

MEDIZINISCHES LABOR Prof. Schenk / Dr. Ansorge & Kollegen GbR
Medizinisches Versorgungszentrum für Labormedizin, Mikrobiologie, Hygiene und Humangenetik



Humangenetische Untersuchungen – Herausforderungen in der genetischen Pädiatrie

Carola Altus & Thomas Wex

Humangenetik und Pädiatrie - eine enge Verbindung

- ca. 3-4 % der Kinder werden mit einer genetisch bedingten Erkrankung, Fehlbildung oder Behinderung geboren
- die Humangenetik eröffnet ein breites Spektrum an diagnostischen Möglichkeiten wodurch auch schwierig zu diagnostizierbaren Erkrankungen nachgewiesen oder ausgeschlossen werden können
- hieraus ergeben sich oftmals auch Fragestellungen oder Konsequenzen für weitere Familienangehörige, z.B. Diagnostizierung einer CF bei einem Kind, Nachweis eines FraX-Syndroms, SMA u.v.a.

Häufige Symptome in der pädiatrischen Praxis

- Mentale Retardierung
- Klein- und Hochwuchs
- Neuromuskuläre Beeinträchtigungen
- Stoffwechselstörungen

Humangenetik und Pädiatrie - eine enge Verbindung

Erkrankungen
(wenige Gene/ein Gen)

z.B. Morbus Wilson
Gilbert- Meulengracht
Thalassämie
Lysomale Speichererkrankungen
Mukoviszidose
Zöliakie
Thrombophilie
u.v.a.

Komplexe Erkrankungen
(viele Gene)

z.B. Entwicklungsstörung
Kardiomyopathien
Skeletterkrankungen
Syndrome
Epilepsien
Hörstörungen
u.v.a.

Genetische Beratung: Gendiagnostikgesetz

Diagnostische Fragestellung – mehrere Optionen

Monogene Erkrankungen



Aufklärung durch jeden Arzt
Molekulare Diagnostik



Bei positivem Befund
Genetische Beratung **anbieten**

Komplexe Erkrankungen



Genetische Beratung **sinnvoll**
Molekulare Diagnostik



**Befundbesprechung und
Information
an Überweiser (Hausarzt)**

Genetische Beratung: Gendiagnostikgesetz

Prädiktive Fragestellung eine Option

Monogene Erkrankungen
Komplexe Erkrankungen



Genetische Beratung **erforderlich**

keine Untersuchung <18 Jahre

Molekulare Diagnostik

Befundbesprechung und Information
an Überweiser (Hausarzt)

Gendiagnostikgesetz (GenDG)

- regelt den Umgang mit genetischen Daten
- betrifft Untersuchungen, die in irgend einer Art und Weise mit Erbanlagen zu tun haben: z.B. Chromosomenanalyse, spezielle Genanalyse, Suchtests, Arrays oder Vaterschaftstest (Ausnahmen: Abortmaterial, Tumormaterial, Forschungsproben, Kriminaltechnik)
- Inkrafttreten: 01.02.2010
- Befund: geht nur an einsendenden Arzt
bei auffälligem Befund Beratung anbieten
Aufbewahrung: 10 Jahre
- Aufklärung zur genetischen Analyse kann jeder Arzt vornehmen
- Einwilligung des Patienten
- Widerrufsrecht

Gendiagnostikgesetz (GenDG)

- Umgang mit Untersuchungsmaterial (Vernichtung nach Abschluss der Untersuchung)
- diagnostische Untersuchungen nach entsprechender Aufklärung
- Prädiktive Untersuchungen (Vorbehalt durch Humangenetiker) in der Regel nur bei Volljährigen mit entsprechender Einwilligung

Laborkooperation

Zur Blutentnahme für eine genetische Analyse muss der Patient nicht nüchtern sein.

