

GENETISCHE DIAGNOSTIK ENDOKRINOLOGISCHER ERKRANKUNGEN



Informationen für Ärzte



IMPRESSUM

© 2022

Herausgegeben von:



Medicover Genetics GmbH
Tel: +49 89 89 55 78 - 0
Fax: +49 89 89 55 78 - 780
www.medicover-diagnostics.de
info@medicover-diagnostics.de

Geschäftsführer:

Dr. med. Hanns-Georg Klein, Dr. rer. nat. Stefan Mehrle,
Dr. med. Kaimo Hirv, Dr. med. Hartmut Campe

Redaktion:

Dr. rer. nat. Barbara Bangol
Dipl.-Biol. Birgit Busse
Dr. rer. biol. hum. Soheyla Chahrokh-Zadeh
M. Sc. Sarah Fischer
Dr. rer. biol. hum. Katrin Goldmann
Dipl.-Biol. Uwe Heinrich
Dr. med. Konstanze Hörtnagel
Dr. rer. nat. Anne Holtorf
Dr. rer. nat. Christoph Marschall
Dr. rer. nat. Julia Philippou-Massier
Dr. med. Imma Rost
Dipl.-Biol. Wolfgang Rupprecht
Ph. D. Nevine Shalaby
M. Sc. Tu Tran
Dr. rer. nat. Annett Wagner
Dr. rer. nat. Ralf Zarbock

Gestaltung und Hertsellung:

María Juliana Bieler
Wolfgang Rupprecht

Verlag:

Dr. Klein, München

Druck, Bindung:

Optimal : Media, Glienholzweg 7
D - 17207 Röbel/Müritz

Zuständige Ärztekammer

Bayerische Landesärztekammer Reg.Nr. 149101/
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Berufsrechtliche Regelungen

Berufsordnung der bayerischen Landesärztekammer und
Heilberufegesetz des Landes Bayern

Die aktuell gültige Berufsordnung finden Sie auf der Home-
page der Landesärztekammer Bayern

Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Alle Rechte, auch die der Übersetzung, des Nachdrucks und
der Vervielfältigung des Buches oder Teilen daraus, vorbe-
halten. Kein Teil des Werkes darf ohne schriftliche Geneh-
migung des Verlages in irgendeiner Form (Fotokopie, Mikro-
film, Datenträger oder anderen Verfahren) reproduziert oder
unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet,
vervielfältigt oder verbreitet werden.

Wichtiger Hinweis:

Wissenschaft unterliegt einem ständigen Fluss. Für die Rich-
tigkeit des Inhalts der einzelnen Kapitel kann keine Garantie
übernommen werden. Soweit möglich, wurden die wichtigs-
ten Quellen für die wissenschaftlichen Laborinformationen
angegeben. Der Kenntnisstand entspricht dem Zeitpunkt
der Drucklegung. Irrtümer, Druckfehler und Änderungen
(aufgrund von Methodenumstellung) vorbehalten.

SERVICE, QUALITÄT UND INNOVATION SIND UNS WICHTIG!

Der **Medicover Genetics** Standort **MVZ Martinsried GmbH** hat eine lange Tradition: Im Jahr 1998 als **Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ) Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen** aus dem Institut für Klinische Chemie der Ludwig-Maximilians-Universität München hervorgegangen, ist das Labor zunächst als reines Einsendelabor für humangenetische Untersuchungen tätig. Im Jahr 2005 wurde eine genetische Beratungsstelle eingerichtet und das Angebotsspektrum sukzessive um spezielle Labordiagnostik aus den Bereichen Immungenetik, Biochemie und Molekularpathologie erweitert. 2010 erfolgte die Umwandlung in ein interdisziplinäres Medizinisches Versorgungszentrum für Humangenetik und Laboratoriumsmedizin. 2011 wurde die Zulassung für das Fach Transfusionsmedizin erteilt. 2013 erfolgte die Gründung des Facharztbereichs Pathologie mit dem Schwerpunkt Molekularpathologie, 2014 wurde der Facharztbereich Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie aufgenommen. Seit Anfang 2019 ist das **MVZ Martinsried** Teil der internationalen **Medicover Gruppe**.

Gemeinsamer Nenner für eine moderne, integrierte in vitro-Diagnostik waren und sind für uns stets neueste Erkenntnisse und Technologien aus der Genomforschung und deren Verknüpfung mit der klinischen Anwendung. Gerade im Zeitalter von Hochdurchsatztechnologien und des 1.000-Dollar-Genoms darf der Bezug zur Klinik und dem Patienten nicht verloren gehen. Unser Service für Sie beinhaltet unter anderem eine umfangreiche telefonische Fachberatung durch unsere Ärzte und Wissenschaftler. Für unsere Patienten bieten wir vor Ort genetische Beratungen in allen Bereichen der Humangenetik inklusive Spezialsprechstunden durch unsere Fachärzte an.

Die diagnostische Kernkompetenz des **MVZ Martinsried** liegt in der Analyse von Körperflüssigkeiten und Gewebeproben mittels molekular-, zytogenetischer, durchflußzytometrischer und biochemischer Verfahren sowie im Bereich moderner analytischer Technologien der molekularen Diagnostik wie z. B. Array-CGH, SNP-Array, Next Generation Sequencing, Tandem-Massenspektrometrie oder Whole Genome Expression Profiling. Von Beginn an wurden höchste Anforderungen an die Qualität unserer Dienstleistung gestellt und durch die EFI-Akkreditierung im Jahr 2000, eine Zertifizierung nach DIN EN ISO 9001 (2001), die DIN EN ISO 15189-Akkreditierung als medizinisches Laboratorium (2003) und ein allgemeingültiges GMP-Zertifikat (2008) auch umgesetzt.

PROBENNAHME / VERSAND / AUFBEWAHRUNG / NACHFORDERUNGEN

Zentrale Rufnummer: 089 895578-0
Gebührenfreies Servicetelefon: 0800-GENETIK (0800-4363-845)
E-Mail: info@medicover-diagnostics.de

Lochhamer Str. 29 D-82152 Martinsried
Tel: 089 895578-0
Fax: 089 895578-790

Gerne beantworten wir Ihre Fragen zu:

- Probeneingang
- Erforderlichen Entnahmematerialien
- Erforderlichen Unterlagen (z. B. Einverständnis, Kostenübernahme, Ü-Schein)
- Probenentnahme und Lagerung
- Probenversand und Probenabholung
- Bestellung von kostenlosen Entnahmesets und Anforderungsformularen
- Anbindung an den Fahrdienst
- Aufbewahrung untersuchter Proben
- Nachforderung zusätzlicher Untersuchungen

Die Probenannahme ist Montag – Freitag von 8:00 – 18:00 Uhr besetzt, an Wochenenden und Feiertagen nach Vereinbarung.

Versand/Fahrdienst

Die meisten Untersuchungsmaterialien eignen sich für den normalen Postversand. Der Versand kann auch über unseren Fahrdienst erfolgen. Eine Fahrdienstabholung empfiehlt sich insbesondere bei kritischen Untersuchungsmaterialien. Diese sind jederzeit nach Anmeldung über die Probenannahme oder die Zentrale möglich. Bei entsprechendem Probenaufkommen besteht die Möglichkeit, eine fixe Tour mit bestimmten Abholzeiten zu vereinbaren.

Kennzeichnung des Untersuchungsmaterials

Bitte kennzeichnen Sie alle Entnahmematerialien mit einem permanenten Filzstift mit dem Namen, Vornamen, Geburtsdatum, ggf. Abnahmetag und der Uhrzeit oder benutzen Sie Barcode-Etiketten mit eindeutiger Auftragsnummer. Bei Verwendung von Schleimhautabstrichtupfern kennzeichnen Sie bitte das Röhrchen und den Griffstopfen mit einer Nummer von 1 bis 9, um eine Verwechslung der Tupfer beim Trocknen auszuschließen. Nach den Richtlinien der zuständigen Fachgesellschaften muss unbeschriftetes Probenmaterial verworfen werden, wenn die Identität des Materials nicht zweifelsfrei geklärt werden kann. Die Kontamination des Untersuchungsmaterials mit dem Material anderer Personen ist unbedingt zu vermeiden, da sonst die Gefahr von Fehlinterpretationen besteht.

Molekulargenetik

Ausgangsmaterial der meisten molekulargenetischen Untersuchungen ist DNA, die aus kernhaltigen Zellen gewonnen wird. Prinzipiell ist in allen kernhaltigen Zellen die komplette genetische Information vorhanden und einer Analyse durch genetische Methoden zugänglich. Für die Untersuchung genetischer Parameter muss der Patient zur Probennahme nicht nüchtern sein.

Probenstabilität & Versand

Da DNA äußerst stabil ist, kann für die meisten molekulargenetischen Untersuchungen das Untersuchungsmaterial mehrere Tage bei Raumtemperatur gelagert werden. Der Transport ist nicht zeitkritisch. Bei Verwendung von Schleimhauttupferabstrichen ist unbedingt darauf zu achten, dass die Tupfer gut trocknen und dann zügig verschickt werden (Gefahr der Schimmelbildung).

Applikation	Material
Zieldiagnostik	1 ml EDTA Blut (alternativ: Tupferabstrich der Wangenschleimhaut, Gewebeprobe nativ)
Molekulargenetische Diagnostik	2 x 1 ml EDTA Blut (alternativ – nach Rücksprache: Tupferabstrich der Wangenschleimhaut)

Zytogenetik

Ausgangsmaterial der meisten zytogenetischen Untersuchungen sind vitale Zellen, die für eine Präparation der Chromosomen oder für die Gewinnung von DNA zuvor kultiviert werden. Falls ein FISH-Schnelltest (derzeit nur als IGeL verfügbar) gewünscht wird, vermerken Sie dies bitte auf unserem speziellen Anforderungsformular. Für die Untersuchung zytogenetischer Parameter muss der Patient zur Probennahme nicht nüchtern sein.

Probenstabilität & Versand

Da im Bereich der Zytogenetik in fast allen Fällen Kulturen aus lebenden Zellen angelegt werden müssen, ist der Probentransport zeitkritisch. Der Versand für die zytogenetischen Untersuchungen sollte, wenn möglich, innerhalb von 24 Stunden und über den Fahrdienst erfolgen, da eine verlängerte Lagerung die Probenqualität beeinträchtigt. Eine Kühlung bei 4°C ist von Vorteil. Die Proben dürfen auf keinen Fall eingefroren werden!

Eine vorherige Anmeldung der Untersuchung (insbesondere vor Wochenenden und Feiertagen) erleichtert uns die Planung der Zellkultur und beschleunigt den Untersuchungsablauf.

Applikation	Material
Postnataldiagnostik	2-5 ml Na- oder Li-Heparin-Blut
Methylierungsdiagnostik	1-2 ml EDTA Blut

MVZ MARTINSRIED

INHALTSVERZEICHNIS

Über uns	4
Service-/ Kontaktinformationen	6
Präanalytik	8
Endokrinologische Erkrankungen: Einleitung	12
Endokrinologische Erkrankungen: Unsere Diagnostik	14
Adipositas, monogene	16
Adrenogenitales Syndrom (AGS)	18
Alström-Syndrom	20
Androgeninsensitivitätssyndrom (AIS)	22
APECED-Syndrom	24
Azoospermie	26
Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)	28
Congenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD)	30
Fertilitätsstörungen, chromosomale Ursachen	32
Gemischte Hyperlipoproteinämien	34
Geschlechtsdifferenzierungsstörungen (46,XY-DSD)	36
Gitelman-Syndrom	38
Großwuchssyndrome	40
Hypercholesterinämie, familiär (FH)	42
Hyperparathyreoidismus, neonatal	44
Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor-Syndrom	46
Hypoalphalipoproteinämie / HDL-Mangel-Syndrom, primäres	48
Hypobetalipoproteinämie, familiär (FHBL)	50

Hypochondroplasie (HCH)	52
Hypogonadotroper Hypogonadismus, Kallmann-Syndrom	54
Hypokalziurische Hyperkalzämie, familiär (FHH)	56
Hypoparathyreoidismus	58
Hypophosphatämie	60
Hypophosphatasie	62
Hypophysenadenom	64
Klinefelter-Syndrom (47,XXY-Syndrom)	66
Léri-Weill Dyschondrosteose (LWD), Langer mesomele Dysplasie (LMD), idiopathischer Kleinwuchs (ISS)	68
MODY	70
Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1)	74
Multiple endokrine Neoplasie Typ 2A und B (MEN2)	76
Multiple endokrine Neoplasie Typ 4 (MEN4)	78
Osteoporose	80
Ovarialdysgenese	82
Pankreatitis, chronisch	84
Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom	86
Pendred-Syndrom	88
Prader-Willi-Syndrom (PWS)	90
Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI)	92
Primäre Hypertriglyzeridämien	94
Pseudohypoparathyreoidismus	96
Ullrich-Turner-Syndrom (45,X-Syndrom)	98
von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL)	100
Wolfram-Syndrom	102
Qualitätsmanagement	104

ENDOKRINOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

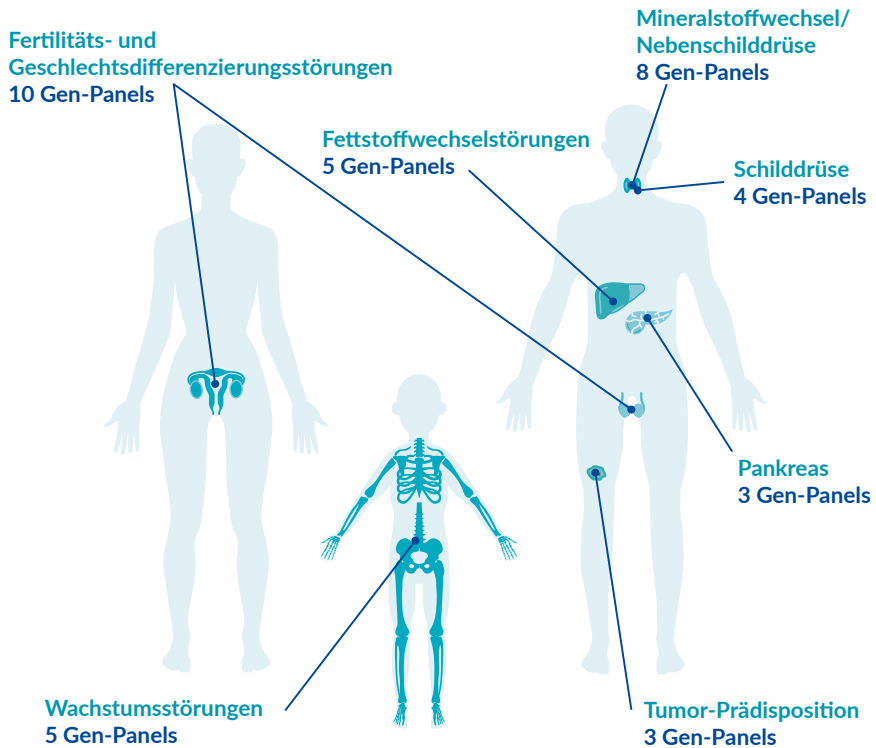
EINLEITUNG

In den letzten 25 Jahren hat die humangenetische Diagnostik in nahezu allen Fachgebieten der Medizin immer mehr an Bedeutung gewonnen. Auch in der Endokrinologie haben vor allem die erheblichen Fortschritte bei Sequenzierungstechnologien (Next Generation Sequencing (NGS)) zu einem besseren Einblick in die molekulargenetischen Grundlagen vieler endokrinologischer Erkrankungen geführt. Dadurch wurden nicht nur die diagnostischen Möglichkeiten stark erweitert (z. B. Gen-Panel-Analysen, Whole Exome/Genome Sequencing), sondern auch die Entwicklung von neuen Therapieansätzen ermöglicht. Für Patienten und oftmals auch für deren Angehörige kann eine genetische Diagnose wichtige diagnostische, prognostische und therapeutische Implikationen haben:

- Durchführung von engmaschiger Überwachung zur Früherkennung
- Therapieentscheidungen
- Prognose des Krankheitsverlaufs
- Klärung von diagnostischen Unsicherheiten und dadurch Vermeidung von zusätzlichen Untersuchungen und Behandlungen
- Linderung von Ängsten / Unsicherheiten beim Patienten
- Prädiktive Untersuchung von Blutsverwandten, wodurch eine frühzeitige Behandlung bzw. Vorsorgeuntersuchungen ermöglicht werden oder die Anlageträgerschaft ausgeschlossen werden kann
- Beratung von Paaren bei Kinderwunsch, Schwangerschaft und pränataler Diagnostik

Die genetische Diagnostik im Bereich der Endokrinologie stellt aufgrund der Vielzahl von verschiedenen Erkrankungen und Syndromen sowie der anspruchsvollen molekulargenetischen Analyseverfahren eine Herausforderung dar. Unsere Expertise bei der Diagnostik von genetisch bedingten endokrinologischen Erkrankungen beruht auf jahrelanger Erfahrung in der Diagnostik und Beratung von Patienten bezüglich dieser Krankheitsbilder. Die Kenntnis über Penetranz und klinischen Expressivität sowie der zugrundeliegenden Vererbungsmodi sind dabei von großer Bedeutung, um bei der Diagnostik und genetischen Beratung bestmöglich zu unterstützen.

