ VI OMIM 601906

Genort: Chromosom 12 Erbgang: rezessiv

<u>Bemerkung:</u> SPFMen sind auch oft assoziiert mit sensorineuraler Schwerhörigkeit (OMIM ID 605617), Aniridie (OMIM ID 106200) oder Alport Syndrom (OMIM ID 104200).

Sotos Syndrom

OMIM 606681

Dem Sotos Syndrom, mentale Dysfunktion (Lernschwierigkeiten), hoher Gaumen, prominenter Unterkiefer schnelles, geradezu exzessives Wachstum, jedoch keine Akromegalie) liegt eine Mutation oder Deletion im **NSD1 Gen** (nuclear-receptor-binding-SET-domain-containing protein 1) auf dem Chromosom 5 zugrunde. Das Gen wird dominant vererbt.

Die Häufigkeit wird auf 1:10000 bis 1:50000 geschätzt. Da die Mutationen bzw. Deletionen meist neu entstehen, ist das Wiederholungsrisiko bei Verwandten gering.

Statin-Myopathie

SCLO1B1 Gen Genort: Chromosom 12

Das Transporter-Proteinprodukt des **SCLO1B1 Gens** reguliert die hepatische Aufnahme von Statinen. CC homozygote Träger des "solute carrier organic anion transporter" *SCLO1B1*5* Allels haben verglichen mit TT Homozygoten ein zweifach-gesteigertes Risiko, eine Statin-Myopathie zu entwickeln. –

Ein <u>weiteres für Statin-Myopathie verantwortliches Gen</u> sind Varianten des CYP450 (CYP3A4).

Steroid 5-alpha-Reduktase Gene

OMIM ID 184753, 607306,611715

Die Steroid 5-alpha Reduktasen führen zur Umwandlung von Testosteron in das stärker wirksame Androgen Dihydrotestosteron.

Die Gene der Steroid 5-alpha Reduktasen werden rezessiv vererbt.

- 1. Das Gen der **Steroid 5-alpha-Reduktase 1** (OMIM ID 184753) begünstigt die androgenetische Alopecie, bei Frauen Hirsutismus. Der Genort ist auf dem Chromosom5
- 2. Das Gen der **Steroid 5-alpha-Reduktase 2** (OMIM ID 607306) auf dem Chromosom 3 und ist mit Prostatahyperplasie und Prostatakarzinom vergesellschaftet. Bei Prostatakarzinom ist es mit Finasterid-Empfindlichkeit verbunden, bei Frauen mit dem polycystischen Ovar-Syndrom, in Neuguinea gibt es Familien mit Genitalanomalien (Hypospadie)
- 3. Das Gen der **Steroid 5-alpha-Reduktase 3** (OMIM ID 611715) befindet sich auf dem Chromosom 4, Die Steroid 5-alpha-Reduktase 3 führt nicht zu Hirsutismus oder Genitalanomalien, sie bedingt Veränderungen am Auge (Opticusatrophie, Kolobom, Katarakt), mentale Retardierung, cerebellare Störungen, Kyphose, Störungen der Blutgerinnung und einen Glykosylierungsdefekt (KAHRIZI-Syndrom OMIM ID 612713)

Subtelomerscreening

Hierbei handelt es sich um ein die Untersuchung der Struktur der Chromosomen betreffendes Verfahren, mit dem Mikrodeletionen oder Mikroduplikationen im Subtelomerbereich der Chromosomen nachgewiesen werden, z.B. bei schwerer mentaler Retardierung (mittels MLPA = Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplifikation), z.B. bei Fragilem-X-, Rett-, Prader-, Willi-, Angelman-, Beckwith-Wiedeman, Wolf-Hirschhorn-, Cridu-Chat- Syndrom u.a. Syndromen.

Succinat-Dehydrogenasemangel Gene

Die Succinat-Dehydrogenase führt zu dem normalen Abbau von Gamma-Aminobuttersäure.

Bei einem Mangel des Enzyms liegt eine Störung des mitochondrialen Energiestoffwechsels vor. Es kommt zur Akkumulation von Gamma-Aminobuttersäure. Dies bewirkt schwere neurologische psychomotorische, epileptische Anfälle.

Es gibt 4 Succinat-Dehydrogenase Mangel-Gene:

<u>SDHA (OMIM ID 600857)</u>, Genort ist das Chromosom 5, geht einher als mit nekrotischen Läsionen der Basalganglien einhergehende *subakute nekrotisierende*

Enzephalomyelopathie (Leigh-Syndrom)

<u>SDHB (OMIM ID 185470)</u> Genort ist das Chromosom 1 *Cowden Syndrom 2* (*P*häochromozytom, Paragangliom*, gastrointestinale Stromatumore).

SDHC (OMIM ID 602413) Genort ist das Chromosom 1 Leigh-Syndrom

SDHD (OMIM ID 602690) Genort ist das Chromosom 11 Cowden Syndrom 3

* Hinweis: **Paragangliome** sind Tumore neuroendokriner chromaffin-negativer Glomuszellen. Sie finden sich an Kopf und Hals (z.B. als Carney Stratakis Syndrom, als Cowden-Syndrom), als gastrointestinale Stromatumore oder als familiäres Phäochromozytom (das Phäochromozytom ist allerdings chromaffin-positiv).

Superoxiddismutase

OMIM ID 105400, OMIM ID 147460

Superoxiddismutasen enthalten Kupfer, Mangan und Zink. Superoxiddismutasen "entschärfen" mitochondrialen reaktiven Sauerstoff. Der Nachweis erfolgt durch Untersuchung auf defekte DNS-Varianten im *MutaGel-OxStress I –Test*.

Superoxiddismutase 1 Gen (SOD1-Gen)

OMIM ID 105400

Genort: Chromosom 21

<u>Bemerkung</u>: Das Gen wird meist rezessiv vererbt Mutanten des Superoxiddismutase1 Gens prädisponieren zur *amyotrophen Lateralsklerose.*

Superoxiddismutase 2 Gen (SOD2-Gen)

OMIM ID 147460

Genort: Chromosom 6

<u>Bemerkung:</u> Das Gen wird meist rezessiv vererbt. Die Superoxiddismutase 2 enthält Kupfer, Mangan und Zink. Das Enzym befindet sich und wirkt intramitochondrial. Homozygot vorliegende Mutanten (VV-Genotyp versus VA oder AA Genotyp) der SOD2 bewirken *Typ 2 Diabetes* und/oder *Progerie.*

Synovitis-Akne-pustulosa Hyperostosis-Osteitis (SAPHO)- Syndrom

OMIM ID: nicht bekannt, Pathogenese nicht geklärt

Beim SAPHO-Syndrom findet man **Synovitis**, schwere **A**kne, gelegentlich mit palmoplantarer Pustulose, schmerzhafter Osteitis, **P**yoderma gangraenosum, **H**yperostosen, Sweet-Syndrom und **O**steomyelitis -. Die Therapie erfolgt außer mit Corticosteroiden und Metothrexat mit TNF-alpha-Blockern und Colchicin.

TAR-Syndrom

OMIM ID 274000

Das TAR-Syndrom (thrombocytopenia absent radius syndrome) ist v.a. durch das Fehlen des Radiusknochens und Thrombozytopenie gekennzeichnet. Weitere knöcherne und neurologische Veränderungen kommen vor. Das Defektgen befindet sich auf dem Chromosom 1. Die Vererbung erfolgt rezessiv.

Thiopurinmethyltransferase-Gen

OMIM ID 187680

Hinweis: Die Thiopurinmethyltransferase (TPMT) methyliert die Sulfhydrylgruppen der Thioprinnukleosidanaloga, Azathioprin, Azulfidin, Mercaptothiopurin und Thioguanin und führt so zu deren Entgiftung. Bei heterozygot defektem Enzym (bei etwa 10 % der Bevölkerung) halbiert sich diese Funktion, bei Homozygotie (ca. 0,3 % der Bevölkerung liegt ein vollständiger Enzymdefekt vor. Es gibt mehrere Defektgenotypen. Bei TPMT-Defizienz können Thiopurinnukleosidanaloga akkumulieren mit der Gefahr einer Myelodepression mit tödlichem Ausgang. Die Messung der Enzymaktivität ist kompliziert, daher wird die molekulargenetische Untersuchung auf Defektgene bevorzugt.

Thrombozytopenie, familiäre (Wiskott-Aldrich-Syndrom)

OMIM ID 301000

X-chromosomal-rezessiv vererbtes WAS Gen.

<u>Klinik:</u> Thrombozytopenie blutige Durchfälle, Purpura, erhöhte Infektionsneigung, oft Ekzeme blutige Durchfälle, Leukämien oder Lymphome.

Thrombozytose, familiäre essentielle

OMIM ID 164761

Genort: Chromosom 10

Bei familiärer essentieller Thrombozytose ist Thrombopoetin vermehrt. Nach Ausschluss einer leukämischen Ursache der Thrombozytose erfolgt die molekulargenetische Diagnostik.

