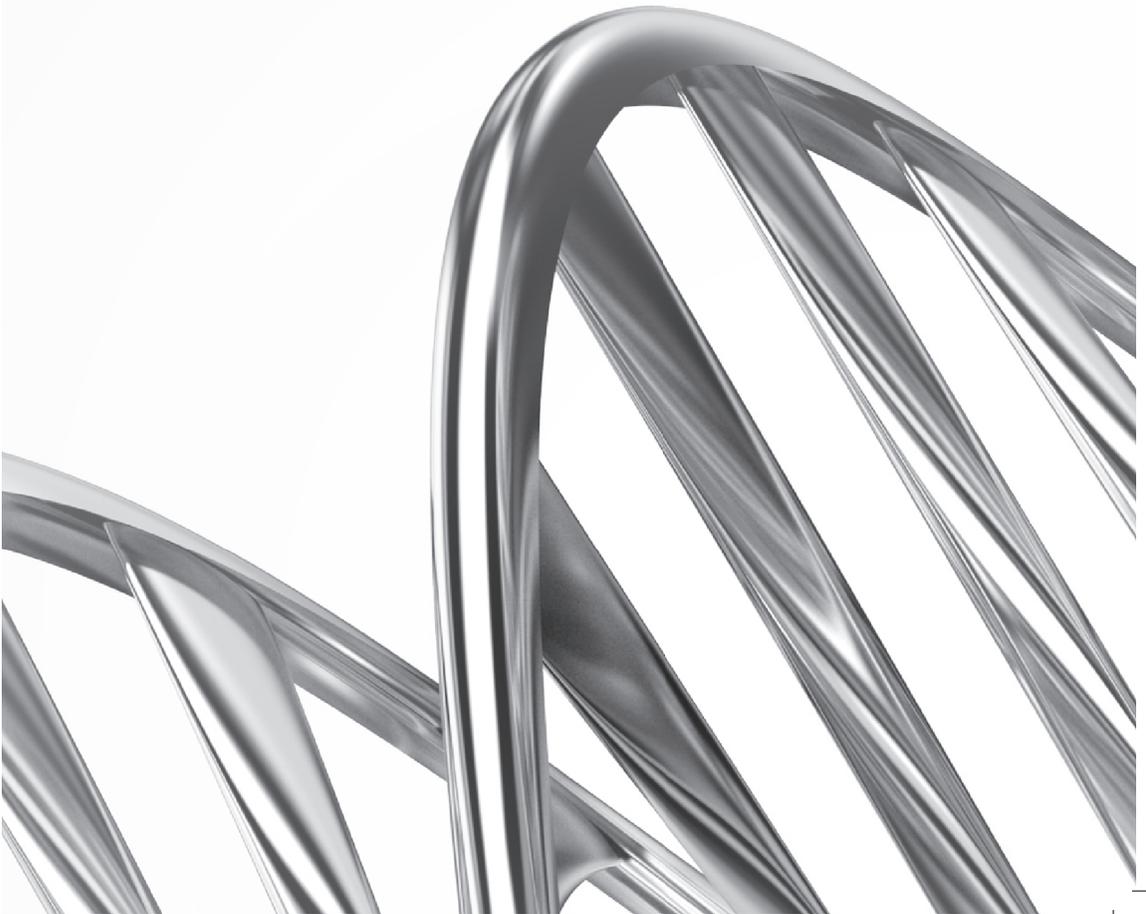




Redaktion Dr. F. Koriath  
Gestaltung A. Herrmann  
© 2. Auflage, Mai 2017

SPEKTRUM  
HUMANGENETIK  
2017





Vorwort .....	7-9
Ansprechpartner .....	10
Telefonliste.....	12-13
Humangenetische Beratung .....	14-17
Gendiagnostik-Gesetz .....	18-19
Analysenverzeichnis Humangenetik.....	21-283
Index .....	284-303
Kopiervorlage „Einwilligungserklärung gemäß GenDG“ .....	304-305





*Ich freue mich sehr, Ihnen die zweite Auflage unseres Humangenetik-Spektrums präsentieren zu dürfen.*

Gegründet 1983, mit dem Anspruch, das führende Referenzlabor in Norddeutschland zu sein, bietet Ihnen das Labor Lademannbogen heute modernste Labormedizin. Um jeden Patienten mit der bestmöglichen Labormedizin zu versorgen, haben wir eines der größten analytischen Leistungsspektren in Norddeutschland aufgebaut. Neun labormedizinische Fachbereiche unter der Leitung von 16 Ärzten und Wissenschaftlern decken mit mehr als 8.000 Messgrößen das gesamte Spektrum labormedizinischer Fragestellungen ab.

Mit unserem Team von Labormedizinern, Mikrobiologen, Virologen, Infektiologen, Klinischen Chemikern, Molekularbiologen und Humangenetikern tragen wir durch unsere Laborergebnisse und medizinische Beratung zu einer hochwertigen medizinischen Versorgung Ihrer Patienten bei. Wir unterstützen und beraten Sie gern bei allen Fragen zu Untersuchungen, bei der Befundinterpretation sowie bei diagnostischen und therapeutischen Fragestellungen.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Dr. Brinkmann'.

Priv.-Doz. Dr. Thomas Brinkmann  
Geschäftsführer

Hamburg, Mai 2017





*Ich freue mich, Ihnen mit dem vorliegenden Buch unser Leistungsspektrum in der Humangenetik präsentieren zu dürfen.*

Die Humangenetik im Labor Lademannbogen hat in den vergangenen 20 Jahren ein umfangreiches Spektrum an neuen genetischen Testverfahren etabliert, mit dem wir Einsender in ganz Deutschland und Europa versorgen.

Neben modernster Analytik bieten wir Ihnen kurze Bearbeitungszeiten und eine persönliche Beratung bei allen Fragen aus dem Bereich der humangenetischen Diagnostik. Patienten sind in unserer humangenetischen Beratung herzlich willkommen. Unser gesamtes Analysenspektrum sowie weitere fachrelevante Informationen und Updates stehen Ihnen auch online auf unserer Internetseite [www.labor-lademannbogen.de](http://www.labor-lademannbogen.de) zur Verfügung.

Wir hoffen, dass Ihnen unser Humangenetik Spektrum hilfreiche Informationen zur Abklärung genetisch bedingter Erkrankungen liefert und wir freuen uns über Ihre Rückmeldungen.

Mit freundlichen Grüßen



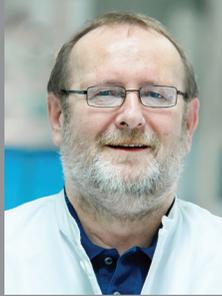
Dr. med. Franziska Stellmer  
FÄ für Humangenetik / Abteilungsleiterin

Hamburg, Mai 2017

HUMANGENETIK



Dr. med. F. Stellmer  
FÄ für Humangenetik  
Tel.: (040) 538 05 853



L. Kochhan  
Wiss. Mitarbeiter  
Tel.: (040) 538 05 156



Dr. R. Achmann  
Wiss. Mitarbeiter  
Tel.: (040) 538 05 852

AUSSENDIENST



T. Sass  
Praxisbetreuung  
Tel.: (040) 538 05 603



C. Loges  
Außendienst



D. Schröter  
Außendienst



T. Rehor  
Außendienst

# TELEFONLISTE



## BEFUNDINTERPRETATION + BERATUNG

### Laboratoriumsmedizin

#### **Klinische Chemie**

Dr. A. Lämmel .....	(040) 53805 - <b>116</b>
M. Daniels .....	(040) 53805 - <b>142</b>
Dr. K. Jakob .....	(040) 53805 - <b>690</b>

#### **Hämatologie**

Dr. F. Koriath .....	(040) 53805 - <b>183</b>
----------------------	--------------------------

#### **Gerinnung**

Dr. J. Wilhelm .....	(040) 53805 - <b>691</b>
----------------------	--------------------------

#### **Autoimmundiagnostik**

M. Daniels .....	(040) 53805 - <b>142</b>
------------------	--------------------------

#### **Medikamentenspiegel / Toxikologie**

Dr. J. Hartleb .....	(040) 53805 - <b>197</b>
Dr. H. Ertl .....	(040) 53805 - <b>804</b>

### Infektionsmedizin

#### **Mikrobiologie / Hygiene**

Prof. Dr. Dr. H. Sahly .....	(040) 53805 - <b>104</b>
Dr. S. Korten .....	(040) 53805 - <b>243</b>
Dr. M.-A. Horstkotte .....	(040) 53805 - <b>106</b>

#### **Molekulare und serologische Diagnostik**

Dr. G. Mohrmann .....	(040) 53805 - <b>133</b>
Dr. C. Noah .....	(040) 53805 - <b>706</b>

### Humangenetik

#### **Humangenetik**

Dr. F. Stellmer .....	(040) 53805 - <b>853</b>
-----------------------	--------------------------

#### **Molekulargenetik**

L. Kochhan .....	(040) 53805 - <b>156</b>
Dr. R. Achmann .....	(040) 53805 - <b>852</b>

## SERVICE

<b>Zentrale</b> .....	(040) 53805 - <b>0</b>
Mo-Fr 7:00-19:00 Uhr	
<b>Befundauskunft</b>	
Laborgemeinschaft .....	(040) 53805 - <b>399</b>
Facharztlabor .....	(040) 53805 - <b>450</b>
<b>Fahrdienst</b> .....	(040) 53805 - <b>333</b>
<b>DFÜ-Betreuung</b> .....	(040) 53805 - <b>272</b>
<b>Versandmaterial</b> .....	(040) 53805 - <b>139</b>
<b>Praxisbetreuung</b> .....	(040) 53805 - <b>603</b>
<b>Abrechnung</b> .....	(040) 53805 - <b>724</b>
<b>Fortbildung / Anforderungsscheine</b> .....	(040) 53805 - <b>606</b>
<b>Qualitätsmanagement</b> .....	(040) 53805 - <b>351</b>
<b>star.net® (Order Entry)</b> .....	(040) 53805 - <b>666</b>



### WER KANN SICH GENETISCH BERATEN LASSEN?

Grundsätzlich kann jeder eine humangenetische Beratung in Anspruch nehmen, der mehr Informationen zu einer bei ihm bekannten genetischen Erkrankung erhalten möchte oder für eine möglicherweise vorliegende genetische Veränderung eine Risikoabschätzung und ggf. Testung wünscht. Häufige Anlässe für eine genetische Beratung sind beispielsweise:

- Familiäre Krebserkrankungen
- Fehlbildungen und / oder Entwicklungsverzögerung bei Kindern
- Erbliche Stoffwechselstörungen und Fiebererkrankungen
- Erbliche neurologische Erkrankungen
- Unerfüllter Kinderwunsch und gehäufte Fehlgeburten
- Schwangerschaften mit auffälligem Ultraschallbefund, auffälliger genetischer Untersuchung oder bei Medikamenten- oder Drogeneinnahme
- Frage nach einem möglichen heterozygoten Anlageträgerstatus für eine bestimmte genetische Erkrankung bei Nachkommen.

## ABLAUF DER GENETISCHEN BERATUNG

Zu Beginn jeder Beratung steht eine ausführliche Erhebung der medizinischen Vorgeschichte unter besonderer Berücksichtigung der jeweiligen Fragestellung und der Familienvorgeschichte (Stammbaum zeichnen). Bei Bedarf erfolgt auch eine körperliche Untersuchung.

Im zweiten Schritt klären wir über die jeweilige genetische Erkrankung auf, besprechen Risiken und geben einen Überblick über mögliche genetische Untersuchungen sowie deren Vor- und Nachteile. Im Anschluss kann, sofern gewünscht, eine genetische Testung veranlasst werden. Insbesondere bei genetischen Untersuchungen mit großer Tragweite kann die Testung auch erst zu einem späteren Zeitpunkt nach ausreichend Bedenkzeit durchgeführt werden.

Patient und behandelnder Arzt erhalten nach der genetischen Beratung ein ausführliches human-genetisches Gutachten.

## WAS SOLLTE ZUR BERATUNG MITGEBRACHT WERDEN?

- Einen gültigen Überweisungsschein oder die Krankenversicherungskarte
- Medizinische Unterlagen (Befunde, Arztbriefe, Krankenhaus-Entlassungsbriefe), sofern vorhanden. Diese können auch gerne vorab zugefaxt oder vorab als Kopie per Post gesendet werden (Kontaktdaten siehe unten).
- Für Kinder: das gelbe Untersuchungsheft
- Für Schwangere: den Mutterpass

## TERMINVEREINBARUNG

Ein Termin zur genetischen Beratung kann unter der Telefonnummer (040) 53805 853 oder (040) 53805 0 vereinbart werden. Sie können uns auch per E-Mail kontaktieren: [genetische-beratung@labor-lademannbogen.de](mailto:genetische-beratung@labor-lademannbogen.de).

Wir beraten nur nach vorheriger Terminvereinbarung.

Wir nehmen uns für die Beratung Zeit! Für den Beratungstermin sollte etwa eine Stunde eingeplant werden.

### UNSERE BERATUNGSSTELLE

Labor Lademannbogen  
Hauptgebäude  
Lademannbogen 61  
22339 Hamburg

Die Anfahrt mit dem PKW ist am einfachsten. Über öffentliche Verkehrsmittel sind wir mit der U-Bahn Linie U1, Haltestelle „Fuhlsbüttel Nord“ erreichbar (Fußweg von dort etwa 15 Minuten), ebenso wie mit dem Bus Linie 193 bis „Lademannbogen (Süd)“ (Fußweg ca. 1 Minute).

### KOSTEN

Die Kosten der genetischen Beratung werden sowohl von den gesetzlichen als auch den privaten Krankenversicherungen übernommen.

### WICHTIG FÜR DEN PATIENTEN

Zur genetischen Beratung sollen gern alle Beteiligten kommen! Also z.B. bei unerfülltem Kinderwunsch als Paar und bei Verdacht auf eine genetische Erkrankung bei einem Kind mit dem Kind und beiden Eltern.

Manche Beratungsanlässe sind inhaltlich komplex, andere können mit einer hohen psychologischen Belastung einhergehen. Ziel unserer Beratung ist es in diesen Fällen, dem Patienten auch komplexe Inhalte verständlich und nachvollziehbar zu vermitteln und ihm in belastenden Situationen empathisch und unterstützend gegenüber zu stehen. Bringen Sie bei Bedarf gerne eine Vertrauensperson mit. Um eine möglichst ruhige Beratungssituation zu schaffen, sollte bitte nach Möglichkeit auf das Mitbringen von Kindern verzichtet werden, sofern diese nicht Beratungsanlass sind.

Für eine angemessene Anamneseerhebung und eine hilfreiche Aufklärung und Beratung ist eine gute Kommunikation zwischen Patient und Arzt unerlässlich. Wir bieten die genetische Beratung in deutscher und englischer Sprache an. Bei unzureichenden Kenntnissen der deutschen oder englischen Sprache sollte der Patient bitte eine Person zum Dolmetschen der Beratungsinhalte mitbringen.

Bei Nutzung eines Rollstuhls können wir bei vorheriger Information Barrierefreiheit schaffen.

Für das Beratungsgespräch ist die Kenntnis der medizinischen Vorgeschichte der Verwandten wichtig, vorheriges Informieren ist sinnvoll. Die Stammbaumerhebung schließt für die meisten Fragestellungen Kinder, Geschwister, Eltern, Tanten/Onkel und deren Kinder sowie die Großeltern ein. Gefragt wird insbesondere nach genetischen und möglicherweise genetischen Erkrankungen (z.B. Krebserkrankungen) sowie nach Todesursachen.

Für genetische Untersuchungen muss der Patient nicht nüchtern zu sein.

### KONTAKT

Zur Terminvereinbarung, bei Fragen oder bei Verspätung sind wir unter der Telefonnummer (040) 53805 853 oder (040) 53805 0 erreichbar.

Nach der Terminvereinbarung können Unterlagen per Fax über folgende Nummer an uns gesendet werden: (040) 53805 843.

**Telefon:** (040) 53805 853 oder (040) 53805 0

**Fax:** (040) 53805 843

**E-Mail:** [genetische-beratung@labor-lademannbogen.de](mailto:genetische-beratung@labor-lademannbogen.de)

**Postanschrift:** Labor Lademannbogen MVZ GmbH  
Genetische Beratung  
Lademannbogen 61  
22339 Hamburg

## ANWENDUNG DES GENDIAGNOSTIK-GESETZES IN DER TÄGLICHEN PRAXIS

Das Gendiagnostik-Gesetz (GenDG) ist seit dem 01.02.2010 in Kraft und gibt die Rahmenbedingungen für genetische Untersuchungen bei Patienten in Deutschland vor. Das GenDG gilt für fast alle genetischen Fragestellungen, die sich in der Praxis oder dem Krankenhaus ergeben. Beispiele sind die Testung auf Hämochromatose, Gerinnungsfaktormutationen, seltenere genetische Erkrankungen und das Ersttrimester-Screening. Ausnahmen sind nur die Leukämie- und Tumordiagnostik sowie Untersuchungen zu Forschungszwecken.