DIAGNOSTIK ÜBERBLICK



Weitere Diagnostik: Adipositas, monogene | Bardet-Biedl-Syndrom | Prader-Willi-Syndrom | Wolfram-Syndrom

ENDOKRINOLOGISCHE ERKRANKUNGEN

UNSERE DIAGNOSTIK

Wir bieten genetische Untersuchungen für verschiedene endokrinologische Erkrankungen an:

FERTILITÄTS- UND GESCHLECHTSDIFFERENZIERUNGSSTÖRUNGEN

- Adrenogenitales Syndrom (AGS) • Androgeninsensitivitätssyndrom • Azoospermie
- CBAVD • Klinefelter-Syndrom • Ovarialdysgenese • Prämatüre Ovarialinsuffizienz
- Ullrich-Turner-Syndrom • Geschlechtsdifferenzierungsstörungen • Hypogonadotroper Hypogonadismus, Kallmann-Syndrom

FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

- Gemischte Hyperlipoproteinämien • Hypercholesterinämie, familiär
- Hypoalphalipoproteinämie / HDL-Mangel-Syndrom, primäres
- Hypobetalipoproteinämie, familiär • Primäre Hypertriglyzeridämien

MINERALSTOFFWECHSEL/NEBENSCHILDDRÜSE

- APECED • Gitelman-Syndrom • Hyperparathyreoidismus, neonatal
- Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor Syndrom • Hypokalziurische Hyperkalzämie, familiär • Hypoparathyreoidismus • Osteoporose • Pseudohypoparathyreoidismus

PANKREAS

- Alström-Syndrom • MODY-Diabetes • Pankreatitis, chronisch

SCHILDDRÜSE

- Multiple endokrine Neoplasie (MEN) Typ 1 • Multiple endokrine Neoplasie Typ 2A und B
- Multiple endokrine Neoplasie Typ 4 • Pendred-Syndrom

TUMOR-PRÄDISPOSITION

- Hypophysenadenom • Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom
- von Hippel-Lindau-Syndrom

WACHSTUMSSTÖRUNGEN

- Großwuchssyndrome • Hypochondroplasie • Hypophosphatämie
- Hypophosphatasie • Léri-Weill Dyschondrosteose, Langer mesomele Dysplasie, idiopathischer Kleinwuchs

SONSTIGE SYNDROME/ERKRANKUNGEN

- Adipositas, monogene • Bardet-Biedl-Syndrom • Prader-Willi-Syndrom • Wolfram-Syndrom

ADIPOSITAS, MONOGENE

Bei der monogenen Adipositas handelt es sich um eine sehr seltene, genetisch bedingte Form der **extremen frühkindlichen Adipositas**, die gehäuft in Regionen mit einem hohen Anteil an konsanguinen Ehen auftritt. Die Prävalenz ist bisher nicht bekannt. Von einer extremen Adipositas bei Kindern und Jugendlichen spricht man ab einem **BMI > 99,5** der alters- und geschlechtsspezifischen Perzentile, wobei sich die Verlaufskurven bei Mädchen und Jungen leicht unterscheiden. Innerhalb dieser Gruppe tritt die monogene Adipositas in 1 bis 5% der Fälle auf. Sie manifestiert sich in der Regel zwischen dem ersten bis vierten Lebensjahr und ist maßgeblich gekennzeichnet durch ein ausgeprägt nahrungssuchendes Verhalten.

Im Wesentlichen sind ursächliche Varianten in den fünf Genen **MC4R**, **LEP**, **LEPR**, **PCSK1** und **POMC** des Leptin-Melanocortin-Signalwegs betroffen, wobei heterozygote Veränderungen im **MC4R**-Gen (autosomal-dominante Vererbung) die häufigste Ursache darstellen. Varianten in den Genen **LEP**, **LEPR**, **PCSK1** und **POMC** folgen einem autosomal-rezessiven Erbgang. Außerhalb dieses Signalwegs sind teilweise in einzelnen Studienkohorten ursächliche Varianten in sechs weiteren Genen beschrieben (**KSR2**, **MC3R**, **MRAP2**, **NTRK2**, **SH2B1**, **SIM1**).

Neben der ausgeprägten Hyperphagie im Säuglings- und Kleinkindalter (**LEP**, **LEPR**) können weitere klinische Auffälligkeiten z.B. ein hypogonadotroper Hypogonadismus (**LEP**, **LEPR**), ein verzögerter Pubertätsverlauf (**LEP**), rötliches Haar (**POMC**) oder ein Diabetes insipidus mit einer Diarrhö-bedingten Malabsorption in den ersten Lebensjahren (**PCSK1**) sein. Vor einer molekulargenetischen Diagnostik sollte die **Bestimmung der Leptinbioaktivität** zur Differenzierung eines funktionellen Leptinmangels von einem biologisch inaktiven Leptin (mit normalen Leptinspiegeln) durchgeführt werden.

Obwohl eine monogene Adipositas sehr selten auftritt, dient eine Früherkennung dieser Erkrankung, auch aufgrund der teilweise möglichen kausalen Therapie, der gezielten sekundären Prävention von Komorbiditäten.

11
Gene

KSR2, LEP, LEPR, MC3R, MC4R, MRAP2, NTRK2, PCSK1, POMC, SH2B1, SIM1

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angabe:n <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Adipositas (ICD-10 Code: [E66.8])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik monogene Adipositas
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

ADRENOGENITALES SYNDROM (AGS)

Beim Adrenogenitalen Syndrom (AGS) handelt es sich um einen **autosomal-rezessiv** vererbten Mangel an Cortisol und ggf. Aldosteron mit einer Prävalenz von etwa 1:10.000 - 1:16.000 (kongenitales AGS) bzw. 1:500 - 1:1.000 (late-onset AGS). Die Erkrankung wird überwiegend durch pathogene Varianten im **21-Hydroxylase-Gen (CYP21A2)** auf Chromosom 6p21.3 verursacht. Klinisch unterscheidet man das kongenitale bzw. klassische AGS vom late-onset bzw. nicht-klassischen AGS.

Das **klassische AGS** wird durch Varianten hervorgerufen, die zu einer hochgradigen Verminderung der 21-Hydroxylase-Enzymaktivität führen. Hierdurch kommt es zu einer stark verminderten enzymatischen Hydroxylierung von 17-OH-Progesteron und damit zu einem Mangel an Cortisol. Bei Vorliegen einer sehr schweren Enzymdefizienz kommt es durch die gestörte Hydroxylierung von Progesteron zusätzlich zu einem Aldosteronmangel. Der Stoffwechselblock führt über ein negatives Feedback zu einer vermehrten Ausschüttung von ACTH, wodurch es sekundär zu einer Nebennierenrindenhypertrophie mit Bildung männlicher Steroidmetaboliten und zur Störung der weiblichen Geschlechtsdifferenzierung kommt. Bei den betroffenen Mädchen kommt es bereits pränatal zu einer **Virilisierung** und der Ausbildung eines intersexuellen Genitales. Zusätzlicher Aldosteronmangel führt unbehandelt zu einem lebensbedrohlichen Salzverlustsyndrom. Betroffene Jungen können ebenfalls ein **Salzverlustsyndrom** zeigen; später kann eine Pubertas praecox vorliegen. Betroffene Kinder fallen im Verlauf durch eine beschleunigte Skelettreifung auf, wodurch sie zunächst zu groß, dann jedoch aufgrund des vorzeitigen Schlusses der Epiphysenfugen zu klein sind. Bei bekannter Anlageträgerschaft der Eltern kann der Virilisierung weiblicher Feten durch Dexamethasongabe während der Schwangerschaft vorgebeugt werden.

Beim **nicht-klassischen** oder **late-onset AGS** liegt eine weniger ausgeprägte Hyperandrogenämie vor, die sich vor allem bei erwachsenen Frauen u.a. mit **Hirsutismus, Zyklusstörungen, tiefer Stimmlage** und **Akne** manifestieren kann. Verursacht wird das late-onset AGS durch Homozygotie einer „milden pathogenen Variante“ oder durch kombinierte Heterozygotie einer „milden“ und einer „schweren pathogenen Variante“ bzw. zweier „milder pathogener Varianten“ im 21-Hydroxylase-Gen.

Pathogene Varianten im **11- β -Hydroxylase-Gen (CYP11B1)** sind in ca. 5-8% aller klassischen Fälle des AGS ursächlich. Der daraus resultierende Stoffwechselblock führt ebenfalls zu einer vermehrten Bildung männlicher Steroidmetaboliten und zur Störung der weiblichen Geschlechtsdifferenzierung. Ein Salzverlustsyndrom tritt in der Regel nicht auf. In einzelnen Fällen konnten auch bei Frauen mit einem **late-onset AGS** Varianten im CYP11B1-Gen nachgewiesen werden.

Zudem kann die Analyse der Gene **CYP11B2** (Aldosteron-Synthase), **HSD3B2** (3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase) und **CYP17A1** (Steroid-17 α -Hydroxylase) durchgeführt werden.

5
Gene

CYP21A2, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, HSD3B2

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: AGS (ICD-10 Code: [E25.09])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik CYP21A2 und/oder molekulargenetische Diagnostik CYP11B1, CYP11B2, HSD3B2 und/oder CYP17A1
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

ALSTRÖM-SYNDROM

Beim **Alström-Syndrom** handelt es sich um eine seltene **autosomal-rezessiv** vererbte Erkrankung mit Ähnlichkeiten zum Bardet-Biedl-Syndrom. Die Prävalenz wird in Europa und Nordamerika auf etwa **1:1.000.000** geschätzt.

Das Alström-Syndrom ist eine seltene multisystemische Erkrankung, die u.a. durch **Zapfen-Stäbchen-Dystrophie, Innenohrschwerhörigkeit, progrediente Nieren- und Leberfunktionsstörungen, Insulin-Resistenz und Hyperinsulinämie, Adipositas** und **dilatative Kardiomyopathie** gekennzeichnet ist. Weitere Befunde können endokrine und urologische Störungen, Bluthochdruck sowie chronische Atemwegserkrankungen sein. Verzögerungen bei den ersten Entwicklungsschritten (am häufigsten bei der Grob- und Feinmotorik) und eine Lernbehinderung sind in einigen Fällen beschrieben. Allgemein ist eine große klinische Variabilität zu beobachten, sogar innerhalb derselben Familie.

Ursache für das Alström-Syndrom sind pathogene Varianten im **ALMS1**-Gen. Das **ALMS1**-Gen codiert für das Alstrom syndrome protein 1, das an der Organisation der Mikrotubuli und Bildung sowie Erhaltung von Zilien beteiligt ist.

Die Seltenheit und die Komplexität des Alström-Syndroms führt bei Betroffenen häufig zu Fehldiagnosen oder einer sehr verspäteten Diagnose. Es gibt derzeit keine kausale Therapie, um die progredienten Organstörungen zu verhindern, jedoch ist eine frühzeitige Diagnose wichtig, um das Fortschreiten verlangsamen und die Lebenserwartung und Lebensqualität der Patienten verbessern zu können.

1
Gen

ALMS1

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Alström-Syndrom (ICD-10 Code: [Q87.89])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik ALMS1
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

ANDROGENINSENSIVITÄTSSYNDROM (AIS)

Das **Androgeninsensitivitätssyndrom** (AIS) ist bei einem 46,XY-Karyotyp charakterisiert durch Feminisierung des äußeren Genitales bei Geburt, eine gestörte Pubertätsentwicklung sowie eine daraus resultierende Infertilität. Die Häufigkeit wird in der kaukasischen Bevölkerung mit 1:20.000 - 40.000 angegeben. Die durch unterschiedliche Fehlfunktionen in der Androgenwirkung hervorgerufene Störung der Geschlechtsentwicklung wird in **drei Phänotypen** unterteilt:

- Komplettes AIS (**CAIS**) mit weiblichem Phänotyp
- Partielles AIS (**PAIS**) mit überwiegend weiblichem oder männlichem Phänotyp
- Minimales oder mildes AIS (**MAIS**) mit männlichem Phänotyp

Patienten mit **CAIS** haben weibliche äußere Genitalien, meist mit blind endender Vagina bei männlichem Karyotyp und fallen in der Pubertät durch ein Ausbleiben der Pubes- und Axillarbehaarung bei vorhandenem Brustwachstum auf. 1/3 der Betroffenen entwickelt rudimentäre Tuben, und als Ausdruck prolabierter Gonaden treten bilaterale Leistenhernien gehäuft auf. Patienten mit **PAIS** zeigen eine hohe phänotypische Variabilität, die von überwiegend weiblichem äußeren Genitale mit Klitorishypertrophie bis zu überwiegend männlichem äußeren Genitale mit Mikropenis, Hypospadie und Kryptorchismus reicht. Bei Patienten mit **MAIS** liegt ein äußeres männliches Genitale z. T. mit minimalen Auffälligkeiten wie koronarer Hypospadie mit oder ohne Einschränkung der Fertilität vor.

Das AIS wird **X-chromosomal rezessiv** vererbt. Häufigste Ursache sind Missense-Varianten im **Androgenrezeptor-Gen (AR)**, die zur Funktionsstörung des AR-Transkriptionsfaktors führen. Die Detektionsrate ursächlicher Varianten liegt bei CAIS-Patienten bei 95%, bei PAIS-Patienten unter 50% und ist bei MAIS-Patienten noch niedriger.

1
Gen

AR

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Androgeninsensitivitätssyndrom (ICD-10 Code: [E34.59])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik AR
Material	2 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

APECED-SYNDROM

Das **APECED-Syndrom** oder auch Autoimmun-Polyendokrinopathie Typ 1 ist eine **autosomal-rezessiv** vererbte Autoimmunerkrankung, die durch pathogene Varianten im **AIRE**-Gen (Autoimmun-Regulator-Gen) verursacht wird. Die Erkrankung beginnt bereits im Kindesalter und ist durch mindestens zwei der folgenden Leitsymptome gekennzeichnet:

- M. Addison
- Hypoparathyreoidismus
- chronische Candidiasis von Haut und Schleimhäuten ohne generalisierten Befall

Fakultativ entwickeln sich weitere, durch Autoimmunvorgänge bedingte endokrine Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus Typ 1, Thyreoiditis und hypergonadotroper Hypogonadismus. Die autoimmunologischen Veränderungen können auch andere Organe betreffen, wodurch es z.B. zur Dysmorphie ektodermaler Strukturen (Zahnschmelz- und Nageldystrophie, Alopezie, Vitiligo, Keratitis), perniziöser Anämie bei chronisch atrophischer Gastritis oder chronisch aktiver Hepatitis kommt. Candidiasis ist jedoch meist das erste Symptom. Bei fast allen Patienten mit zwei der drei Leitsymptomen sind pathogene Varianten im **AIRE**-Gen nachweisbar.

APECED ist häufiger in bestimmten Populationen, wie z.B. bei Finnen (1:25.000), bei Sarden (1:14.000) und irakischen Juden (1:9.000). Bestimmte pathogene Varianten treten gehäuft in einzelnen Populationen auf. So sind fast 90% der finnischen Betroffenen Träger der pathogenen Variante Arg257Ter. Das **AIRE**-Gen umfasst 14 Exons und wird v.a. in Geweben exprimiert, die für die Reifung des Immunsystems wichtig sind, wie z.B. Thymus, Lymphknoten und fetale Leber.

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: APECED (ICD-10 Code: [D84.8])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik <i>AIRE</i>
Material	2 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

AZOOSPERMIE

Etwa 0,6-1% aller infertilen Männer weisen Mikrodeletionen in der **Azoospermiefaktor (AZF)-Region des Y-Chromosoms** auf. Die Prävalenz von AZF-Deletionen beträgt bei nicht-obstruktiver Azoospermie 15-20%, bei schwerer Oligozoospermie etwa 7-10%. In der AZF-Region liegen die für die Spermatogenese unentbehrlichen Gene *DAZ* und *RBM*. Deletionen in diesem Bereich führen zu testikulärem Maturationsarrest der Spermatogonien oder sind mit der Bildung von unreifen, kondensierten Spermien assoziiert.

Durch die Amplifikation von insgesamt sechs Y-chromosomalen Markern aus den Regionen **AZFa**, **AZFb** und **AZFc** können etwa 90% der bekannten Deletionen nachgewiesen werden. Deletionen der AZFa- bzw. AZFb-Region führen obligat zu einer Azoospermie, so dass eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) bei Kinderwunsch nicht erfolgsversprechend zu sein scheint. Im Gegensatz dazu führen AZFc-Deletionen zu einem sehr heterogenen Bild, das von schwerer Oligozoospermie bis hin zu einer Azoospermie reicht. Bei etwa 50% der Männer mit AZFc-Deletionen können im Rahmen einer Hodenbiopsie mit TESE (Testikuläre Spermien-Extraktion) Spermien gefunden werden. Deletionen in der AZFc-Region werden nach einer künstlichen Befruchtung mittels ICSI (intracytoplasmatische Spermieninjektion) an männliche Nachkommen weitergegeben.

Weitere bekannte Ursachen für eine Azoospermie sind pathogene Varianten in den Genen *AR*, *DMRT1*, *M1AP*, *NR5A1*, *TEX11* und *TEX14*. Bei Patienten ohne AZF-Deletion kann die Untersuchung dieser Gene im Rahmen einer Multi-Gen-Analyse mittels NGS erfolgen. Differentialdiagnostisch sollte auch die Durchführung einer Chromosomenanalyse zum Ausschluss bzw. Nachweis eines Klinefelter-Syndroms in Betracht gezogen werden, da bei über 90% der Betroffenen eine Azoospermie vorliegt.