Für **zytogenetische Analysen** (Chromosomen), **heparinisiertes Blut (2-5ml)**

- V.a. Klinefelter Syndrom
- V.a. Down-Syndrom
- Geschlechtsbestimmung, V.a. Adrenogenitales Syndrom
- V.a. Ullrich Turner Syndrom
- V.a. Mikrodeletions-Syndrome, z.B.22q11 (CATCH22)



Für **molekulargenetische Analysen** (DNA-Diagnostik), **EDTA Blut (2-5ml)**
monogene Erkrankungen

- Anforderung der Untersuchung einzelner Gene,
- z.B. Muskelerkrankungen wie DMD, SMA u.v.a.
- Array- oder Panel-Untersuchungen



Unterschriebene Einwilligungserklärung der Sorgeberechtigten!

Entnahmematerialien mit dem **Namen, Vornamen, Geburtsdatum**
und **Abnahmetag** versehen oder benutzen Sie **Barcode-Etiketten**.

Fall 1: N., V.

- Vorstellung eines 15 jährigen Mädchens in der Beratung zur Besprechung der bereits gestellten Diagnose im Beisein beider Eltern
- nach langer unklarer Diagnose mit einer Symptomatik mit unwillkürlichen Bewegungen oder dem Unvermögen spontane Bewegungen auszuführen oder auf Geschwindigkeitswechsel entsprechend zu reagieren Vorstellung in der Endokrinologie im Klinikum Magdeburg
- Verdachtsdiagnose: Paroxysmale kinesigene Dyskinesie
- Untersuchung des PRRT2-Gens
- Nachweis der mit der paroxysmalen Dyskinesie assoziierten Mutation c.649dupC im PRRT2-Gen
- Eröffnung einer Behandlungsmöglichkeit mit Carbamazepin

Fall 1: Fall für die genetische Beratung?

- Erhebung einer ausführlichen Familienanamnese
- eventuelle Untersuchung weiterer Familienmitglieder (in diesem Fall war der Vater auch betroffen, jedoch weniger stark), Diagnosesicherung beim Vater
- Besprechung des Wiederholungsrisikos, hier besteht ein autosomal-dominanter Erbgang mit 50% Wiederholungsrisiko für jedes Nachkommen

Fall 2: Familie E.

- Vorstellung der Kinder A.E., 13 Jahre und O.-A. E., 9 Jahre
Fragestellung: Untersuchung auf eine familiäre Hypercholesterinämie
- Grund sind beim Vater erhöhte, behandlungsbedürftige Cholesterinwerte, Betreuung in der Lipidambulanz, sehr gutes Ansprechen auf Statine, darunter normale LDL-Werte
- FA: Vater bereits mit 41 Jahren Stent-Op, Großvater mit 49 Jahren an einem apoplektischen Insult verstorben
- Kinder waren bereits in der Lipidambulanz vorgestellt worden
bei A.E. leicht erhöhtes Gesamtcholesterin (5,67 mmol/l), sonst alle Werte im Normbereich
O.-A.E. bisher keine Abweichungen der Laborwerte

Fall 2: Fall für die genetische Beratung?

- bisher keine weiterführende Diagnostik beim Vater, sodass diese zunächst erfolgen sollte
- die Beratung betraf hier den Vater, bei dem eine Diagnostik auf eine fam. Hypercholesterinämie erfolgt ist
- Stufendiagnostik der FH assoziierten Gene: APOE, APOB, LDLR und PCSK9
- wegen negativen Befunden in allen vier untersuchten Genen keine prädiktive Untersuchungen bei den Kinder (sind lt. Gendiagnostikgesetz nicht zulässig)

Änderungen der Genetische Diagnostik zum 01.07.2016

Indikationsbezogene Diagnostik



Polymorphismen

Faktor 2, 5
HLAB27
HFE (p.282/p.63)
...



Monogen. Erkrank./ Syndrome, n=20

Hämophilie A
Mamma-, Ova-Karzinom
Zystische Fibrose
Lynch-Syndrom
Muskeldystrophie
Spinale Muskelatrophie
Correa Huntington
Fragiles X-Syndrom
...