Wir haben für Sie die wichtigsten Punkte zusammengestellt, die in der täglichen Praxis relevant sind:

### **1. Wer darf eine genetische Untersuchung veranlassen?**

Hier unterscheidet das GenDG zwischen sogenannten diagnostischen Untersuchungen und prädiktiven Untersuchungen:

Als diagnostisch gelten Untersuchungen, die zur Abklärung einer bereits vorliegenden Erkrankung dienen. Daneben sind alle pharmakogenetischen Untersuchungen als diagnostisch definiert. Diese Untersuchungen darf jeder Arzt veranlassen, unabhängig von der Fachrichtung und dem Weiterbildungsgrad.

Als prädiktiv gelten Untersuchungen bei gesunden Menschen, die der Abklärung von ggf. später auftretenden Erkrankungen oder der Anlageträgerschaft für Erkrankungen bei Nachkommen dienen. Auch alle vorgeburtlichen Untersuchungen gelten als prädiktiv. Diese Untersuchungen dürfen nur von Ärzten veranlasst werden, die die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung erworben haben oder die Fachärzte für Humangenetik sind. Kurse und Prüfungen zur erstgenannten Qualifikation werden von vielen Ärztekammern regelmäßig angeboten.

### **2. Aufklärung und / oder genetische Beratung**

Vor der genetischen Untersuchung muss der Patient über „Wesen, Bedeutung und Tragweite“ der Untersuchung informiert werden. Zu dieser Aufklärung gehört z.B. zu erklären, auf welche Erkrankung hin untersucht wird und welche Konsequenzen sich aus einem auffälligen, unauffälligen oder unklaren Untersuchungsergebnis für den Patienten ergeben können (Therapie, Vorsorge etc.). Mit dem Patienten sollte auch besprochen werden, dass ein unauffälliges Untersuchungsergebnis oft keinen absoluten Ausschluss einer Erkrankung bedeutet. Diese Aufklärung darf jeder Arzt vornehmen.

Im Vergleich zur Aufklärung ist die genetische Beratung deutlich umfassender, sie bezieht u.a. auch psychische Aspekte und Risiken für weitere Familienmitglieder mit ein. Eine genetische Beratung

sollte bei diagnostischen Untersuchungen nach Vorliegen des Untersuchungsergebnisses angeboten werden. Pflicht ist sie für alle prädiktiven Untersuchungen, es sei denn der Patient verzichtet schriftlich darauf. Die genetische Beratung darf im Gegensatz nur Aufklärung nur von Ärzten veranlasst werden, die die Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung erworben haben oder die Fachärzte für Humangenetik sind.

### **3. Die Einwilligungserklärung**

Der Patient muss vor jeder genetischen Untersuchung schriftlich einwilligen. Auf dem hierfür zur Verfügung stehenden Formular wird insbesondere festgelegt, welche Gene / Erkrankungen untersucht werden dürfen und wer der verantwortliche Arzt ist, der nach Abschluss der Untersuchung auch den Befund erhält. Das Formular zur Einwilligungserklärung finden Sie im Download-Bereich unserer Homepage. Alternativ stellen wir Ihnen die Formulare auch gerne per Fax oder Post zur Verfügung (Anforderung Tel.: (040) 53805 606). Für jede genetische Untersuchung muss dem Labor also neben der Probe und dem Anforderungsschein / Überweisungsschein auch eine Kopie der Einwilligungserklärung übermittelt werden. Alternativ kann auf den Anforderungsdokumenten schriftlich vermerkt werden, dass dem veranlassenden Arzt eine Einwilligungserklärung vorliegt.

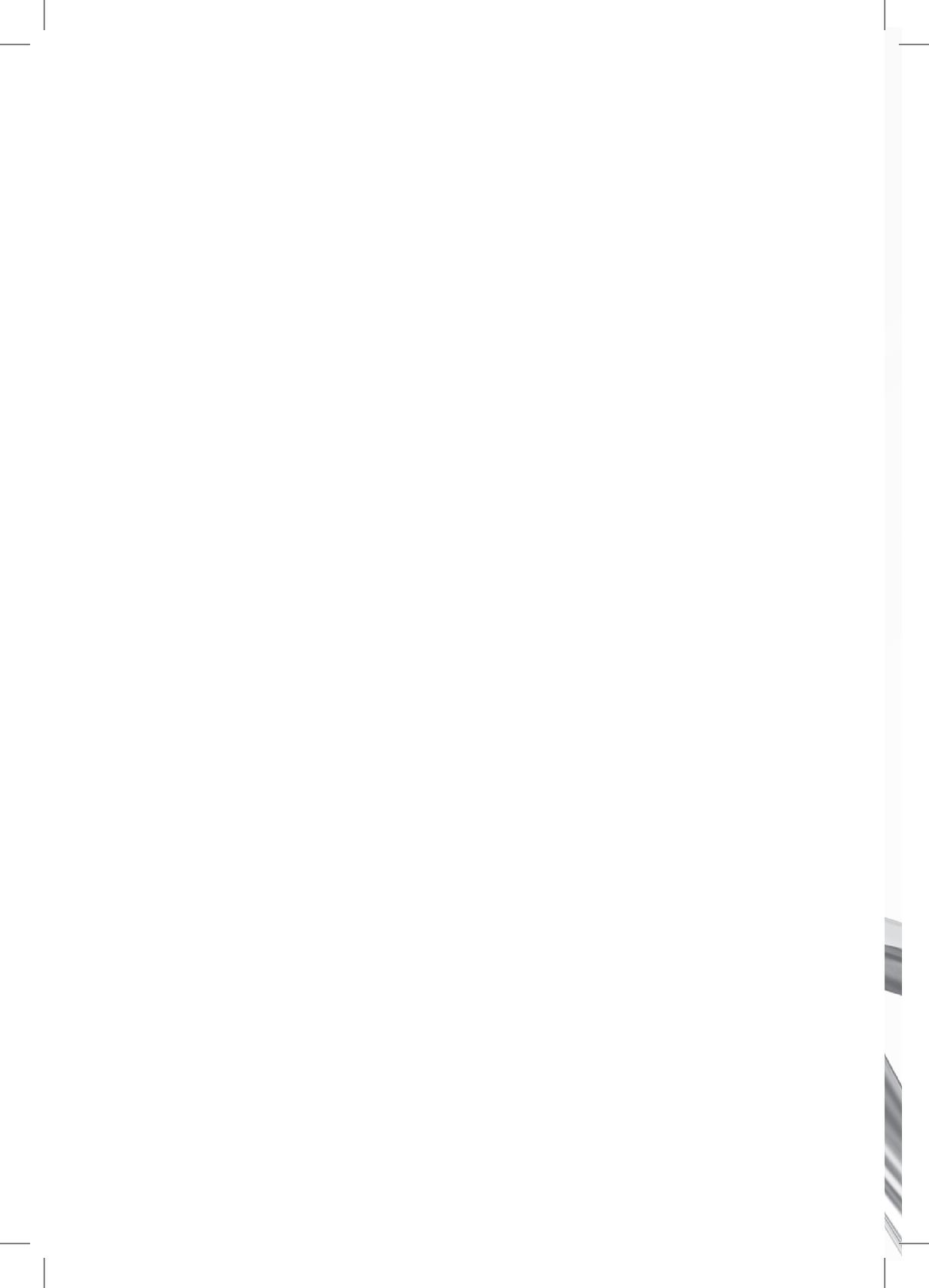
### **4. Wer erhält nach der Diagnostik den Befund?**

Den Befund erhält nach Abschluss der Diagnostik der verantwortliche Arzt, also der Arzt, der aufgeklärt und die Einwilligung eingeholt hat. Auf dem Einwilligungsformular können auch weitere Ärzte benannt werden, die im Nachgang von dem verantwortlichen Arzt den Befund erhalten dürfen. Das GenDG sieht keine direkte Befundübermittlung von dem Labor an den Patienten vor.

Für weitere Fragen zur Anwendung des GenDG stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung:  
Tel.: (040) 53805 853

Weitere Informationen und Richtlinien zur Anwendung finden sich auch online bei der am RKI ansässigen Gendiagnostikkommission (GEKO): [www.rki.de](http://www.rki.de).

*Anm.: Die Angaben unter 1. beziehen sich auf GenDG §3, Absatz 7 und 8 und §7. Die Angaben unter 2. beziehen sich auf GenDG §9 und §10. Die Angaben unter 3. beziehen sich auf GenDG §8. Die Angaben unter 4. beziehen sich auf GenDG §11. Die Originalfassung des GenDG ist im Internet frei zugänglich unter: [www.gesetze-im-internet.de/gendg](http://www.gesetze-im-internet.de/gendg). Der Einfachheit halber wird im gesamten Text die männliche Form verwendet; die weibliche Form ist selbstverständlich eingeschlossen.*



# HUMANGENETISCHE ANALYSEN



## 3-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel

→ HSD3B2

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen durch Sequenzierung des HSD3B2-Gens

### INDIKATION

V. a. Adrenogenitales Syndrom (AGS)

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Unter AGS wird eine Gruppe autosomal rezessiver Krankheitsbilder zusammengefasst, denen ein Defekt der Cortisolbiosynthese zugrunde liegt. Die klassische Form tritt mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 7000 auf, mildere Formen sind wesentlich häufiger. Ein Defekt im 21-Hydroxylase(21-OH)-Gen ist für mehr als 95% der Fälle verantwortlich; seltener ist ein Steroid-11-beta-Hydroxylase-Mangel oder ein 3-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel.

## 17-Alpha-Hydroxylase-Mangel

→ CYP17A1

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im CYP17A1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

V. a. 17-Alpha-Hydroxylase-Mangel / 17-alpha-Hydroxylase / 17,20-Lyase-Mangel

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom aufgrund eines 17-Alpha-Hydroxylase-Mangels weisen oft bei einem 46,XY-Karyotyp ein phänotypisch weibliches Geschlecht auf und fallen durch eine primäre Amenorrhoe, einen Bluthochdruck und eine Hypokaliämie auf. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

Ursächlich sind Mutationen im CYP17A1-Gen.

## 46,XY-Gonadendysgenese

→ SRY

---

### **MATERIAL**

2ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Stufe 1: Abklärung des Vorhandenseins eines SRY-Gens mittels PCR, Stufe 2: Nachweis von Mutationen im SRY-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

### **INDIKATION**

Verdacht auf Gonadendysgenese aufgrund eines Funktionsverlusts von SRY bei XY-Karyotyp.

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die vollständige 46,XY-Gonadendysgenese wird auch als Swyer-Syndrom bezeichnet. Das Genprodukt des SRY-Gens ist der stärkste geschlechtsdeterminierende Faktor im Rahmen der Geschlechtsentwicklung des Embryos. Ist das üblicherweise auf dem Y-Chromosom lokalisierte SRY-Gen vorhanden, so entwickelt sich das Genitale männlich, fehlt das SRY-Gen oder ist es nicht funktionsfähig so bleibt die Hodendifferenzierung aus. Menschen mit XY-Karyotyp und Verlust eines funktionsfähigen SRY-Gens zeigen ein weibliches äußeres Genitale. Auch die Brustentwicklung erfolgt normal. Auffällig werden die Frauen durch das primäre Ausbleiben der Menstruationsblutung und der pubertären Körperbehaarung. Während der Uterus entwickelt ist, liegen die Gonaden als nicht-funktionale Stranggonaden vor. Aufgrund des möglichen Risikos einer malignen Entartung der Stranggonaden wird eine operative Entfernung empfohlen. Am häufigsten ist eine Deletion des SRY-Gens ursächlich, seltener finden sich Punktmutationen oder kleine Deletionen/Duplikationen des SRY-Gens.

## 46,XY-Gonadendysgenese, NR5A1-assoziierte

→ NR5A1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im NR5A1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

**INDIKATION**

Abklärung der genetischen Ursache bei 46,XY-Gonadendysgenese.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Mutationen im NR5A1-Gen können zu einer nicht-syndromalen Form der 46,XY-Gonadendysgenese führen. Die Betroffenen sind hier phänotypisch Frauen. Daneben sind NR5A1-Mutationen in Zusammenhang mit einem breiten Spektrum von Störungen der Geschlechtsdifferenzierung beschrieben, vom unklaren Genitale bis hin zur milden Hypospadie. NR5A1-Mutationen können darüber hinaus auch für eine Infertilität im Erwachsenenalter ursächlich sein und bei 46,XY-Männern eine Spermiogenesestörung sowie bei 46,XX-Frauen eine prämatüre ovarielle Insuffizienz (POF) bedingen.

## Aarskog-Scott-Syndrom

→ FGD1

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im FGD1-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

**INDIKATION**

V. a. Aarskog-Scott-Syndrom bei Jungen mit Kleinwuchs und Auffälligkeiten des Gesichts, der Finger und des Genitales

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Aarskog-Syndrom (Facio-Digito-Genitale-Dysplasie, Faciogenitale Dysplasie, Aarskog-Scott-Syndrom) ist ein seltenes, X-chromosomal rezessiv vererbtes Syndrom, an der überwiegend Männer erkranken. Die betroffenen Patienten zeigen ein charakteristisches Erscheinungsbild, insbesondere sind das Gesicht, die Finger und die Genitalien betroffen. Die in der Regel kleinwüchsigen Jungen zeigen in den ersten Lebensjahren einen Schalskrotum, Mikroorchie und einen Kryptorchismus. Einige erwachsene Patienten sind infertil. Schalskrotum und Kleinwuchs bei einem Jungen ist charakteristisch für das Vorliegen eines Aarskog-Syndroms, wird aber bei ca. 20% der Fälle nicht beobachtet. Die typischen Auffälligkeiten des Gesichtes beinhalten v. a. die breite vorgewölbte Stirn, den „widow's peak“, den V-förmigen und tiefen, lateral zurückweichenden Ansatz der Stirnhaare,

Hypertelorismus, breite Nasenwurzel, breiter kurzer Nasenrücken, antevertierte Nasenlöcher, kugelige Nasenspitze, Maxilarhypoplasie, Strabismus und eine Ptosis. Hände und Füße sowie Finger und Zehen sind kurz und breit. Typische Zeichen sind z. B. Brachydaktylie, Klinodaktylie, Syndaktylie (interdigitale Hautfalten), starke Übergelenkigkeit der Finger bzw. eine Überstreckung des Finger-Mittel-Knochens / Gelenkes (Interphalangealgelenk, „Schwanenhals“-Deformität). Die phänotypische Ausprägung ist variabel. Verursacht wird die X-chromosomal rezessiv vererbte Form des Aarskog-Syndroms in einem Teil der Fälle durch Mutationen im FGD1-Gen. Bei etwa 20% der Fälle wird in diesem Gen eine Mutation gefunden.