6
Gene

AZFa, AZFb, AZFc
AR, DMRT1, M1AP, NR5A1, TEX11, TEX14

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Azoospermie (ICD10-Code: [N46])• Auftrag: Stufe I: AZF-Deletionsanalyse Stufe II: molekulargenetische Diagnostik Azoospermie
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	Stufe I: 2 Wochen Stufe II: 3-6 Wochen

BARDET-BIEDL-SYNDROM

Das **Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)** tritt mit einer Prävalenz von etwa 1:25.000 auf. Es handelt sich um eine Ziliopathie, bei der eine **Retinitis pigmentosa**, **Nierenfunktionsstörungen** und eine **Polydaktylie** in Kombination mit **Adipositas**, einem **Hypogonadismus** und **Verhaltensauffälligkeiten** beobachtet werden.

Es handelt sich überwiegend um **autosomal-rezessiv** vererbte genetische Ursachen, allerdings wurde beim Bardet-Biedl-Syndrom auch eine sogenannte „trialellische Vererbung“ beschrieben. Es können mehr als zwei Veränderungen in mehr als einem Genlokus ursächlich sein, so dass zu einer rezessiven Vererbung zweier Varianten in einem Gen noch eine weitere Variante in einem anderen BBS-Gen als Modifikator zur klinischen Ausprägung der Erkrankung beitragen kann.

Inzwischen wurden über 20 verschiedene BBS-Gene, sowie noch weitere Modifikator-Gene beschrieben. In etwa 60-80% der klinisch diagnostizierten Fälle werden Veränderungen in den bisher bekannten BBS-Genen detektiert, wobei die Gene *BBS1* und *BBS10* bei Europäern am häufigsten betroffen sind (23 bzw. 20% der Fälle).

26
Gene

ALMS1, ARL6, BBIP1, BBS1, BBS10, BBS12, BBS2, BBS4, BBS5, BBS7, BBS9, C8orf37, CCDC28B, CEP290, IFT172, IFT27, IFT74, LZTFL1, MKKS, MKS1, NPHP1, SDCCAG8, TMEM67, TRIM32, TTC8, WDPCP

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Bardet-Biedl-Syndrom (ICD-10 Code: [Q87.89])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik Bardet-Biedl-Syndrom
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

CONGENITALE BILATERALE APLASIE DES VAS DEFERENS (CBAVD)

Congenitale bilaterale Aplasie des Vas Deferens (CBAVD) führt zu **männlicher Infertilität** und kann isoliert oder als Manifestation der Cystischen Fibrose (CF, Mukoviszidose) auftreten. Eine durch degenerative Veränderungen bedingte Obstruktion der **Samenleiter** ist für die Infertilität verantwortlich. CBAVD versteht sich als eine atypische, monosymptomatische Form der CF und wird unter **CFTR-assoziierten Erkrankungen (CFTR-RD)** zusammengefasst. Pathogene Veränderungen im *CFTR*-Gen führen dabei zu Funktionsstörungen eines Chloridkanals in der apikalen Zellmembran von Drüsenepithelzellen und letztlich zur Änderung des Salzgehaltes des Schweißes und anderer Körpersekrete.

Die **Heterozygotenfrequenz** für pathogene *CFTR*-Varianten in der kaukasischen Bevölkerung wird auf **1:25** geschätzt. Allerdings unterscheidet sich das Spektrum pathogener Varianten gegenüber dem der CF. Bei 40-50% der kaukasischen CBAVD-Patienten ist mindestens eine der folgenden pathogenen Veränderungen im *CFTR*-Gen nachweisbar: **p.(Phe508del), p.(Arg117His), 5T-Allel**. Typisch für die CBAVD ist eine Kombination aus einer „schwerwiegenden“ (z. B. p.(Phe508del)) und einer „milden“ *CFTR*-Variante (z. B. p.(Arg117His)) oder zwei „milden“ *CFTR*-Varianten. Ist nur eine pathogene Veränderung nachweisbar, so muss dennoch von einer zweiten Veränderung ausgegangen werden, die mit heutigen Untersuchungsmethoden nicht nachweisbar ist. Es wird empfohlen, vor einer geplanten künstlichen Befruchtung (ICSI) auch die Partnerin eines *CFTR*-Anlage-trägers auf pathogene Veränderungen im *CFTR*-Gen zu untersuchen. Bei Nachweis einer pathogenen *CFTR*-Variante bei beiden Partnern besteht ein 25%-iges Risiko für das Auftreten einer CF bei den gemeinsamen Nachkommen, weshalb eine genetische Beratung zu empfehlen ist.

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: CBAVD (ICD-10 Code: [E84.9]))• Auftrag: Stufe I: <i>CFTR</i>-Varianten: p.(Phe508del), p.(Arg117His), 5T-Allel Stufe II: molekulargenetische Diagnostik <i>CFTR</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	Stufe I: 2 Wochen Stufe II: 2-3 Wochen

FERTILITÄTSSTÖRUNGEN, CHROMOSOMALE URSACHEN

In Deutschland sind ca. 1,4 Millionen Erwachsene von unerfülltem Kinderwunsch über einen Zeitraum von mehr als einem Jahr betroffen. Nach Schätzungen der WHO verteilen sich die Sterilitätsursachen mit 30-40% etwa **zu gleichen Teilen auf Männer und Frauen**. In ca. 20% liegen Ursachen bei beiden Partnern vor. Bei 10-15% der betroffenen Paare bleibt die Ursache ungeklärt.

Neben einer gynäkologischen, endokrinologischen und andrologischen Abklärung ist meist auch eine **genetische Untersuchung beider Partner** indiziert.

Zu den häufigsten chromosomalen Ursachen weiblicher Fertilitätsstörungen gehören:

- Ullrich-Turner-Syndrom (primäre Ovarialinsuffizienz, Kleinwuchs)
- Triplo-X-Syndrom (z.T. Ovarialinsuffizienz / Climacterium praecox)
- gonosomale Mosaik (ca. 0,7% der Fälle)
- reziproke Translokationen (ca. 1% der Fälle)
- Robertsonsche Translokationen (ca. 0,4% der Fälle)

Chromosomale Veränderungen sind bei ca. **2% der infertilen Männer**, d.h. ca. 10-mal häufiger zu finden als in der männlichen Allgemeinbevölkerung. Zu den häufigsten chromosomalen Ursachen männlicher Infertilität gehören:

- numerische, gonosomale Aberrationen (z. B. Klinefelter-Syndrom, ca. 5% der Fälle) gonosomale Mosaik (ca. 0,5% der Fälle)
- reziproke Translokationen (ca. 1% der Fälle)
- Robertsonsche Translokationen (ca. 0,6% der Fälle)

Die Wahrscheinlichkeit für eine Chromosomenanomalie steigt hierbei mit der Abnahme der Spermienzahl. Während die Rate von Chromosomenanomalien bei Neugeborenen ca. 0,6% beträgt, liegt sie bei Männern mit Azoospermie bei 13-15%, während sie bei Männern mit Oligozoospermie (<10 Millionen Spermien/ml) bei 7-10% liegt.

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Fertilitätsstörung (ICD-10: N97.- Fertilitätsstörung der Frau; N46 Fertilitätsstörung beim Mann)• Auftrag: Chromosomenanalyse
Material	2 ml Na- oder Li-Heparin-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

GEMISCHTE HYPERLIPOPROTEINÄMIEN

Bei der gemischten Hyperlipidämie (nach Fredrickson HLP Typ 2b) sind die Triglyzeride und das LDL-Cholesterin erhöht sowie das HDL-Cholesterin oft erniedrigt. Die Werte des Gesamtcholesterins können im Normalbereich liegen, sind jedoch oft ebenfalls erhöht. Das Nüchternserum ist leicht trüb. Im Gegensatz dazu ist das Plasma klar. Xanthome sind tendinös und tuberös. Liegt bei Patienten eine familiär auftretende gemischte Hyperlipidämie vor, besteht ein stark erhöhtes Risiko für eine frühzeitige koronare Herzerkrankung (KHK).

Im weitesten Sinne kann man der gemischten Hyperlipidämie pathogene Varianten in drei Genen zuordnen:

Apolipoprotein E (APOE) fungiert als Erkennungsstelle für Rezeptoren, die an der Beseitigung von VLDL-Remnants und Chylomikronen beteiligt sind. Varianten im **APOE**-Gen führen zu einer Dysbetalipoproteinämie (Hyperlipidämie Typ III nach Fredrickson). Hierbei spielen hauptsächlich die drei Isoformen APOE E2, E3 und E4 eine Rolle, die sich aus der Kombination zweier Nukleotidpositionen (c.388 und c.526) ergeben. In seltenen Fällen können weitere Varianten im **APOE** ursächlich für eine gemischte Hyperlipidämie sein. Das Risiko für eine vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankung ist stark erhöht. Die Prävalenz liegt bei ca. 1:10.000.

Lipase C (LIPC), auch hepatische Triglyzerid-Lipase (HTGL) genannt, wird in der Leber synthetisiert. Sie wandelt unter anderem IDL (intermediate-density lipoprotein) in LDL (low-density lipoprotein) um und spielt somit eine wichtige Rolle bei der Regulation von Triglyzeriden im Blut. Pathogene Varianten im **LIPC**-Gen verursachen einen sehr seltenen (ca. 1:1.000.000) **autosomal-rezessiv** vererbten hepatischen Lipase-Mangel.

Apolipoprotein A1 (APOA1), ein Cofaktor für die Lecithin-Cholesterin Acyltransferase, wird in der Leber und im Dünndarm synthetisiert und fördert den Cholesterin-Efflux aus der Zelle. In sehr seltenen Fällen sind Varianten im **APOA1**-Gen ursächlich für eine gemischte Hyperlipidämie. Klinisch zeigt sich eine APOA1-Defizienz durch Kornea-Trübungen sowie KHK ab der 4. bis 7. Lebensdekade.

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose:gemischte Hyperlipoproteinämie (ICD-10 Code: [E78.2])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik gemischte Hyperlipoproteinämien
Material	2 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

GESCHLECHTSDIFFERENZIERUNGSSTÖRUNGEN (46,XY-DSD)

Die **Geschlechtsdifferenzierungsstörungen** (disorders of sex development, DSD) umfassen eine Gruppe angeborener Erkrankungen, die durch eine **atypische Entwicklung interner und externer Genitalstrukturen** gekennzeichnet ist. Betroffene fallen entweder bereits bei der Geburt durch „uneindeutige“ Genitalien auf oder zeigen erst später Symptome wie postnatale Virilisierung, verzögerte/ausbleibende Pubertät oder Unfruchtbarkeit.

Die Geschlechtsdifferenzierungsstörungen können in verschiedene Kategorien eingeordnet werden, 46,XY-DSD, 46,XX-DSD und gonosomale DSD. Die 46,XY-DSD umfasst Patienten mit abnormaler Hodendifferenzierung, Defekten in der Testosteronbiosynthese und beeinträchtigter Testosteronwirkung. Bei 46,XY-DSD wurden neben ursächlichen Varianten im **AR**-Gen auch Varianten in einer Reihe von weiteren Genen beschrieben: *SRY*, *NR5A1*, *SRD5A2*, *HSD3B2*, *HSD17B3*, *MAMLD1*, *NROB1*, *WNT4*, *DMRT1*, *SOX9*, *DHH*, *TSPYL*, *WVOX* und *WT1*.

Bei unauffälligem männlichen Karyotyp kann die Untersuchung dieser Gene im Rahmen einer Multi-Gen-Panel-Sequenzierung (NGS) erfolgen.

16
Gene

AR, DHH, DMRT1, HSD17B3, HSD3B2, MAMLD1, MAP3K1, NR0B1, NR5A1, SOX9, SRD5A2, SRY, TSPYL1, WNT4, WT1, WWOX

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: 46,XY-DSD (ICD-10 Code: [Q56.-])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik Geschlechtsdifferenzierungsstörungen
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

GITELMAN-SYNDROM

Das **Gitelman-Syndrom (GS)**, auch als **familiäre Hypokaliämie-Hypomagnesiämie** bekannt, ist eine **seltene autosomal-rezessiv vererbte Salzverlust-Tubulopathie** und tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1:40.000 auf. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine hypokaliämische metabolische Alkalose, Hypomagnesiämie und Hypokalzurie. Ursache ist ein Transportdefekt des distalen Konvoluts (DCT).

Der Phänotyp von GS-Patienten ist äußerst heterogen, was Beginn der Symptomatik sowie Art und Schwere der biochemischen Anomalien und klinischen Manifestationen angeht. Erste Symptome zeigen sich in der Regel von der späten Kindheit (>6 Jahre) bis ins Erwachsenenalter, wobei die meisten Patienten im Jugendalter auffällig werden. Erstdiagnosen können aber auch innerhalb der Neonatalperiode bis hin zur siebten Lebensdekade erfolgen.

Die Erkrankung kann asymptomatisch oder assoziiert mit milden Symptomen verlaufen, wie Schwäche, Müdigkeit, Verlangen nach Salz, Durst oder Nykturie. GS-Patienten haben oftmals vorübergehende Episoden von Muskelschwäche und Tetanie, manchmal kombiniert mit Abdominalschmerzen, Erbrechen und Fieber. Auch Parästhesien, besonders im Gesicht, werden beobachtet. Seltene schwere Manifestationen können sich als früher Erkrankungsbeginn unter 6 Jahren, Wachstumsretardierung, Chondrokalzinose, Krampfanfälle und Rhabdomyolyse darstellen. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie verlängern die Dauer des Aktionspotentials in Kardiomyozyten und erhöhen dadurch das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien. EKGs von GS-Patienten ergaben, dass in etwa 50% der Fälle das QT-Intervall leicht bis moderat verlängert sein kann.

Bei erwachsenen Patienten sind in etwa 80% der Fälle loss-of-function Varianten im **SLC12A3**-Gen (solute carrier family 12 member 3) ursächlich, das für den renalen **thiazid-sensitiven Na-Cl-Co-transporter (NCC)** codiert. Dieser wird spezifisch auf der apikalen Membran von Zellen des distalen Konvoluts exprimiert. Der Mangel an funktionalem NCC führt zu den metabolischen Störungen, die Konsequenz ist ein schwerer Elektrolytverlust. Therapeutisch wird eine Magnesium-Supplementierung empfohlen.

1
Gen

SLC12A3

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: V.a. Gitelman-Syndrom (ICD10-Code: N15.8)• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik <i>SLC12A3</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

GROSSWUCHSSYNDROME

Großwuchssyndrome umfassen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, denen ein **überdurchschnittliches (Längen-)Wachstum im Kindesalter** gemeinsam ist. Für den Begriff „Großwuchs“ gibt es bisher keine formale Definition. Er kann generalisiert sein (den gesamten Körper betreffend), oder nur segmental (einen Teil des Körpers betreffend).

Zu den pädiatrischen Großwuchssyndromen zählen u.a.: **Beckwith-Wiedemann-, Sotos-, Weaver-, Simpson-Golabi-Behmel-, Perlman-** und das **Tatton-Brown-Rahman-Syndrom**. Hauptkennzeichen sind **erhöhtes prä- und postnatales Längenwachstum, faziale Auffälligkeiten** und teilweise globale Entwicklungsstörung. Bei den Syndromen gibt es z.T. phänotypische Überlappungen, die eine klinische Abgrenzung erschweren, aber auch charakteristische Symptome, die eine bestimmte Verdachtsdiagnose nahelegen, wie z.B. die Kombination aus Großwuchs, Omphalozele und Makroglossie beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom. Veränderungen in verschiedenen Genen, wie *NSD1* (Sotos-Syndrom 1), *NFIX* (Sotos-Syndrom 2) und *EZH2* (Weaver-Syndrom) bilden die molekulare Grundlage der Syndrome, deren Untersuchung zur Aufklärung führen kann. Das **Tatton-Brown-Rahman-Syndrom** oder DNMT3A-Großwuchssyndrom entsteht durch pathogene Varianten im *DNMT3A*-Gen. Es handelt sich um eines der Gene, die für DNA-Methyltransferase-Enzyme codieren. Eine **Sonderstellung** nimmt das **Beckwith-Wiedemann-Syndrom** ein, das nicht nur durch pathogene Varianten in *CDKN1C*, sondern häufiger durch **epigenetische Veränderungen** auf dem Kurzarm von Chromosom 11 verursacht wird. Bei einigen der Syndrome besteht ein erhöhtes Risiko für **embryonale Tumoren**, beim Beckwith-Wiedemann- und beim Perlman-Syndrom v. a. für einen Wilms-Tumor, weshalb hier spezifische Vorsorgemaßnahmen indiziert sind.

12
Gene

CHD8, DIS3L2, DNMT3A, EED, EZH2, GPC3, HERC1, HIST1H1E, NFIX, NSD1, OFD1, RNF135

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Großwuchssyndrom (ICD-10 Code: [Q87.3])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik Großwuchssyndrome
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

HYPERCHOLESTERINÄMIE, FAMILIÄR

Familiäre Hypercholesterinämie (FH, nach Fredrickson HLP Typ 2A) ist mit einer Häufigkeit von 1:200 bis 1:500 eine der häufigsten monogenen Erkrankungen. Die klassische Form der FH folgt einem **autosomal-dominanten** Erbgang (ADH) und ist durch eine Erhöhung v.a. des LDL-Cholesterins (LDL-C) im Serum gekennzeichnet (LDL-C bei Heterozygoten 190-450 mg/dl, bei Homozygoten >400 mg/dl). Als Ursache für eine ADH sind pathogene Varianten in drei Genen beschrieben, die alle die Funktion des LDL-Rezeptors beeinflussen. Die häufigste Ursache (60-80% der Fälle) sind pathogene Varianten im **LDLR**-Gen, aber auch genetische Defekte des Apolipoproteins B-100 (**APOB**-Gen, 1-5%) oder der Protease PCSK9 (**PCSK9**-Gen, <3%) können ursächlich sein.