Ursache der familiären Thrombozytose können *gain of function* Mutationen in Genen, die für aktivierte zytoplasmatische oder **Rezeptor-Tyrosinkinasen (RET)** (OMIM ID 164761) kodieren. Diese aktivierten Tyrosinkinasen führen zu einer abnormalen Proliferation.

Mutationen im RET Gen finden sich auch bei *multipler endokriner Neoplasie, Typ IIA* (MEN2A. OMIM 171400 (Genort: Chromosom 10) und Typ IIB (MEN2B OMIM 162300, (Genort: Chromosom 10; beim *Morbus Hirschsprung* (OMIM164761) (Genort: Chromosom 10) und *medullärem Schilddrüsenkarzinom* (OMIM 155240) (Genort: Chromosom 10)).

weitere Ursachen einer familiären Thrombozytose:

mutiertes JAK2-Gen (Januskinase2, JAK2- OMIM ID 147796)

Genort Chromosom 9 (Austausch von Guanin durch Thymidin an Nukleotidposition 2343). Dieses Gen führt auch zu Polycythaemia 741vera (OMIM 263300), akuter myeloischer Leukämie (OMIM 601626, Budd-Chiari Syndrom (OMIM 600880) und Hyperprolaktinämie (OMIM 615555) mit Stimulation des Prolaktinrezeptors des Mammagewebes unter Bildung multipler Fibroadenome (OMIM 615554)

Erbgang: autosomal- dominant und für

Punktmutation im Thrombopoietin Rezeptor Gen (MPL-Gen) (OMIM 159530) Genort Chromosom 1. Der Thrombopoetinrezeptor steigert zusammen mit Thrombopoetin die Plättchenproduktion: Erbgang: autosomal- dominant

Thymidylatsynthase Gen

OMIM ID 188350

Genort: Chromosom 18

Die Thymidylatsynthase inhibiert Fluracil. Die Aktivität des Enzyms wird durch die Anzahl der DNS-Repeats bestimmt. Wenige Repeats führen zu einer geringeren Aktivität der Thymidylatsynthase. Tumore mit wenigen Repeats bedingen eine geringere Thymidylatsynthaseaktivität, sie sprechen besonders gut auf Fluracil an. Dagegen ist eine erhöhte Expression des Gens bei kolorektalem Karzinom mit schlechter Prognose verbunden.

Tocopherol-Transferprotein alpha Mangel Gen

OMIM ID 600415 Genort: Chromosom 8 Erbgang: rezessiv

Defektmutationen des Tocopherol-Transferprotein A (TTPA) Gens bedingen einen Vitamin E-Mangel. Ein Vitamin E-Mangel führt zu Ataxie und Retinitis pigmentosa (Nachtblindheit).

Torsionsdystonien

OMIM ID 605204, 224500

Das Gen für die Torsionsdystonie vom **Typ 1 DYT1 (**OMIM ID 605204) wird autosomaldominant vererbt, das des **Typ 2 DYT2** (OMIM ID 224500) autosomal-rezessiv.

Es gibt sehr viele weitere Formen von Torsionsdystonie, autosomal dominant und rezessiv vererbte.

Transforming growth factor beta 1

OMIM ID 190180

TGFB1 ist ein Zytokin. Es führt zur Bildung von IgA und IgG4. TGFB1 wird bei erhöhtem Blutzucker vermehrt gebildet. Es stimuliert auch die Kollageneinlagerung und die von IgA in den Nierenglomerula (diabetische Nephropathie, IgA-Nephropathie). ACE-Hemmer reduzieren die renale TGFB1–Wirkung.

Überexpression des TGFB1 Proteins im Rahmen des Camurati-Engelmann-Syndroms (OMIM ID131300, Genort Chromosom 19, Erbgang dominant) führt zu erhöhter Knochendichte (schmerzhafte Hyperostosen der langen Röhrenknochen und des Schädels) und zu einer Verminderung des Körperfetts und des Muskelgewebes (es kommt zu proximaler Muskelschwäche).

<u>Mutationen des TGFB1 Gens:</u> Mutationen sind mit erhöhter Progression bei **Prostatakarzinom** verbunden.

Trinukleotid Repeat-Erkrankungen:

Polyglutaminkrankheiten Chorea Huntington, die spinobulbäre Muskelatrophie (Typ Kennedy), dentatorubro-pallidoluysiane Atrophie Herzvitien (VSD).

Nicht- Polyglutaminkrankheiten (Fragiles X-Syndrom, Friedreichsche Ataxie, myotone Dystrophien und Spinocerebelläre Ataxien) (Tripletts codieren nicht für sinnvolle Proteine, sie führen nicht zu vermehrter, sondern zu verminderter Proteinbildung).

<u>Hinweis</u>: Trinukleotiderkrankungen neigen zu Antizipation, d.h. von Generation zu Generation nimmt die Zahl der Repeats zu, die klinische Symptomatik wird verstärkt.

Triple-Test (#tripl)

<u>Hinweis</u>: Es werden benötigt: Serum AFP (**#fets**), Serum beta-HCG (**#hcgs**), freies Östriol i.S. (**#o3of**). Bei Kenntnis der SSW und des Alters der Mutter kann ein Trisomie-Risiko errechnet werden. Das Ergebnis gilt nicht bei Mehrlingsschwangerschaften und bei Neuralrohrdefekten. Sowohl falsch positive (testpositive gesunde Kinder) als auch falschnegative (nichterkannte Trisomie 21-Kinder, ca.30%) sind nicht sicher auszuschließen.

Trisomien

Meist freie Trisomien, aber auch Translokationstrisomien und Mosaike.

Trisomie 13 (Pätau-Syndrom)

Häufigkeit: 1:6.000, Neugeborene mit ca. 1500 bis 2500g Geburtsgewicht. Pränatal versterben ca. 95%, postnatal sterben 95% innerhalb des ersten Lebensjahres.

Ursachen: meist maternal-bedingt

<u>Klinik</u>: **Lippen-Kiefer-Gaumenspalte** (DD angeb. Hypothyreose mit Mutation im FOXE 1 Gen (s.o.), Apert-Syndrom s.o.), **occipitale Hautdefekte, Gesichtsabnormität (Mikrozephalie***;

Mikroophthalmie, dysplastische Ohren), *Erblinden* und *Taubheit*, Fehlbildungen innerer Organe (Herz -Septumdefekte, Dextrokardie, Nieren, schwere psychomotorischer Retardierung, cerebrale Krampfanfälle, *Spina bifida* (mit AFP-Vermehrung im Serum) verdickte Nackenfalte, Muskelhypotonie, Wachstumsverzögerung, kurze Femurknochen, Sandalenlücke, *Hexadaktylie*, *Vierfingerfurche*

*DD Angelmann-Syndrom, Rett-Syndrom, Trisomie 18

Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) Häufigkeit: 1:8000, sehr kleine Neugeborene mit geringem Geburtsgewicht. Pränatal versterben ca. 95%, postnatal sterben 90 bis 95% innerhalb des ersten Lebensjahres.

<u>Ursachen:</u> meist maternal-bedingt

Klinik: bei der Geburt Hydramnion, Wachstumsverzögerung, Gesichtsabnormität, (Holoprosenzephalie*. Fehlbildungen des ZNS (Balkenagenesie), Mikrozephalie, Anomalien des fazialen Mittelskeletts (Zyklopie, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte). Retrogenie, fliehende Stirn); großes Hinterhaupt, Ohren verformt und tiefsitzend, verdickte Nackenfalte), schwere psychomotorische Retardierung, Fehlbildungen innerer Organe (Herzfehler: Ventrikelseptum-defekt, Fehlbildungen der Nieren, hypoplastische Labien, große Klitoris, Fehlhaltung der Finger (Flexionskontraktur), Fehlbildung bzw. Fehlen des Daumens, Vierfingerfurche, Plattfuß, Syndaktylie zwischen - 3. und 4. Zehe, Sandalenlücke, Großzehe zurückversetzt.

* Holoprosenzephalie = Teilungsstörung der Großhirnanlage mit Defekt des Bulbus und Tractus olfactorius, Balkenmangel bzw. Balkenagenesie und.

Trisomie 21 (Down-Syndrom) ist die häufigste angeborene Chromosomenstörung. Das überzählige Chromosom ist in 95% der Fälle maternaler Herkunft. Klinisch: *aufsteigende Lidachsen, Makroglossie, Vierfingerfurche, Sandalenlücke, Klinodaktylie* des kleinen Fingers, *Herzfehler,* Septumdefekte, Autoimmun-*Hypothyreose* (30%), Intelligenzminderung, Epilepsie (ca- 5%).