## Abetalipoproteinämie / Hypobetalipoproteinämie

→ MTTP, APOB, ANGPTL3

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen in den Genen MTTP, APOB und / oder ANGPTL3 durch PCR und Sequenzierung

### INDIKATION

V. a. Abetalipoproteinämie (MTTP-Gen), Hypobetalipoproteinämie Typ 1 (APOB-Gen), Hypobetalipoproteinämie Typ 2 (ANGPTL3-Gen)

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Abetalipoproteinämie (Bassen-Kornzweig-Syndrom) ist eine schwere, autosomal rezessiv vererbte Fettstoffwechselstörung, die sich i. d. R. im Säuglings- bzw. im frühen Kindesalter manifestiert und charakterisiert ist durch dauerhaft niedrige Spiegel von Apolipoprotein B (ApoB) und Gesamtcholesterin (<50 mg/dl) sowie von ApoB-haltigen Lipoproteinen (Chylomikronen, VLDL, IDL, LDL) und fettlöslichen Vitaminen (A, E, K). Klinisch imponieren verzögertes Wachstum, schwere Steatorrhoe, Fett-Malabsorption, Anämie mit Akanthocyten („Stechapfelform“ der roten Blutkörperchen, Akanthozytose), Hepatomegalie, Steatose, neurologische, ophthalmologische und neuromuskuläre Störungen (z. B. spastische Ataxie, atypische Retinitis pigmentosa (Pigmentdegeneration der Netzhaut), Nachtsehstörung, später Visusminderung, progressive ataktische Neuropathie, Ptosis, Strabismus), erhebliche Zytolyse und eventuell sogar Leberzirrhose. Differentialdiagnostisch ist v. a. an eine Friedreich-Ataxie zu denken. Wegweisend für die Diagnose ist die Analyse des Lipidstatus (Hypocholesterolämie und Hypotriglyceridämie) des Patienten und seiner Eltern nach jeweils

zwölfstündigem Fasten (Serumspiegel des LDL ( $<0,10$  g/L), Triglyzeride ( $<0,20$  g/L) und Apolipoprotein B ( $<0,10$  g/L), die Messung der lipidlöslichen Vitamine (A, E, K), die Lipidelektrophorese (Fehlen der Beta-Lipoproteine) sowie ein Blutausstrich (Nachweis von Akanthozyten). Die Therapie ist symptomatisch. Im Vordergrund stehen diätetische Maßnahmen, wie eine Reduktion der Fettzufuhr und eine hochdosierte Substitution mit Vitamin A, E und K. Eine frühzeitige Therapie kann die Progression der neurologischen Symptomatik und der Retinopathie verhindern bzw. verlangsamen. Verursacht wird die Abetalipoproteinämie durch Mutationen im MTTP-Gen, welches das mikrosomale Triglycerid-Transportprotein (MTP) kodiert, einem multifunktionellen heterodimeren Protein, das an Zusammenbau und Sekretion der ApoB-haltigen Lipoproteine in der Leber beteiligt ist. Durch den Funktionsverlust von MTP kommt es zu einem verstärkten Katabolismus von ApoB in der Leber und zu einer Störung der Synthese und Sekretion der ApoB-haltigen Chylomikronen im Darm. Hierdurch kommt es zu einer gestörten Aufnahme fettlöslicher Vitamine (Vitamine A, D, E, K) mit konsekutiven neurologischen Schädigungen. Die autosomal dominante Hypobetalipoproteinämie wird in etwa 50% der Fälle durch Mutationen im APOB-Gen verursacht (Hypobetalipoproteinämie Typ 1). Charakteristisch für Patienten mit einer heterozygoten Hypobetalipoproteinämie (Prävalenz 1 : 500 bis 1 : 1000) sind Cholesterin- und häufig auch Triglyceridspiegel, die um 50 - 80% reduziert sind. Typischerweise entwickeln die betroffenen Patienten eine Fettleber (Steatosis hepatis). Ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen tritt in der Regel nicht auf. Bei der seltenen, homozygoten Hypobetalipoproteinämie mit fehlenden Chylomikronen, VLDL, IDL und LDL entspricht die Klinik weitgehend einer Abetalipoproteinämie. Im Gegensatz zur Apolipoprotein B-Defizienz, die mit einer Hypercholesterinämie einher geht, liegen der Hypobetalipoproteinämie Typ 1 oft trunkierende Mutationen im APOB-Gen zugrunde. Für die Hypobetalipoproteinämie Typ 2 sind Mutationen im ANGPTL3-Gen verantwortlich.

## Achondroplasie

→ FGFR3

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

1. Stufe: Nachweis einer Mutation in Codon 380 des FGFR3-Gens durch PCR und anschließende Sequenzierung (98% der Mutationen bei Achondroplasie), 2. Stufe auf gesonderte Anforderung: Sequenzanalyse des gesamten FGFR3-Gens

### INDIKATION

V. a. Achondroplasie bei dysproportioniertem Kleinwuchs

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Achondroplasie ist die häufigste erbliche Skelettdysplasie, die vor allem durch dysproportionierten Kleinwuchs und proximal verkürzte Extremitäten auffällt. Die Achondroplasie kommt mit einer Häufigkeit von 1 : 10000 Personen in Nordeuropa vor und wird autosomal dominant vererbt. Charakteristisch für die Achondroplasie ist die hohe Anzahl (>80%) sporadisch auftretender Fälle infolge dominanter Neumutationen. Für die Achondroplasie verantwortlich ist das auf dem kurzen Arm von Chromosom 4 lokalisierte Fibroblast Growth Factor Receptor Gene 3 (FGFR3-Gen). Das Gen kodiert für den Fibroblasten-Wachstumsfaktor-3, einen membrangebundenen Tyrosin-Kinase-Rezeptor. Mehr als 97% der Patienten weisen Punktmutationen in dem Codon 380 der Transmembran-Domäne des FGFR3-Gens auf, die in einem Aminosäureaustausch von Glycin nach Arginin resultieren.

## Acoeruloplasminämie

→ CP

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CP-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. Acoeruloplasminämie bei Patienten mit Diabetes, Eisenakkumulation und neurologischen Symptomen

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Acoeruloplasminämie (Acaeruloplasminämie, Aceruloplasminämie, Azäruoplasminämie) ist eine autosomal rezessive Erkrankung des Eisenstoffwechsels, die sich in der Regel zwischen der 3. und 5. Dekade manifestiert. Klinisch imponieren Diabetes, milde Anämien, retinale Degenerationen und neurologische Symptome (v. a. Ataxie, Chorea, extrapyramidale Symptome, Blepharospasmen, Demenz, Sprachverlust). Wegweisend für die Diagnosestellung ist der Nachweis einer Eisenakkumulation bei gleichzeitigem Fehlen bzw. starker Erniedrigung (Hypocoeruloplasminämie) von Coeruloplasmin (CP). Eine exakte Diagnosestellung ist wichtig, da im Gegensatz zu repräsentativen Eisenüberladungen wie Häm siderose/Hämochromatose sich das Eisen bei Patienten mit einer Acoeruloplasminämie nicht per Aderlass reduzieren lässt. Coeruloplasmin wird v. a. in der Leber und im Gehirn synthetisiert, ist ein Akute-Phase-Protein und katalysiert als Ferroxidase die Oxidation von Fe<sup>2+</sup> (resorbierte Form von Eisen) zu Fe<sup>3+</sup> (Transportform von Eisen) in der Darmmucosa. CP spielt eine wichtige Rolle bei der Eisenhomöostase. Fehlt diese Funktion kommt es zur Akkumulation von toxischem zweiwertigem Eisen, die langfristig in Gewebeschädigungen resultiert. Darüberhinaus re-

gelt CP den Transport von Kupfer aus dem intra- in den extrazellulären Raum und bindet mindestens 90 - 95% des gesamten Kupfers im Plasma.

## Adiponectin-Defizienz

→ **ADIPOQ**

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen / Polymorphismen im ADIPOQ-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

In der Literatur wird eine Assoziation von Veränderungen im ADIPOQ-Gen mit einer Risikoerhöhung für Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 diskutiert. Eine Assoziation von deutlich erniedrigten Adiponectin-Serumspiegeln mit einer Adipositas scheint zu bestehen. Für bestimmte Polymorphismen im ADIPOQ-Gen, das für das Hormon Adiponectin kodiert, wird ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 angenommen. Adiponectin selber wird von Adipocysten sezerniert und spielt eine Rolle in der Regulation des Glucose- und Fettstoffwechsels. Aufgrund der reduzierten Datenlage können in der Routinediagnostik nur begrenzt klinische Schlüsse aus einer Genanalyse des ADIPOQ-Gens gezogen werden.

## Adipositas, Leptin- und Leptin-Rezeptor-Gen

→ **LEP, LEPR**

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

1. Nachweis von Mutationen im LEP-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA,
2. Nachweis von Mutationen im LEPR-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Adipositas mit ausgeprägter Hyperphagie (zumeist im frühen Kindesalter beginnend) oder ausgeprägter Adipositas ohne weitere phänotypische Auffälligkeiten

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Adipositas ist ein zunehmendes Problem in den industrialisierten Ländern. Dramatisch steigende Mortalität und Morbidität von Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Herz-Kreislaufkrankungen konnten in den letzten Jahren in Verbindung mit Adipositas beobachtet werden. Adipositas ist eine komplexe multifaktorielle Erkrankung, die von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen abhängig ist. Der starke genetische Einfluß konnte für einzelne Fälle durch die Beschreibung von monogenen Formen aufgezeigt werden (z. B. Leptin-Gen, Leptin-Rezeptor-Gen, Proconvertase-Gen, Proopiomelanocortin-Gen und Melanocortin-4-Rezeptor-(MC4R) Gen). Die Adipositas bei Leptin- oder Leptinrezeptor-Defekt wird autosomal rezessiv vererbt.

## Adipositas, Melanocortin-4-Rezeptor-Gen

→ MC4R

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut, DNA

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im MC4R-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Adipositas mit ausgeprägter Hyperphagie (zumeist im frühen Kindesalter beginnend) oder ausgeprägter Adipositas ohne weitere phänotypische Auffälligkeiten

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Adipositas ist ein zunehmendes Problem in den industrialisierten Ländern. Dramatisch steigende Mortalität und Morbidität von Hypertonie, Dyslipidämie, Diabetes mellitus und Herz-Kreislaufkrankungen konnten in den letzten Jahren in Verbindung mit Adipositas beobachtet werden. Adipositas ist eine komplexe multifaktorielle Erkrankung, die von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen abhängig ist. Der starke genetische Einfluß konnte durch die Beschreibung von monogenen Formen klar aufgezeigt werden (z. B. Leptin-Gen, Leptin-Rezeptor-Gen, Proconvertase-Gen, Proopiomelanocortin-Gen und Melanocortin-4-Rezeptor-(MC4R) Gen). Auf Grund der Häufigkeit ist die molekulargenetische Untersuchung des MC4R-Gens klinisch relevant. Der Erbgang ist autosomal dominant. Krankheitsspezifisch ist eine isolierte, im frühen Kindesalter beginnende Adipositas. Der Melano-

cortin-4-Rezeptor wird im Gehirn exprimiert und ist an der Regulation der Nahrungsaufnahme und des Körpergewichts beteiligt. Bei ca. 2 - 4% der Patienten mit früh beginnender, ausgeprägter Adipositas werden Mutationen im MC4R-Gen nachgewiesen.

## Adipositas, Proconvertase-Gen

→ PCSK1 (Proprotein Convertase Subtilisin / Kexin type 1)

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im Proconvertase (PCSK1)-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

V. a. Adipositas bei Proconvertase-Defekt

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Adipositas ist eine komplexe multifaktorielle Erkrankung, die von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen abhängig ist. Der starke genetische Einfluß konnte für einige Fälle durch die Beschreibung von monogenen Formen aufgezeigt werden (z. B. Leptin-Gen, Leptin-Rezeptor-Gen, Proconvertase-Gen, Proopiomelanocortin-Gen und Melanocortin-4-Rezeptor-(MC4R) Gen. Der Proconvertase-Gendefekt ist selten, kann mit verschiedenen Stoffwechselstörungen assoziiert sein und wird vermutlich autosomal rezessiv vererbt.

## Adipositas, Proopiomelanocortin-Gen

→ POMC

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im Proopiomelanocortin (POMC)-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Vorliegen einer extremen Adipositas mit Makrosomie (zumeist im frühen Kindesalter beginnend) oder ausgeprägter Adipositas ohne weitere phänotypische Auffälligkeiten

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Adipositas ist eine komplexe multifaktorielle Erkrankung, die von genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen abhängig ist. Der starke genetische Einfluß konnte in einigen Fällen durch die Beschreibung von monogenen Formen aufgezeigt werden (z. B. das Leptin-Gen, Leptin-Rezeptor-Gen, Proconvertase-Gen, Proopiomelanocortin-Gen und Melanocortin-4-Rezeptor-(MC4R)-Gen. Der Erbgang der Adipositas bei POMC-Defekt ist autosomal rezessiv. Krankheitsspezifisch ist eine im frühen Kindesalter beginnende Adipositas mit Hyperphagie, Nebenniereninsuffizienz und oft Rothaarigkeit.

## Adrenogenitales Syndrom (AGS), 21-Hydroxylase-Defizienz

→ CYP21A2

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im 21-Hydroxylase-Gen (CYP21A2) durch PCR, Sequenzierung und MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Kindern mit angeborenem Pseudohermaphroditismus femininus, Makrogenitosomie, Exsikkose und Erbrechen, Pubertas praecox und Minderwuchs, bei Knaben mit Virilisierung und Minderwuchs; bei Mädchen mit hypogonadotropem Hypogonadismus, adrenaler Hyperplasie; bei Erwachsenen mit Hirsutismus, schwerer Akne, Virilisierung, grenzwertigem oder positivem Synacthen-Test (ACTH-Test), PCOS

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Unter AGS wird eine Gruppe autosomal rezessiver Krankheitsbilder zusammengefasst, denen ein Defekt der Cortisolbiosynthese zugrunde liegt. Die klassische Form tritt mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 7000 auf, mildere Formen sind wesentlich häufiger. Ein Defekt im 21-Hydroxylase(21-OH)-Gen ist für mehr als 95% der Fälle verantwortlich, seltener ist ein Steroid-11 $\beta$ -Hydroxylase-Mangel oder ein 3-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel. Die Symptome des 21-OH-Mangels sind eine Kombination aus ungenügender Cortisol- und Aldosteronsynthese zusammen mit einer Überproduk-

tion von Androgenen. Bei der schwersten Form, dem Salzverlustsyndrom, ist nicht nur die Cortisol-, sondern auch die Aldosteronbiosynthese beeinträchtigt. Dadurch kommt es zu gestörter Natriumresorption in der Niere, die bei Neugeborenen zu einem lebensbedrohenden Salzverlust führt, wenn nicht rechtzeitig therapiert wird. Nur bei weiblichen AGS-Patienten mit oder ohne Salzverlust können die während der Embryogenese erhöhten Androgenwerte zur Fehlentwicklung des Genitale im Sinne eines männlichen oder intersexuellen Genitale führen. Milde Formen des 21-OH-Mangels (nicht-klassische Formen) können die Ursache für eine Vielzahl von Symptomen sein (Wachstumsanomalien, Hirsutismus, Amenorrhoe, herabgesetzte Fertilität, polycystische Ovarien, u. a.).

## AFP, Alpha-1-Fetoprotein (Schwangerschaft)

---

### **MATERIAL**

2 ml Serum

### **INDIKATION**

Erhöhte AFP-Werte bei V. a. Mehrlingsschwangerschaft, Neuralrohrdefekt, Bauchwanddefekt, Anenzephalie etc.; sehr niedrige AFP-Werte bei V. a. drohenden Abort, Trisomie 21, etc.

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die beste diagnostische Spezifität und Sensitivität wird in der 14 + 1 bis 18 + 6 SSW erreicht. Die Angabe des exakten Gestationsalters ist unbedingt notwendig. Die Beurteilung des AFP-Wertes sollte zusammen mit dem Befund des pränatalen Ultraschalls erfolgen.

## Agammaglobulinämie, X-chromosomale

→ BTK

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im BTK-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. Vorliegen einer Agammaglobulinämie, mit unklaren rezidi-

vierenden Infektionen

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die X-chromosomal rezessiv vererbte Form der Agammaglobulinämie (Typ Bruton, Morbus Bruton) betrifft v. a. männliche Patienten und wird verursacht durch Mutationen im BTK-Gen, welches die Bruton-Tyrosinkinase kodiert. Klinisch imponieren rezidivierende bakterielle Infektionen der Atemwege und des Magen-Darm-Traktes, sowie chronische Infektionen mit Enteroviren. Bei einem Mangel der Bruton-Tyrosinkinase kommt es zu einer gestörten Reifung der B-Lymphozyten mit mangelnder Produktion von Immunglobulinen. Die Behandlung ist symptomatisch und besteht in der regelmäßigen intravenösen Zufuhr von Immunglobulinen.