Zur Symptomatik der FH zählen Haut- und Sehnen-Xanthome sowie ein Arcus lipoides, die bei homozygoten Merkmalsträgern der autosomal-dominanten Form bereits im Kindesalter auftreten können. Unbehandelt führt eine homozygote FH durch Myokardinfarkt oft vor dem 30. Lebensjahr zum Tod, bei Heterozygoten ist eine symptomatische Koronargefäßerkrankung vor dem 50. Lebensjahr wahrscheinlich. Der Nachweis von Varianten in den ursächlichen Genen kann intensivere therapeutische Maßnahmen (z.B. Lipidapherese) rechtfertigen, falls medikamentöse Maßnahmen nicht ausreichen.

In seltenen Fällen wird die Familiäre Hypercholesterinämie **autosomal-rezessiv** vererbt. Es wurden pathogene Varianten im **LDLRAP1**-Gen (LDL-Adaptor-Protein) identifiziert, die mit der autosomal-rezessiven Form von FH (ARH) assoziiert sind.

4
Gene

APOB, LDLR, LDLRAP1, PCSK9

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Familiäre Hypercholesterinämie (ICD-10 Code: [E78.0])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik familiäre Hypercholesterinämie
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

HYPERPARATHYREOIDISMUS, NEONATAL

Der **neonatale schwere primäre Hyperparathyreoidismus (NSHPT)** ist gekennzeichnet durch eine Untermineralisierung der Knochen, die zu **erhöhter Knochenbrüchigkeit** und **Ateminsuffizienz** aufgrund eines unterentwickelten Thorax führt. Die Symptome treten innerhalb der ersten 6 bis 12 Lebensmonate, meist bereits in den ersten Wochen nach der Geburt auf und können unbehandelt lebensbedrohlich sein. Die Betroffenen weisen eine schwere Hyperkalzämie und extrem hohe Parathormon- (PTH-) Werte im Serum auf bei meist verringerter Kalziumausscheidung über den Urin. Die Prävalenz ist unbekannt.

Ursächlich für die schwerwiegende Störung des Kalziumphosphatstoffwechsels ist ein vollständiger Funktionsverlust des **Calcium-sensitiven Rezeptors (CaSR)**, der Ca^{2+} im Serum misst und in der Folge die Sekretion von PTH und die Kalziumausscheidung über den Urin steuert. Die Inaktivierung von CaSR geht auf homozygote oder kombiniert heterozygote Veränderungen im **CASR**-Gen zurück und wird **autosomal-rezessiv** vererbt. Heterozygote Varianten in CASR sind ursächlich für die familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH1), die deutlich milder und häufig symptomfrei verläuft. NSHPT kann aber auch sporadisch, hervorgerufen durch *de novo* heterozygote Veränderungen in CASR auftreten.

Wenn eine Therapie mit Bisphosphonaten und Dialyse ohne Erfolg bleibt, ist eine vollständige Parathyreoidektomie und anschließende Behandlung mit 1-Alpha-hydroxyliertem Vitamin D indiziert.

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: V.a. Hyperparathyreoidismus, neonatal (ICD10-Code: E21.0)• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik CASR
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

HYPERPARATHYREOIDISMUS-KIEFERTUMOR-SYNDROM

Pathogene Varianten im **CDC73**-Gen prädisponieren für eine Reihe von Syndromen, die mit einem erhöhten Risiko für **primären Hyperparathyreoidismus, Nebenschilddrüsenadenome** bzw. **-karzinome** einhergehen:

Beim familiären isolierten **primären Hyperparathyreoidismus (FIHP)** weisen Patienten bzw. Familien keine weiteren syndromalen Manifestationen auf. Bei Anlageträgern einer **CDC73**-Variante kann es mitunter aber zu einem jüngeren Manifestationsalter und/oder einem klinisch schwerwiegenderen Phänotyp, verglichen zu Familien ohne **CDC73**-Variante kommen.

Etwa 95% aller Patienten mit **Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor-Syndrom (HPT-JT)** weisen einen primären Hyperparathyreoidismus auf, der in der Regel durch ein Nebenschilddrüsenadenom ausgelöst wird, aber auch auf Nebenschilddrüsenkarzinome zurückzuführen sein kann (in etwa 10-15% der Fälle). Zusätzlich sind bei 30-40% der Betroffenen (in der Regel nicht maligne) Fibrome des Ober- oder Unterkiefers zu beobachten. Seltener werden auch Nierenzysten, Nierenhamartome, Wilms-Tumoren oder uterine benigne und maligne Tumoren diagnostiziert.

Bei 20-29% der Patienten mit **sporadischem Nebenschilddrüsenkarzinom** werden pathogene **CDC73**-Varianten nachgewiesen. Diese sind in der Regel funktionell und äußern sich in einem primären Hyperparathyreoidismus.

Diagnostische Kriterien wurden noch nicht erstellt. Außerdem weisen genetische Veränderungen in **CDC73** eine z. T. sehr variable Penetranz und Expressivität auf. Trifft jedoch einer der folgenden Punkte auf einen Patienten zu, kann eine genetische Abklärung indiziert sein:

- pHPT und Fibrome des Ober-/Unterkiefers
- pHPT <45. Lebensjahr und cystische, atypische und/oder maligne Nebenschilddrüsenhistologie, oder keine nukleäre Expression von Parafibromin in der immunhistochemischen Untersuchung
- pHPT im Kindes-/Jugendalter
- Fibrome des Ober-/Unterkiefers im Kindesalter (die Frequenz pathogener **CDC73**-Varianten bei sporadischen Fibromen des Kiefers scheint jedoch gering zu sein)

- pHPT oder Fibrome des Kiefers und weiterer HPT-JT assoziierter Manifestationen (z.B. Wilms-Tumor) in der Eigen- oder Familienanamnese
- familiärer pHPT und unauffälliger *MEN1*-Befund

Aufgrund der Seltenheit pathogener *CDC73*-Varianten und der variablen Expressivität existieren derzeit keine Vorsorgeempfehlungen für Anlageträger oder Risikopersonen. Es wurden aber verschiedene Strategien vorgeschlagen, u.a. die jährliche Überwachung des Calcium-Serumlevels ab dem 6. Lebensjahr, periodische Ultraschalluntersuchungen der Nebenschilddrüsen zum Ausschluss nicht-funktioneller Nebenschilddrüsenadenome/-karzinome, Vorsorgeuntersuchung mit Hinblick auf Nierenzysten und bei weiblichen Anlageträgern gynäkologische Untersuchungen bezüglich Gebärmuttertumoren.

1
Gen

CDC73

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose/Verdachtsdiagnose: Primärer Hyperparathyreoidismus, V.a. fam. isolierter Hyperparathyreoidismus, V.a. HPT-JT-Syndrom • Auftrag: molekulargenetische Diagnostik <i>CDC73</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

HYPOALPHALIPOPROTEINÄMIE / HDL-MANGEL-SYNDROM, PRIMÄRES

Primäre Hypoalphalipoproteinämie (HDL-Cholesterin < 10 mg/dl) wird durch eine Bildungs-, Reifungs- oder Metabolisierungsstörung der HDL-Partikel hervorgerufen. Typisch für HDL-Mangelzustände sind das Auftreten von **unreifen HDL-Vorstufen** im Plasma und Lipidablagerungen in parenchymatösen Organen und der Cornea (Hornhauttrübungen, nicht zu verwechseln mit Arcus lipoides). Im Wesentlichen sind pathogene Varianten in drei Genen für die Störung verantwortlich:

Lecithin-Cholesterin Acyltransferase (LCAT), ein Glykoprotein, das von der Leber gebildet und sezerniert wird, ist für die Veresterung von freiem Cholesterin im Plasma zuständig. Varianten im **LCAT**-Gen führen zu LCAT-Defizienz oder Fish Eye Disease. Das Koronarrisiko ist bei homozygoten Anlageträgern wahrscheinlich erhöht.

Apolipoprotein A-I (Apo A-I), ein Strukturprotein der HDL-Partikel, ist der wichtigste Cofaktor für die LCAT-Aktivierung. Apo A-I-Defizienz ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für KHK assoziiert.

ATP-binding Cassette Transporter 1 (ABCA1), ein Membranprotein, ist am Cholesterin-Efflux aus der Zelle beteiligt. Heterozygote Varianten im **ABCA1**-Gen führen zu einem HDL-Mangel, homozygote Merkmalsträger erkranken an der sehr seltenen autosomal-rezessiv vererbten Tangier-Erkrankung mit orangefarbenen Tonsillen, Hepatosplenomegalie und Neuropathie. Das Koronarrisiko ist moderat erhöht.

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose HDL-Mangel-Syndrom / Hypoalphalipoproteinämie (ICD10-Code: [E78.6])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik Hypoalphalipoproteinämie
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

HYPOBETALIPOPROTEINÄMIE, FAMILIÄR

Familiäre Hypobetalipoproteinämie (FHBL) ist eine heterogene Gruppe **co-dominant** vererbter Störungen des Stoffwechsels von Apolipoprotein B-haltigen Lipoproteinen. Apo B als wichtigster Bestandteil von LDL und VLDL spielt einerseits für die hepatische Synthese („Assembly“) von VLDL eine wichtige Rolle, andererseits als Ligand für den Apo B/E- bzw. LDL-Rezeptor für die Wiederaufnahme von LDL durch die Leber. Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften der veränderten, zum größten Teil verkürzten Apo B-Polypeptide ist die klinische Symptomatik sehr variabel und kann in seltenen Fällen (Null-Allel-Varianten des *APOB*-Gens) der Abetalipoproteinämie ähneln. Genetisch führen in ca. 50% der Patienten ursächliche Varianten im *APOB*-Gen zu einer FHBL. Darüber hinaus sind Varianten in den Genen *PCSK9* und *ANGPTL3* ursächlich für eine FHBL.

Die **familiäre Hypobetalipoproteinämie Typ 1 (FHBL1)** wird oft durch heterozygote trunkierende Varianten im *APOB*-Gen verursacht. Die verkürzten Apo B-Moleküle sind in der Regel nicht-funktionell und werden schnell abgebaut, was zu deutlich verringerten Plasmaspiegeln von Apo B (<5. Perzentile) und LDL-Cholesterin (typischerweise zwischen 20-50 mg/dl) führt. Obwohl bei heterozygot vorliegenden *APOB*-Varianten ein Wildtyp-Allel vorliegt, liegt der Plasmaspiegel des Apo B nicht bei den zu erwartenden 50%, sondern lediglich bei 24%. Die Prävalenz liegt zwischen 1:1.000 bis 1:3.000. Träger einer Variante zeigen bis auf moderat reduzierte Serum-Cholesterin- oder Triglycerid-Konzentrationen und eine Abschwächung der Sehnenreflexe kaum klinische Auffälligkeiten. Behandlungsbedürftig sind nur Zustände, die mit merklichen neurologischen Störungen einhergehen. Homozygote Hypobetalipoproteinämie (HHBL) ist sehr selten (Prävalenz <1:1.000.000). Klinisch ist die HHBL von einer Abetalipoproteinämie (ABL) nicht zu unterscheiden.

Die ***PCSK9*-assoziierte FHBL** tritt mit einer Prävalenz von weniger als ca. 1:100.000 auf und wird durch heterozygote pathogene **loss-of-function (LOF)** Varianten im *PCSK9*-Gen verursacht. *PCSK9* reguliert die Anzahl der vorhandenen Rezeptoren (LDLR) an der Zelloberfläche von Hepatozyten und somit die Menge an LDL-Cholesterin (LDL-C) im Blut. *PCSK9* bindet an den Komplex aus LDLR und LDL-C. Der entstandene *PCSK9*/LDLR/LDL-C-Komplex wird in Endosomen in die Zelle aufgenommen und dort in den Lysosomen wieder abgebaut. In Abwesenheit oder bei niedriger Anzahl an *PCSK9*-Molekülen, wie z.B. durch LOF Varianten im *PCSK9*-Gen verursacht, werden die LDLR-Moleküle, nachdem sie die LDL-Partikel abgegeben

haben, nicht abgebaut und somit zur Zelloberfläche recycelt. Dies hat eine hohe Konzentration von LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche und einen (deutlich) erniedrigten Spiegel an LDL-C zur Folge.

Die **familiär kombinierte Hypolipidämie (FCHL) / familiäre Hypobetalipoproteinämie Typ 2 (FHBL2)** beruht auf homozygot oder kombiniert-heterozygot vererbten loss-of-function Varianten im **ANGPTL3**-Gen. ANGPTL3 hemmt verschiedene Lipasen wie z.B. die Lipoproteinlipase (**LPL**) oder die Endothellipase. Loss-of-function Varianten heben die Hemmung der Lipasen auf, was einen effizienteren Metabolismus von VLDL- und HDL-Partikeln zur Folge hat. Klinisch manifestiert sich dies als Panhypolipidämie. Im Vergleich zu Nichtträgern zeigen Träger von homozygoten Varianten oder kombiniert-heterozygoten Varianten im **ANGPTL3**-Gen eine Reduktion aller Plasma-Lipoproteine und der Apolipoproteine. Das Lipidprofil zeigt hierbei neben niedrigen Spiegeln von Apo B, Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin, die bei einer FHBL1 beobachtet werden, zusätzlich niedrige Werte für das HDL-Cholesterin.

4
Gene

ANGPTL3, APOB, MTP, PCSK9

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: FHBL (ICD10-Code: [E78.6])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik Hypobetalipoproteinämie
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

HYPOCHONDROPLASIE

Die Hypochondroplasie (HCH) ist ein **autosomal-dominant** vererbtes, dysproportioniertes Kleinwuchssyndrom, das sich wie die Achondroplasie vor allem durch eine rhizomele Verkürzung der Gliedmaßen auszeichnet. Die Ausprägungsform ist jedoch deutlich milder als bei der Achondroplasie und anderen **FGFR3**-Erkrankungen. Bei HCH-Patienten kommt es nicht zu einer Deformation der Tibia, die Fibula ist nicht verlängert und die Wachstumskurven überlappen mit denen normaler Kinder.

Die Erkrankung wird durch pathogene Varianten im Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3-Gen (**FGFR3**) verursacht, die entweder zur direkten Aktivierung oder zur Dimerisierung des Rezeptors und somit zu dessen konstitutiver Aktivierung führen (**gain-of-function**).

Über verschiedene Signaltransduktionswege kommt es zu einer Dysregulation der enchondralen Ossifikation und somit zu einer Wachstumshemmung. In etwa 60% der Patienten wird die häufigste für HCH ursächliche Variante Asn540Lys nachgewiesen.

Da schwere Fälle von Hypochondroplasie (HCH) bedingt durch Asn540Lys und milde Fälle von Achondroplasie (ACH) verursacht durch Gly380Arg sich klinisch sehr ähnlich darstellen und daher leicht verwechselt werden können, werden auch ACH Varianten berücksichtigt.

1
Gen

FGFR3

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Hypochondroplasie (ICD10-Code: [Q77.4])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik <i>FGFR3</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

HYPOGONADOTROPER HYPOGONADISMUS, KALLMANN-SYNDROM

Das Kallmann-Syndrom ist gekennzeichnet durch die beiden Leitsymptome **hypogonadotroper Hypogonadismus (HH)** und fehlender/verminderter Geruchssinn (**Anosmie**). Die Häufigkeit wird mit 1:8.000 (Männer) und 1:40.000 (Frauen) angegeben.

Es werden drei Erbgänge beschrieben:

- Die **X-chromosomal-rezessive** Form mit pathogenen Varianten bzw. Deletionen im **ANOS1**-Gen (KAL1; ca. 8% der Patienten),
- die **autosomal-dominante** Form mit Varianten im **FGFR1**-Gen (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-1-Gen, KAL2; ca. 10% der Patienten) und
- die **autosomal-rezessive** Form mit Varianten in den Genen **PROKR2** (Prokineticin-Rezeptor-2-Gen, KAL3) und **PROK2** (Prokineticin-2-Gen, KAL4) (ca. 9% der Patienten).

Für das Kallmann-Syndrom bzw. idiopathischen hypogonadotropen Hypogonadismus (IHH) mit Normosmie als klinisch leichtere Formen des CHARGE-Syndroms sind außerdem Varianten in **CHD7** (Chromodomain Helikase DNA-Bindungsprotein-7-Gen, KAL5; 6-8% der Patienten) beschrieben. Eine weitere autosomal-dominante Form wird durch Varianten im **FGF8** (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-8-Gen, KAL6; ca. 2 % der Patienten) verursacht. Die Diagnostik umfasst außerdem die Gene **DUSP6, FEZF1, FGF17, FLRT3, FSHB, GNRH1, GNRHR, HS6ST1, IL17RD, KISS1, KISS1R, LHB, NSMF, SEMA3A, SOX10, SPRY4, TAC3, TACR3** und **WDR11**, in welchen ebenfalls ursächliche Varianten für einen HH nachgewiesen wurden. Des Weiteren wurde von einer digenen Ursache für HH mehrfach berichtet, wobei die Kombination von je einer Variante in zwei verschiedenen Genen (z. B. in **FGFR1** und **FGF8** oder in **FGFR1** und **GNRHR**) zur Ausbildung der Erkrankung führt. Mit der Untersuchung der 25 Gene wird eine Sensitivität von ca. 50% erreicht.