Sonderform: **Translokations -Trisomie** 21/13 (zwei 21er Chromosomen + ein 13er Chromosom mit translatiertem Chromosom 21-Abschnitt. Translokations -Trisomien sind oft ererbt. Auch wenn klinisch kein Zweifel an der Diagnose "Down-Syndrom" besteht, sollte dennoch eine Chromosomenuntersuchung beim Patienten erfolgen, um die Wiederholungswahrscheinlichkeit für Down Syndrom bei weiteren Kindern der Eltern aufgrund einer Translokation auszuschließen. Hinweis:

Bemerkung: Genträger des *Gens für das* amyloid *precursor protein*, (OMIM ID 104300), welches sich auf dem Chromosom 21 befindet, sind besonders *Demenz* gefährdet.

TSH-Rezeptorgen

OMIM ID 603372

Genort: Chromosom 14

gain-of function -Mutationen dieses Gens führen zu hyperthyreoten autonomen Schilddrüsenadenomen.

Tuberöse Sklerose (M.Bourneville-Pringle) Gene

OMIM ID 191100

Die tuberöse Sklerose ist eine *autosomal-dominant* vererbte Multisystemerkrankung mit großer klinischer Variabilität. Inzidenz ca. 1:7.000. Charakteristisch sind multiple, lokale Areale mit unvollständiger und abnormer Gewebedifferenzierung, die bei verstärkter Proliferation als **Hamartome** bezeichnet werden, aber gutartig bleiben. Häufig finden sich epidermale **Angiofibrome**, epileptinoge **Gliatumore** und **Hydrocephalus**. Molekulargenetisch lassen sich Mutationen in den Tuberöse Sklerose-Genen **TSC1-** (auf Chromosom 9) und **TSC2** Gen (auf Chromosom 16) nachweisen. Die Mutationssuche erfolgt mittels Sequenzierung.

Tumornekrosisfaktor-Rezeptor-assoziiertes Syndrom Gen (TNRSF1A) OMIM ID 142680

Es handelt sich um ein *autosomal-dominant* vererbtes Dispositionsgen auf dem Chromosom 12. Man findet *verminderte Spiegel des löslichen TNF-Rezeptors*, wodurch die TNF-Wirkung verstärkt wird. Das Syndrom geht einher mit etwa drei Wochen lang in kurzen Abständen (ca. 1 Tag) ondulierenden Fieberschüben (familiäres periodisches Fieber) und Konjunktivitis, Exanthem, Myalgien (aufgrund einer monozytären Fasciitis) und Amyloidose (meist renal, seltener hepatisch) einher periorbitalem Ödem, abdominalen Koliken, Durchfall und Erbrechen, kutaner Vaskulitis der kleinen Gefäße und Pannikulitis. Zur Therapie eignet sich die subkutane Gabe des TNF-Antagonisten (Etanercept).

Tumordispositionsgene/ Tumorgene

Die Indikation zur Untersuchung muss sorgfältig abgewogen werden. Bei einer Häufigkeit erblicher maligner Tumore von selten über 1% (sogar in der älteren Bevölkerung) fällt die Entscheidung für solche Tests schwer. In die Entscheidung müssen an klinischen Daten einbezogen werden, das Alter der Patienten, familiäres Vorkommen, die klinische Anamnese (von Seiten des Arbeitsplatzes Gefährdung durch Chemikalien, Dämpfe, Stäube, private oder berufliche extreme Lichtexposition und weitere Risikofaktoren).

Li Fraumeni-Syndrom

OMIM ID 151623

Genort Chromosom 17

Beim LF-Syndrom handelt es sich um ein Tumorprädispositions-Syndrom für Mammaund Lungenkarzinome. Ihm liegt ein gestörter DNA-Reparaturmechanismus zugrunde. Am häufigsten ist die Mutation im Tumorsuppressorgen p53 (TP53):

Tumorsuppressorgen p53 (TP53) (#tp53)

OMIM ID 191170

TP53 ist ein Tumorsuppressorgen Ihm liegt ein gestörter DNA-Reparaturmechanismus zugrunde.

Lynch-Syndrom (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC) OMIM ID 114500

Das **Lynch-Syndrom** macht etwa 10% aller Fälle von Kolonkarzinom aus, die auszuschließende familiäre **adenomatöse Polyposis** etwa 1%. Das HNPCC -Gen disponiert auch für viele **weitere Tumore** (oberer Gastrointestinaltrakt, Leber, Urothel, Pankreas, Ovar, ZNS und Haut. Für alle erstgradig Verwandten eines HNPCC-Anlageträgers besteht ein 50 %-iges. Risiko, gleichfalls ein Anlageträger zu sein.

Die Tumore von etwa 80% der Patienten mit einem Lynch-Syndrom entstehen durch Veränderungen in Genen, die für das für den Erhalt der genomischen Genauigkeit wichtigen **m**is**m**atch-**R**eparatursystems (**MMR**) zuständig sind, welcher Fehler während der DNA-Replikation korrigiert **MMR** Gene sorgen für "Mikrosatellitenstabilität" und verhindern Mutationen. Patienten mit Mismatch-Reparaturgendefekten Zellen sprechen schlechter an auf 5-Fluorouracil (5-FU) als Patienten mit intakten Mismatch-Reparaturgenen.

<u>Lynch-Syndrom</u> (= HNPCC, hereditärs nicht-polypöses Coloncarzinom

HNPCC Typ 1 OMIM 120435), dominanter Erbgang Genort Chromosom 2 etwa 10% aller Colon-Ca Fälle und 80% der Fälle von erblichem kolorektalem Karzinom Gen: **MSH 2 Gen** (OMIM 609309)

HNPCC Typ 2 (OMIM 609310) dominanter Erbgang, Genort Chromosom 3 Gen **MLH1 Gen** (OMIM 120436).

HNPCC Typ 4 (OMIM 614337) dominanter Erbgang, Genort Chromosom 7

Gen: PMS2 Gen (OMIM 600259

HNPCC Typ 5 (OMIM 614350) dominanter Erbgang, Genort Chromosom 2

Gen: MSH6 (OMIM 600678)

HNPCC Typ 6(OMIM 614331) dominanter Erbgang, Genort Chromosom 3

Gen: **TGFBR2** (OMIM 190182)

HNPCC Typ 7 (OMIM 614385) dominanter Erbgang, Genort Chromosom 14)

Gen: MLH3 (OMIM 604395).

HNPCC Typ 8 (OMIM 613144) dominanter Erbgang, Genort Chromosom 2)

Gen Deletion im EPCAM (Epithelial cellular adhesion molecule) -Gen (OMIM 185535)

Bei bekannter Mutation erfolgen Untersuchungen im Tumormaterial und im Blut auf Mutationen, Deletionen und Duplikationen in den Genen MLH1, MSH2, MSH6 bzw. PMS2.

Wenn kein Tumormaterial vorliegt, erfolgt im Blut eine Untersuchung auf MSH6 bzw. PMS2 und eine Untersuchung auf Deletionen, Duplikationen und Mutationen der Gene MLH1und MSH2.

Werden die jeweiligen Kriterien erfüllt, so sollten erfolgen:

immunhistochemische Analysen auf MLH1, MSH2, MSH6 und PMS2 und molekulargenetische- Untersuchungen auf eine Expressionsminderung eines Gens um mehr als 50% im Tumormaterial sowie Untersuchungen auf Deletionen, Mutationen und Mikrosatelliteninstabilität am Tumormaterial und im Blut.

Mikrosatelliten-Instabilität (MSI)

Mikrosatelliten sind repetitive kurze DNS- Sequenzen, deren Länge in der Regel gleich ist. Die sog. Mikrosatelliteninstabilität (MSI) liegt vor, wenn mehr als 30% der Mikrosatellitenmarker (BAT25, BAT26, D2S123, D17S250) unterschiedlich lang, "instabil" sind und ihre Anzahl von Zelle zu Zelle verschieden ist. Bei etwa 15% der Fälle mit olorectalem Carzinom (CRC) sind DNS-Mikrosatelliten im Tumorgewebe und im Blut instabil.

Entsprechend der MSI werden Tumore in drei Kategorien eingeteilt werden:

- 1. Tumore, die keine MSI zeigen, sogenannte Mikrosatelliten-stabile Tumoren (MSS),
- 2. Tumore mit einem hohen Grad (>29%) an MSI (MSI-H)
- 3. Tumore mit einem geringen Level (1-28%) an MSI (MSI-L)

Patienten mit MSI-H Tumoren haben eine günstigere Prognose als Patienten mit MMS Tumoren haben. Außerdem sind Patienten mit mismatch-Reparatursystem (MMR) - defizienten Zellen resistenter gegenüber 5-Fluorouracil (5-FU) sind als Patienten mit intaktem MMR.

Wenn ein Lynch-Syndrom vermutet wird, wird zunächst eine **Immunhistochemie** der mismatch-Reparatur-Proteine durchgeführt, um eine veränderte MMR-Protein-Expression zu überprüfen. Allerdings zeigen etwa 5-20% der Lynch-Tumoren keine detektierbare Veränderung der MMR-Protein-Expression mittels **Immunhistochemie**, obwohl bei den Tumoren ein hoher Grad an Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) vorliegt. Daher erfolgt dann eine Untersuchung der **Mikrosatelliteninstabilität** mit nachfolgender **Mutationsanalyse der MMR-Gene**.