## Akrodermatitis enteropathica

→ SLC39A4 (Zink-Mangel-Typ)

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im SLC39A4-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei stark erniedrigtem Zinkspiegel im Serum / Plasma, erniedrigter Aktivität der alkalischen Phosphatase, bei Patienten mit der u. g. Symptomatik

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Akrodermatitis enteropathica (Brandt-Syndrom, Danboldt-Closs-Syndrom) ist eine autosomal rezessiv vererbte Malabsorption von Zink im oberen Dünndarm. Ausgeprägte Zinkmangelzustände können zu Hautveränderungen, Haarausfall, gestörter Wundheilung und Beeinträchtigung der zellulären Immunität führen. In der Regel manifestiert sich die Erkrankung im 1. Lebensjahr. Klinisch imponieren eine generalisierte Alopezie, an den Extremitäten, perioral und anogenital lokalisierte Hautläsionen und anhaltende Diarrhoe oder andere gastrointestinale Dysfunktionen. Weitere Symptome sind ein symmetrischer Hautausschlag, anfangs Erytheme, später vesikobullöse, hyperkeratotische Läsionen an Körperöffnungen, Kopf und Akren, psychomotorische Entwicklungsverzögerung, verzögerte Wundheilung, Infektanfälligkeit und Lethargie. Im späteren Verlauf können sich Wachstumsverzögerung, mentale Retardierung, Anämie, Photophobie, Hypoguesie und Anorexie, des weiteren verzögerte Pubertät und Hypogonadismus (männliche Patienten) manifestieren. Wegweisend für die Diagnose ist ein erniedrigter Zinkspiegel im Serum/Plasma. Die Aktivität der alkalischen Phosphatase als zinkabhängiges Enzym ist erniedrigt. Dif-

ferentialdiagnostisch ist bei erniedrigtem Zinkspiegel eine Hypoalbuminurie auszuschließen. Verursacht wird die Akrodermatitis enteropathica durch Mutationen in einem Zink-spezifischen Transporter (Zip4). Zip4 wird vor allem in Enterozyten exprimiert und ist beteiligt an der Absorption von exogen aufgenommenem Zink im Dünndarm. Das SLC39A4-Gen kodiert den Zip4-Transporter.

## Alagille-Syndrom

→ JAG1, NOTCH2

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

- 1.Stufe: Nachweis von Mutationen im JAG1-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA
- 2.Stufe: Nachweis von Mutationen im NOTCH2-Gen durch PCR und Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. ein Alagille-Syndrom

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Alagille-Syndrom (Alagille-Watson-Syndrom) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die vorwiegend die kleinen Gallenwege in der Leber betrifft und auf Grund einer Gallenwegshypoplasie eine chronische Cholestase (Gallestau) verursacht. Klinisch imponieren Fehlbildungen im Bereich der Leber (chronische Cholestase, Leberzirrhose), des Herzens (kardiovaskuläre Anomalien, Hypoplasie oder Stenose der Pulmonalarterie), des Skelettes (typische Facies mit vorstehender Stirn (Olympierstirn), weit auseinander stehenden, tiefliegenden Augen und schmalem, vorstehendem Kinn, sowie charakteristisches Röntgenbild mit „schmetterlingsähnlicher“ Darstellung der Wirbelbögen) und der Augen (Embryotoxon). Im Vordergrund stehen Herzfehler sowie ein Ikterus (Gelbsucht) der Neugeborenen. Weitere, seltenere Symptome beim Alagille-Syndrom sind Wachstumsverzögerung, Nierenerkrankungen, geistige Behinderung (mentale Retardierung), weitere Knochenanomalien und eine hohe Stimme. Das Krankheitsbild reicht von einer milden Symptomatik bis hin zu schweren Leberstörungen, die eine Lebertransplantation notwendig machen. Bei Säuglingen und Kleinkindern ist die Diagnosestellung oft schwierig, da weitere, hereditäre Leberstörungen als Möglichkeit einer Erkrankung (z. B. biliäre Atresie, progressive familiäre intrahepatische Cholestase, Morbus Byler) in Betracht kommen und differentialdiagnostisch noch ausgeschlossen werden müssen. Für das Alagille-Syndrom verantwortlich ist in über 95% der Fälle eine Mutation im JAG1-Gen. Mutationen im NOTCH2-Gen finden sich in selteneren Fällen. Neumutationen sind häufig.

# Albright hereditäre Osteodystrophie

→ GNAS

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von inaktivierenden Mutationen im GNAS-Gen durch Sequenzierung und MLPA.

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit v.a. Albright hereditäre Osteodystrophie (Pseudohypoparathyreoidismus und Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus).

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Mutationen des GNAS-Gens können zu einer Reihe von Erkrankungen mit Beteiligung des Knochenstoffwechsels führen. Während somatische aktivierende Mutationen des GNAS-Gens das McCune-Albright-Syndrom verursachen, führen inaktivierende Mutationen der Keimbahn zur Albright hereditären Osteodystrophie. Aufgrund des Imprinting-Effekts sind verschiedene klinische Ausprägungen möglich. Betrifft die inaktivierende Mutation das väterlich vererbte GNAS-Allel, so kommt es zur Albright hereditären Osteodystrophie ohne Hormonresistenz (Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus, PPHP). Die Betroffenen sind kleinwüchsig und fallen durch eine Verkürzung des Metakarpale IV und V auf. Liegt die inaktivierende Mutation auf dem mütterlich vererbten Allel, so tritt die Albright hereditäre Osteodystrophie mit Hormonresistenz (Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1A) auf. Neben der Knochenbeteiligung liegt eine PTH-Resistenz (Hypocalcämie) und in einigen Fällen auch eine Resistenz gegenüber TSH und den Gonadotropinen vor. Beim Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1B liegen Deletionen des GNAS-Lokus vor. Hier besteht vor allem eine renale PTH-Resistenz, oft ohne skelettale Auffälligkeiten.

# Alpers-Syndrom

→ POLG

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im POLG-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit psychomotorischer Regression, Krämpfen und Lebererkrankung

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Beim Alpers-Syndrom (Alpers-Huttenlocher-Syndrom) handelt es sich um eine Zerebro-Hepatopathie, welche zum Verlust mitochondrialer DNA führt. Die Krankheit ist autosomal rezessiv vererbt und beginnt fast immer im Kleinkindalter. Klinisch imponieren Nüchtern-Hypoglykämie, Entwicklungsstörung, infektabhängige Enzephalopathie, Spastizität, Myoklonus, fokale Krämpfe, Status epilepticus oder akutes Leberversagen. Im späteren Stadium der Erkrankung sind 25% der Betroffenen kortikal blind. Die Symptome treten in der Regel nicht alle gleichzeitig auf, die phänotypische Ausprägung ist variabel. Man erkennt durch diffusionsgewichtete MRI asymmetrische, fleckige Veränderungen in Hirnrinde, Basalganglien, Thalamus und Kleinhirn, wobei meistens die okzipitale Hirnrinde betroffen ist. Die Liquor-Eiweißkonzentrationen sind immer erhöht, in Liquor und Blut kann vorübergehend die Laktat-Konzentration erhöht sein. Anfangs ist die Hepatopathie nur geringgradig, mit nur einer 2- bis 3-fachen Erhöhung der Transaminasen. Des Weiteren entsteht im Verlauf eine mikronoduläre Zirrhose (Schrumpfleber) mit regenerativen Knötchen, Gallengangs-Proliferation und mikrovesikulärer Steatose. Erursacht wird das Alpers-Syndrom in der Mehrzahl der Fälle durch Mutationen im POLG-Gen. Das POLG1-Gen kodiert die mitochondriale Gamma-DNA-Polymerase 1, die essentiell für die mitochondriale DNA-Replikation und Reparatur ist.

Pharmakogenetische Anmerkung: Bei Patienten mit Mutation im POLG-Gen sollte, sofern möglich, die Gabe von Valproinsäure aufgrund des erhöhten Risikos für ein akutes Leberversagen vermieden werden. Bei Kindern unter 2 Jahren mit refraktärer Epilepsie oder Status epilepticus und bei Patienten mit einer klinischen Symptomatik, die auf eine Mitochondriopathie hinweisen könnte, sollte eine Untersuchung in Hinblick auf POLG-Mutationen vor Gabe von Valproinsäure erwogen werden.

## Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

→ SERPINA1

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Basisdiagnostik: Untersuchung der SERPINA1-Genmutationen c.1096G>A (Z-Allel) und c.863A>T (S-Allel) durch gezielte Sequenzierung; erweiterte Diagnostik auf gesonderte Anforderung: Sequenzierung des gesamten SERPINA1-Gens zum Nachweis seltener Alpha-1-Antitrypsin-Mangelvarianten

**INDIKATION**

V. a. Alpha-1-Antitrypsin-Mangel

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Alpha-1-Antitrypsin ist einer der wichtigsten Plasma-Inhibitoren für Serinproteasen und hat insbesondere eine Schutzfunktion für die Lunge. Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel kann zu einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung mit Emphysem und zu einer Schädigung der Leber führen. Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Ursächlich sind Mutationen im SERPINA1-Gen (synonym PI, AAT). In der europäischen Bevölkerung werden bei Betroffenen in 95% der Fälle die Proteinvarianten PI-S (Mutation c.863A>T) bzw. PI-Z (Mutation c.1096G>A) gefunden. Das höchste Risiko, an einem Lungenemphysem zu erkranken, haben homozygote Träger des Z-Allels. Heterozygote Träger der Z-Mutation und Menschen mit der compound-heterozygoten Kombination von S- und Z-Mutation haben ein erhöhtes Risiko für eine chronische Lungenerkrankung. Dies gilt insbesondere für Raucher. Heterozygote und homozygote Träger der S-Mutation können erniedrigte Alpha-1-Antitrypsin-Serumspiegel aufweisen, erkranken jedoch in der Regel nicht klinisch manifest.

## Alport-Syndrom

→ COL4A5

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen durch Sequenzierung des COL4A5-Gens und MLPA

**INDIKATION**

V. a. Alport-Syndrom

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Alport-Syndrom (AS) ist die zweithäufigste genetisch bedingte progressive Nierenerkrankung bei Kindern und jugendlichen Erwachsenen bis hin zum Nierenversagen bereits mit dem 15. bis 25. Lebensjahr. Erstes sichtbares Zeichen der Erkrankung ist Blut im Urin (Hämaturie) bzw. Eiweiß im Urin (Proteinurie). Bei einem Teil der Patienten kommt es zusätzlich zu Innenohrschwerhörigkeit und spezifischen Augenveränderungen. Ursächlich wird das Alport-Syndrom durch Mutationen im Typ IV Kollagen hervorgerufen. Kollagene sind Hauptbestandteile des kollagenen Bindegewebes, welches z. B. die Wände der Organe und Zellstrukturen stabilisiert. Da sich das Typ IV Kollagen auch in der Basalmembran der Nierenkörperchen (sog. glomeruläre Basalmembran), dem Innenohr und den Augen befindet, können diese Organe von der Krankheit betroffen sein (s. o.).

Bisher sind drei Gene bekannt, wobei die X-chromosomale Vererbung des AS mit ca. 85% am häufigsten vorliegt. Hier betreffen die genetischen Veränderungen die Alpha-5-Kette des Typ IV Kollagens (COL4A5). Die Erkrankung ist bei der X-chromosomalen Vererbung im männlichen Geschlecht schwerwiegender. Der Verlauf im weiblichen Geschlecht ist variabler, da Fehler auf einem X-Chromosom besser kompensiert werden können.

## Aminoglykosid-induzierte Ototoxizität

→ MTRNR1

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis der mitochondrialen Punktmutation m.1555A>G im Gen für die 12S rRNA (MTRNR1-Gen) nach PCR und anschließender Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Schwerhörigkeit nach Gabe von Aminoglykosiden oder Lärmtrauma, bei Patienten mit idiopathischer, nichtsyndromaler Schwerhörigkeit

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Aminoglykosid-Antibiotika (Aminoglykoside) werden weltweit eingesetzt beispielsweise bei schwerwiegenden, gram-negativen Infektionen wie Sepsis, Meningitis oder Endokarditis. Wegen ihrer geringen therapeutischen Breite (Anreicherung v. a. in Niere und Innenohr, Nephrotoxizität, Ototoxizität) müssen Aminoglykoside sorgfältig dosiert werden und kommen daher in der Regel in der Intensivmedizin zum Einsatz. Im Jahre 1993 konnte erstmalig eine Punktmutation an Position 1555 im Gen der mitochondrialen 12S-rRNA identifiziert werden, die eine familiär gehäufte nichtsyndromale Hörstörung verursachte v. a. nach Aminoglykosid-Therapie. Die Untersuchung größerer Kollektive zeigte später, dass die mitochondriale Mutation m.1555A>G für bis zu 10 Prozent der familiären spät manifesten Schwerhörigkeit verantwortlich ist (Kubisch, Dtsch Arztebl 2005, 102: A2946-A2953, Review). Träger der mitochondrialen Punktmutation m.1555A>G weisen eine altersabhängige Penetranz von nahezu 100% auf, die durch die Gabe von Aminoglykosiden verstärkt werden kann und die zu einem irreversiblen Hörverlust bis hin zur Taubheit führt. Die Prävalenz der Punktmutation m.1555A>G in der europäischen Bevölkerung konnte aktuell mit ca. 1 : 500 bestimmt werden (Bitner-Glindzicz et al., NEJM 2009, 360: 640-642). Die molekulargenetische Analyse erlaubt die sichere, exakte Identifizierung der Mutation m.1555A>G und ermöglicht in den betroffenen Familien durch die Vermeidung von Aminoglykosiden eine gezielte Prophylaxe. In der Regel liegt die Punktmutation m.1555A>G homoplasmisch vor.

# Amyloidose, hereditäre

→ TTR, FGA, APOA1, APOA2, LYZ

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen durch Sequenzierung in Stufendiagnostik; 1.Stufe: Transthyretin-Gen (TTR), 2.Stufe: Fibrinogen-Alpha-Gen (FGA), 3.Stufe: APOA1-Gen (APOA1), 4.Stufe: APOA2-Gen (APOA2), 5.Stufe: Lysozym-Gen (LYZ)

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Vorliegen einer Amyloidose unklarer Ursache

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Amyloidosen werden in hereditäre und erworbene Formen unterteilt. Die hereditäre Amyloidose manifestiert sich meist zwischen dem 30. und 70. Lebensjahr in Form einer sensorischen und autonomen Neuropathie und wird autosomal dominant vererbt. Die häufigste Amyloidose wird hierbei durch das Eiweiß Transthyretin verursacht. Die hereditäre Amyloidose führt nach Einsetzen der ersten Krankheitssymptome innerhalb von etwa 5 bis 15 Jahren zum Tod. Die einzige erfolgversprechende Therapie ist zur Zeit die Lebertransplantation. Die wesentlich häufigeren erworbenen Amyloidosen werden in die AA- und die AL-Amyloidosen unterschieden. Als Folge einer chronischen Entzündungserkrankung wie z. B. der rheumatoiden Arthritis oder dem familiären Mittelmeerfieber kommt es bei der AA-Amyloidose zur einer Akkumulation von Amyloid A vor allem in der Niere, der Leber und der Milz. Bei der AL-Amyloidose lassen sich dagegen im Überschuß die leichten Ketten monoklonaler Immunglobuline nachweisen. Die Arbeitsgruppe um Lachmann konnte im Jahr 2002 in einer Studie an 350 Patienten mit der Diagnose einer systemischen AL-Amyloidose (Lachmann et al., NEJM 2002, 346: 1786-1791) nachweisen, dass in etwa 10% der Fälle eine hereditäre Amyloidose als Ursache der Erkrankung vorlag. Krankheitsrelevante Mutationen konnten in den, in der Leber exprimierten Genen für Fibrinogen-Alpha, Transthyretin, Apolipoprotein A1, Apolipoprotein A2 und Lysozym identifiziert werden. Auf Grund der unterschiedlichen Therapieansätze (bei der AL-Amyloidose in der Regel eine Chemotherapie, bei der hereditären Amyloidose eine Lebertransplantation) ist eine Unterscheidung zwischen erworbener und angeborener Amyloidose extrem wichtig für den Therapie-Erfolg.

# Anämie, X-chromosomale sideroblastische

→ ALAS2

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im ALAS2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei mikrozytärer hypochromer Anämie und Zeichen einer Eisenüberladung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

X-chromosomale sideroblastische Anämie (Sideroachrestische Anämie (SA), chronisch refraktäre Anämie, (X-linked) sideroblastic anemia, XLSA) ist eine seltene, hereditäre Erkrankung, die in unterschiedlichen Schweregraden verlaufen kann und durch eine mangelhafte Erythropoese mit konsekutiver Eisenüberladung charakterisiert ist. Als Spätfolgen der Eisenüberladung können vor allem Leberzirrhose, Diabetes mellitus und Kardiomyopathie auftreten. Symptomatisch unterscheidet sich eine sideroblastische Anämie zunächst nicht von anderen Formen der Anämie. Wegweisend für die Diagnose ist der Nachweis mikrozytärer, hypochromer Erythrozyten. Charakteristisch ist außerdem die im Knochenmark stark erhöhte Anzahl von Ringsideroblasten. Die Therapie ist symptomatisch und basiert v. a. auf der Gabe von Pyridoxinen (Vitamin B6). Die Eisenüberladung wird mit Phlebotomien und / oder Chelatbildnern behandelt, wobei in schweren Fällen außerdem Transfusionen notwendig sein können. Die Krankheit wird X-chromosomal-rezessiv vererbt. Verursacht wird die Erkrankung durch Mutationen im ALAS2-Gen. Das ALAS2-Gen codiert die delta-Aminolävulinsäure-Synthase (ALAS2), ein Enzym, das den ersten Schritt der Häm-Synthese in den Erythrozyten katalysiert. Befinden sich inhibierende Mutationen („Loss-of-Function“-Mutationen) im aktiven Zentrum der ALAS, ist der erste Schritt der Synthese limitiert und es kommt zu einem Häm-Mangel in den Erythroblasten. Die Genanalyse des ALAS2-Lokus bestätigt die klinische Diagnose bei den Betroffenen, kann andere Ursachen wie z. B. eine Bleivergiftung ausschließen und erlaubt die Identifizierung bislang symptomfreier Familienmitglieder.