25
Gene

ANOS1, CHD7, DUSP6, FEZF1, FGF17, FGF8, FGFR1, FLRT3, FSHB, GNRH1, GNRHR, HS6ST1, IL17RD, KISS1, KISS1R, LHB, NSMF, PROK2, PROKR2, SEMA3A, SOX10, SPRY4, TAC3, TACR3, WDR11

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Hypogonadotroper Hypogonadismus, Kallmann-Syndrom (ICD-10 Code: [E23.0])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik Hypogonadotroper Hypogonadismus, Kallmann-Syndrom
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

HYPOKALZIURISCHE HYPERKALZÄMIE, FAMILIÄR

Die **hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH)** beschreibt eine Störung des Kalziumhaushalts, die durch einen erhöhten Kalzium-Spiegel im Blut bei gleichzeitig verminderter Kalziumausscheidung über den Urin gekennzeichnet ist. Die familiäre Form wird **autosomal-dominant** vererbt und meist durch inaktivierende Varianten im **CASR**-Gen hervorgerufen (familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie Typ 1, FHH1). Der kalziumempfindliche Rezeptor CaSR spielt eine wichtige Rolle bei der Regulierung der **extrazellulären Kalziumhomöostase**. Der Signaltransduktionsweg von CaSR umfasst die Untereinheit des G-Proteins α -11 (Ga11) und die Untereinheit des adapter-related protein complex 2 σ (AP2 σ), die von den Genen **GNA11** bzw. **AP2S1** codiert werden. CaSR kann kleine Veränderungen des extrazellulären Ca²⁺ erkennen und hält die Kalziumhomöostase im Körper aufrecht, indem es die Synthese und Sekretion von PTH und die Kalziumrückresorption im Urin reguliert.

FHH Typ 1 macht ca. 65 % aller Fälle aus. In weitaus weniger Fällen werden Veränderungen im **GNA11**-Gen (FHH2) und **AP2S1**-Gen (FHH3) detektiert. Die FHH ist in der Regel asymptomatisch, selten treten jedoch Symptome wie Müdigkeit, Schwäche, übermäßiger Durst und Konzentrationsprobleme auf. In Einzelfällen sind rezidivierende Pankreatitis, Chondrokalzinose und vorzeitige Gefäßverkalkungen beschrieben worden.

In der Regel bedarf diese Form der Kalziumhaushaltsstörung keiner gesonderten Behandlung. Allerdings ist es nötig, sie von anderen, behandlungsbedürftigen Formen der Hyperkalzämie abzugrenzen, z.B. dem primären Hyperparathyreoidismus, der unter anderem beim MEN1- und MEN2-Syndrom vorkommt und operativ behandelt werden kann.

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH) (ICD-10 Code: [E83.5])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik hypokalziurische Hyperkalzämie
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

HYPOPARATHYREOIDISMUS

Der **Hypoparathyreoidismus** geht mit einer **verminderten Kalzium- und einer erhöhten Phosphatkonzentration im Serum** in Kombination mit einer verminderten Parathormon (PTH)-Sekretion einher. Eine reduzierte oder ausbleibende PTH-Ausschüttung kann zum einen durch eine Schädigung oder Entfernung des Nebenschilddrüsengewebes hervorgerufen werden, wurde aber auch bereits im Rahmen verschiedener syndromaler Erkrankungen nachgewiesen.

Ein Hypoparathyreoidismus kann auch isoliert, z.B. im Rahmen des familiär isolierten Hypoparathyreoidismus (FIH) bzw. der autosomal-dominanten Hypokalzämie (ADH) auftreten. Ursächlich sind in diesen Fällen inaktivierende Varianten in den Genen **PTH** oder **GCM2**, bzw. aktivierende Varianten im **GNA11**- oder **CASR**-Gen (nachgewiesen bei ADH-Patienten).

Die sogenannte autosomal-dominante Hypokalzämie (ADH) ist ebenfalls durch einen dauerhaft erniedrigten Kalziumspiegel im Serum, jedoch bei normaler oder nur gering erniedrigter PTH-Konzentration gekennzeichnet. Mitunter verläuft die Hypokalzämie symptomfrei, das klinische Erscheinungsbild kann jedoch sehr unterschiedlich ausfallen und auch schwere rezidivierende Krampfanfälle umfassen. Eine Anpassung des Kalziumspiegels kann in diesen Fällen zu vermehrter Kalziumausscheidung mit dem Urin bis hin zu Nierenversagen führen, weshalb therapeutische Maßnahmen nur unter engmaschiger Kontrolle ergriffen werden sollten.

4
Gene

CASR, GCM2, GNA11, PTH

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Hypoparathyreoidismus (ICD-10 Code: [E20.9])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik Hypoparathyreoidismus
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

HYPOPHOSPHATÄMIE

Die häufigste Form der **Hypophosphatämie** bzw. der hereditären hypophosphatämischen Rachitis ohne Hyperkalziurie ist bedingt durch ursächliche Varianten im **PHEX**-Gen, das für die Phosphat-regulierende Endopeptidase codiert. Die Erkrankung wird X-chromosomal vererbt; Frauen und Männer sind jedoch gleichermaßen betroffen. Die Penetranz liegt bei 100% und die Prävalenz bei 1:20.000. Sie ist neben der Hypophosphatämie gekennzeichnet durch Wachstumsverzögerung, Rachitis, Osteomalazie, Knochenanomalien, Knochenschmerzen, spontane Zahnabszesse, Hörminderung, Enthesopathie, Arthrose, Muskeldysfunktion, gestörte Phosphatresorption der Niere sowie Störung des Vitamin-D-Metabolismus.

Das klinische Erscheinungsbild der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH) ist **sehr variabel** und reicht von isolierter Hypophosphatämie bis hin zu schwerer Deformation der unteren Extremitäten. Die Diagnose wird häufig in den ersten zwei Lebensjahren gestellt, wenn sich die Deformation der unteren Extremitäten mit dem Beginn des freien Gehens bemerkbar macht. Aufgrund der äußerst variablen Klinik wird die Diagnose jedoch manchmal erst im Erwachsenenalter gestellt. Es gibt Hinweise, dass die Art der genetischen Veränderung mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert. Patienten mit größeren Deletionen sind z.B. zumeist schwerer betroffen als Patienten mit Missense-Varianten. So lässt sich möglicherweise die große phänotypische Variabilität erklären.

Hinweise für eine durch Varianten im **PHEX**-Gen bedingte Hypophosphatämie bei Kindern sind typischerweise niedrige Phosphatspiegel im Serum und reduzierte tubuläre Phosphat-Resorption. Klinisch ist eine progrediente Deformation der unteren Extremitäten mit abnehmendem Längenwachstum zu beobachten sowie im Röntgen sichtbare Veränderungen der Metaphysen der unteren Extremitäten. Zudem sind Patienten mit einer XLH anfällig für spontane Zahnabszesse.

Äußerlich lassen sich ernährungsbedingte rachitische Skelettveränderungen nicht von erblichen Rachitis-Formen unterscheiden, jedoch biochemisch: bei hypophosphatämischer Rachitis ist die Serumkonzentration von Kalzium und 25-Hydroxy-Vitamin D (Calcidiol, Speicherform des Vitamin D) im Gegensatz zur ernährungsbedingten Rachitis im Normbereich. Das Di-Hydroxy-Vitamin D (Calcitriol, aktives Vitamin D) ist jedoch bei hypophosphatämischer Rachitis reduziert.

Neben Varianten im *PHEX*-Gen können auch andere genetische sowie erworbene Störungen zum renalen Phosphatverlust führen. Hierzu zählen Varianten in den Genen *FGF23*, *DMP1*, *ENPP1*, *SLC34A3*, *SLC9A3R1*, *SLC34A1*, *CLCN5* und *FAM20C* sowie wie das **McCune-Albright-Syndrom** (*GNAS*-Gen), das **Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-Syndrom** (Gene *KRAS*, *HRAS* und *NRAS*), das **Fanconi-Syndrom** oder die **Tumor-induzierte Osteomalazie**.

Zu den Behandlungsoptionen zählt die Gabe aktiver Vitamin-D-Analoga und eine Phosphat-Supplementierung, um den 1,25 (OH) 2-Vitamin-D-Mangel zu korrigieren und den renalen Phosphatverlust zu kompensieren. Zudem ist in Europa seit 2018 eine Therapie mit KRN23/Burosumab, einem rekombinanten humanen monoklonalen Antikörper gegen *FGF23*, zugelassen.



CLCN5, *DMP1*, *ENPP1*, *FAM20C*, *FGF23*, *PHEX*, *SLC34A1*, *SLC34A3*, *SLC9A3R1*

Anforderung	<p>Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose: V.a. Hypophosphatämie (ICD-10 Code: [E83.3]) • Auftrag: molekulargenetische Diagnostik Hypophosphatämie
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

HYPOPHOSPHATASIE

Die **Hypophosphatasie (HPP)** ist eine seltene angeborene Stoffwechselstörung, die durch eine fehlerhafte Knochen- und Zahnmineralisierung und einen Mangel an alkalischer Phosphataseaktivität im Serum und im Knochen gekennzeichnet ist. Das **klinische Erscheinungsbild ist ein Kontinuum**, das von einer pränatalen letalen Form ohne Skelettmineralisierung bis zu einer milden Form mit spätem Erwachsenenbeginn ohne pathognomonische Symptome reicht. Die Einteilung in sechs Typen, die hauptsächlich auf dem Alter bei Erstdiagnose basiert, lautet wie folgt:

- perinatal letal
- pränatal benigne
- infantil
- juvenil
- adult
- odonto HPP

Die Prävalenz schwerer Formen ist gering (ca. 1:300.000 in Europa, 1:100.000 in Nordamerika), während weniger schwere Formen häufiger beobachtet werden (ca. 1:6.000 in Europa). Die Krankheit wird durch Varianten im **ALPL**-Gen verursacht, die einen Funktionsverlust des Enzyms verursachen. **ALPL** codiert für die Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase (TNSALP), einem zentralen Regulator der Mineralisierung.

Schwere Formen (perinatal und infantil) werden **autosomal-rezessiv** vererbt, während moderate Formen entweder **autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant** vererbt werden. Je schwerer das Krankheitsbild ist, desto eher handelt es sich um die autosomal-rezessive Form. Die Diagnose basiert auf einer konstant **niedrigen Aktivität der alkalischen Phosphatase (AP)** im Serum sowie auf dem Nachweis pathogener Varianten im **ALPL**-Gen.

1
Gen

ALPL

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: V.a. Hypophosphatasie (ICD-10 Code: [E83.3])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik <i>ALPL</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

HYPOPHYSENADENOM

Hypophysenadenome machen etwa 10-15% aller intrakranieller Neubildungen aus. Sie werden in Abhängigkeit von ihrer Größe (Mikroadenome <1 cm, Makroadenome >1 cm) und ihrer Hormonausschüttung eingeteilt. Annähernd alle Hypophysentumoren sind gutartig, eine Progression zum Karzinom wird nur äußerst selten beobachtet. Eine familiäre Häufung (>1 Familienmitglied) und/oder ein junges Manifestationsalter (<30 J.) sind hinweisend auf eine **genetische Prädisposition** für Hypophysenadenome.

Ursächlich für das familiäre isolierte Hypophysenadenom (FIPA) sind pathogene Varianten im **AIP**-Gen, das für das Aryl-hydrocarbon-receptor-interacting Protein (AIP) codiert. FIPA ist äußerst selten und wird **autosomal-dominant** vererbt. Die Penetranz ist unvollständig und wird mit etwa 15-30% angegeben. In den meisten Fällen werden Somatotropinome, Somatomammotropinome (Wachstumshormon- und Prolactin-sezernierende Adenome) oder Prolaktinome diagnostiziert. Seltener werden auch TSH- oder ACTH-sezernierende, oder auch Hormon-inaktive Adenome beobachtet. Hypophysenadenome kommen auch gehäuft beim MEN1-/MEN4-Syndrom vor.

Aufgrund der Seltenheit von AIP-assoziierten FIPA existieren aktuell keine Vorsorgeempfehlungen für Anlageträger. Messungen des Hormonspiegels ab dem 5. Lebensjahr und MRT-Untersuchungen ab dem Alter von 10 Jahren werden für Anlageträger und Risikopersonen vorgeschlagen. Risikopersonen können sich nach einer genetischen Beratung auf Wunsch gezielt testen lassen, wenn die ursächliche Variante in der Familie bekannt ist.

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: V.a. hereditäres Hypophysenadenom (ICD-10 Code: [Z80.-], [D35.-])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik <i>AIP</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

KLINFELTER-SYNDROM

Das Klinefelter-Syndrom hat bei männlichen Neugeborenen eine Inzidenz von ca. **1:1.000**. In etwa 80% zeigen die Betroffenen einen reinen 47,XXY-Karyotyp, bei den restlichen 20% liegen Mosaik oder andere X-Polysomien vor. Im Kindesalter können sich diskrete Auffälligkeiten in der psychomotorischen Entwicklung sowie Passivität und Lernschwierigkeiten zeigen. In der Pubertät entwickelt sich ein hypergonadotroper **Hypogonadismus** mit einer Unterentwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale und Azoospermie sowie ein **Hochwuchs** mit vermehrtem Fettansatz im Stammbereich und evtl. einer Gynäkomastie. Später kann eine Osteoporose auftreten. Die Intelligenz liegt meist im Normbereich bzw. 5-10 IQ-Punkte unter dem Familiendurchschnitt. Ab der Pubertät sollte, auch zur Osteoporoseprophylaxe, bei subnormalen Werten eine Testosteronsubstitution erfolgen.

Nicht immer wird das Klinefelter-Syndrom vor Erreichen des Erwachsenenalters diagnostiziert. Man geht davon aus, dass bis zu zwei Drittel der Fälle unerkannt bleiben. Dies ist u.a. durch den variablen Phänotyp bedingt. Etwa ein Viertel der Personen mit Klinefelter-Syndrom weisen keine erkennbaren diagnostischen Merkmale in der Anamnese oder bei einer Untersuchung auf.

Das Klinefelter-Syndrom ist die häufigste Geschlechtschromosomenstörung bei unfruchtbaren Männern. Dank der Fortschritte in der Technik der testikulären Spermienextraktion (TESE) und der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) werden jedoch bei etwa 50% der Männer mit Klinefelter-Syndrom Spermien mittels TESE/MikroTESE gefunden, von denen eine Schwangerschafts- und Lebendgeburtsrate von ca. 50% erwartet werden kann.

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: V.a. Klinefelter-Syndrom (ICD-10 Code: [Q98.0])• Auftrag: Chromosomenanalyse
Material	2 ml Na- oder Li-Heparin-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

LÉRI-WEILL DYSCHONDROSTEOSE, LANGER MESOMELE DYSPLASIE, IDIOPATHISCHER KLEINWUCHS

Die **Léri-Weill Dyschondrosteose (LWD)** ist ein **pseudoautosomal-dominant** vererbtes, disproportioniertes Kleinwuchssyndrom, welches sich vor allem durch eine **mesomele Verkürzung** der Gliedmaßen auszeichnet. Typisch ist eine Madelung-Deformität der Handgelenke, die sich im Laufe des Lebens – zumeist in der Pubertät – entwickelt. In den meisten Fällen ist die Ursache der LWD eine Haploinsuffizienz des **SHOX**-Gens, welches in der pseudo-autosomalalen Region (PAR1) auf dem kurzen Arm beider Geschlechtschromosomen lokalisiert ist. Das **SHOX (short stature homeobox)**-Gen codiert für einen Transkriptionsfaktor, der eine Rolle in der Chondrozytenfunktion im Bereich der Wachstumsfuge spielt und für eine normale Entwicklung der Gliedmaßen notwendig ist.

Pathogene Veränderungen des **SHOX**-Gens treten in der kaukasischen Bevölkerung mit einer Inzidenz von etwa 1:1.000 auf. In bis zu 70% der Fälle von LWD werden ursächliche Varianten im **SHOX**-Gen nachgewiesen. Ein vollständiger Verlust der **SHOX**-Aktivität durch homozygote oder kombiniert heterozygote Veränderungen des **SHOX**-Gens führt zu einer **Langer mesomelen Dysplasie (LMD)**. Die LMD ist eine deutlich schwerer verlaufende Form als die LWD.

Neben der LWD und der LMD ist eine **SHOX**-Defizienz auch mit den Skelettveränderungen des Ullrich-Turner-Syndroms und mit bis zu 2-5% der Fälle von **idiopathischem Kleinwuchs** assoziiert. Dies kann die Abgrenzung einer LWD von anderen Kleinwuchssyndromen deutlich erschweren. Der klinische Phänotyp bei **SHOX**-Veränderungen variiert zudem stark und kann sich in einigen Fällen sogar innerhalb einer Familie bei Trägern der gleichen Veränderung in sehr schwerem dysproportioniertem Kleinwuchs bis hin zu mildem Kleinwuchs mit oder ohne klinisch und radiologisch nachweisbare Anomalien äußern. Die molekulargenetische Diagnostik hilft bei der rechtzeitigen Diagnosestellung einer **SHOX**-Defizienz und der möglichen Behandlung dieser Wachstumsstörung mit Wachstumshormon.

1
Gen

SHOX

Anforderung	<p>Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben:</p> <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: LWD, LMD oder idiopathischer Kleinwuchs (ICD10-Code: [Q77.8, Q87.1])• Auftrag: Stufe I: MLPA-Analyse <i>SHOX</i> und/oder Stufe II: molekulargenetische Diagnostik <i>SHOX</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	Stufe I: 2 Wochen Stufe II: weitere 2-3 Wochen

MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG

„Maturity-onset Diabetes of the Young“ (MODY) bezeichnet eine **autosomal-dominant** vererbte Gruppe klinisch heterogener, nicht immer insulinabhängiger Formen des Diabetes, die durch verschiedene Störungen der Betazell-Funktionen im Pankreas charakterisiert ist.