Lynch-Syndrom (Kriterien)

revidierten Bethesda-Kriterien:

Mindestens eines der folgenden Kriterien muss erfüllt sein

- Patienten mit kolorektalem Karzinom vor dem 50. Lebensjahr
- Patienten mit synchronen oder metachronen kolorektalen Karzinomen oder anderen HNPCC- assoziierten Tumoren*, unabhängig vom Alter.
- Patienten mit kolorektalem Karzinom mit MSI-H Histologie³ vor dem 60. Lebensjahr
- Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der einen Verwandten 1.

Grades mit einem kolorektalen Karzinom oder einem HNPCC-assoziierten Tumor vor dem 50. Lebensjahr hat.

 Patient mit kolorektalem Karzinom (unabhängig vom Alter), der mindestens zwei Verwandte 1. oder 2. Grades hat, bei denen ein kolorektales Karzinom oder ein HNPCCassoziierter Tumor (unabhängig vom Alter) diagnostiziert wurde.

Amsterdam-II-Kriterien (1999) für Coloncarzinome und extracolonische Carzinome Alle Kriterien müssen zutreffen:

- Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Nierenbeckens, davon einer mit den beiden anderen erstgradig verwandt; eine FAP muss ausgeschlossen sein.
- 2. Wenigstens zwei aufeinander folgende Generationen sind betroffen.
- 3. Bei mindestens einem Patienten Diagnosestellung vor dem 50. Lebensjahr
- 4. eine familiäre adenomatöse Polypose muss ausgeschlossen sein

Hinweis

Das **Muir-Torre-Syndrom** stellt eine Variante des HNPPC dar, bei der an der Haut multiple Talgdrüsentumore, Basaliome und Plattenepithelkarzinome bestehen. Auch das **Cowden-Syndrom** (s.o.) ist mit Darmpolypen vergesellschaftet.

Zur Abrechnung:

Lynch-Syndrom (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom,

- Untersuchung auf **Mikrosatelliteninstabilität am Tumormaterial** des Versicherten oder des Indexpatienten Die Abrechnung erfolgt einmal im Krankheitsfall EBM 11430 447,04 €

12755 Punkte

Die Gebührenordnungsposition 11430 ist im Krankheitsfall nicht neben der Gebührenordnungsposition 11432 berechnungsfähig

Lynch-Syndrom (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom,

HNPCC) weitergehende Untersuchung bei Nachweis einer Expressionsminderung eines Gens um mehr als 50% im Tumormaterial oder auf Deletionen und Mutationen der Gene MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 und PMS2 im Tumormaterial des Versicherten oder des Indexpatienten,

einmal im Krankheitsfall

OMIM ID 120435

EBM 11431 3830,92 €

109305 Punkte

Die Gebührenordnungsposition 11431 ist im Krankheitsfall nicht neben

der Gebührenordnungsposition 11432 berechnungsfähig.

Lynch-Syndrom (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC) - Untersuchung, wenn kein Tumormaterial vorliegt

Untersuchung auf *Deletionen, Duplikationen und Mutationen* der Gene MLH1, MSH2, MSH6, PMS1 und PMS2,

OMIM ID 120435

einmal im Krankheitsfall

EBM 11432 4207,51 €

120050 Punkte

Die Gebührenordnungsposition 11432 ist im Krankheitsfall nicht neben den Gebührenordnungspositionen 11430 und 11431 berechnungsfähig.

Lynch-Syndrom (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC) - bei bekannter Mutation

^{*} zu den HNPCC-assoziierten Tumoren gehören Tumoren in: Kolorektum, Endometrium, Magen, Ovarien, Pankreas, Urothel, Gallengängen, Dünndarm und Gehirn (meist Glioblastome), das Turcot-Syndrom (=Darmtumor + Gehirntumor) sowie Talgdrüsenadenome und Keratoakanthome (bei Muir-Torre-Syndrom)

Untersuchung auf eine *Mutation* im Gen MLH1, MSH2, MSH6. PMS1 und PMS2 bei bekannter *Mutation*, OMIM ID 120435 einmal im Krankheitsfall EBM 11433 136,51 € 3895 Punkte

Lynch-Syndrom (Hereditäres non-polypöses kolorektales Karzinom, HNPCC) - bei bekannter Mutation

Obligater Leistungsinhalt

Untersuchung auf eine Deletion und Duplikation in den Genen MLH1,

MSH2, MSH6 oder PMS2 bei bekannter Deletion,

OMIM ID 120435 EBM 11434

einmal im Krankheitsfall

EBM 11434 271,80 €

7755 Punkte

Magenkarzinom, hereditäres, begünstigendes Gen

OMIM ID 137215

Gen: epitheliales Cadherin 1 (CDH1) -Gen*

Genort Chromosom 26

Klinik: diffuses Magenkarzinom mit oder ohne Lippen-Kiefer Gaumenspalte.

* Mutationen in diesem Gen sind auch verbunden mit Endometrium-, Ovarial-, Mamma- und Prostata-Ca.

Mamma- und Ovarialkarzinom (HBOC) hereditäres Mutationsanalyse in den BRCA-Genen

Genetische Ursachen finden sich bei ca. 5% aller Brustkrebsfälle.

Unveränderte BRCA-Gene haben eine Funktion bei der Kontrolle des Zellwachstums und unterdrücken offenbar das Wachstum von Mamma- oder Ovarialkarzinomen. Sie werden daher auch als Tumorsuppressorgene bezeichnet.

Bei Trägern von Mutationen in den **BRCA** -Genen besteht eine verminderte Fähigkeit zur DNA-Reparatur. Diese Gene werden zwar autosomal-rezessiv vererbt, wegen der großen Häufigkeit von Mutationen besteht allerdings eine sehr große Chance, dass es zu Mutationen in mehr als einem Gen kommt (second hit), wodurch Tumorwachstum begünstigt wird. Sie werden daher autosomal-dominant vererbt.

Mutationen der BRCA-Gene sollen mit 50% der genetisch bedingten Brustkrebsfälle sowie 80% der genetisch verursachten Ovarialkarzinome in Verbindung stehen.

Bei entsprechenden Mammakarzinompatienten ist das Drüsengewebe dichter und mammographisch nur schwer beurteilbar. Mutationen der BRCA-Gene sollen mit 50% der genetisch bedingten Brustkrebsfälle sowie 80% der genetisch verursachten Ovarialkarzinome in Verbindung stehen. Die Tumore von **Mammakarzinom**-

Patienten/innen sind bei Vorliegen der Mutationen BRCA1, BRCA2 oder (neuerdings auch BCRA3) nur gering differenziert. Das Drüsengewebe dieser Tumoren ist dichter und mammographisch nur schwer beurteilbar. Die Häufigkeit von BRCA1 beträgt 1:1000, die von BRCA2 1:2000. Die Risikopatientinnen sind meist jünger als die durchschnittlichen Mammakarzinompatientinnen. Zur Verlaufsbeobachtung von Patienten/innen mit Mammaoder Ovarialcarzinom eignet sich die Bestimmung des **CA125-Tumormarkers**.

Die mutierten **BRCA1**-Gene tragen ein Lebenszeit *Mamma-Carzinom*-Risiko von bis zu 80% bei einem mittleren Erkrankungsalter von 50 Jahren gegenüber 1% in der Normalbevölkerung und bei Frauen ein lebenslanges Erkrankungsrisiko für ein *Ovarial-Karzinom* von bis zu 60%. Bei Männern mit BRCA1-Mutationen besteht kein erhöhtes Mammacarcinom-Risiko, wohl aber ein gesteigertes Risiko für *Prostatakrebs*.

BRCA1 Gen (OMIM 11307): BRCA 1 liegt auf dem Chromosom 17. Es sind etwa 450 verschiedene Mutationen im BRCA1- Gen beschrieben. Die Prävalenz von BRCA1 liegt

bei ca 1:1000. BRCA1-Mutationsträgerinnen haben bis zum 70. Lebensjahr ein mittleres Risiko für Mamma von ca. 55% und für Ovarial ca. 16,5%. BRCA 1 soll mit 50% der genetisch bedingten Brustkrebsfälle sowie 80% der genetisch verursachten Ovarial-karzinome in Verbindung stehen. Bei Männern mit BRCA1-Mutationen besteht kein erhöhtes Mammakarzinom-Risiko, wohl aber ein gesteigertes Risiko für Prostatakrebs. BRCA2 Gen (OMIM 600185): BRCA2 befindet sich auf dem Chromosom 13. Etwa 250 Mutationen kennt man vom BRCA2-Gen. Die Prävalenz von BRCA2 liegt bei ca 1:2000. BRCA 2 soll mit 40% der genetisch bedingten Brustkrebsfälle zusammenhängen.