# Androgeninsensitivität, komplette / partielle / milde (CAIS / PAIS / MAIS)

→ AR

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im AR-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, ggf. Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## **INDIKATION**

V. a. CAIS, PAIS oder MAIS

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Bei der kompletten Androgeninsensitivität (CAIS) kommt es bei männlichem Karyotyp, 46,XY, aufgrund eines Defekts des Androgenrezeptors zu einem weiblichen äußeren Genitale ohne Vorhandensein innerer weiblicher Geschlechtsorgane. Die Betroffenen wachsen als Mädchen auf und werden oft erst in der Pubertät aufgrund einer primären Amenorrhoe mit spärlicher Behaarung von Pubes und Axilla bei normaler weiblicher Entwicklung der Brustdrüsen auffällig („hairless women“). Bei der partiellen Androgeninsensitivität (PAIS) entwickelt sich ein intersexuelles Genitale mit einem breiten Spektrum von Klitorisvergrößerung bis Mikropenis. In der Pubertät kommt es zu einer Gynäkomastie und die Spermatogenese ist gestört. Bei der milden Androgeninsensitivität (MAIS) tritt bei weitgehend unauffälligem männlichen Genitale in der Pubertät eine Gynäkomastie auf. Eine reduzierte Fertilität kann bestehen. Ursächlich sind für alle drei Unterformen Mutationen im X-chromosomal gelegenen Androgenrezeptor-Gen (AR). Der Erbgang ist X-chromosomal rezessiv. Frauen mit XX-Karyotyp sind symptomfreie Überträgerinnen.

# Angelman-Syndrom (AS)

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

1. Stufe: Nachweis einer Deletion, einer uniparentalen Disomie oder einer Imprinting Mutation in

der Chromosomenregion 15q11-q13 durch MLPA (erfasst werden ca. 75% der Fälle mit Angelman-Syndrom), 2. Stufe auf gesonderte Anforderung: Nachweis einer Mutation durch Sequenzierung des UBE3A-Gens

### **INDIKATION**

V. a. Angelman-Syndrom bei u. a. schwerer Entwicklungsretardierung, Ataxie und unmotiviertem Lachen

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Kinder mit Angelman-Syndrom zeigen eine schwere globale Entwicklungsretardierung, oft ohne aktive Sprache. Typisch ist eine Gangataxie und ein fröhliches Verhalten mit unmotiviertem Lachen. Die Betroffenen können eine Epilepsie, eine Skoliose und Schlafstörungen entwickeln. Auffällig sind eine Mikrozephalie und ein eher breiter Mund mit weitem Zahnabstand. Ursächlich für das Angelman-Syndrom ist in etwa 70% der Fälle eine Deletion in der chromosomalen Region 15q11-q13 auf dem mütterlich vererbten Chromosom 15. Angelman-Syndrom-Fälle, die auf eine Deletion oder die seltene paternale uniparentale Disomie für Chromosom 15 (UPD15pat) sowie Imprinting-Center Mutationen beruhen, werden durch die als Standarddiagnostik durchgeführte methylierungssensitive MLPA erfasst. Etwa 15% der Betroffenen mit einem Angelman-Syndrom tragen eine Mutation innerhalb des mütterlich vererbten UBE3A-Gens. Hier ist zur Abklärung eine Sequenzanalyse des UBE3A-Gens notwendig.

## **Angioödem, hereditäres**

→ SERPING1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SERPING1-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei rezidivierenden oder familiär gehäuft auftretenden Angioödemem

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das hereditäre Angioödem (HAE) ist klinisch charakterisiert durch akut auftretende, rezidivierende Schwellungen der Haut und Schleimhäute, die sich nach zwei bis fünf Tagen spontan zurückbilden. Die Erstmanifestation tritt am häufigsten in der Kindheit und Jugend auf. Mehr als 70% der Patienten weisen Ödeme der gastrointestinalen Schleimhäute auf, die zu abdomi-

nellen Koliken mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen und im Extremfall zum Ileus führen können. Schleimhautödeme im Respirationstrakt treten bei ca. zwei Drittel aller Patienten auf. Aufgrund des seltenen, und daher wenig bekannten, Krankheitsbildes kann es auch heute noch zu der schwersten Komplikation des HAE kommen, dem Larynxödem-bedingten Ersticken. Todesfälle betreffen vor allem diejenigen Patienten mit HAE, deren Symptome als allergische Angioöedeme fehlgedeutet und nicht als Angioöedeme durch C1-Esterase-Inhibitor-Mangel erkannt werden. Wegweisend für die Diagnose des HAE ist die Messung der C1-Esterase-Inhibitor-Aktivität bzw. -Konzentration im Plasma. Das Krankheitsbild des HAE wird durch Mutationen im SERPINC1-Gen verursacht und wird autosomal dominant vererbt. In etwa 20% der Fälle liegen Neumutationen vor. Für Betroffene steht eine medikamentöse Prophylaxe zur Verfügung.

## Antithrombin (AT)

→ SERPINC1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen durch Sequenzierung des SERPINC1 -Gens und MLPA

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse zur Differentialdiagnose bei Vorkommen von Thrombosen in jungem Lebensalter, familiärer Häufung von Thrombosen

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Antithrombin ist ein Glykoprotein aus der Gruppe der Serinproteasehemmer mit einem Molekulargewicht von 60kD. Neben seiner Funktion als Thrombininhibitor werden weitere Serinproteasen durch irreversible Komplexbildungen mit dem reaktiven Zentrum des Antithrombin inaktiviert. Unterschieden wird zwischen dem häufigeren Typ-I-Mangel, parallele quantitative (Antigen) und qualitative (Aktivität) Verminderung, und dem Typ-II-Mangel. Der Typ-II-Mangel ist definiert durch ein dysfunktionelles Protein, bei normaler Konzentration (Antigen). Der angeborene Antithrombin-Mangel äußert sich meist in Form tiefer Venenthrombosen oder Lungenembolien mit Erstmanifestation in jungen Lebensjahren.

# Apolipoprotein-A1-Defizienz

→ APOA1

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im APOA1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei erniedrigten Serumkonzentrationen von HDL-Cholesterin und ApoA1, zur Abschätzung des Risikos für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung, bei familiärer Häufung der u. g. Krankheitsbilder

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Apolipoprotein A1 (ApoA1) ist ein Bestandteil von HDL, welches Cholesterin aus der Peripherie zur Leber zurücktransportiert. Es ist zudem ein Kofaktor der für die Bildung der meisten Cholesterolester im Plasma verantwortlichen Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase (LCAT). Zwischen der ApoA1-Konzentration und dem Arterioskleroserisiko besteht eine inverse Beziehung. Die Messung des ApoA1-Spiegels dient daher zur Abschätzung des Risikos für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung. Erniedrigte Spiegel von ApoA1 finden sich u. a. bei der Tangier-Krankheit (Analphalipoproteinämie), der Hyperlipoproteinämie Typ I, III und V, dem nephrotischen Syndrom, einer Niereninsuffizienz, sekundär bei einer chronischen Hepatopathie, der familiären Hypoalphalipoproteinämie, der ApoCII-Defizienz, dem LCAT-Mangel, der Amyloidose oder oft auch bei KHK-Patienten (KHK = Koronare Herzkrankheiten). Erniedrigte Spiegel können unter anderem durch eine Mutation im APOA1-Gen bedingt sein.

# Apolipoprotein-A2-Defizienz

→ APOA2

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im APOA2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei erniedrigten Serumkonzentrationen von HDL-Cholesterol und ApoA2, bei Patienten mit Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung und bei Vorliegen einer Amyloidose unklarer Genese

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Apolipoprotein A2 (ApoA2) ist ein Bestandteil von HDL, welches Cholesterin aus der Peripherie zur Leber zurücktransportiert. Zwischen der ApoA2-Konzentration und dem Arterioskleroserisiko besteht eine inverse Beziehung. Die Messung des ApoA2-Spiegels dient daher zur Abschätzung des Risikos für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Erniedrigte Spiegel von ApoA2 finden sich u. a. bei Patienten mit Amyloidose oder oft auch bei KHK-Patienten. Ursächlich kann eine Mutation im APOA2-Gen sein.

## Apolipoprotein-B-Defizienz

→ APOB

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

1. Stufe: Untersuchung der häufigen Mutationen im Codon 3500 des APOB-Gens, 2. Stufe: Kompletzsequenzierung des APOB-Gens

**INDIKATION**

V. a. familiäre Hypercholesterinämie bei erhöhtem Gesamt-Cholesterin  $>7,5$  mmol/l ( $\sim 290$  mg/dl) bzw. LDL-C  $>4,9$  mmol/l ( $\sim 190$  mg/dl) sowie Sehnenxanthomen oder Herzinfarkt bei dem Patienten selber oder einem erstgradig Verwandten

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Veränderungen im Apolipoprotein B-Gen (APOB-Gen) können sowohl zu Hyper- als auch zu Hypocholesterinämien führen. Je nachdem, welche Mutation im APOB-Gen nachgewiesen wird, kann es bei den betroffenen Patienten zu erhöhten- oder auch erniedrigten LDL-Spiegeln kommen. Bei einem Teil der Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie kann ein Defekt im LDL-Rezeptor oder im Apolipoprotein B nachgewiesen werden. Die Prävalenz beider Formen ist vergleichbar (1 : 700 - 1 : 1000). I. d. R. sind beide Formen anhand der Symptome nicht voneinander zu unterscheiden, diese äußern sich bei Patienten mit Apo B-Defizienz jedoch häufig in abgeschwächter Form. Für die zur LDL-Resorption essentielle Rezeptor-Ligand-Interaktion müssen Apo B und der LDL-Rezeptor wechselwirken. Durch einen Defekt oder eine Defizienz im Rezeptor oder im Liganden

können die benötigten Interaktionen verloren gehen, sodass keine LDL-Aufnahme in die Zielzellen mehr stattfindet. Krankheiten, die mit der familiären Hypercholesterinämie des Typ B (familiäre Hypercholesterinämie Typ B, familiär defektes Apo B100 (FDB), Apo B-Defizienz) assoziiert werden, sind v. a. koronare Herzkrankheit, Arteriosklerose, Retinitis pigmentosa, Arcus lipoides corneae, Ataxia, Akanthozytose, Xanthelasma und tendinöse / tuberöse / eruptive Haut- und Sehnenxanthome. Das APOB-Gen ist auf 43 kb genomischer DNA organisiert. Es gibt zwei Proteinisoformen, die aus dem APOB-Gen hervorgehen. Apo B100 wird im hepatischen Gewebe exprimiert und ist Teil der VLDL, IDL und LDL. Apo B48 entsteht aus dem gleichen mRNA-Transkript wie das Apo B100, unterliegt jedoch während des Spleißens dem Vorgang des RNA-Editings. Diese weitaus kleinere Isoform wird im Darm exprimiert und ist Bestandteil der Chylomikronen und deren Remnants. Verschiedene Mutationen im APOB-Gen führen im Rahmen einer familiären Hypercholesterinämie aufgrund erniedrigter Bindungsaffinitäten zu dem LDL-Rezeptor zu erhöhten Werten des atherogenen LDL und beim Krankheitsbild der Hypobetalipoproteinämie aufgrund eines gestörten LDL-Transports zu erniedrigten LDL-Spiegeln. Die häufigsten Mutationen im APOB-Gen, die mit einer familiären Hypercholesterinämie assoziiert sind, befinden sich im Codon 3500. Seltener Mutationen finden sich über das gesamte Gen verstreut.

## Apolipoprotein-E-Genotypisierung

→ ApoE

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

1. Stufe: APOE-Genotypisierung Isoformen E2, E3, E4, 2. Stufe: Sequenzierung des APOE-Gens zum Nachweis seltener Mutationen

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten unklarer Ätiologie, mit einer Hyperlipoproteinämie Typ III, mit v. a. das Vorliegen eines Morbus Alzheimer (nicht zur prädiktiven Testung geeignet)

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Apolipoprotein E (ApoE) ist ein Serumprotein und beteiligt am Transport, an der Ablagerung und dem Metabolismus von Cholesterin. Vom ApoE-Gen gibt es drei häufiger vorkommende Allele, e2, e3 und e4, welche für die Protein-Isoformen ApoE2, -E3 und -E4 codieren. In der nordeuropäischen Bevölkerung ist die Verteilung der verschiedenen Allele im Mittel wie folgt: ca. 78% ein e3, 15% ein e4 und 7% ein e2 Allel. Plasmacholesterin- und LDL-Konzentrationen werden durch den ApoE Polymorphismus beeinflusst.

Es wird angenommen, dass etwa 60% der Variation der Plasmacholesterin-Spiegel genetisch determiniert sind. Der Anteil des ApoE Polymorphismus an dieser Variation wird mit ca. 10 - 14% eingeschätzt. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das e4 Allel mit den höchsten Cholesterin und LDL-Spiegeln, das e2 Allel mit den niedrigsten und das e3 Allel mit intermediären Spiegeln assoziiert sind. Einer neueren Studie zufolge entwickeln etwa 2% der ApoE-e2 homozygoten Personen eine Hyperlipoproteinämie Typ III. Fettstoffwechselstörungen gehen mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen einher. Eine weitere klinisch relevante Assoziation besteht für das e4 Allel bei der Alzheimer-Demenz. Für ApoE-e4 homozygote Personen wird ein 10-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko angenommen.

## Apolipoprotein (a) Polymorphismen

→ LPA

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Gezielte Genotypisierung hinsichtlich der beiden Polymorphismen rs10455872 (c.3947+467T>C) und rs3798220 (c.5673A>G, p.Ile1891Met)

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Lipoprotein(a) setzt sich aus Apolipoprotein B-100 und dem Glykoprotein Apolipoprotein(a) zusammen. Lp(a) hat sowohl eine atherosklerotische als auch eine prothrombotische Wirkung. Der Serumspiegel von Lp(a) ist zum größten Teil genetisch determiniert und lässt sich durch diätetische Maßnahmen praktisch nicht beeinflussen. Hohe Lp(a)-Serumkonzentrationen sind mit einem deutlich erhöhten Risiko für atherosklerotische Ereignisse, insbesondere Herzinfarkte, assoziiert. Die kardiovaskulären Ereignisse können auch schon im jungen Erwachsenenalter auftreten. Bestimmte Apolipoprotein(a)-Varianten wirken stärker atherogen als andere. Das LPA-Gen kodiert für das Apolipoprotein(a). Die LPA-Polymorphismen rs10455872 und rs3798220 sind mit einem erhöhten Risiko für Herzinfarkte assoziiert.

# Arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

→ PKP2, DSP, DSG2

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen in den Genen PKP2, DSP und / oder DSG2 durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

V. a. arrhythmogene rechtsventrikuläre Kardiomyopathie

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Bei der arrhythmogenen rechtsventrikulären Kardiomyopathie / Dysplasie kommt es insbesondere im rechten Ventrikel zu einem Umbau des Herzmuskelgewebes mit zunehmendem Anteil von Fett- und Bindegewebe. Es besteht ein erhöhtes Risiko für ventrikuläre Tachykardien und einen plötzlichen Herztod, insbesondere bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sowie bei Sportlern. Die Diagnose wird im Durchschnitt um das 30. Lebensjahr gestellt, die Variabilität hinsichtlich des Manifestationsalters ist jedoch hoch. Der Erbgang ist mehrheitlich autosomal dominant. Ursächlich können Mutationen in über acht verschiedenen Genen sein. Bei Untersuchung der Gene PKP2, DSP und DSG2 kann bei bis zu 50% der Patienten eine ursächliche Mutation nachgewiesen werden. Bei Nachweis einer ursächlichen Mutation sollte weiteren Verwandten unter Risiko eine gezielte Testung angeboten werden.