Methoden-definierte Diagnostik



Mono-, Polygenetische Erkrankungen

PCR
Sonde
Sequenzierung

Stufendiagnostik

Zytogenetik
Chromosomenanalyse

Änderungen der Genetische Diagnostik zum 01.07.2016

Indikationsbezogene Diagnostik



Polymorphismen

Faktor 2, 5
HLAB27
HFE (p.282/p.63)
...



Monogen. Erkrank./ Syndrome, n=23

Hämophilie A
Mamma-, Ova-Karzinom
Zystische Fibrose
Lynch-Syndrom
Muskeldystrophie
Spinale Muskelatrophie
Correa Huntington
Fragiles X-Syndrom
...

Methoden-definierte Diagnostik



Mono-, Polygenetische Erkrankungen

PCR
Sonde
Sequenzierung

Stufendiagnostik

Zytogenetik
Chromosomenanalyse

Änderungen der Genetische Diagnostik zum 01.07.2016

Indikationsbezogene Diagnostik

Methoden-definierte Diagnostik

Polymorphismen

Faktor 2, 5
HLA B27
HFE (p.282/p.63)
...

Monogen. Erkrank./ Syndrome, n=23

Hämophilie A
Mamma-, Ova-Karzinom
Zystische Fibrose
Lynch-Syndrom
Muskeldystrophie
Spinale Muskelatrophie
Correa Huntington
Fragiles X-Syndrom
Noonan-Syndrom
Marfan-Syndrom
Ehlers-Danlos-Syndrom

Mono-, Polygenetische Erkrankungen

PCR
Sonde
Sequenzierung
Stufendiagnostik

Kapitel 32

Wegfall AKZ: 32010

Kapitel 11 – extrabudgetär (keine AKZ nötig)
Auftragserteilung durch alle Fachgruppen

Änderungen der Genetische Diagnostik zum 01.07.2016

Prävalenzbezogene Diagnostik

> 1:2.000

- AAT-Mangel
- Protein S-Mangel
- Fam. Hypercholesterinämie
- Hypertrophe KM

Begrenzung auf 2,5kb cDNA
Keine MLPA

< 1:2000

- M. Wilson
- MODY, Thalassämie
- Syndrome wenn nicht in Kapitel 11.2 enthalten

Begrenzung auf <25kb
MLPA möglich

>25kb ; **Genehmigung/Gutachten
für Kostenträger erforderlich**

Bei Bedarf zusätzliche Informationen/Vorbefunde für die Indikationsstellung nötig (auch 11.4.2)

Kapitel 11 – extrabudgetär (keine AKZ nötig)
Auftragserteilung durch alle Fachgruppen

Änderungen der Genetische Diagnostik zum 01.07.2016

„Companion Diagnostics“ Kapitel 19.4



- Nachweis somatischer Tumor-assoziiierter Mutationen (Therapie)
- Resistenzmonitoring und Rezidivprognose
- Gewebe / Zellen keine „cell free“ DNA („liquid biopsy“)

Auftragserteilung durch alle Fachgruppen
Ausnahme: Hämatonkologische Diagnostik

Beschränkung „Sanger“- Sequenzierung“ entfällt; NGS in begrenztem Umfang (25kb) möglich

Nicht relevant: für die meisten monogenetischen Fragestellungen und bei kleinen Genen; Wirtschaftlichkeit der NGS-Technologie: n= 50-60
Faktor II, Faktor V, M. Meulengracht, M. Wilson, HLA-Assoziation (Zöliakie, Rheumatische Erkrankungen) , Hörsyndrome (*GJB2*), Fragiles X-, Cornea-Huntington