Bei **BRCA2**-Mutationen beträgt das *Mamma-Karzinom* Risiko etwa 60%, das für ein *Ovarial-Karzinom* etwa 20%. Bei männlichen Anlageträgern von BRCA2-Mutationen beträgt das Mamma-Karzinom-Risiko (ca. 6% gegenüber 0,1% in der Vergleichsbevölkerung).

Hinweis:

Je niedriger das Erkrankungsalter der Patienten mit Brustkrebs und je größer die Anzahl von Erkrankten in einer Familie, desto größer ist das Brustkrebs-Risiko für nahe Verwandte. Bei weiblichen Angehörigen dieser Familien ist die Penetranz höher als bei männlichen Angehörigen. Diese tragen ein deutlich erhöhtes Risiko, auch an Prostatakrebs zu erkranken als andere Männer. Für nahe Verwandte gilt: je niedriger das Erkrankungsalter und je mehr Familienangehörige an Brutkrebs erkrankt sind, desto größer ist das Risiko, selbst an Brustkrebs zu erkranken.

Bei BRCA1 und BRCA2-Genträgern kann eine prophylaktische Mammaablation bzw. Ovarektomie angezeigt sein. Zur Prophylaxe wird bei Risikopatienten/innen neben der klinischen Untersuchung auch die jährliche Bestimmung des **Tumormarkers CA125** empfohlen.

Hinweis: ein weiteres Hochrisikogen für Mammakarzinom stellt das RAD51C- Gen dar.

Zur Leistungserbringung

Mamma- und Ovarialkarzinom (HBOC) hereditäres Mutationsanalyse im BRCA1-Gen Untersuchung auf *große Deletionen, Duplikationen und Mutationen*

OMIM ID 113705 - EBM 11440

bei bekannter Mutation im BRCA1--Gen EBM 11442

Mamma- und Ovarialkarzinom (HBOC) hereditäres - Untersuchung auf Deletionen, Duplikationen oder Mutationen des BRCA2-Gens,

OMIM ID 600185 - EBM 11441*

bei bekannter Mutation im BRCA2-Gen EBM 11442

Untersuchung auf Deletionen, Duplikationen oder Mutationen des BRCA2-Gens,

* Die Gebührenordnungsposition 11441 ist nur berechnungsfähig, wenn die diagnostische Fragestellung auf Grund des Analyse-Ergebnisses entsprechend der Gebührenordnungsposition 11440 nicht vollständig beantwortet werden konnte

Melanomgene (#mmex, #mmsp, #mmtr, #mmpc, #mmsq, #mmsc)

Ca.10% der Fälle mit malignem Melanom sind genassoziiert.

Vor dem Hintergrund, dass die Inzidenz während des Lebens an einem Melanom zu erkranken bei etwa 2% liegt, muss eine gezielte genetische Untersuchung gut überlegt werden und sollte nur bei entsprechender Anamnese (starke Lichtexposition, gehäuftes Vorkommen bei Familienangehörigen etc.) erfolgen.

Melanom-Astrozytom Syndrom

OMIM ID 155755 Genort: Chromosom 9 Erbgang: dominant

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Melanom BRAF Mutation

OMIM ID 164757

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Genort: Chromosom 7

Die Serin-Threonin-Proteinkinase BRAF ist ein wichtiger Bestandteil des am normalen Wachstum und Überleben der Zellen beteiligten RAS-RAF-Signalweges. BRAF gehört zur Kaskade von RAS/Mitogenaktivierten Proteinkinasen. Diese Kaskade sendet wachstumsstimulierende Signale an den Kern. Mutierte ("gain of function") Formen des BRAF-Proteins können bewirken, dass dieser Signalweg überaktiv wird, dies kann zu unkontrolliertem Zellwachstum und Krebs führen.

BRAF-Mutationen kommen häufig in Tumoren vor, z.B. bei ca. 50% der erblichen Melanomfälle, v.a. bei oberflächlich spreitendem Melanom, aber auch bei verschiedenen anderen Tumoren, z.B. beim Kolonkarzinom, serösen Ovarialkarzinom, papillärem Schilddrüsenkarzinom und glialen Hirntumoren.

<u>Nebenwirkungen der Behandlung mit BRAF-Inhibitoren</u> sind vielfältig (z.B. BAZEX-ähnliche palmoplantare Hyperkeratosen, epitheliale Tumoren, Pankreatitis, EKG-Veränderungen, Gelenkschmerzen, Exantheme, Effluvium, Fieber Iritis, Uveitis, Diarrhoe, Niereninsuffizienz usw.).

Melanompatienten mit Mutationen im (BRAV p.V600-Gen) sind mit schlechter Prognose belastet. Andererseits sprechen diese Patienten gut an auf eine <u>Behandlung mit BRAF-Inhibitoren</u> (z.B. *Vemurafenib* oder *Dabrafenib*), besser als auf eine Behandlung mit *Dacarbazin*. Der Nachteil dieser Behandlung ist, dass die Tumore wegen Resistenzbildung nach einiger Zeit nicht mehr auf die Therapie reagieren. Man führt deshalb gerne eine Kombinationstherapie von BRAF-Inhibitoren mit MEK-Inhibitoren (z.B. *Dabrafenib* oder *MEK162*) durch.

BRAF-Mutationen finden sich auch bei Noonan Syndrom VII.

Melanomgen CDKN2A cyclin-dependant kinase inhibitor 2A

OMIM ID 606719 Genort: Chromosom 9 Erbgand: dominant

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Bemerkung: Das Gen kodiert für das **Melanom-/ Pankreas-Ca /multiple atypische Nävi**<u>Hinweis</u>: Das CDKN2A-Dispositionsgen kommt nur sehr selten vor (ca. 1,5% der erblichen
Melanomfälle). Eine denkbare prophylaktische Pankreasresektion ist mit erheblicher Morbidität und

Mortalität belastet (!).

Melanomgen CDK4 cyclin-dependant kinase

OMIM ID: 122829 Genort: Chromosom 12 Erbaand: dominant

Bemerkung: Das Gen kodiert für das Melanom/multiple atypischen Naevi-Syndrom)

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Hinweis: CDK4 führt zu multiplen atypischen Naevi, die entarten können.

Melanomgen ERBB4 (Rezeptortyrosinkinase)-Mutation

OMIM ID: 600543

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Genort: Chromosom 2

<u>Bemerkung:</u> ERBB4-(Rezeptortyrosinkinase) -Mutationen machen etwa **20% aller Fälle von genetisch bedingtem Melanom** aus. Die Behandlung ist möglich mit dem ERBB4-Inhibitor *Lapatinib.* - Das ERBB4 Gen ist auch mit Schizophrenie und neurodegenerativen Krankheiten, z.B. amyotropher Lateralsklerose, verbunden.

Melanomgen Mitogen activated protein kinase 2

Synonym: MEK2-Gen OMIM ID 601263

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Genort: Chromosom 19

<u>Bemerkung</u>: das Gen kodiert auch das C*ardio-Faciocutane-Syndrom* (Herzfehler, Pulmonalstenose, kraniofaziale Dysmorphien, Kleinwuchs, Skoliose, Thorakale Fehlbildungen, Strabismus, Katarakt, Haarwachstumsstörung, Cutis-laxa-ähnliche Haut, **Lentiginose**, mentale Retardierung.

MEK-Inhibitoren (z.B. *Binmetinib*, *Cobinetinib* u.a.) sind noch nicht zur Behandlung des Melanoms zugelassen.

Melanom NRAS-Gen:

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Genort: Chromosom 1

NRAS-Mutationen kommen v.a. bei nodulärem Melanom an chronisch-lichtexponierten Stellen vor. Mutationen dieses Gens kommen machen **ca. 20% der Melanomfälle** aus. NRAS-Mutationen sind resistent gegen antimelanozytäre Tyrosinyrosinkinase-Inhibitoren. Mutationen des NRAS Gens finden sich auch bei Neuroblastomen und bei Noonan Syndrom VI.

Melanom Tyrosinkinase Rezeptor c-kit Mutation:

OMIM ID 164620

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Genort: Chromosom 4

Mutationen dieses Gens kommen vor bei ca. 5% der Melanomfälle

Dauerhaft aktiviertes Tyrosinkinaserezeptor Gen (c-Kit) infolge einer *gain of function mutation* spielt eine Rolle bei verschiedenen Malignomen, z.B. Keimzelltumore, Leukämien, Mastozytosen, Mastzelltumore und Melanome. Defektmutationen sind mit Vitiligo vergesellschaftet. **c-Kit Inhibitoren** (z.B. *Imatinib, Nilotenib, Masatinin*) sind zwar zugelassen zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie, des Dermatofibrosarkoma protuberans und von gastrointestinalen Stromatumoren zugelassen; für das maligne Melanom allerdings noch nicht.