# Arterial-Tortuosity-Syndrom

→ SLC2A10 (GLUT10-Defekt)

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im SLC2A10-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. eine genetisch bedingte Bindegewebserkrankung mit geschlängelt verlaufenden Arterien

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Arterial-Tortuosity-Syndrom (ATS) ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Bindegewebserkrankung, die v. a. charakterisiert ist durch eine Elongation und eine Torsion der großen und mittleren Arterien („geschlängelter Verlauf“), Stenosen, Aneurysmen, Hernien und eine Überdehnbarkeit der Haut und Überstreckbarkeit der Gelenke. Differentialdiagnostisch ist v. a. an das Ehlers-Danlos- und das Cutis-laxa-Syndrom zu denken. Verursacht wird die Erkrankung durch Mutationen im SLC2A10-Gen. Für das SLC2A10-Gen ist ebenfalls eine Prädisposition für die Entwicklung eines Typ 2 Diabetes beschrieben.

## Ataxie, Friedreich (FRDA)

→ FXN

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Bestimmung der Anzahl der Trinukleotidwiederholungen durch PCR

**INDIKATION**

Mutationsanalyse zur Differentialdiagnose bei spinocerebellarer Ataxie, Dysarthrie, Nystagmus, Kardiomyopathie, Diabetes mellitus, charakteristischer Fußdeformität (Hohlfuß)

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Friedreich-Ataxie (FRDA) ist eine zwischen dem 4. und 20. Lebensjahr beginnende, autosomal rezessive degenerative Erkrankung, die sowohl das zentrale und periphere Nervensystem als auch das Herz betrifft. Mit einer Überträgerfrequenz von ungefähr einem Prozent der Bevölkerung ist FRDA die häufigste der erblichen Ataxien. Das Gen (FXN) codiert für ein Protein namens Frataxin und es wird vermutet, dass verminderte Frataxinwerte die Hauptursache für Kardiomyopathien und das erhöhte Risiko für Diabetes sind. Genetisch ist eine Expansion des GAA-Trinukleotids auf bis zu 900 Kopien für die FRDA verantwortlich.

# Autoimmun-Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermale-Dystrophie-Syndrom

→ AIRE

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im AIRE-Gen durch PCR und Sequenzierung.

## INDIKATION

V. a. APECED-Syndrom bei chronischer Candidiasis, Hypoparathyreoidismus und Nebenniereninsuffizienz

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Autoimmune Endokrinopathien sind charakterisiert durch eine immunvermittelte Zerstörung endokriner Gewebe. Beim Autoimmun-Polyendokrinopathie Typ I (Autoimmunes-Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermale-Dystrophie-Syndrom, APECED-Syndrom) liegen mindestens zwei der drei typischen Krankheitskomponenten Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypoparathyreoidismus und Candidiasis vor. Diabetes, Perniziöse Anämie, Hypothyreose, Hypogonadismus, Nagel- und Schmelzdysplasie, Alopezie, Vitiligo und Keratopathie sind weniger häufige Symptome. Ein Teil der APECED-Patienten leidet an einer intestinalen Dysfunktion (Steatorrhö, wässrige Diarrhö, Konstipation), vermutlich aufgrund von bakterieller Fehlbesiedlung, Lymphektasien, Cholezystokininmangel oder auch autoimmuner Enteropathie. Eine autoimmune Hepatitis kann bei ca. 10 - 20% der Patienten beobachtet werden. Das APECED-Syndrom manifestiert sich in der Regel bei Kindern. Die chronisch-rezidivierende Candidiasis ist zumeist das erste Symptom, gefolgt vom Hypoparathyreoidismus und Morbus Addison. Typisch ist der Nachweis von einem oder mehreren Autoantikörpern, welche auch bei einer Reihe anderer Erkrankungen gefunden werden (z. B. 17 $\alpha$ -Hydroxylase (CYPc17), 21-Hydroxylase (CYPc21), side chain cleavage enzyme (CYPsc), Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2), aromatische L-Aminosäure-Decarboxylase (AADC), Tryptophan-Hydroxylase (TPH), Tyrosin-Hydroxylase (TH) oder Glutaminsäure-Decarboxylase (GAD)). Verursacht wird das APECED-Syndrom in der Mehrzahl der Fälle durch Mutationen im AIRE (Autoimmunregulator)-Gen. Das AIRE-Gen kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der vermutlich bei der Induktion und Erhaltung der Immuntoleranz eine Rolle spielt. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

# Azoospermiefaktor

→ AZF

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Durch PCR-Amplifikation und Elektrophorese werden die DNA-Marker sY87, sY127, sY134, sY255 und sY283 aus den Regionen AZFa, AZFb und AZFc untersucht, als Kontrolle wird der Marker Z3 aus der Zentromerregion mitgeführt

## **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Azoospermie oder hochgradiger Oligospermie

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Azoospermie oder eine hochgradige Oligozoospermie kommt mit einer Häufigkeit von 10% bei infertilen Männern vor. Eine genetisch bestimmte Azoospermie kann unter anderem durch die mit Cystischer Fibrose-assoziierte CBAVD (Congenital Bilateral Absence of the Vas Deferens) hervorgerufen werden oder durch einen gestörten Verlauf der Spermatogenese. Für die Spermatogenese mitverantwortlich sind Faktoren, deren Gene auf dem langen Arm des Y-Chromosom (Yq11.21-q11.23) im sogenannten Intervall 6 liegen und als Azoospermiefaktor (AZF) zusammengefaßt werden. Deletionen in der Azoospermiefaktorregion werden in ca. 5 - 10% der Männer mit idiopathischer Azoospermie oder schwerer Oligospermie gefunden. Durch die o. g. Untersuchung werden ca. 90 - 95% der in der Literatur beschriebenen Deletionen in der AZFa-, AZFb- und AZFc-Region erfasst. Mit Hilfe des Untersuchungsergebnisses lässt sich die Erfolgswahrscheinlichkeit reproduktionsmedizinischer Maßnahmen, wie der testikulären Spermienextraktion, abschätzen.

# Barth-Syndrom

→ TAZ

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im TAZ-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. Barth-Syndrom

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Barth-Syndrom gehört der Gruppe der angeborenen Stoffwechselstörungen an. Die Betroffenen entwickeln in der Regel bereits vor dem 5. Lebensjahr eine dilatative Kardiomyopathie (in seltenen Fällen auch hypertroph). Das Risiko für einen plötzlichen Herztod ist deutlich erhöht. Bei Neutropenie besteht eine erhöhte Infektneigung (Pneumonie, Sepsis, Ulzera). Eine oft vorliegende Myopathie der Skelettmuskulatur geht mit einer verzögerten motorischen Entwicklung einher. Die geistigen Fähigkeiten der Betroffenen liegen oft im Bereich der Lernbehinderung. Die Fazies ist auffällig. Das klinische Bild von Patienten mit Barth-Syndrom kann sehr variabel sein. Bei den Patienten lassen sich erhöhte Werte der 3-Methylglutaconsäure im Urin und im Plasma nachweisen. Der Erbgang ist X-chromosomal rezessiv. Betroffen sind praktisch nur Jungen. Ursächlich sind Mutationen im TAZ-Gen (Taffazin).

## Beta-Thalassämie

→ HBB

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Sequenzierung des HBB-Gens und MLPA

**INDIKATION**

V. a.  $\beta$ -Thalassämie bei mikrozytärer hypochromer Anämie und reduziertem HbA-Anteil in der Hb-Typisierung

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die  $\beta$ -Thalassämie gehört zu den Hämoglobinopathien. Sie wird autosomal rezessiv vererbt und bedingt eine Störung der Hämoglobinbildung aufgrund einer verminderten oder fehlenden  $\beta$ -Globinkettensynthese. Träger der heterozygoten Form ( $\beta$ -Thalassaemia minor) sind meist klinisch unauffällig und weisen leichtgradige hypochrom-mikrozytäre Blutveränderungen auf. In der homozygoten Form resultiert eine schwere Erkrankung ( $\beta$ -Thalassaemia major). Sie manifestiert sich meist innerhalb des 1. Lebensjahres mit einer schweren Anämie, Fieberschüben, Gedeihstörung und Hepatosplenomegalie. Unbehandelt ist die Lebenserwartung verkürzt. Als Zwischenform existiert die Thalassämia intermedia. Betroffene tragen hier auf beiden Genkopien eine Mutation, die eine gewisse Restsynthese von Hämoglobin  $\beta$ -Ketten erlaubt. Als The-

rapie für die Thalassämia major werden Bluttransfusionen mit Chelat-Therapie angewandt. Eine Alternative stellt die Knochenmarktransplantation dar. Die  $\beta$ -Thalassämie ist insbesondere im Mittelmeerraum, Nord- und Westafrika, Indien, Südostasien und im mittleren Osten häufig. Wegweisend für die Diagnose einer  $\beta$ -Thalassämie ist die mikroskopische Beurteilung des Blutbildes und die Hämoglobinanalytik mittels HPLC mit quantitativer HbA<sub>2</sub>- und HbF-Bestimmung. Während HbA zwei  $\beta$ -Ketten enthält und damit bei der  $\beta$ -Thalassämie stark erniedrigt oder fehlend ist, enthalten die Hämoglobine HbA<sub>2</sub> und HbF keine  $\beta$ -Kette und werden zur Kompensation bei Betroffenen vermehrt gebildet. Bei pathologischen Befunden und V. a. das Vorliegen einer  $\beta$ -Thalassämie erlaubt die molekulargenetische Analyse des  $\beta$ -Globin-Gens (HBB-Gen) eine sichere Identifizierung von Patienten und Anlageträgern.

## Beta-Ureidopropionase-Mangel

→ UPB1

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im UPB1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

V. a. Beta-Ureidopropionase-Mangel

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der Beta-Ureidopropionase-Mangel ist eine seltene, angeborene Stoffwechselstörung und betrifft den Pyrimidin-Stoffwechsel. Die Erkrankung geht mit einer Einschränkung der geistigen und motorischen Entwicklung mit unterschiedlichem Schweregrad einher. Laborchemisch fällt bei der Urinanalyse die charakteristische N-carbamyl- $\beta$ -amino-Azidurie auf. Für Einzelfälle sind assoziierte Fehlbildungen beschrieben. Ursächlich sind Mutationen im UPB1-Gen. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

# Birt-Hogg-Dube-Syndrom

→ FLCN

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im FLCN-Gen durch PCR und anschließender Sequenzierung sowie MLPA

## INDIKATION

Verdacht auf Birt-Hogg-Dube-Syndrom bei Patienten mit Fibrofollikulomen und anderen Hautauffälligkeiten, Lungenzysten und Pneumothorax sowie Nierenzysten

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Birt-Hogg-Dube-Syndrom (BHD) ist ein autosomal dominant vererbtes Syndrom, das v. a. charakterisiert ist durch Fibrofollikulome der Haut (multiple Hamartome der Haarfollikel), renale Tumoren (Nieren-Onkozytom) und pulmonale Zysten mit der Gefahr eines spontanen Pneumothorax. Die Erkrankung ist selten. Das BHD ist auf Mutationen im FLCN-(BHD)-Gen zurückzuführen.

# Björnstad-Syndrom

→ BCS1L

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im BCS1L-Gen durch PCR und Sequenzierung

## INDIKATION

V. a. Björnstad-Syndrom bei Kindern mit sensorineuralen Hörverlust und sprödem, brüchigen Haar

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Björnstad-Syndrom ist assoziiert mit einem kongenitalen, oft schon im ersten Lebensjahr manifesten, sensorineuralen Hörverlust (Schwerhörigkeit bis hin zur Taubheit) und sprödem brüchigem Kopfhaar („pili torti“). Bei den Pili torti ist der Haarschaft abgeflacht und verdreht („Korkenzieher-Form“) und rotiert mit etwa 180 Grad um seine Achse. Das Haar wird dadurch sehr brüchig,

und in den ersten beiden Lebensjahren kommt es zum Verlust der Haare. Verursacht wird das Björnstad-Syndrom durch Mutationen im BCS1L-Gen. Im Gegensatz zum Gracile-Syndrom und dem mitochondrialen Komplex III-Mangel, die auch durch Mutationen im BCS1L-Gen verursacht werden, geht das Björnstad-Syndrom mit einer normalen Lebenserwartung einher. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

## Blutungsneigung, leichte bis moderate

→ TBXA2R, GP6, P2RY12

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im TBXA2R, GP6 und / oder P2RY12-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

Milde bis moderate Blutungsneigung mit Störung der Plättchenfunktion

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Milde bis moderate Blutungsneigungen mit Störung der Plättchenfunktion können genetisch bedingt sein. Die Patienten können ab der Kindheit symptomatisch werden mit gehäuftem Nasenbluten, kleinflächigen Hautblutungen, Menorrhagien sowie einem erhöhten Blutverlust nach Trauma oder Operation. Der Blutungsneigung können Mutationen im GP6-Gen, P2RY12-Gen oder TBXA2R-Gen zugrunde liegen. Für die beiden erstgenannten ist der Erbgang autosomal rezessiv, für das letztgenannte autosomal dominant.

## Branchio-Oto-Renales-Syndrom (BOR)

→ EYA1, SIX1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im EYA1- und ggf. SIX1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzie-

rung sowie MLPA zum Nachweis größerer Deletionen / Duplikationen des EYA1-Gens

### **INDIKATION**

V. a. Branchio-Oto-Renales-Syndrom (BOR)

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Branchio-Oto-Renale-Syndrom (BOR) ist eine autosomal dominante Erkrankung, charakterisiert durch Mißbildungen der Ohren mit Schwerhörigkeit, Branchialfisteln und Nierenfehlbildungen. Die geschätzte Prävalenz der Erkrankung liegt bei 1 : 40000. Bei ca. 40% der Patienten lassen sich Mutationen im EYA1-Gen nachweisen. Deutlich seltener (ca. 2%) finden sich Mutationen im SIX1-Gen.

## **Brugada-Syndrom (BrS)**

→ **SCN5A**

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SCN5A-Gen durch Sequenzierung

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse zur Differentialdiagnose bei symptomatischen Patienten mit charakteristischem EKG und Eltern, Verwandte und Kinder eines Patienten mit nachgewiesener Mutation

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Brugada-Syndrom zählt zu den Ionenkanalerkrankungen und wurde als eigenständige Erkrankung erstmals 1992 von den Brüdern Brugada beschrieben. Charakteristisch sind typische EKG-Veränderungen (Rechtsschenkelblock, ST-Streckenhebung in den rechtspräkordialen Ableitungen), die zu einem hohen Risiko für einen plötzlichen Herztod im meist mittleren Lebensalter führen können. In der Regel liegt bei den Patienten kein Hinweis auf eine strukturelle Herzerkrankung vor. Es sind sowohl sporadische als auch familiäre Fälle bekannt, wobei die Stammbaumanalyse auf einen autosomal dominanten Erbgang schließen läßt. Die molekulargenetische Untersuchung des SCN5A-Gens identifiziert Mutationen bei 20 - 25% der Patienten mit Brugada-Syndrom. Das SCN5A-Gen kodiert für einen kardialen Natriumkanal.

# Brust- und Eierstockkrebs, erblicher

→ BRCA1, BRCA2

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im BRCA1- und BRCA2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA.

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. erblichen Brust- und Eierstockkrebs

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die meisten Brustkrebserkrankungen treten sporadisch und oft erst nach dem 60. Lebensjahr auf. In etwa 4% der Fälle findet sich jedoch eine familiäre Häufung und der Krebserkrankung liegt eine genetische Ursache zu Grunde. Am häufigsten finden sich in diesen Familien Mutationen im BRCA1- und BRCA2-Gen. Trägerinnen einer solchen Genmutation haben ein Lebenszeitrisiko für Brustkrebs von 40 - 80% und ein Lebenszeitrisiko für Eierstockkrebs von 20 - 60%. Das Erkrankungsalter liegt oft deutlich früher als beim sporadischen Brustkrebs. Anhand der besonderen Charakteristika von Familien mit erblichem Brust- und Eierstockkrebs gibt die „Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms“ folgende Indikationen für eine genetische Untersuchung vor (gültig für eine Linie der Familie, nur ein Kriterium muss erfüllt sein):

- mindestens 3 Frauen an Brustkrebs erkrankt
- mindestens 2 Frauen an Brustkrebs erkrankt, davon 1 vor dem 51. Lebensjahr
- mindestens 1 Frau an Brustkrebs und 1 Frau an Eierstockkrebs erkrankt
- mindestens 2 Frauen an Eierstockkrebs erkrankt
- mindestens 1 Frau an Brust- und Eierstockkrebs erkrankt
- mindestens 1 Frau mit 35 Jahren oder jünger an Brustkrebs erkrankt
- mindestens 1 Frau mit 50 Jahren oder jünger an bilateralem Brustkrebs erkrankt
- mindestens 1 Mann an Brustkrebs und 1 Frau an Brust- oder Eierstockkrebs erkrankt

Grundsätzlich sollte, sofern möglich, zunächst immer ein Betroffener untersucht werden (der sog. Indexpatient). Wird bei diesem eine sicher krankheitsverursachende Mutation nachgewiesen, kann bislang noch nicht Betroffenen eine gezielte prädiktive Diagnostik angeboten werden. Der erbliche Brust- und Eierstockkrebs folgt einem autosomal dominanten Erbgang. Das Risiko für eine Mutationsträgerschaft beträgt für Kinder eines Betroffenen 50% unabhängig vom Geschlecht. Frauen mit nachgewiesener pathogener BRCA-Mutation können eine intensivierte Vorsorge und ggf. prophylaktische Operationen in Anspruch nehmen.