MODY ist die **häufigste Form des monogenen Diabetes** und ist für bis zu 5% aller diabetischen Erkrankungen in Europa verantwortlich. Die Erkrankung wird meist vor dem 25. Lebensjahr entdeckt und oftmals jedoch zunächst als Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 diagnostiziert. Können bei Normalgewichtigen mit diabetischer Stoffwechsellage jedoch keine Antikörper gegen GAD, IA-2 und / oder Inselzellen nachgewiesen werden, sollte ein MODY in Betracht gezogen werden. Bei Auftreten eines Gestationsdiabetes sollte ebenfalls an einen MODY gedacht werden, der in ca. 25% der betroffenen Schwangerschaften nachgewiesen werden kann.

Diagnostische Kriterien für die Verdachtsdiagnose MODY sind:

- Manifestation im Jugendalter oder frühe Adoleszenz (< 35 Jahre)
- Antikörpernachweise GAD, IA-2 und/oder Inselzellen negativ
- Typ 1 und Typ 2 Diabetes oder metabolisches Syndrom ausgeschlossen
- moderate (Nüchtern-) Hyperglykämie (130-250 mg/dl, oder 7-14 mM) vor dem 30. Lebensjahr
- positiver Glukose-Belastungstest
- Schwangerschaftsdiabetes
- permanent niedriger Insulinbedarf (z.B. <0,5 U/kg/d)
- zystische Nierenerkrankungen beim Patienten (oder nahen Verwandten)
- Glukosurie
- betroffener Verwandter 1. Grades

14
Gene

ABCC8, APPL1, BLK, CEL, GCK, HNF1A, HNF1B, HNF4A, INS, KCNJ11, KLF11, NEUROD1, PAX4, PDX1

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: MODY (ICD-10 Code: [E11.9])• Auftrag als Einzelgendiagnostik/individuelles Panel: molekulargenetische Diagnostik „individuelle Gene“ oder Auftrag als Gesamtpanel: molekulargenetische Diagnostik MODY
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

Klinik der MODY-Typen

Die verschiedenen Formen des MODY werden nach ihrer Klinik und den entsprechenden von pathogenen Varianten betroffenen Genen klassifiziert. Derzeit werden 14 Typen unterschieden, wobei MODY Typ 2 und 3 die häufigsten Formen darstellen.

MODY Typ 1, 3, 12 und 13 weisen einen klinisch ähnlichen Phänotyp auf und sind durch eine ausgeprägte progrediente Hyperglykämie gekennzeichnet. Die betroffenen Patienten sprechen auf eine Therapie mit niedrig dosierten **Sulfonylharnstoffen** sehr gut an, fallen jedoch unter Therapie durch überdurchschnittlich häufige Episoden von Hypoglykämie auf. Ursächlich sind Varianten in den Genen **HNF4A**, **HNF1A**, die für Transkriptionsfaktoren codieren sowie **ABCC8** und **KCNJ11**, die die Untereinheiten des ATP-sensitiven Kaliumkanals bilden. Die molekulargenetische Untersuchung der Gene **ABCC8** und **KCNJ11** sollte in Betracht gezogen werden, wenn der Patient auf Sulfonylharnstoffe anspricht und MODY Typ 1 und Typ 3 bereits ausgeschlossen wurden.

MODY Typ 2 weist eine persistierende, milde Hyperglykämie auf, die in der Regel keiner medikamentösen Therapie bedarf und durch eine entsprechende **Diät** gut zu behandeln ist. Die Erkrankung wird durch pathogene Varianten im Glukokinase-Gen (**GCK**) verursacht. Da der MODY Typ 2 mit einer sehr milden Symptomatik einhergeht, wird er in vielen Fällen nur zufällig im Rahmen einer Routinediagnostik entdeckt, wie z.B. bei Schwangeren während des Screenings auf eine gestörte Glucosetoleranz.

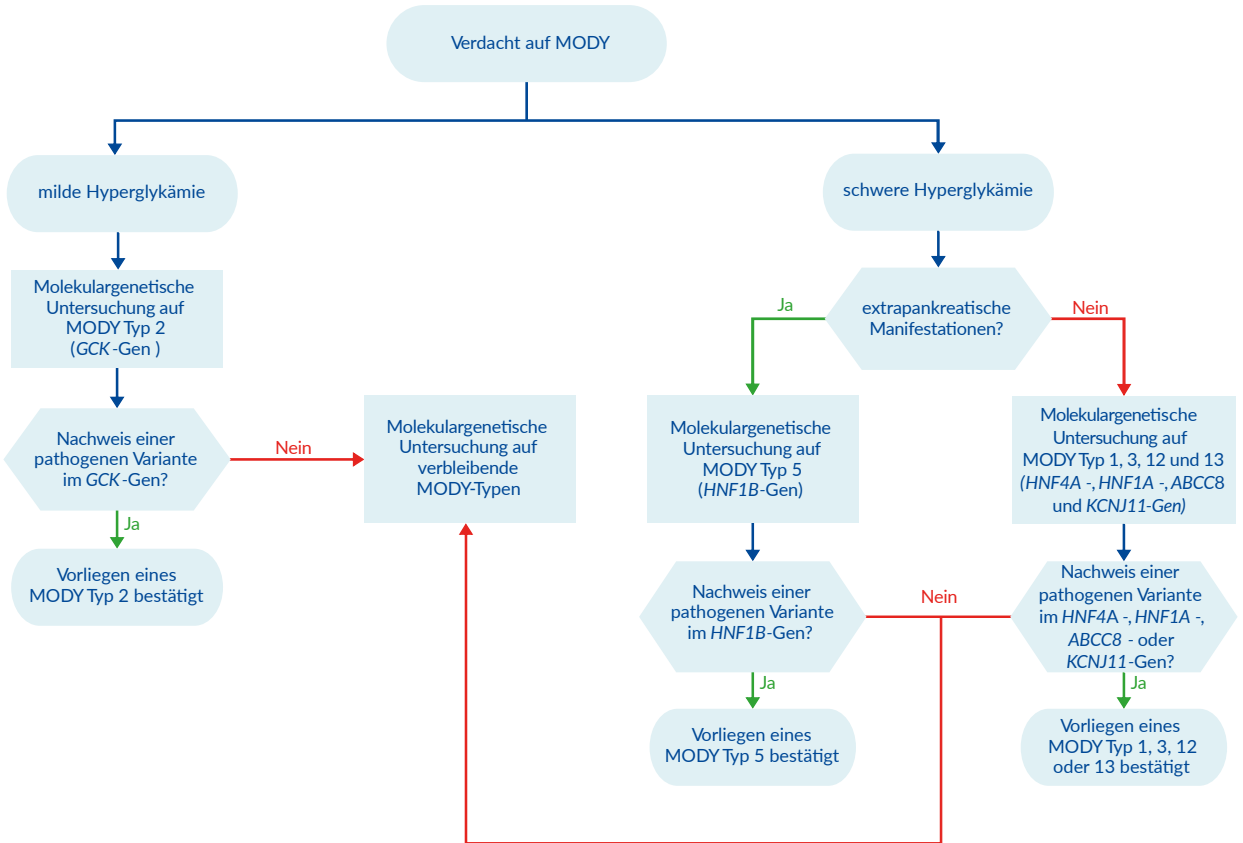
MODY Typ 4 zählt zu den seltenen MODY-Formen und ist bedingt durch pathogene Varianten im Gen für den Transkriptionsfaktor **PDX-1**. Er ist aufgrund der nur leichten Hyperglykämie mit einem milden Krankheitsverlauf assoziiert und ähnelt phänotypisch dem MODY Typ 2.

MODY Typ 5 kann neben der ausgeprägten Hyperglykämie zusätzlich eine polyzystische Nierenerkrankung (Renal Cysts and Diabetes Syndrome, RCAD) oder auch Fehlbildungen des Urogenitaltrakts zeigen, wodurch eine deutliche Abgrenzung zu den übrigen MODY-Formen möglich ist. MODY Typ 5 wird durch pathogene Varianten im Gen für den Transkriptionsfaktor **HNF-1B** verursacht.

Die restlichen MODY-Typen zählen mit weniger als 1% zu den seltenen Formen.

Da nicht bei allen Patienten mit einem MODY ursächliche Varianten in den entsprechenden Genen gefunden werden, geht man davon aus, dass es noch weitere bisher unbekannt mit MODY assoziierte Gene gibt.

FLUSSDIAGRAMM ZUR MOLEKULARGENETISCHEN DIAGNOSTIK DES MODY



MULTIPLE ENDOKRINE NEOPLASIE TYP 1

Das **MEN1-Syndrom** (Multiple endokrine Neoplasie Typ 1) ist charakterisiert durch das Auftreten von Neoplasien verschiedener endokriner Organe. Die Erkrankung folgt einem **autosomal-dominanten** Erbgang. Die Prävalenz wird mit ca. 1:30.000 angegeben. Klinisch äußert sich MEN1 in der Regel durch eine Hormon-Überproduktion, welche durch den Tumor ausgelöst wird. Etwa 95% der Patienten sind von einem **Nebenschilddrüsenadenom** betroffen. Des Weiteren zählen Adenome oder maligne Tumoren des endokrinen Pankreas und Duodenums sowie der Adenohypophyse zu den häufigsten Manifestationen. Seltener werden auch dermale Tumoren, Schilddrüsen- und Nebennierenläsionen diagnostiziert. Klinisch gilt das MEN1-Syndrom als gesichert, wenn ein Betroffener in mindestens zwei endokrinen Organen Neoplasien ausbildet.

Ursache des MEN1-Syndroms sind pathogene Varianten im **Tumorsuppressorgen MEN1**. Es codiert für das Protein MENIN, welches vermutlich in die Regulation der DNA-Synthese und des Zellzyklus involviert ist. Heterozygote Keimbahnvarianten in *MEN1* führen nicht unmittelbar zur Entartung. Erst nach Ausfall des zweiten intakten *MEN1*-Allels durch somatische Varianten kann es zur unkontrollierten Teilung und Entartung der betroffenen Zellen kommen (Zwei-Treffer-Hypothese nach Knudson). Die Penetranz wird bei Anlageträgern mit 90% bis zum 50. Lebensjahr angegeben.

Bei etwa 77% der Betroffenen mit familiärem MEN1 (wenn neben dem Betroffenen ein weiterer Blutsverwandter MEN1-assoziierte Symptome aufweist) können Keimbahnvarianten in *MEN1* nachgewiesen werden. Die Detektionsrate bei MEN1-Patienten ohne auffällige Familienanamnese beträgt etwa 68%. Bei ca. 10–20% der Patienten kann keine kausale Variante im codierenden Bereich des Gens nachgewiesen werden.

Die genetische Untersuchung des *MEN1*-Gens wird empfohlen bei:

- Auftreten von mindestens zwei MEN1-assoziierten Neoplasien bei einem Betroffenen
- Hyperparathyreoidismus vor dem 40. Lebensjahr
- Gastrinom oder Inselzelltumor des Pankreas
- Rezidiv eines pHPT, V.a. Mehrdrüsenhyperplasie

Trägern einer pathogenen Variante wird ein systematisches Vorsorgeprogramm empfohlen, beginnend ab dem 16. Lebensjahr (bzw. 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie). Die **prädiktive genetische Untersuchung** von Risikopersonen bei bekannter familiärer pathogener Variante wird derzeit **ab dem 16. Lebensjahr** empfohlen und kann nach erfolgter **genetischer Beratung** durchgeführt werden.

1
Gen

MEN1

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: MEN1 (ICD-10 Code: [C73-75], [D13.-], [D35.-], [Z80.-])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik <i>MEN1</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

MULTIPLE ENDOKRINE NEOPLASIE TYP 2A UND B

Das **MEN2-Syndrom** (multiple endokrine Neoplasie Typ 2A und B) ist eine seltene erbliche Tumorerkrankung mit **autosomal-dominantem** Erbgang und einer Prävalenz von ca. 1:50.000. Klinisch unterscheidet man drei Unterformen: MEN2A, MEN2B und das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom (familiar medullary thyroid cancer, FMTC). Charakteristisch für alle Varianten des MEN2-Syndroms ist das **medulläre Schilddrüsenkarzinom**, das bei nahezu 100% der Betroffenen auftritt. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom macht etwa 5% aller Schilddrüsenkarzinome aus, und etwa 25% zeigen eine familiäre Häufung und treten im Rahmen des multiplen endokrinen Neoplasie-Syndroms auf.

MEN2A

MEN2A ist mit etwa 75-80% die häufigste klinische Form. Neben dem medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), das im frühen Erwachsenenalter auftritt (durchschnittlich mit 36 Jahren), werden bei ca. 50% der Betroffenen Phäochromozytome beobachtet, die meist nach oder gleichzeitig mit dem MTC diagnostiziert werden. In ca. 30% der Fälle treten außerdem Nebenschilddrüsenadenome/-tumoren (primärer Hyperparathyreoidismus) auf. Patienten können in seltenen Fällen auch kutane Lichen Amyloidosen entwickeln. Klinisch gilt das MEN2A-Syndrom als gesichert, wenn zwei oder mehr MEN2A-assoziierte Tumoren diagnostiziert werden.

MEN2B (auch als MEN3 bezeichnet)

Neben dem MTC und Phäochromozytom manifestiert sich bei MEN2B-Patienten ein charakteristischer Phänotyp: typisch sind ein marfanoider Habitus, intestinale Ganglioneuromatosen und Schleimhautneuromatosen an Lippen, Wangen und Zunge, im Nasen- und Rachenraum, sowie an den Augenlidern. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom verläuft bei MEN2B besonders aggressiv, und das Erkrankungsalter liegt häufig bereits im Kleinkind- oder Jugendalter. MEN2B ist mit einem Anteil von ca. 5% die seltenste Form.

FMTC

In etwa 25% der MEN2-Fälle werden bei Betroffenen ausschließlich MTC's diagnostiziert. Das Erkrankungsalter ist hierbei höher, verglichen zu MEN2A und MEN2B, zudem verläuft die Erkrankung in der Regel weniger aggressiv. Klinisch gilt das FMTC als gesichert, wenn es **mindestens vier** betroffene Familienmitglieder gibt.

Ursächlich für alle Unterformen des MEN2-Syndroms sind pathogene Varianten im **RET-Protoonkogen**, das einen Tyrosinkinase-Rezeptor codiert. Die Analyse von *RET* ist immer bei Nachweis eines medullären Schilddrüsenkarzinoms (unabhängig vom Erkrankungsalter) indiziert.

Im Gegensatz zu den aktivierenden pathogenen Varianten in *RET* und dem Auftreten des MEN2-Syndroms sind inaktivierende pathogene Varianten mit Morbus Hirschsprung assoziiert. Die Analyse von *RET* ist bei allen Kindern mit Morbus Hirschsprung indiziert.

1
Gen

RET

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: medulläres Schilddrüsenkarzinom oder V.a. MEN2-Syndrom (ICD-10 Code: [C73-75], [D44.-], [Z80.-])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik <i>RET</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

MULTIPLE ENDOKRINE NEOPLASIE TYP 4

Das **MEN4-Syndrom** (multiple endokrine Neoplasie Typ 4) ist äußerst selten. Bislang sind nur wenige betroffene Familien mit unvollständiger Penetranz beschrieben. Klinisch ähnelt MEN4 dem MEN1-Syndrom, die meisten Patienten weisen einen Hyperparathyreoidismus oder Hypophysenneoplasien auf. Außerdem wurden bei Betroffenen kleinzellige Zervixkarzinome, Nebennierentumoren, Bronchial- und Magenkarzinoide oder papilläre Schilddrüsentumoren, oder auch nicht-endokrine Tumoren (u.a. Meningiome, Prostata-, Brustkrebs, Schwannome) diagnostiziert. Ursächlich für das MEN4-Syndrom sind loss-of-function Varianten im Gen **CDKN1B**, das für den Cyclin-abhängigen Kinaseinhibitor 1B (auch p27 genannt) codiert, der in die Regulation des Zellzyklus involviert ist.

Schätzungsweise 3% der Patienten mit MEN1-Symptomen und unauffälligem MEN1-Befund sind Träger einer pathogenen **CDKN1B**-Variante. Die genetische Analyse von **CDKN1B** sollte erwogen werden bei Patienten mit MEN1-ähnlichem Phänotyp oder einem Hypophysenadenom, bei denen die Analyse des **MEN1**-Gens unauffällig blieb.

Aufgrund der bislang nur wenigen beschriebenen Anlageträger existieren noch keine Empfehlungen für ein Vorsorgeprogramm. Es empfiehlt sich, die Patienten (und Familien) an spezialisierte Zentren zu vermitteln.