Melanomgen Uveamelanom: (#mmex,#mesp,#metr #mepc,#mmsq,#mmsu)

OMIM ID: 155720 Genort: Chromosom 3

Material: 1 ccm Biopsiematerial (-20 Grad)

Richtwert: nicht nachweisbar

Bemerkung: Bei den meisten Fällen (ca.40%) von Uveamelanom handelt es sich um GNAQ-

Mutationen, z.B. GNAQ und GNA11

Multiple endokrine Neoplasie vom Typ 1 MEN1 (Wermer Syndrom)

OMIM ID 613733

Gen: **Menin** (**MEN1**)-**Gen**Genort: Chromosom 11

Das Gen ist ein Tumorsuppressorgen. Sein Genprodukt "Menin" führt zu Störung der

Regulation der Zellproliferation, der Mechanismus ist noch nicht geklärt.

Erbgang: autosomal-dominant

Manifestation im frühen Erwachsenenalter

Klinik: primärer Hyperparthyreoidismus mit gesteigertem Frakturrisiko, Hypercalziämie,

Calciurie mit Steinbildung

Tumore der endokrinen Pankreas (Insulinom, Gastrinom), Zollinger-Ellison-Syndrom und//oder Prolactinom mit Galaktorrhoe (ca.33%). MEN1 bildet keine

Metastasen

Erbgang: autosomal-dominant

Multiple endokrine Neoplasie vom Typ 2 (MEN2)

OMIM ID 164761

Gen: RET (Rezeptortyrosinkinase) -Protoonkogen Mutationen in diesem Tumorsuppressorgen führen zu *Daueraktivierung der Rezeptortyrosinkinase (RET).*

Genort: Chromosom 10

Erbgang: autosomal-dominant

Klinik: medulläres Schilddrüsen (C-Zell) - Karzinom, primärer Hyperparthyreoidismus und **Phäochromozytom** (MEN2 findet man *bei* etwa 25% der Fälle von medullärem Schilddrüsenkarzinom).

Subtypen der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN2)

1. MEN2A ("Sipple Syndrom")

OMIM 171400

Gen: gain of function mutation (Dimerisierung und Daueraktivierung) des

Rezeptortyrosin-kinase (RET) Gens

Genort: Chromosom 10

<u>Klinik:</u> frühes Auftreten des *medullären SD-Carzinoms*, *und eines* **Phäochromozytoms** (Hypertonie!) (bei ca.50% der Fälle), eines

Hyperparathyreodismus (bei ca.33%) und

Calcitoninvermehrung mit Hypercalciämie und Nierensteinen). Manifestation im frühen Erwachsenenalter.

2. MEN2B ("William-Gorlin-Syndrom")

OMIM 162300

Genort: Chromosom 10

Die seltenere MEN2B wird verursacht durch andere Mutationen der Tyrosinkinase als bei MEN 2A

Klinik: Erstmanifestation oft schon im 1.Lj. **Medulläres SD-Carzinom** mit **Mucosaneurinomen der Zunge und der Lippen** "dicke Lippen", bei 50% auch

Phäochromozytom.

MEN2B geht selten einher mit Hypeparathyreoidismus.-Klinisch fallen auf: *Cafe- ole-Flecke*, ein *marfanoider Wuchs*, eine *Entwicklungsverzögerung, Trichterbrust und Megakolon*.

3. Familiärs medulläres Schilddrüsenkarzinom

OMIM 155240

Klinik: kein Phäochromozytom, kein Hyperparathyroidismus)

Manifestation im mittleren Erwachsenenalter.

Nierenkarzinom, papilläres (FH) und Leiomyomatose

OMIM ID 150800 Genort: Chromosom 1 Erbgang dominant

<u>Ursache:</u> Mutation im *Fumarasemangel-Gen*, welches auch als Tumorsuppressorgen

fungiert.

<u>Erbgang:</u> dominant. Bei Homozygotie: Fumarsäuremangel und Fumarazidurie <u>Klinik</u>: Nierenkarzinom, faziale Dysmorphien, Epilepsie, mentale Retardierung

Ovarielle Dysgenesie 1 Gen FSHR (follicle stimulating hormone rezeptor)

OMIM ID 233300

Genort: Chromosom 2 Erbgang. : rezessiv

Klinik primäre Amenorrhoe (ca. jeder 2.Fall von p.A.), hypergonaotroper Hyogonadismus.

Ovarielle Dysgenesie 2 Gen BMP15 (bone morphogemetic protein 15)

OMIM ID 300247

Genort: X- Chromosom Erbgang. : rezessiv

Klinik primäre Amenorrhoe

Ovarielle Dysgenesie 3 Gen PSMC3IP (Proteasome 26S subunit, ATPase, 3-

Interacting Protein)
OMIM ID 608665

Genort: Chromosom 17 Erbgang. : rezessiv

Klinik primäre Amenorrhoe

Ovarielle Dysgenesie 4 Gen PSMC3IP (Proteasome 26S subunit, ATPase, 3-

Interacting Protein)
OMIM ID 616185

Genort: Chromosom 6 Erbgang: rezessiv

Klinik primäre Amenorrhoe

Peutz-Jeghers Syndrom

OMIM ID 175200

Dieses Syndrom wird *autosomal-dominant* vererbt. Verursacht wird es durch Mutationen im autosomalen STK11-Gen.

Prävalenz: ca. 1: 50.000

<u>Klinik:</u> Polypen und Tumore des Gastrointestinaltraktes, des Pankreas, des Uterus, der Ovarien, der Mammae und der Hoden mit perioraler Pigmentierung und bräunlichmakulöser Pigmentierung der Lippen- und Mundschleimhaut.

<u>Prognose:</u> Das P.J-Syndrom prädisponiert zu malignen kolorektalen und anderen malignen Tumoren, auch zu Tumoren der Keimdrüsen (Ovarial- und Hodentumore).

Polyposis, familiäre adenomatöse Typ 1 (FAP1)

APC-Gen

OMIM.ID 611731

Genort Chromosom 5

Die FAP1 wird *autosomal dominant* vererbt. Verursacht wird es durch Mutationen im autosomalen Tumorsuppressor APC-Gen. Nachgewiesene Mutationsträger und alle erstgradig Verwandten sollten engmaschig Koloskopien des gesamten Colon durchführen lassen.

Bei etwa 10% der Patienten mit familiärem adenomatösem Polyposis (FAP) entwickelt sich im Laufe der Jahre ein maligner Tumor. Weitere Manifestationen sind Epidermoidzysten, Fibrome, Lipome, Desmoidtumore der Bauchhöhle, multiple Osteome, eine Retinopathie und ZNS-Tumore (Gardner-Syndrom). Die familiäre adenomatöse Polyposis ist die Ursache von etwa 1% aller Fälle von Colonkarzinom aus, das Lynch-Syndrom von etwa 10%.

Polyposis, familiäre adenomatöse Typ 2 (FAP2)

OMIM ID 604933

MUTYH-Gen

Genort: Chromosom 1

Die FAP2 wird *autosomal-rezessiv* vererbt, sie beruht auf Mutationen im Mismatch-Reparatursystem der DNS der epithelialen Kolonzellen. Nachgewiesene Genträger und alle erstgradig Verwandten sollten engmaschig Koloskopien des gesamten Colon durchführen lassen.

Differentialdiagnose: Polypose / Cronkhite-Canada-Syndrom (OMIM 175500)

Kennzeichen: des Cronkhite-Canada-Syndroms: Niedrig-maligne gastrointestinale Polypen einhergehend mit Diarrhoe, Alopezie, Nagelatrophie, Fibromen, Epidermoidzysten und steckknadelkopfgroßen bräunlichen palmoplantaren Lenitgines.

Polyzystische Nieren

OMIM ID 601313 und 173910

Genorte: für 601313 PKD1 auf Chromosom 16, für 173910 auf Chromospm 4 Das Syndrom der polyzystischen Nieren kommt häufig vor. Es wird *autosomal-dominant* vererbt und führt etwa im 5.Lebensjahrzehnt zu terminalem Nierenversagen. (Zysten treten in der Hälfte auch in der Leber auf). Divertikulose und arterielle und cerebrale Aneurysmen finden sich oft.

Prostata 3m-RNA-Test (PCA3-Nachweis)

Richtwert: PCA-Score (pc3q) (=PCA3Kopien/ml/PSA-Kopien/ml x1000: < 35

Material: 3 ml Erststrahlurin nach Prostatamassage

<u>Hinweis</u>: PCA3 ist ein molekularbiologscher Test zum Nachweis von in Prostatazellen gebildeter mRNS. Der Test ist spezifisch für Prostatazellen. Er ist der PSA-Bestimmung überlegen. Maligne Prostatazellen exprimieren ca. 100 mal mehr PCA3 als gesunde. Daher ist der Test auch als Screening-Test geeignet.