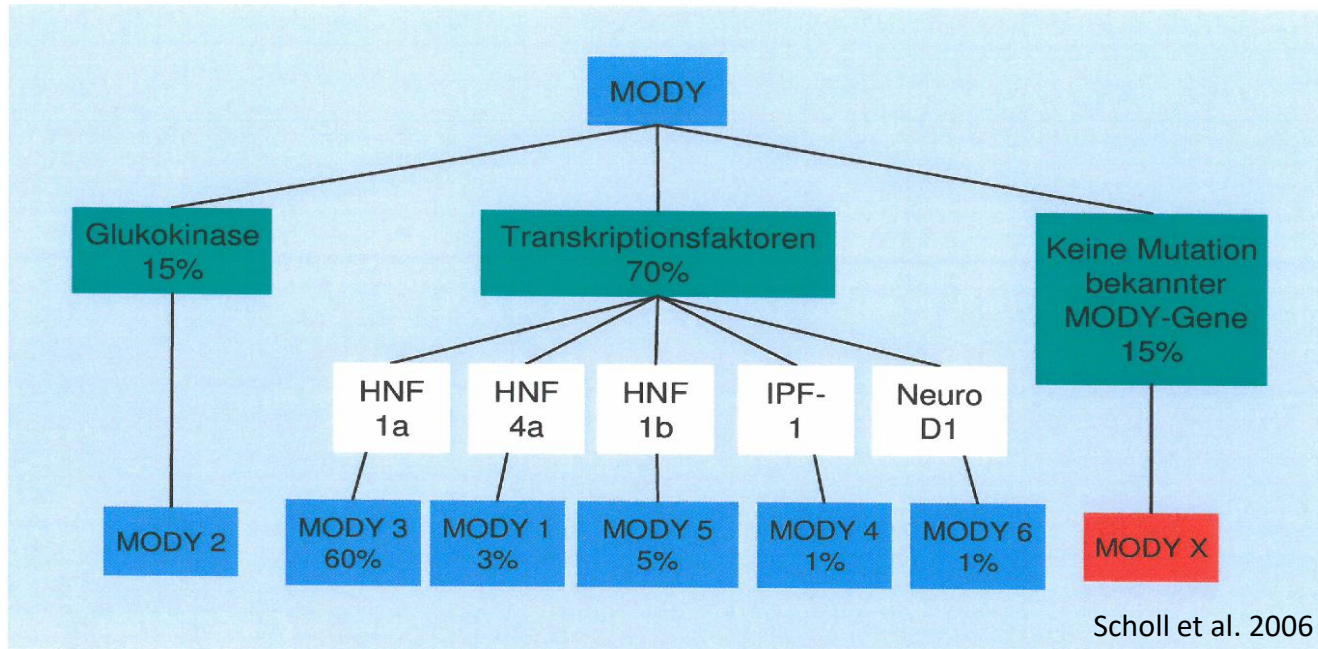
Relevant:

Komplexe Erkrankungen (viele Gene bzw. große Gene und Syndrome)

11448 Mutationssuche in Genen, die eine thorakale

Aortenerweiterung/Aortendissektion Obligat: Mindestens Untersuchung der Gene ACTA2, COL3A1, FBN1, MYH11, MYLK, SMAD3, TGFB2, TGFBR1 und TGFBR2: gesamt: n =253 ; >25kb genehmigungspflichtig durch Krankenkasse

Mix (klassisch + NGS)



- 6 Haupttypen + 6 weitere (MODY1 - MODY12)
- a) Stufendiagnostik nach Prävalenz / Laborchemie / Klinik
- b) Paneldiagnostik der seltenen Typen

Pharmakogenetik: Ausschluss aus EBM ; IGEI-Leistung

Ausnahme:

32865 Genotypisierung zur Bestimmung des CYP2D6-Metabolisierungsstatus vor Gabe von Inhibitoren der Glukozerebrosid-Synthese bei Morbus Gaucher Typ 1 gemäß der Zusammenfassung der Merkmale eines Arzneimittels (Fachinformation)

TPMT- Polymorphismus: Azathioprin-Unverträglichkeit (CYP-Enzyme)

Alternative:

Analyse Metabolite: z.B. 6-Methylmercaptapurin
Stationärer Aufenthalt



Vielen Dank