1
Gen

CDKN1B

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: MEN4 (ICD-10 Code: [C73-75], [D13.-], [D35.-], [Z80.-])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik <i>CDKN1B</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

OSTEOPOROSE

Bei der **Osteoporose** handelt es sich in der Regel um eine **multifaktorielle Erkrankung** mit Beteiligung vielfältiger genetischer aber auch exogener Faktoren. Die Knochenstärke nimmt ab dem 30. Lebensjahr um 2-5%/Lebensjahrzehnt ab und beträgt im Alter von 80 Jahren nur noch 50% im Vergleich zu jungen Menschen. Ungefähr 25% der Frauen im Alter von über 70 Jahren sind betroffen. Eine familiäre Häufung wurde vielfach beschrieben. Es sind inzwischen Polymorphismen in über 220 Genen bekannt, die signifikant mit Osteoporose assoziiert sind. Diese erklären allerdings weniger als 20% der BMD-Variabilität. Da es derzeit keine Algorithmen zur akkumulierten Risikoberechnung gibt, **ist eine genetische Diagnostik bei der klassischen altersbedingten Osteoporose nicht indiziert.**

Im Gegensatz hierzu gibt es seltene früh manifestierende Formen monogener Knochenstoffwechselfstörungen mit Osteoporose. **Eine genetische Diagnostik von bis zu 13 Genen ist insbesondere sinnvoll bei Osteogenesis imperfecta (OI).** Dabei handelt es sich um eine Kollagen-Störung mit einer Prävalenz von 1:10.000. Die OI ist durch zahlreiche Frakturen ohne adäquate Traumata, Osteopenie, Knochendeformität und Wachstumsverzögerung gekennzeichnet. Milde Formen der OI sind gelegentlich schwer zu differenzieren von früh manifestierender isolierter Osteoporose. Die Knochendichtemessung (DXA) ist hier wichtig. Darüber hinaus sollte eine genetische Analyse bei Verdacht auf eine **Hypophosphatasie**, eine Mineralisierungsstörung der Knochen und Zähne, erfolgen. Die Prävalenz beträgt ca. 1:100.000 und die klinische Symptomatik ist sehr variabel ausgeprägt. Charakteristisch ist eine reduzierte Aktivität der Alkalischen Phosphatase (ALP). Bei der adulten Form, die sowohl autosomal-dominant als auch rezessiv vererbt werden kann, werden typischerweise Stressfrakturen und eine Zahnbeteiligung beobachtet.

Weiterhin gibt es eine früh manifestierende **X-chromosomal vererbte Form der Osteoporose** mit pathogenen Varianten im **PLS3**-Gen. Außerdem wurden seltene Varianten im **LRP5**-Gen als genetische Ursache der Osteoporose mit gelegentlicher Augenbeteiligung beschrieben. LRP5 ist unter anderem an der Regulation der Proliferation der Osteoblasten beteiligt. Seltene Varianten, die zum Funktionsverlust des **LRP5**-Gens führen, wurden insbesondere im Zusammenhang mit der autosomal-dominant oder -rezessiv vererbten exsudativen Vitreoretinopathie (FEVR) und dem autosomal-rezessiv vererbten Osteoporose-Pseudogliom-Syndrom beschrieben. Wesentlich seltener wurden

Varianten bei primärer Osteoporose nachgewiesen. Bei über 75% der Patienten mit früh manifestierender Osteoporose können keine pathogenen genetischen Varianten identifiziert werden.

8
Gene

ALPL, BMP1, COL1A1, COL1A2, IFITM5, LRP5, PLS3, WNT1

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: V.a. früh manifestierende Osteoporose (ICD-10 Code: [M80.5-])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik Osteoporose
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

OVARIALDYSGENESIE

Eine hypergonadotrope Ovarialinsuffizienz kann Folge einer **Ovarialdysgenese (ODG)** sein. Ungefähr die Hälfte der Fälle mit primärer Amenorrhoe ist auf eine XX-Gonadendysgenese zurückzuführen. Genetisch werden Ovarialdysgenese Typ 1 bis Typ 4 unterschieden, mit ursächlichen Varianten in den folgenden Genen:

- **FSHR** (Ovarialdysgenese Typ 1)
- **BMP15** (Ovarialdysgenese Typ 2)
- **PSMC3IP** (Ovarialdysgenese Typ 3)
- **MCM9** (Ovarialdysgenese Typ 4)

Des Weiteren wurden bei einer Reihe von Ovarialanomalien ursächliche Varianten im **NR5A1** (*SF1*)-Gen gefunden. Bei unauffälligem weiblichen Karyotyp kann die Untersuchung dieser Gene in Rahmen einer Multi-Gen-Panel-Sequenzierung mittels NGS erfolgen.

5
Gene

FSHR, BMP15, PSMC3IP, MCM9, NR5A1

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Ovarialdysgenese (ICD-10 Code: [Q50.3])• Auftrag: Chromosomenanalyse, molekulargenetische Diagnostik Ovarialdysgenese
Material	2 ml Na- oder Li-Heparin-Blut, 1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

PANKREATITIS, CHRONISCH

Die Pankreatitis wird generell in **akute** und **chronische** Formen eingeteilt. **Chronische Pankreatitis** beschreibt ein komplexes, hochvariables und kontinuierliches Entzündungssyndrom, definiert durch anfänglich repetitive Episoden akuter Pankreatitis, die sich im weiteren Verlauf zu einer chronischen Pankreatitis entwickeln können. Eine progrediente Fibrose des Pankreasparenchyms, Parenchymverkalkungen und Pankreasgangkonkremente führen letztendlich zur irreversiblen Zerstörung des Organs aufgrund des Versagens exokriner und endokriner Funktionen. Das Risiko für die Entstehung eines **ductalen Adenokarzinoms** der Bauchspeicheldrüse ist stark erhöht.

Klinische Anzeichen sind u.a. **wiederholte Attacken abdominaler Schmerzen** mit erhöhten Serumwerten der Pankreasenzyme, typische Pankreasschmerzen, Steatorrhoe und Diabetes mellitus. Die Inzidenz der chronischen Pankreatitis wird in industrialisierten Ländern auf 3,5 bis 10:100.000 geschätzt, wobei die Hauptursache chronischem **Alkoholabusus** zugeschrieben wird. Als weitere Risikofaktoren sind u.a. genetische Veränderungen, Hypertriglyzeridämie, Autoimmunität und Hyperkalzämie zu nennen.

Nach heutigem Kenntnisstand sind Veränderungen in den folgenden Genen unterschiedlich stark an der Entstehung und Penetranz einer chronischen Pankreatitis ursächlich oder prädisponierend beteiligt:

- **PRSS1** (kationisches Trypsinogen)
- **SPINK1** (Serinproteaseinhibitor Kazal Typ I)
- **CFTR** (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
- **CTRC** (Chymotrypsin C)

Neueren Studien zufolge konnten bei dieser Patientengruppe auch Varianten in den Genen **CPA1** und **CASR** gefunden werden. Diverse Erbgänge, auch ein sogenannter **Digenischer Vererbungsmodus** werden beobachtet, d.h. pathogene Varianten in zwei der o.g. Gene liegen gemeinsam vor. Bei ca. 50% der Patienten mit chronischer Pankreatitis können pathogene Varianten in den o.g. Genen nachgewiesen werden.

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Pankreatitis (ICD-10 Code: [K86.9])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik Pankreatitis
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

PARAGANGLIOM-PHÄOCHROMOZYTOM-SYNDROM

Paragangliome (PGL) und **Phäochromozytome (PCC)** sind seltene neuroendokrine Tumoren, die aus Paraganglien bzw. dem Nebennierenmark hervorgehen. Die Prävalenz von Paragangliomen wird auf etwa 1:500.000, die von Phäochromozytomen auf 1:1.000.000 geschätzt. Manche Paragangliome sezernieren Catecholamine, was mit anfallsartigem oder dauerhaftem Bluthochdruck einhergeht und zusammen mit Kopfschmerzen, Schwindel und/oder Schwitzen auftreten kann. Diese Paragangliome sind häufig im Thorax, Abdomen oder Becken lokalisiert. Nicht-sezernierende Paragangliome treten häufiger im Kopf-/Halsbereich auf. Sie können asymptomatisch sein oder Beeinträchtigungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich hervorrufen (z.B. Hörstörungen, Sprachstörungen durch Zungenlähmungen, Schluckbeschwerden, Husten).

Etwa **30% aller Paragangliome/Phäochromozytome sind hereditär** und auf eine pathogene Keimbahnvariante zurückzuführen, aber auch bei scheinbar sporadischen Fällen liegt die Detektionsrate bei 11-25%. Bei etwa einem Drittel der hereditär bedingten Fälle sind pathogene Variante in den Genen **SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD** oder **MAX** nachweisbar.

Die häufigsten pathogenen Varianten werden in den Genen **SDHB, SDHC** oder **SDHD** nachgewiesen. Pathogene Varianten in **SDHAF2** und **MAX** werden hingegen nur bei etwa 6% der Betroffenen detektiert, die zuvor negativ auf **SDHB, SDHC** und **SDHD** getestet wurden. PGL/PCC sind aber auch mit anderen hereditären Tumorsyndromen assoziiert und können im Rahmen von Neurofibromatose Typ I (NF1), von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL), oder Multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (MEN2) auftreten. Ursächliche Varianten in den Genen **SDHB, SDHC** und **SDHD** können außerdem beim sogenannten Carney-Stratakis-Syndrom (CSS) nachgewiesen werden. CSS ist ein sehr seltenes erbliches Syndrom, das durch den Nachweis von Paragangliomen in Assoziation mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) charakterisiert ist.

Derzeit gibt es keine einheitlichen Richtlinien zur Behandlung und Betreuung von Patienten mit familiärem Paragangliom/Phäochromozytom. Vorsorgeuntersuchungen werden Anlageträgern bzw. Risikopersonen ab dem Alter von 10 Jahren bzw. spätestens 10 Jahre vor dem jüngsten Erkrankungsalter in der Familie angeraten, mittels biochemischer Untersuchungen oder bildgeben-

den Verfahren durchgeführt und sollten möglichst an spezialisierten Zentren erfolgen. Bei nachgewiesener pathogener Variante können sich Blutsverwandte und Risikopersonen nach erfolgter genetischer Beratung ab dem Alter von 10 Jahren testen lassen.

7
Gene

MAX, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127

Anforderung	<p>Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben:</p> <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Paragangliom, Phäochromozytom (ICD-10 Code: [C75.-, D44.-])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom oder molekulargenetische Diagnostik Paragangliom-Phäochromozytom-Syndrom + <i>NF1, RET, VHL</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

PENDRED-SYNDROM

Beim **Pendred-Syndrom** (PDS) handelt es sich um eine **autosomal-rezessiv** vererbte Form der prälingualen, beidseitigen **Innenohrschwerhörigkeit**, welche u.a. auch mit der Entwicklung einer eu- oder hypothyreoten **Struma** im späten Kindes- oder frühen Erwachsenenalter einhergeht, wobei sich für beide Symptome auch innerhalb einer Familie eine große Variabilität zeigt. Zudem können Fehlbildungen des Innenohrs auftreten. 80 bis 100% der Patienten weisen **erweiterte Aquaeductus vestibuli** auf, ca. 20% die Mondini-Fehlbildung der Cochlea. Durch die meist schon von Geburt an vorliegende Hörstörung ist bei den Patienten oft eine Verzögerung oder ein komplettes Fehlen des Spracherwerbs zu beobachten. Die biochemische Ursache für die Entwicklung einer Struma ist ein Defekt der Überführung von Jodid in eine organische Bindung innerhalb der Schilddrüse, was zu einer Störung der Synthese des Schilddrüsenhormons (T4) führt. Daher kann im Blut der Patienten häufig ein erniedrigter Spiegel von freiem T4 nachgewiesen werden.

Pathogene Varianten im **SLC26A4**-Gen, das für das Protein Pendrin codiert, sind ursächlich für das **Pendred-Syndrom** und gleichzeitig auch für die **autosomal-rezessive sensorineurale nicht syndromale Schwerhörigkeit DFNB4**. Die klinische Unterscheidung ist vor allem im frühen Kindesalter fast nicht möglich.

Pendrin ist ein Anionen-Austauscher, der überwiegend in den Epithelzellen des Innenohrs, der Schilddrüse und der Niere exprimiert wird und u.a. Cl^- , I^- , HCO_3^- über die Zellmembran transportiert.

Neben dem **SLC26A4**-Gen können auch pathogene Varianten der Gene **FOXI1** und **KCNJ10** ursächlich für das **Aquaeductus vestibuli-Syndrom** sein (digenische Vererbung). Der Aquaeductus vestibuli umschließt als knöcherner Kanal den Ductus endolymphaticus zwischen Vestibulum und der Oberfläche der Felsenbeinpyramide. Er geht in den Saccus endolymphaticus über. Der **erweiterte Aquaeductus vestibuli** ist die häufigste Fehlbildung des Innenohrs, die mit CT oder MRT diagnostiziert werden kann. Typisch für dieses Krankheitsbild ist die Schallempfindungsschwerhörigkeit, die sich schubweise, oft nach Bagatelltraumen, verschlechtert. Eine intrakranielle Druckerhöhung wird als Ursache angesehen, die sich auf den Endolymphraum überträgt.

Die Prävalenz des Pendred-Syndroms ist unbekannt. Es wird jedoch geschätzt, dass es 7,5% aller Fälle kongenitaler Schwerhörigkeit ausmacht. Neueren Studien zufolge machen pathogene Varianten im *SLC26A4*-Gen ca. 1-12% aller Fälle sensorineuraler Hörstörung bei Kindern aus.

1
Gen

SLC26A4

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Pendred-Syndrom oder autosomal-rezessive Hörstörung ICD-10 Code [E07.1] und/oder [H91.9]• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik <i>SLC26A4</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

PRADER-WILLI-SYNDROM (PWS)

Das Prader-Willi-Syndrom (PWS) zeichnet sich im Säuglingsalter durch eine ausgeprägte **Muskelhypotonie** mit **Trinkschwäche** und **Gedeihstörung** aus. Während der Schwangerschaft können verminderte Kindsbewegungen auffallen; die Geburt kann aus Beckenendlage erfolgen. Die motorische Entwicklung ist mäßig verzögert, die Kinder können mit durchschnittlich einem Jahr sitzen, mit zwei Jahren frei laufen. Es besteht eine mäßige **mentale Retardierung**, bei ca. 40% liegt die Intelligenz im unteren Normbereich, trotzdem sind Lernschwierigkeiten häufig. Jenseits des Säuglingsalters kommt es zur Hyperphagie mit Entwicklung einer **Adipositas** und nachfolgenden Komplikationen wie Diabetes mellitus und kardiopulmonalen Erkrankungen. Meist entwickelt sich ein Minderwuchs. Es besteht ein Hypogonitalismus bzw. Hypogonadismus mit niedrigen Hormonspiegeln; die Pubertätsentwicklung ist oft nicht altersgemäß.

An äußeren Merkmalen findet man oft ein schmales Gesicht, mandelförmige Augen, Strabismus, einen kleinen Mund mit schmaler Oberlippe, kleine Hände und Füße. Bei den meisten Patienten mit einer Mikrodeletion als Ursache des Prader-Willi-Syndroms ist eine gewisse Hypopigmentierung festzustellen. Die Häufigkeit wird mit 1:15.000 bis 1:30.000 angegeben.

Die krankheitsverursachenden Gene liegen beim Prader-Willi-Syndrom (und dem Angelman-Syndrom) in einer Chromosomenregion (**15q11.2-q13**), die dem sog. **Genomic Imprinting** unterliegt. Diese **elternspezifische Prägung** bewirkt, dass sich Gene im Grad der DNA-Methylierung, der Chromatinstruktur und damit der Expression unterscheiden, je nachdem, von welchem Elternteil sie stammen. Die Steuerung erfolgt über ein zweigeteiltes **Imprintingzentrum**. Ca. 70% der PWS-Patienten haben eine **Mikrodeletion** 15q11.2-q13 auf dem vom **Vater** vererbten Chromosom 15. Rund 30% haben eine **maternale uniparentale Disomie 15 (UPD)**, d.h. beide Chromosomen 15 stammen von der Mutter, keines vom Vater, ca. 1% haben eine Störung im Imprinting-Zentrum, bei wenigen wurde eine chromosomale Strukturaberration unter Einbeziehung der Region 15q11.2-q13 gefunden.

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose: V.a. Prader-Willi-Syndrom (ICD-10 Code: [Q87.1]) • Auftrag: MS-MLPA bei V.a. Prader-Willi-Syndrom, ggf. bei zusätzlichen elterlichen Blutproben Mikrosatellitenuntersuchung zur Bestimmung des Mutationstyps
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-4 Wochen

PRÄMATURE OVARIALINSUFFIZIENZ (POI)

Mit bis zu 40% zählen ovarielle Störungen zu den wichtigsten Sterilitätsfaktoren bei der Frau. Die vorzeitige Ovarialinsuffizienz (**Prämatüre Ovarialinsuffizienz, POI**) äußert sich durch eine sekundäre Amenorrhoe und tritt bei ca. 1% aller Frauen vor dem 40. Lebensjahr auf. Ursache ist eine Störung im Hypothalamus-Hypophyse-Ovar-Regelkreis. Charakteristischerweise zeigt sich biochemisch ein **hypergonadotroper Hypogonadismus**. Aus dieser Konstellation ergeben sich neben der Infertilität klimakterische Beschwerden (Climacterium praecox) und z. T. weitere neurologische, metabolische und kardiovaskuläre Symptome. Die Ursachen sind wie folgt:

- ca. 20-25% genetisch bedingt
- ca. 10-15% werden durch Autoimmunreaktionen hervorgerufen
- 30-40% sind iatrogen
- 40-60% idiopathisch bedingt

Verschiedene Gene auf dem X-Chromosom tragen zur ovariellen Funktion bei. POI tritt z.B. bei 4-5% der Frauen mit Ullrich-Turner-Syndrom auf, bei denen keine primäre Amenorrhoe vorlag, sowie bei partiellen X-Monosomien.

Prämutationen (CGG-Repeat von 55-200 Wiederholungen) im *FMR1*-Gen sind mit 10-15% derzeit **die häufigste Ursache** für eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz. Etwa 20% aller Prämutationsträgerinnen entwickeln eine POI. Bei Frauen mit einer sporadischen POI werden in 0,8-7,5% der Fälle Prämutationen gefunden. Bei Frauen mit familiärer POI beträgt die Häufigkeit einer Prämutation bis 13%. Bei Kinderwunsch ist eine genetische Beratung angezeigt, da sowohl ein erhöhtes Risiko für Kinder mit einem Fragilen-X-Syndrom, als auch ein Risiko für das Eintreten der Menopause vor Realisierung des Kinderwunsches besteht.