Bitte beachten Sie, dass für gesetzlich versicherte Patienten ab dem 01. Juli 2015 eine Neuerung der Qualitätssicherungsvereinbarung Molekulargenetik gilt. Hiernach müssen für die umfassende Untersuchung der Gene BRCA1 und BRCA2 die o. g. Indikationskriterien erfüllt sein und es soll primär, sofern möglich, immer das Familienmitglied mit der höchsten Mutationswahrscheinlichkeit untersucht werden. Die Erfüllung dieser Vorgaben muss durch das Labor vor der Untersuchung geprüft werden. Hierfür bitten wir Sie, das unten stehende Formular „Angaben bei Anforderung BRCA1/2“ auszufüllen und dem Auftrag beizulegen.

## Brustkrebs, erblicher (erweiterte Diagnostik)

→ PALB2, RAD51C, RAD51D, CHEK2

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im PALB2-, RAD51C, RAD51D und/oder CHEK2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

### INDIKATION

V.a. eine erbliche Prädisposition für Brustkrebs und ggf. weitere Krebserkrankungen aufgrund einer auffälligen Eigen- und Familienanamnese.

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Etwa jede neunte Frau erkrankt im Laufe des Lebens an Brustkrebs. Bei 5-10% der Frauen mit Brustkrebs kann eine autosomal-dominant erbliche genetische Ursache angenommen werden. In diesen Fällen lässt sich derzeit bei etwa 25% der Familien die ursächliche Mutation nachweisen. Wenn man Familien mit gesicherter erblicher Prädisposition betrachtet, entfallen etwa 60% der Mutationen auf die Gene BRCA1 und BRCA2, der Rest auf über 15 seltene Gene. Das Vorhandensein weiterer, noch unbekannter, prädisponierender Gene ist anzunehmen. Einige der selteneren Gene sind auch mit anderen Tumorerkrankungen oder weiteren Besonderheiten assoziiert, sodass die Eigen- und Familienanamnese bei unauffälligem BRCA1/2-Befund in einigen Fällen einen Hinweis auf das möglicherweise ursächliche Gen liefern kann. Mutationen im PALB2-Gen sind mit einem moderaten bis hohen Brustkrebsrisiko assoziiert (Lebenszeitrisiko ~ 35 - 65%). Gleichzeitig besteht ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinome. Mutationen im RAD51C und RAD51D-Gen können neben Brustkrebs auch Eierstockkrebs bedingen. Ihnen wird ein moderat erhöhtes Tumorrisiko zugeordnet. Trägerinnen einer CHEK2-Mutation haben ein moderat erhöhtes Brustkrebsrisiko (Lebenszeitrisiko ~ 25%). Typisch ist hier ein schlechteres Ansprechen auf Anthrazykline. Weitere Gene, für die Mutationen in Familien mit erblichem Brustkrebs gehäuft gefunden wurden - jedoch seltener als BRCA1

und BRCA2 - sind u.a. CDH1 (Hochrisikogen), TP53 (Hochrisikogen, breites Tumorspektrum), STK11 (Hochrisikogen) und PTEN (moderates bis hohes Risiko).

## B-Zellrezeptor-Rearrangement

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut, 2 ml EDTA-Knochenmark, Gewebebiopsie in Kochsalzlösung

### **INDIKATION**

Differentialdiagnose reaktiver und neoplastischer lymphoproliferativer Prozesse bei Verdacht auf B-NHL, B-Zell-Lymphom

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Molekulargenetische Untersuchung eines klonalen Rearrangements der schweren Immunglobulin-Kette (IgH) über PCR. Der Nachweis eines klonalen Rearrangements ist charakteristisch für neoplastische lymphoproliferative Prozesse.

## Cabezas-Syndrom

→ CUL4B, X-chromosomale mentale Retardierung

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CUL4B-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

V. a. Cabezas-Syndrom

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Cabezas-Syndrom ist eine X-chromosomal erbliche Form der mentalen Retardierung, betroffen sind also vorwiegend Jungen. An Zusatzsymptomen finden sich Sprachstörungen, ein Kleinwuchs, Hypogonadismus, Gangstörungen, Tremor und faziale Auffälligkeiten (prominente Unterlippe). Ursächlich sind Mutationen im CUL4B-Gen.

# CADASIL

→ NOTCH3

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im NOTCH3-Gen durch Sequenzierung und MLPA

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

CADASIL (Cerebrale Autosomal Dominante Arteriopathie mit Subkortikalen Infarkten und Leukenzephalopathie) kann zu gehäuften Schlaganfällen im mittleren Lebensalter führen. Ein wichtiges Frühsymptom von CADASIL sind migräneartige Kopfschmerzen, später können ischemische Anfälle, Schlaganfälle, Stimmungsschwankungen und auch Demenz auftreten. Die Krankheit wird autosomal dominant vererbt. Verantwortlich für die Erkrankung sind Mutationen im NOTCH3-Gen. Bei CADASIL-Patienten treten Mutationen häufig in zwei der 33 Exons auf.

# Calreticulin-Mutationen bei myeloproliferativer Erkrankung

→ CALR

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Sequenzierung von Exon 9 des CALR-Gens

## INDIKATION

Weiterführende Abklärung bei Patienten mit JAK2- und BCR-ABL1-negativer myeloproliferativer Erkrankung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Bei ca. 50 - 60% der Patienten mit essentieller Thrombozythämie (ET) oder mit primärer Myelofibrose (PMF) ist eine Mutation im JAK2-Gen nachweisbar. In weiteren 5 - 10% der ET / PMF-Patienten liegt eine Mutation im MPL-Gen vor. Beide Mutationen treten immer exklusiv auf, d. h. sie sind nicht gemeinsam nachweisbar. Es verbleiben also etwa 35 - 40% der ET / PMF-Patienten ohne Vorliegen

einer Mutation in JAK2 oder MPL. Bei etwa 88% dieser JAK2- und MPL-negativen Patienten findet sich eine Mutation in Exon 9 des Calreticulin-Gens (CALR). In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer CALR-Mutation von prognostischer Relevanz ist: Das Gesamtüberleben von ET / PMF-Patienten mit CALR-Mutationen ist signifikant besser als bei ET / PMF-Patienten mit Mutationen im JAK2-Gen. Bei allen Patienten mit JAK2- und BCR-ABL1-negativer myeloproliferativer Erkrankung sollte zur weiteren Abklärung eine molekulargenetische Untersuchung des CALR-Gens (Exon 9) und des MPL-Gens (Exon 10) erwogen werden.

## Campomele Dysplasie mit oder ohne Geschlechtsumkehr

→ SOX9

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SOX9-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

### **INDIKATION**

V.a. Campomele Dysplasie.

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Kinder mit Campomeler Dysplasie fallen in der Regel bereits im pränatalen Ultraschall oder bei Geburt aufgrund einer Skelettdysplasie mit verkürzten und verbogenen langen Röhrenknochen, facialen Auffälligkeiten, Gaumenspalte und Klumpfüßen auf. Eine Laryngotracheomalazie führt oft zu schweren respiratorischen Problemen. Ein Großteil der betroffenen Jungen weist ein unklares oder weibliches äußeres Genitale auf (Geschlechtsumkehr). Ursächlich für die Campomele Dysplasie sind Mutationen im SOX9-Gen, größere Deletionen unter Einschluss des SOX9-Gens oder seltener chromosomale Translokationen mit Bruchpunktllokalisierung im Bereich des SOX9-Gens. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Praktisch alle Fälle beruhen auf Neumutationen.

# Cantu-Syndrom

→ ABCC9

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im ABCC9-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

V. a. Cantu-Syndrom

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Patienten mit Cantu-Syndrom fallen i. d. R. ab der Geburt durch eine Hypertrichose und eine grobe Fazies auf. Das Herz ist vergrößert mit in der Regel jedoch normaler Funktion und oft unauffälliger körperlicher Belastbarkeit. Assoziierte kleine Fehlbildungen von Herz und Gefäßen können vorliegen. Skelettanomalien werden häufig gefunden. Die geistige Entwicklung ist i. d. R. unauffällig, Verhaltensauffälligkeiten können jedoch vorliegen. Die Mehrheit der Betroffenen trägt eine Mutation im ABCC9-Gen heterozygot. Oft handelt es sich hierbei um Neumutationen.

# Carney-Komplex

→ PRKAR1A, PDE11A

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im PRKAR1A-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Nachweis von Mutationen im PDE11A-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Lentiginose bzw. Hyperpigmentierung unklarer Genese, Myxomen, Schwannomen, endokrinen Tumoren unklarer Genese, Akromegalie, großzelligen Sertoli-Zelltumoren, Cushing-Syndrom unklarer Ätiologie

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der Carney-Komplex (Carney-Complex, (CNC)) ist ein seltenes Neoplasiesyndrom, mit fleckförmiger

Pigmentierung der Haut, hormoneller Überaktivität und Myxomen, das häufig mit einem Glukokortikoidexzess einhergeht. Klinisch imponieren Lentiginosen, die typischerweise während der Pubertät an Zahl zunehmen (faziale Lentiginosis, korneale, periorale und genitale Hyperpigmentierung, blaue Naevi sowie Café-au-lait-Flecken), Myxome des Herzens in jungen Jahren (bei ca. 70% der Patienten), endokrine Tumoren und Schwannome. Zusätzliche Myxome können Haut, Brust, Oropharynx, Knochen und den weiblichen Genitaltrakt betreffen. Häufig können Akromegalie (GH-produzierendes Hypophysenadenom), Schilddrüsentumoren (bei ca. 10% der Patienten), Hodentumoren (großzellige Sertoli-Zelltumoren, Large cell calcifying Sertoli cell tumours, LCCST) und ein vom Adrenokortikotropen Hormon (ACTH) unabhängiges Cushing-Syndrom, verursacht durch eine primäre Erkrankung der Nebennieren mit pigmentierten Knötchen (primär pigmentierte adenomatöse Nebennierenerkrankung, primäre pigmentierte, adrenokortikale Dysplasie, PPNAD) auftreten. Die PPNAD ist eine seltene Ursache für Hyperkortizismus und tritt zu 90% im Rahmen des Carney-Komplexes auf. Aufgrund des variablen Phänotyps gestaltet sich die Diagnosefindung häufig äußerst schwierig. In etwa zwei Drittel der Fälle lassen sich Mutationen im PRKAR1A-Gen nachweisen. Das PRKAR1A-Gen kodiert die regulatorische Untereinheit (R1A) der Proteinkinase A. Die Proteinkinase A spielt eine zentrale Rolle beim cAMP-abhängigen Signaltransduktionsweg, der für die Entstehung endokriner Tumoren verantwortlich gemacht wird. Der CNC ist ein autosomal dominant vererbtes Syndrom. Neben einem autosomal dominanten Vererbungsmuster tritt ca. ein Drittel der Fälle de novo auf. Die Penetranz liegt bei 70 - 80% bis zum 40. Lebensjahr. In einem Teil der Fälle ließen sich vor kurzem zusätzlich zu Mutationen im PRKAR1A-Gen Veränderungen im Phosphodiesterase 11a (PDE11A)-Gen nachweisen (Libe et al., J Clin Endocrinol Metab 2011, 96: E208-E214). In der o. g. Publikation wird das PDE11A-Gen als zusätzlich prädisponierender Faktor für die Entwicklung testikulärer und adrenaler Tumoren bei Patienten mit einer Keimbahnmutation im PRKAR1A-Gen eingeschätzt.

## Carnitin-Palmitoyltransferase-II-Mangel (CPT II-Mangel)

→ CPT2

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im CPT2-Gen durch Sequenzierung

### INDIKATION

CPT II-Mangel

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Carnitin-Palmitoyltransferase II-Mangel (CPT II-Mangel) zählt zu den häufigsten Lipidstoffwechselstörungen des Muskels. Der CPT II-Mangel kommt in zwei klinisch unterschiedlichen Varianten vor: eine schwere, gewöhnlich fatale kindliche und eine benigne muskuläre Form. Vor allem länger dauernde körperliche Anstrengungen oder längere Fastenperioden führen zu starken Muskelschmerzen mit Myoglobinurie. Bei schwerem Verlauf können auch Leber und Herz betroffen sein. Der CPT II-Mangel wird autosomal rezessiv vererbt.

## CDG-Syndrom (CDG-Ia)

→ PMM2

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im PMM2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit u. g. klinischer Symptomatik

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

„Congenital Disorders of Glycosylation“ (CDG) sind hereditäre Störungen der Glykoproteinbiosynthese, die zu Multiorgan-Erkrankungen mit oftmals schweren neurologischen Störungen führen. Bis heute wurden 18 verschiedene autosomal rezessiv vererbte CDG-Typen beschrieben (Körner und Figura von, Dtsch Arztebl 2006, 103: A3101–A3107, Review), die in zwei Hauptgruppen unterteilt werden (CDG-I und CDG-II). Die häufigste Form des CDG-Syndroms wird als CDG-Ia bezeichnet und betrifft etwa 80% aller bekannten CDG-Patienten. Verursacht wird CDG-Ia durch Mutationen im PMM2-Gen, welches das Enzym Phosphomannomutase 2 kodiert und auf dem kurzen Arm von Chromosom 16 liegt. Durch die genannte Untersuchung werden etwa 95% der beschriebenen Mutationen erfasst. Der Enzymdefekt führt zur verminderten Synthese von GDP-Mannose und resultiert in einem Verlust kompletter Oligosaccharidketten an Glykoproteinen. Charakteristisch ist das sehr heterogene, variable klinische Erscheinungsbild (Körner und Figura von, Dtsch Arztebl 2006, 103: A3101–3107, Review). Das CDG-Ia-Syndrom kann in 3 klinische Verlaufsformen eingeteilt werden:

1. Frühinfantil, 0 – 3 Jahre: multisystemisch (psychomotorische Retardierung, Dysmorphien, zerebelläre Hypoplasie, axiale Hypotonie)
2. Spätinfantil, 3 – 10 Jahre: mentale Retardierung, Retinitis pigmentosa, Ataxie, Anfallsleiden
3. Adult, ab 16 Jahre: nicht progrediente Ataxie und mentale Retardierung, periphere Neuropathie, skoliotische Veränderungen, hypergonadotroper Hypogonadismus bei weiblichen Patienten

Je nach Krankheitsstadium werden klinisch eine Vielzahl an unterschiedlichen Symptomen beobachtet: Entwicklungsverzögerungen kombiniert mit gestörter Nahrungsaufnahme und häufigem Erbrechen, Ataxie, Mikrozephalie, verminderter Nervenleitgeschwindigkeit, persistierende Infektionen, Hydrops fetalis, bei der Geburt invertierte Brustwarzen und Fettansammlungen im Gesäß- und Oberarmbereich, Strabismus, Retinitis pigmentosa, optische Atrophie, Kolobome der Iris und Katarakte, vermindertes Wachstum, Hypogonadismus, Hyperinsulinämie, Osteopenie, Exostosen, Gelenkkontrakturen, Koagulationsstörungen, die mit Thrombosen, Hämophilie und Phlebitis einhergehen können, Kardiomyopathie, Perikarditis, Perikardergüsse, chronische Diarrhöe, Hepatomegalie, Enteropathie mit Proteinverlust, Proteinurie, renale Mikrozysten und proximale Tubulopathien.