RAS-Mutation

OMIM ID: 190020

RAS ("Ratten Sarkom)" Proteine ("RAS" genannt, da erstmals bei Ratten gefunden) stimulieren das Zellwachstum. Das menschliche RAS Gen befindet sich auf dem Chromosom 11.

Permanent aktivierte, *gain of function* Mutationen des RAS Gens führen zu permanenter Bildung von **RAS-Proteinen**. Dadurch kommt es zu einer Überstimulation das Zellwachstums, welche das Entstehen von Malignomen begünstigt. Entsprechende Mutationen finden sich sehr oft (*bei ca. ¼ aller Karzinompatienten* (z.B. *Harnblasen-Karzinome*). Auch akute Leukämien (*ALL* (akute lymphoblastische Leukämie; *AML* (akute myelomonozytäre Leukämie) und das *BRAF- und das NRAS- positive Melanom* werden mit RAS-Mutationen in Verbindung gebracht. Aber auch folgende mit Demenz assoziierte nicht-maligne Erkrankungen werden auf RAS-Mutationen zurückgeführt:

Costello-Syndrom (OMIM ID: 218040) (mentale Retardierung,

Gesichtsdysmorphien, Kleinwuchs, Herzerkrankung (Kardiomyopathie).

Genort: Chromosom 11 Erbgang: dominant

Kardiofaciocutanes Syndrom (OMIM ID115150) (Herzfehler (VSD,

Pulmonalstenose. Hypertrophe Kardiomyopathie), Keratosen (keratosis pliaris, Ichthyosen, Xerose), Hypotrichose der Lider und Augenbrauen, Nageldystrophie, neurologische und kognitive Defekte

Genort: Chromosom 7 Erbgang: dominant

Noonan-Syndrom 1 (s.o.) **LEOPARD Syndrom** (s.o.)

Schilddrüsen Carzinom, familiäres medulläres

OMIM ID: 164761

Gen- RET-Protoonkogen Genort: Chromosom 10 Erbgang: dominant

Hinweis: das familiäre medulläre Schilddrüsencarzinom ist ein Tumor Calcitonin-bildender

thyreoidaler C-Zellen.

Septin 9 Gen(#sep9)

OMIM ID 120435

<u>Material:</u> 10 ml Citratblut <u>Richtwert</u>: nicht nachweisbar

Hinweis: mit dem Test wird eine (Hyper)-Methylierung des Septin 9 Gens bei Colon/Rectum Ca nachgewiesen. Methylierte DNS des Septin 9 Gens wird ins Blut abgegeben. Die Untersuchung gilt als wenig sensitiver (70%) und mäßig spezifischer Tumormarker. Im Fall eines positiven Nachweises ist anschließend eine Koloskopie erforderlich.

T-Zell-Rezeptor gamma-Gen (Blut) bei Mycosis fungoides und Sezary Syndrom OMIM ID 254400

Material: 10 ml Citratblut

Die Untersuchung dient dem Nachweis einer Klonalität bei Sezary-Syndrom. Der Nachweis eines kutanen T-Zell-Lymphoms ist histologisch zu führen (epidermotropes lymphozytäres Infiltrat elektronenmikroskopisch nachweisbaren zerklüftete Lymphozytenkernen). Oft gelingt es noch nachzuweisen, daß es sich bei den leukämischen Zellen um T4(Helfer) Lymphozyten handelt.

T-Zell-Rezeptor gamma-Gen (Haut) bei Mycosis fungoides und Sezary Syndrom OMIM ID 254400

Material: 1 Kubikzentimeter Hautbiopsie

Die Untersuchung dient dem Nachweis einer Klonalität bei der Abgrenzung eines kutanen T-Zell-Lymphoms (Mycosis fungoides, Sezary-Syndrom) von einer Dermatitis. Der Nachweis eines kutanen T-Zell-Lymphoms ist histologisch zu führen (epidermotropes lymphozytäres Infiltrat mit elektronenmikroskopisch nachweisbaren zerklüfteten Lymphozyten-Kernen).

Vitamin D Resistenzgen

OMIM ID 601769

Genort: Chromosom 12

Mutationen der **Vitamin D Rezeptors** sind für familiäre Rachitis und familiäre Osteoporose verantwortlich, z.B. bei Frauen vor Beginn des Klimakteriums.

Für das Vorliegen eines Vitamin D Rezeptor Defektes sprechen die ausbleibenden Effekte von Vitamin D trotz physiologischer 1,25-Dihydroxy-Vitamin D-Spiegel. Die Vitamin D-Resistenz geht mit Osteoporose und Alopezie einher.

Vitamin D Resistente Rachitis

OMIM ID 300550

Genort: X Chromosom Erbgang: dominant

Mutationen des Phosphat-regulierenden endopeptidase Gens führen zur Vitamin-D. resistenter Rachitis

Diese geht einher mit Kleinwuchs, Knochendeformitäten, Zahnanomalien. Labormäßig bestehen eine Phosphatverminderung bei normalem Calciumspiegel mit normalem oder leicht vermindertem Vitamin D3, normalem Parathormon und vermehrter alkalischer Phosphatase. Die GFR ist auf ca. die Hälfte reduziert.

Der Vitamin K-Hemmer Warfarin/Cumarin wirkt bei Polymorphismen des Gens für den Vitamin K Epoxide Reductase Complex 1 (*VKORC1*-Gen) und bei Polymorphismen von Cytochrom P450 (**CYP2C9**) unterschiedlich stark. Mutationen des VKORC1 Gens schwächen die Cumarinwirkung.

Werner-Syndrom (Progerie Typ II)

OMIM ID 277700

Autosomal rezessiv vererbtes Chromosomenbruchsyndrom. Verantwortlich sind Mutationen im **("WRN") Gen** auf dem kurzen Arm von Chromosom 8. Dieses Gen ist verantwortlich für DNA-Reparatur.

<u>Symptome</u>: Kleinwuchs, Progerie, Hypogonadismus/-genitalismus, Osteoporose, Schwächung der Stimmbänder, Katarakt, Diabetes mellitus, Arteriosklerose (Coronar- und Cerebralsklerose), dünne weiße Haare, Effluvium, dünne Haut mit zunehmenden Kalkeinlagerungen und Pigmentierungen. Die hohe Mutationsrate begünstigt das Entstehen maligner Tumore (CML, Meningeome (Epilepsie!), Sarkome).

Williams-Beuren-Syndrom

OMIM ID 194050

Häufigkeit 1:20.000

Dieses Syndrom besteht aus Herzfehler (meist supravalvuläre Aortenstenose, Pulmonal-arterienstenose, cardiale Septumdefekte), Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, Gesichtsdys-morphien (hoher Gaumen. Retrognathie), Nierenfehlbildungen und psychomotorischer und kognitive Retardierung, Patienten mit WBS sind überdurchschnittlich freundlich, Autismus- und ADS-ähnlich und besonders musikalisch begabt. Oft besteht eine Hypercalciämie. Zugrunde liegen Mikrodeletionen im Elastin-Gen und im benachbarten LIM Kinase-Gen auf dem Chromosom 7 ("contiguous gene syndrome" weitere Mikrodeletions-Syndrome, Cri-du Chat-Syndrom, Williams Beuren-Syndrom, Wolf-Hirschhorn Syndrom.

Wilms-Tumor

Der Wilms-Tumor ist der häufigste Nierentumor bei Kindern. (ca. 6% aller Krebserkrankungen bei Kindern.

WT 1: auf Chromosom 11 OMIM ID 194070

WT 2: auf Chromosom 11 OMIM ID 194071

WT 3 auf Chromosom 16 OMIM ID 194090

WT 4 auf Chromosom 17 OMIM ID 601363

WT 5 auf Chromosom 7 OMIM ID 601583

WT mit BRCA2 Gen (OMIM 600185)

WT X-chromosomal OMIM PD 300647)

WAGR-Sy* auf Chromosom 11.OMIM ID 194072

- * Wilms-Tumor +Aniridie + genitourinale Abnormitäten (Pseudohermaphroditismus masculinus)
- + mentale **Re**tardiertung)-Syndrom ist ein *contiguous gene-Syndrom*

<u>Hinweis</u>: Der Erbgang ist autosomal-rezessiv. Wilms-Tumorgene sind Suppressorgene und verhalten sich wie rezessive Onkogene, d.h. erst wenn mindestens zwei Gene mutiert sind, tritt der Tumor auf. WT 1 disponiert auch zu akuter myeloischer Leukämie.

Wolf-Hirschhorn Syndrom

OMIM ID 191490

Genort: Chromosom 4 Erbgang: dominant

Es handelt sich um ein *contiguous gene* Mikrodeletions Syndrom. Der kurze Arm des Chromosom 4 ist deletiert. Das WHS ist charakterisiert durch Kleinwuchs, Mikrozephalie, Epikanthus, Hypertelorismus, breite Nase, hohe Stirn, Ohrfehlbildungen, Herzfehler, genitale Anomalien, Extremitätenfehlbildungen und Iriskolobome. Es geht mit mentaler Dysfunktion einher.