In einem weiteren Kandidatengen, **BMP15 (Human Bone Morphogenetic Protein-15, Region Xp11.2)**, konnte bei 2% der Frauen mit POI eine relevante pathogene Variante nachgewiesen werden. Das Gen codiert für einen Oozyten-spezifischen Wachstums- und Differenzierungsfaktor, der die Follikelgenese und das Granulosazellwachstum stimuliert.

Bei Patientinnen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz wurden pathogene Varianten im *FSHR*-Gen (**Follikel-Stimulierendes-Hormon-Rezeptor-Gen**) nachgewiesen. Der intakte Rezeptor ist Voraussetzung für eine normale **Gonadenentwicklung**, **Keimzellproduktion** und **sexuelle Reifung** in der Pubertät.

Des Weiteren sind pathogene Varianten in einer Reihe anderer Gene im Zusammenhang mit POI beschrieben, die eine diagnostische Sensitivität von je 1-2% haben. Die Analyse der Gene *BMP15*, *FSHR* sowie *INHA*, *DIAPH2*, *FOXL2*, *NOBOX*, *FIGLA*, *NR5A1*, *STAG3*, *SOHLH1*, *SOHLH2*, *GDF9*, *LHCGR* und *ESR1* können im Rahmen eines Genpanels angefordert werden.

17 Gene *BMP15, DIAPH2, ESR1, FIGLA, FMR1, FOXL2, FSHR, GDF9, INHA, LHCGR, MCM9, NOBOX, NR5A1, SOHLH1, SOHLH2, STAG3, PSMC3IP*

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose: Prämatüre Ovarialinsuffizienz (POI) (ICD-10 Code: [E28]) • Auftrag: Stufe I: Southern Blot-Analyse, PCR und Fragmentlängen-Analyse <i>FMR1</i> Stufe II: molekulargenetische Diagnostik prämatüre Ovarialinsuffizienz
Material	5 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	Stufe I: 3-6 Wochen Stufe II: 3-6 Wochen

PRIMÄRE HYPERTRIGLYZERIDÄMIEN

Primäre Hypertriglyzeridämien (nach Fredrickson HLP Typ 4) können folgendermaßen unterteilt werden:

Bei der **familiären Hypertriglyzeridämie** handelt es sich um eine leichte bis moderate Form mit Triglyzeridwerten bis 500 mg/dl (5,65 mmol/l) und oft erniedrigtem HDL-Cholesterin. Liegen keine anderen Risikofaktoren vor, besteht kein erhöhtes Atheroskleroserisiko. Genetische Ursachen sind bisher nicht bekannt.

Bei der **milden bis moderaten Hypertriglyzeridämie** liegen die Werte der Triglyzeride zwischen ca. 200 mg/dl bis ca. 900 mg/dl. Sie kann auf einer heterozygoten Gen-Veränderung, die bereits einen Phänotyp verursacht oder der kumulativen Auswirkung mehrerer Gen-Varianten basieren, die für sich alleine wenig Einfluss auf den Phänotyp ausüben. Bei der letztgenannten Form handelt es sich um polygene Veränderungen mit sekundären Auslösefaktoren, an der möglicherweise mehr als 30 Gene beteiligt sein können.

Bei Triglyzeridwerten ab 900 mg/dl (> 10 mmol/l) spricht man von einer **schweren Hypertriglyzeridämie**. Hierzu zählt auch das Chylomikronämie-Syndrom. Werden solch hohe Konzentrationen bereits im Kindes- oder im jungen Erwachsenenalter (< 40 Jahren) festgestellt, gilt eine primär monogene Ursache als wahrscheinlich. Eine frühzeitige Atherosklerose wird trotz der hohen Triglyzeridwerte nicht entwickelt. Hier steht die Reduktion des Pankreatitisrisikos im Vordergrund der Therapie.

Das **Chylomikronämie-Syndrom** zählt zu der schweren Hypertriglyzeridämie und lässt sich in zwei primäre Formen einteilen, die monogene und die polygene Chylomikronämie. Erstere ist eine sehr seltene, **autosomal-rezessiv** vererbte Störung des Chylomikronen-Stoffwechsels (auch familiäres Chylomikronämie-Syndrom oder Hyperchylomikronämie-Syndrom genannt; ehemals Typ I Hyperlipidämie), die in der Kindheit oder Jugend auftritt und häufig durch homozygote oder kombiniert-heterozygote pathogene Varianten im **LPL-Gen** oder dessen Cofaktoren **APOC2**, **APOA5**, **GPIHBP1** oder **LMF1** verursacht wird. Diese Gene spielen eine wichtige Rolle im Triglyzerid-Katabolismus. Laborchemisch ist die Erkrankung durch extrem erhöhte Serumkonzentrationen von Triglyceriden

(bis 30.000 mg/dl) und ein milchig-rahmiges Serum gekennzeichnet. Die Diagnose wird meist im Zusammenhang mit **rezidivierenden Pankreatitiden** (DD: hereditäre Pankreatitis) gestellt. Eruptive Xanthome und Hepatomegalie sind weitere häufige klinische Manifestationen; anamnestisch wird nicht selten eine Milchunverträglichkeit in der Kindheit angegeben.

5
Gene

APOA5, APOC2, GPIHBP1, LMF1, LPL

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Hypertriglyzeridämie / Chylomikronämie-Syndrom (ICD-10 Code: [E78.3])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik Hypertriglyzeridämien
Material	2 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	3-6 Wochen

PSEUDOHYPOPARATHYREOIDISMUS

Pseudohypoparathyreoidismus beschreibt eine vermeintliche Unterfunktion der Nebenschilddrüsen. Es wird ausreichend Parathormon gebildet, aber Organe weisen eine verminderte Sensitivität gegenüber PTH auf. Inaktivierungen des **GNAS**-Gens sind mit Pseudohypoparathyreoidismus Ia, Ib und Ic, Pseudopseudohypoparathyreoidismus, progredienter ossärer Heteroplasie und kutanen Osteomen assoziiert. Ursächlich können inaktivierende Varianten im **GNAS**-Gen und Methylierungen oder Deletionen regulatorischer Regionen von **GNAS** mit daraus resultierendem Expressionsverlust des maternalen Allels sein. Diese Veränderungen können von den Eltern vererbt oder *de novo* erworben werden.

Im Gegensatz dazu sind aktivierende somatische Varianten in **GNAS** ursächlich für das **McCune-Albright-Syndrom (MAS)**, das durch fibröse Knochendysplasie, Café-au-lait-Flecken und endokrine Störungen charakterisiert ist. Diese aktivierenden Veränderungen treten während der Embryonalentwicklung auf und führen zu übermäßiger Proliferation und Migration der betroffenen Zelle. Der Schweregrad von MAS ist abhängig vom Zeitpunkt, zu dem die genetische Veränderung während der Embryonalentwicklung auftrat und den betroffenen Geweben. Abhängig davon ist auch die Wahrscheinlichkeit eines Nachweises einer Mosaik-Variante im peripheren Blut.

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Pseudohypoparathyreoidismus (ICD-10 Code: [E20.1])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik GNAS
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

ULLRICH-TURNER-SYNDROM (45,X-SYNDROM)

Mit einer Inzidenz bei weiblichen Neugeborenen von **1:2.500** sowie von 1:100 geschätzten Konzeptionen (hiervon enden ca. 98% der Schwangerschaften im 1. Trimenon mit einer **Fehlgeburt**) zählt das **Ullrich-Turner-Syndrom** zu einer der häufigsten Chromosomenstörungen. Im pränatalen Ultraschall kann frühzeitig ein Hygroma colli oder ein Hydrops fetalis festgestellt werden, was häufig eine Indikation für eine invasive Pränataldiagnostik mit Nachweis der Chromosomenstörung darstellt.

Die klinische Symptomatik äußert sich bei voller Ausprägung durch Minderwuchs (ca. 150 cm), primäre Amenorrhoe, Stranggonaden, Pterygium colli und leichte faziale Dysmorphiezeichen wie nach außen unten geneigte Lidachsen. Die Intelligenz liegt im Normbereich. Pränatal zeigt sich häufig eine Erweiterung der Lymphgefäße mit Lymphödem und Hygroma colli. Für die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale sollte eine Substitution mit Geschlechtshormonen vorgenommen werden. Obwohl kein Wachstumshormonmangel vorliegt, kann bei vielen Patientinnen durch Wachstumshormongaben eine Verbesserung des Wachstums erreicht werden.

Im Falle eines 45,X/46,XY-Mosaiks ist eine sonographische Überwachung der Gonaden aufgrund eines erhöhten **Risikos für Gonadoblastome** indiziert. Differentialdiagnostisch ist in erster Linie an das **Noonan-Syndrom** zu denken.

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: V.a. Ullrich-Turner-Syndrom (ICD-10 Code: [Q96])• Auftrag: Chromosomenanalyse, FISH-Analyse
Material	2 ml Na- oder Li-Heparin-Blut
Dauer der Untersuchung	1-3 Wochen (Chromosomenanalyse) 1 Tag (FISH-Schnelltest)

VON HIPPEL-LINDAU-SYNDROM (VHL)

Das **von-Hippel-Lindau-Syndrom** (VHL-Syndrom) ist eine seltene erbliche Tumorerkrankung (Prävalenz 1:50.000), welche mit der Entstehung von meist gutartigen Tumoren einhergeht und einem **autosomal-dominanten** Erbgang folgt. Betroffene entwickeln hauptsächlich Hämangiome oder Hämangioblastome in der Retina oder dem ZNS. Des Weiteren werden bei Patienten Nieren- und/oder Pankreaszysten, Nierenzellkarzinome, Phäochromozytome, neuroendokrine Tumoren (NETs) oder Endolymphatische Sack Tumoren (ELST) diagnostiziert.

Ursächlich für das von-Hippel-Lindau-Syndrom sind pathogene Varianten im **Tumorsuppressorgen VHL**. Das *VHL*-Gen codiert das VHL-Protein (pVHL), das Teil eines Proteinkomplexes ist, der eine wichtige Rolle bei der Regulation der Genexpression in Abhängigkeit von Sauerstoff spielt. Pathogene Keimbahnvarianten in *VHL* führen nicht unmittelbar zur Entartung. Erst nach Ausfall des zweiten, intakten *VHL*-Allels durch spontane somatische pathogene Veränderungen kann es zur unkontrollierten Teilung und Entartung der betroffenen Zellen kommen (Zwei-Treffer-Hypothese nach Knudson). Die Penetranz pathogener *VHL*-Varianten wird allerdings mit annähernd 100% bis zum 65. Lebensjahr angegeben.

Klinisch kann zwischen VHL-Typ I und VHL-Typ II unterschieden werden: **VHL-Typ I** ist charakterisiert durch das Auftreten von Hämangiomen in der Retina und/oder im ZNS, Nierenzellkarzinomen und/oder neuroendokrinen Tumoren. Das Risiko für Phäochromozytome ist allerdings sehr gering. VHL-Typ I ist mit Nonsense-Varianten oder Deletionen größerer Genabschnitte assoziiert. Im Gegensatz dazu ist bei **VHL-Typ II** das Risiko für die Entstehung von Phäochromozytomen sehr hoch, und häufig werden bei Betroffenen Missense-Varianten in *VHL* detektiert.

Homozygote oder kombiniert heterozygote pathogene Varianten können eine seltene Form der **familiären Erythrozytose** hervorrufen (Chuvash-Polyzythämie). Klinisch zeigen sich hier erhöhte Erythrozytenzahlen und ein erhöhter Erythropoetin-Serumspiegel bei normalem Sauerstoffgehalt im Gewebe.

Bei Nachweis einer ursächlichen Variante wird dem Anlageträger ein systematisches Vorsorgeprogramm empfohlen, bestehend aus einer allgemeinen klinischen Untersuchung, einer Augenhinter-

grunduntersuchung und einer Katecholamin-Bestimmung, sowie MRT-Aufnahmen von Kopf, Wirbelsäule und Abdomen in jährlichen Abständen. Es besteht ein 50%-iges Risiko, die Variante an Nachkommen zu vererben. Kinder von Anlageträgern sollten vor dem 5. Lebensjahr gezielt auf die familiäre ursächliche Variante getestet werden, und bei Nachweis der Variante ab dem 5. Lebensjahr am Vorsorgeprogramm teilnehmen.



VHL

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: von Hippel-Lindau-Syndrom (ICD-10 Code: [Q85.8])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik <i>VHL</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

WOLFRAM-SYNDROM

Beim **Wolfram-Syndrom** handelt es sich um eine seltene, **autosomal-rezessiv vererbte neurodegenerative Erkrankung** mit Beginn im Kindesalter. Das Erstsymptom in der 1. Lebensdekade ist meist der Insulin-abhängige Diabetes mellitus, oft gefolgt von einem Visusverlust durch Opticusatrophie und einer progredienten Neurodegeneration. Weitere variable Symptome sind ein progredienter Hörverlust, zentraler Diabetes insipidus, Ataxie, Areflexie, Dyspraxie, Epilepsie, autonome Dysfunktion, endokrinologische Störungen wie verzögerter Pubertätseintritt, Hypogonadismus bei Jungen, Wachstumsverzögerung und nicht autoimmunologisch bedingte Hypothyreose. Weiterhin können psychiatrische Symptome auftreten. Die Lebenserwartung ist deutlich eingeschränkt auf durchschnittlich 30 Jahre; die häufigste Todesursache ist ein respiratorisches Versagen aufgrund der Hirnstammatrophie. Eine kausale Therapie existiert nicht. Die Häufigkeit wird mit 1:160.000-1:770.000 angegeben.

Verursacht wird das Wolfram-Syndrom durch homozygote oder compound-heterozygote pathogene Varianten in **WFS1**. Das Gen codiert für ein hydrophobes, 890 Aminosäuren langes Glykoprotein (Wolframin), das 9 Transmembransegmente enthält und in der Membran des Endoplasmatischen Retikulums lokalisiert ist. Es wird vor allem im Gehirn und in den Betazellen des Pankreas, aber auch in der Lunge und der Plazenta exprimiert. Derzeit sind deutlich über 200 Varianten beschrieben, vor allem in der Region des Gens, die für die Transmembran- und die C-terminale Domäne des Wolframins codiert. Das Protein ist bedeutend für die Homöostase des Endoplasmatischen Retikulums, der Wirkmechanismus ist aber noch nicht genau geklärt.

Selten wurden dominante pathogene Varianten in **WFS1** beschrieben, die nur eine Hörstörung und einen Diabetes oder auch Hörverlust, Opticusatrophie (Wolfram-like Syndrom) oder autosomal dominante kongenitale Katarakte verursachen.

Es wurde eine weitere, autosomal dominante Form, das Wolfram-Syndrom Typ 2, beschrieben, das durch Varianten in **CISD2** verursacht wird.

1
Gen

WFS1

Anforderung	Ü-Schein Muster 10 mit folgenden Angaben: <ul style="list-style-type: none">• Diagnose: Wolfram-Syndrom (ICD-10 Code: [E34.8])• Auftrag: molekulargenetische Diagnostik <i>WFS1</i>
Material	1 ml EDTA-Blut
Dauer der Untersuchung	2-3 Wochen

ÜBERBLICK

Im MVZ Martinsried besteht seit vielen Jahren ein umfassendes Qualitätsmanagementsystem, das 2003 nach der internationalen Norm DIN EN ISO/IEC 17025 „Allgemeine Anforderungen an die Kompetenz von Prüf- und Kalibrierlaboratorien“ akkreditiert wurde. 2005 folgte die Erweiterung der Akkreditierung nach der Norm DIN EN ISO 15189 „Medizinische Laboratorien - besondere Anforderungen an die Qualität und Kompetenz“.

Unser Labor strebt stets den neuesten Stand der Technik an und erweitert fortlaufend den Akkreditierungsbereich. So konnte 2013 die Akkreditierung der Next Generation Sequencing Methode erreicht werden. Seit 2018 sind wir für die CNV-Detektion mittels NGS und seit 2019 für den nicht invasiven Pränatal-Test VERACITY akkreditiert.

Zusätzlich zu der Patientenversorgung übernimmt das MVZ Martinsried Analyseaufträge, die unter die GMP- und GCP-Richtlinien fallen. Die besonderen Anforderungen aus den GMP- und GCP Leitlinien sind in unserem Qualitätsmanagement umgesetzt und werden durch regelmäßige Inspektionen von Behörden und Auftraggebern kontrolliert.

Übersicht der akkreditierten und zertifizierten Bereiche

Richtlinie/Norm	Abteilung/Bereich	Stelle/Behörde
DIN EN ISO 15189	alle Laborabteilungen	Deutsche Akkreditierungsstelle GmbH
GMP Leitfaden der Europäischen Gemeinschaft	HLA-Typisierung und HIV-, HBV-, HCV-Testung	Regierung von Oberbayern
EFI Standards for histocompatibility testing	HLA-Typisierung, Chimärismusanalysen	European Federation for Immunogenetics (EFI)
GLP and Qualityassurance	First Trimesterscreening (PAPP-A, freie β -HCG-Kette)	Fetal Medicine Foundation

KONTAKTINFORMATIONEN

Medicover Genetics GmbH

Tel: +49 89 89 55 78 - 0

Fax: +49 89 89 55 78 - 780

www.medicover-diagnostics.de

info@medicover-diagnostics.de



MEDICOVER
G E N E T I C S