Wolfram-Syndrom-1 (WFS1 Gen)

OMIM ID 222300

= **DDOAD-** (**D**iabetes insipidus, **D**iabetes mellitus **O**ptikus**a**trophie und Taubheit (**D**eafness)

Das Syndrom wird autosomal-rezessiv vererbt. Das Gen befindet sich auf dem Chromosom 4. Das Syndrom führt ab dem 20. Lebensjahr zu **Blasenatonie und sensorineuraler Schwerhörigkeit**, später zu **Ataxie** und **zentraler Apnoe**.

Xeroderma pigmentosum

OMIM ID 278700 Genort.Chromosom 9

Erbgang rezessiv

Das Xp wird verursacht durch einen DNA-Reparaturdefekt. Dieser Defekt führt zu einer sehr stark erhöhten Lichtempfindlichkeit der Haut gegenüber **UV-Strahlen**, zu vorzeitiger Hautalterung und einem sehr stark erhöhten Hautkrebsrisiko bereits in jungen Jahren.

Y-Chromosom Nachweis

bei XYY-, XYYY- etc.-Männern durch Nachweis des

Y-Chromatins in Wangenschleimhautepithelzellen oder in peripheren Leukozyten oder

Chromosomenanalyse (ggf. mit Spezialfärbungen zum Beweis von Translokationen)

Y-Chromosom Ausschluss

bei Turner Syndrom (XO) bzw. bei XX-Männern

durch Nachweis eines *fehlenden Y-Chromatins* in Wangenschleimhautepithelzellen oder in peripheren Leukozyten oder

Chromosomenanalyse (ggf. mit Spezialfärbungen zum Ausschluss eines translozierten Y-Chromosoms.

Zöliakie begünstigende Gene

OMIM ID 212750 (für HLADQA1 und DQB1)

Genort: Chromosom 6

Zöliakie begünstigende Gene sind besondere HLA Moleküle

Die Zöliakie-prädisponierenden HLA-Merkmale DQA1*0501 und DQB1*0201 findet man in Europa bei 95 % aller Zöliakiepatienten. Sie kommen in der Normalbevölkerung mit einer Häufigkeit von etwa 20 % vor. Die übrigen Zöliakiepatienten ohne dieses Merkmal sind meistens positiv für HLA-DRB1*04.

ZRS-/(**Z**PA regulatory sequence Gen

OMIM ID 605522

Genort: Chromosom 7 Mikroduplikation dieses Gens führt zu Polydaktylie.

Anhang

Mikrobiologische Gene

HIV-1-RNA-Nachweis, quantitativ: (#h1pct)

Material: 1 ml Serum

Nachweisgrenzen: Standardverfahren (# h1pct): 200-400 c/ml

ultrasensitives Verfahren (#h1pcs): < 50 c/ml

Zielwerte: Abfall um > 90% nach 8 Wochen Therapie: < 1000 c/ml

Hinweis: Die Bestimmung dient der Ermittlung des "Virusload" (#h1pct) im Rahmen der

Verlaufsbeobachtung der HIV-Infektion.

HIV-2-RNA-Nachweis, quantitativ: (#h2pct)

Material: 1 ml Serum

Zielwert: < 50 c/ml bzw. Abfall um > 90% nach 8 Wochen Therapie

Hinweis: Die Bestimmung dient der Ermittlung des "Virusload" (#h2pct) im Rahmen der

Verlaufsbeobachtung der HIV-Infektion.

HIV-1-Resistenzgen (gegen HIV-Infektion) (#ccrex,#ccrpc,#ccrso,#ccrsp,#ccrrt,#ccrsq)

Material: 10 ml EDTA-Blut

<u>Hinweis</u>: Es gibt humane HIV-Virus-Resistenzgene, die mit einem milden Verlauf der Infektion einhergehen. Hierzu zählt das Gen für den CCR-5 Rezeptor, der den Zelleintritt mancher HIV-Virusstämme (sog. "R5-Viren") in die Zellen ermöglicht. Bei homozygotem Vorliegen einer Defektmutation dieses Gens verlangsamt sich der Verlauf einer HIV-Infektion. – CCR5-Antagonisten (z.B. Maraviroc= ("Celsentry")) werden zur Prophylaxe (?) und Therapie der HIV-Infektion eingesetzt.

HIV-Resistenzbestimmung gegen Virustatika, genotypische:

Material: 10 ml EDTA-Blut

<u>Hinweis</u>: Das HIV ist durch eine hohe spontane Mutationsrate gekennzeichnet. Dadurch kommt es oft zu Therapieversagen. Die genotypische Ermittlung der HIV-Resistenz ist z.Zt. nur möglich bei den Reverse-Transkriptase-Inhibitoren

Zidavudin (#zdex,#zdsp,#zdso,#zdpc,#zdtr,#zdpc,#zdsq)

AZT (#azex,#azsp,#azpc,#azso,#aztr,azpc,#azsq)

DDC (#dcex,#dcsp, #dvso, #dvpc,#dctr,dcpc,#dcsq)

DDI (#diex.#disp.#diso, #dipc.#ditr.#dipc.#disq) und

3TC (#3tex,#3tsp, #3tso,#3tpc,#3ttr,3tpc,#3tsq)

Genotypische Ermittlung der HIV-Resistenz ist z.Zt. nicht möglich bei nicht-nukleosidischen Inhibitoren der RT und bei Protease-Inhibitoren.

HSV1 und 2 DNS (PCR) (#hsvex, #hsvsp, #hsvpc, #hsvs1, #hhsvs2, #hsvsq)

bei Ausgangsmaterialien, die sich nicht für den Nachweis mittels direkte IF eignen.

HTLV I-Diagnostik:

HTLV-I ("römisch eins")- und möglicherweise auch HTLV-II Viren werden bei T-Zell-Leukämien, u.a. auch bei Sezary-Syndrom und Mycosis fungoides gefunden. Suchreaktionen: Erregernachweis mittels PCR (#ht1pc, #ht1ex, #ht1sq, #ht1st, #ht1st, #ht1st, #ht1st)

Mykobakterien Gene

M.leprae DNS-Nachweis PCR (#mlex, #mlsp, #mlpc, #mlsq, #mlso, #mltr) M.tuberculosis-DNS-Nachweis:

PCR: (#tbex, #tbsp, #tbpc, #tbsq, #tbso, #tbtr),

DNS-Direktsondentest: (#mtso)

Papillomviren (#hpvex,#hpvtr, #hpvsp, #hpvpc, #hpvsq)

Nachweis und Identifizierung der Papillomviren erfolgt mittels PCR. Die DNA liegt zumindest zum Teil in der Zellkern-DNA integriert vor. Plattenepithelkarzinome der Haut, der Analschleimhaut, des Respirationstraktes und v.a. der Cervix uteri werden in einen Zusammenhang mit einer HPV-Infektion gebracht. Auf normaler Haut kann eine Infektion mit HPV Typ 41 (#hpv41) zur Entstehung eines Karzinoms beitragen. Bei Epidermodysplasia verrucciformis und auch bei immunsupprimierten Patienten (z.B. nach Organtransplantation) können HPV Typ 8 (#hpv8) -assoziierte Karzinome auftreten (außerdem bei Infektion mit den Typen 5,14,17,20 und 48). Bei Cervixcarzinom wurden hauptsächlich HPV 16 (#hpv16) und HPV 18 (#hpv18) nachgewiesen. Zu den Schleimhauttypen (u.a. Cervix) mit erhöhter Karzinominzidenz zählen auch die Typen 30,31,33,35, 45,51,52,56,57,58,61, 62,64, 66,67,68 und 69. Die HPV-Genotypen 6 (#hpv6) und 11 (#hpv11) führen oft zu Condylomata acuminata.

Picornaviren PCR: z.B: Poliomyelitis, Coxsackieviren

Treponema pallidum PCR (#tpex, #tpsp, #tppc, #tplsq, #tpso, #tptr) bei Ausgangsmaterialien, die sich nicht zur Dunkelfelduntersuchung eignen...

Tuberkulose-Antibiotikaresistenzgene (#trex, #trsp, #trso, #trpc, #trsq)

Varizellen PCR (#vzex, #vzsp, #vzso, #vzpc, #vzsq)

bei Ausgangsmaterialien, die sich nicht für den Nachweis mittels direkter IF eignen

Literatur:

Müller, T.C.: 1x1 der Klinischen Genetik

Lehmanns Media Berlin, 2011

MURKEN/GRIMM/HOLINSKI-FEDER: Taschenlehrbuch Humangenetik

7. Auflage 2006

598 Seiten, 285 Abbildungen

ISBN: 9783131392978.

Thieme Verlag

READ / DONNAI: Angewandte Humangenetik

Auflage 2008
 Seiten, 300 Abbildungen

ISBN 9783110194654

De Gruyter Verlag