## CDG-Syndrom (CDG-Ib)

→ MPI

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im MPI-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit u. g. klinischer Symptomatik

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

„Congenital Disorders of Glycosylation“ (CDG) sind hereditäre Störungen der Glykoproteinbiosynthese, die zu Multiorgan-Erkrankungen mit oftmals schweren neurologischen Störungen führen. Bis heute wurden 18 verschiedene autosomal rezessiv vererbte CDG-Typen beschrieben (Körner und Figura von, Dtsch Ärztebl 2006, 103: A3101–A3107, Review), die in zwei Hauptgruppen unterteilt werden (CDG-I und CDG-II). Die häufigste Form des CDG-Syndroms wird als CDG-Ia bezeichnet und betrifft etwa 80 Prozent aller bekannten CDG-Patienten. Verantwortlich für das CDG-Ib Syndrom sind Mutationen im Phosphomannose-Isomerase (MPI)-Gen. Patienten mit einem CDG-Ib Syndrom zeigen keine neurologischen Krankheitszeichen und sind normal entwickelt. Klinisch imponieren schwere Durchfälle und eine Lebersymptomatik mit Fibrose, erhöhten Leberwerten und Gerinnungsstörungen. In vielen Fällen ist CDG-Ib durch die orale Gabe des Zuckers Mannose effektiv therapierbar.

## CDG-Syndrom (CDG-Ic)

→ ALG6

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im ALG6-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit u.g. klinischer Symptomatik

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

„Congenital Disorders of Glycosylation“ (CDG) sind hereditäre Störungen der Glykoproteinbiosynthese, die zu Multiorgan-Erkrankungen mit oftmals schweren neurologischen Störungen führen. Bis heute wurden 18 verschiedene autosomal rezessiv vererbte CDG-Typen beschrieben (Körner und Figura von, Dtsch Ärztebl 2006, 103: A3101–A3107, Review), die in zwei Hauptgruppen unterteilt werden (CDG-I und CDG-II). Die häufigste Form des CDG-Syndroms wird als CDG-Ia bezeichnet und betrifft etwa 80 Prozent aller bekannten CDG-Patienten. Die klinische Symptomatik bei CDG-Ic verläuft zumeist milder als bei CDG-Ia. Klinisch imponieren psychomotorische Retardierung, muskuläre Hypotonie, dystone Bewegung, Krampfanfälle und Gerinnungsstörungen (Antithrombin III und Faktor XI vermindert). Die für CDG-Ia charakteristischen Symptome, wie Dismorphien, verminderte Muskeleigenreflexe und reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit fehlen häufig. Verantwortlich für das CDG-Ic Syndrom sind Mutationen im Dolichol-Phosphat-Glucose:Man9GlcNAc2-PP-Dolichol Glucosyltransferase (ALG6)-Gen.

## CDG-Syndrom (CDG-IIc)

→ SLC35C1

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im SLC35C1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

Verdacht auf CDG-IIc bei Kindern mit Immundefekt, Kleinwuchs und mentaler Retardierung

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Congenital Disorders of Glycosylation“ (CDG) sind hereditäre Störungen der Glykoproteinbiosynthese, die zu Multiorgan-Erkrankungen mit oftmals schweren neurologischen Störungen führen. Bis heute wurden 18 verschiedene autosomal rezessiv vererbte CDG-Typen beschrieben (Körner und Figura von, Dtsch Ärztebl 2006, 103: A3101–A3107, Review), die in zwei Hauptgruppen unterteilt werden (CDG-I und CDG-II). Die häufigste Form des CDG-Syndroms wird als CDG-Ia bezeichnet und betrifft etwa 80 Prozent aller bekannten CDG-Patienten. CDG-IIc wird auch als Leukozyten-Adhäsionsdefekt Typ II (LAD II) bezeichnet. Klinisch imponieren psychomotorische Entwicklungsverzögerungen, Zwergwuchs, Fehlbildungen (breiter, flacher Nasenrücken, lange Augenlider und große Handteller) und rezidivierende Infekte mit hohem Fieber in Verbindung mit einer Leukozytose. Verursacht wird CDG-IIc durch Mutationen im Gen für den Golgi GDP-Fucosetransporter (SLC35C1-Gen). Das SLC35C1-Gen ist verantwortlich für den Transport von GDP-gebundener Fucose in den Golgi-Apparat. In einigen Fällen ist die therapeutische Gabe von Fucose wirksam, insbesondere in Hinblick auf die Leukozytose und die rezidivierenden Infektionen.

## CFC-Syndrom

→ BRAF, MAP2K1, MAP2K2, KRAS

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

1. Stufe: Sequenzierung des BRAF-Gens (Mutationsnachweis in ca. 75% der CFC-Syndrom-Fälle), 2. Stufe: Sequenzierung der Gene MAP2K1 und MAP2K2 (Mutationsnachweis in ca. 25% der CFC-Syndrom-Fälle), 3. Stufe auf gesonderte Anforderung: Sequenzierung KRAS-Gen (Mutationen bei CFC-Syndrom sind sehr selten)

### INDIKATION

V. a. CFC-Syndrom bei mentaler Retardierung, fazialen Auffälligkeiten, Herzfehler und Auffälligkeiten von Haut und Haaren

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das CFC-Syndrom (Cardio-Fazio-Cutanes-Syndrom) geht oft mit einer milden bis schweren mentalen Retardierung, fazialen Auffälligkeiten (hohe Stirn, Konstriktion bitemporal, nach außen abfallende Lidachsen, tief sitzende Ohren), Herzfehlern (insbesondere Pulmonalstenose), Kleinwuchs, einer trockenen, hyperkeratotischen Haut und dünnen, brüchigen Haaren einher. Einige Kinder entwickeln eine z. T. auch schwere Kardiomyopathie oder Krampfanfälle. Pränatal fällt oft ein Polyhydramnion auf. Im Kleinkindalter ist eine Abgrenzung des CFC-Syndroms zum ebenfalls zu den RASopathien

gehörenden manchmal schwierig. Ursächlich sind in etwa 75% der Fälle Mutationen im BRAF-Gen. Die übrigen 25% entfallen auf Mutationen in den Genen MAP2K1 und MAP2K2. Mutationen im KRAS-Gen werden beim CFC-Syndrom nur sehr selten gefunden. Der Erbgang ist autosomal dominant. Praktisch alle Mutationen sind de novo entstanden. Die Eltern sind also nicht betroffen.

## CHARGE-Syndrom

→ CHD7

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im CHD7-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse zur Sicherung der Diagnose und als Differentialdiagnose bei ähnlichen Krankheitsbildern

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Akronym CHARGE-Syndrom steht für die Kombination folgender Auffälligkeiten:

- C: Coloboma
- H: Heart Defect
- A: Atresia Choanae
- R: Retarded Growth
- G: Genital Hypoplasia
- E: Ear Anomalies or Deafness

Als diagnostische Kriterien für ein CHARGE-Syndrom werden meist 4 Hauptmerkmale und eine Vielzahl an Nebenkriterien angegeben. Die Hauptmerkmale (Colobome, Choanalatresie, Hypoplasie der Bogengänge, Hirnnervenanomalien) finden sich häufig bei einem CHARGE-Syndrom und eher selten bei anderen Erkrankungen. Die Nebenkriterien sind seltener vorhanden und auch weniger spezifisch für ein CHARGE-Syndrom. Als Nebenkriterien gelten u. a.: genitale Hypoplasie, Entwicklungsverzögerungen, Herzfehler, Kleinwuchs, Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte, charakteristisches CHARGE-Gesicht, Schwerhörigkeit und Anomalien im Bereich des Ohres. Das CHARGE-Syndrom tritt meist sporadisch bei 1 : 10000 – 1 : 15000 Geburten auf und ist damit eines der häufigeren Fehlbildungssyndrome. Ursache sind Mutationen im CHD7-Gen.

# Cholestase, progressive familiäre intrahepatische (PFIC)

→ ATP8B1, ABCB11, ABCB4

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen in den Genen ATP8B1, ABCB11 und ABCB4 durch PCR und anschließende Sequenzierung und MLPA für ABCB4

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. Vorliegen einer PFIC, mit V. a. Vorliegen einer intrahepatischen Cholestase in der Schwangerschaft (ICP), mit V. a. Vorliegen einer benignen rekurrenden intrahepatischen Cholestase (BRIC), mit einer Cholelithiasis unklarer Genese

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die progressive familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC-Subtypen 1 bis 3) ist eine autosomal rezessiv vererbte Lebererkrankung, die sich aufgrund einer Störung des Gallensäuren- und Gallenlipidtransports häufig schon im Säuglingsalter manifestiert und nach frühem Krankheitsbeginn mit schneller Progression zu Leberzirrhose bei fehlenden Gallengangsanomalien führt. Bei einem Teil der therapierefraktären Patienten ist eine Lebertransplantation unumgänglich. Drei Typen einer PFIC konnten bisher identifiziert und entsprechenden Genen zugeordnet werden. PFIC1 und PFIC2 manifestieren in der Regel in den ersten Lebensmonaten, während PFIC3 auch später bis hin zum jungen Erwachsenenalter auftreten kann. Neben den hohen Gallensäurenkonzentrationen ist die  $\gamma$ GT-Aktivität erniedrigt oder normal bei den Subtypen PFIC1 und PFIC2, bei der PFIC3 ist sie erhöht. Die benigne rekurrende intrahepatische Cholestase (BRIC) und die intrahepatische Cholestase in der Schwangerschaft (ICP) sind milde allelische Formen der PFIC. Für die PFIC/BRIC/ICP verantwortlich sind in der Mehrzahl der Fälle Mutationen in den Genen ATP8B1, ABCB11 und ABCB4.

# Chondrodysplasie

## Typ Jansen und Typ Blomstrand

→ PTH1R

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im PTH1R-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

V. a. Chondrodysplasie Typ Jansen, V. a. Chondrodysplasie Typ Blomstrand

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Mutationen im Gen für den Parathormonrezeptor (PTH1R) können zu zwei unterschiedlichen Skelettdysplasien führen. Die Chondrodysplasie Typ Jansen wird autosomal dominant vererbt und beruht auf aktivierenden Mutationen im PTH1R-Gen. Die Betroffenen zeigen einen ausgeprägten Kleinwuchs mit kurzen, gebogenen Extremitäten und vergrößerten Gelenken. Stirn und Augenpartie sind prominent. Es besteht eine Hypercalcämie. Die Metaphysen sind demineralisiert, radiologisch zeigt sich ein Netzmuster der Schädelkalotte. Die Chondrodysplasie Typ Blomstrand wird autosomal rezessiv vererbt. Ihr liegen inaktivierende Mutationen zu Grunde. Sie stellt eine sehr schwere Form der Skelettdysplasie dar mit extrem verkürzten Gliedmaßen und ist perinatal letal. Die Knochendichte ist erhöht.

# Chronisch-Infantiles-Neuro-Cutaneo-Artikuläres-Syndrom (CINCA)

→ NLRP3

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im NLRP3-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei periodischen Fieberschüben, Exanthemen, chronischer Meningitis, Entzündungen der Gelenke, sensorisch-neuraler Schwerhörigkeit, Entzündungen der Augen

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Chronisch-Infantile-Neuro-Cutaneo-Artikuläres-Syndrom (CINCA) ist eine Multisystemerkrankung, die auch NOMID-Syndrom (Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) genannt wird und zur Gruppe der hereditären periodischen Fiebersyndrome gehört. Klinisch imponieren im Neugeborenenalter rezidivierende makulo-urtikarielle Exantheme (ähnlich einer juckenden Nesselsucht), chronische Meningitis, rezidivierende Fieberschübe, sensorisch-neurale Schwerhörigkeit, Arthralgien und Arthropathien (destruktive Arthropathie der grossen Gelenke). Charakteristisch sind erhöhte Entzündungsparameter, variable neurologische Erscheinungen (z. B. Hirnhautentzündung, Kopfschmerzen, Optikusatrophie). Es kann auch zur Entstehung einer Amyloidose kommen. Die Fieberschübe haben meist einen leichten Verlauf. Die Exantheme können schon bei der Geburt vorhanden sein. Der Schweregrad der Gelenkentzündungen variiert von leichten vorübergehenden Schwellungen bis zu Anomalien im Wachstumsknorpel und den Epiphysen der langen Knochen. Uveitis, Papillenveränderungen und Opticus-Neuritis können ebenso auftreten. Bei ca. 60% der Fälle der an CINCA erkrankten Patienten werden Mutationen im NLRP3-Gen (CIAS1-Gen) diagnostiziert. Dabei kann es sich um vererbte oder sporadisch auftretende Mutationen handeln. Wird die Krankheit vererbt, so handelt es sich um einen autosomal dominanten Erbgang. NLRP3-Gen kodiert das Protein Cryopyrin, welches eines der zentralen Proteine in der Regulation des angeborenen Immunsystems darstellt. Phänotypisch sind die familiäre Kälteurtikaria und das Muckle-Wells-Syndrom dem CINCA-Syndrom ähnlich. Die drei Krankheiten lassen sich zusammenfassen als ähnliche Krankheiten mit zunehmendem Schweregrad, wobei die familiäre Kälteurtikaria den mildesten Verlauf hat, dann folgt das Muckle-Wells-Syndrom bis hin zur schwersten Form, dem CINCA-Syndrom. Sie gehören jedoch alle zur Gruppe der phänotypisch ähnlichen familiären-autoinflammatorischen Syndrome (FACS). Die familiäre Kälte-Urtikaria (FCU), auch familiäres kälteinduziertes autoinflammatorisches Syndrom (FCAS) genannt, ist ebenfalls in einem Teil der Fälle auf eine Mutation im CIAS1-Gen zurückzuführen. Hierbei kommt es 1 - 2 Stunden nach einer Kälteexposition zu rezidivierenden Fieberschüben häufig mit Urtikaria, Arthralgien (Gelenkschmerzen), Myalgien, Schüttelfrost, Konjunktivitis, dem Anschwellen der Extremitäten und Exanthemen. Selten kommt es zu einer Amyloidose. Nach ca. 24 Stunden klingen die Symptome wieder ab. Werden diese Symptome beobachtet, kann durch eine molekulargenetische Analyse der V. a. FCU geprüft werden. Verantwortlich für dieses Krankheitsbild ist meist eine Mutation im NLRP3-Gen. Zu den Symptomen des Muckle-Wells-Syndrom (MWS) gehören v. a. chronisch-rezidivierende Urtikaria, (Schallempfindungs-) Schwerhörigkeit und periodische Arthritis. Weiterhin sind allgemeine Endzündungszeichen zu beobachten. Es kann zu einer sekundären Amyloidose kommen. Die Krankheit manifestiert sich meist schon im Kindesalter mit Fieber und nicht-juckender Urtikaria. Weitere Entzündungen sind an den Gelenken und in den Augen zu beobachten. Das MWS wird autosomal dominant vererbt. Der Schweregrad der Krankheit kann innerhalb einer Familie variieren. Ebenso wie der familiären Kälteurtikaria und dem CINCA-Syndrom liegt dem Muckle-Wells-Syndrom eine Mutation in NLRP3-Gen zugrunde.

# Chylomikronen-Retentions-Krankheit

→ SAR1B

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im SAR1B-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

V. a. Chylomikronen-Retentions-Krankheit

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Chylomikronen-Retentions-Krankheit manifestiert sich oft schon in den ersten Lebensmonaten. Die Betroffenen zeigen eine Gedeihstörung mit Diarrhoe, Erbrechen, aufgetriebenem Abdomen und Vitamin E-Mangel. Neurologische und ophthalmologische Störungen können die Folge sein. Es liegt eine Malabsorption von Fetten mit auffälligem Lipidprofil im Serum vor: das Gesamtcholesterin ist deutlich reduziert bei normalen Triglyceriden. Ursächlich sind Mutationen im SAR1B-Gen. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

# Congenitale Bilaterale Aplasie des Vas Deferens (CBAVD)

→ CFTR

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

1. Stufe: Untersuchung auf 33 häufige CFTR-Mutationen inklusive F508del und c.1210-12T[5] durch PCR und Hybridisierung mittels OLA-Technik, 2. Stufe: Sequenzierung des CFTR-Gens und MLPA

## INDIKATION

V. a. CBAVD bei Infertilität mit Azoospermie oder hochgradiger Oligozoospermie

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Etwa 10% der infertilen Männern weisen eine Azoospermie oder eine hochgradige Oligozoospermie

auf. Eine Azoospermie kann durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden. Neben einem gestörten Verlauf der Spermatogenese kann auch die mit Cystischer Fibrose assoziierte Congenitale Bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD) zum völligen Fehlen von Spermien im Ejakulat führen (Obstruktion). Die CBAVD kommt mit einer Häufigkeit von 1 - 2% in der infertilen männlichen Bevölkerung vor, sie ist damit eine der häufigsten genetisch bedingten Ursachen für Infertilität bei Männern. Zum Teil kann die Dysplasie der Samenleiter (evtl. auch unilateral) anhand von Ultraschalluntersuchungen bestätigt werden. Die genetische Ursache sind Mutationen im CFTR-Gen.

## Cowden-Syndrom

→ PTEN, SDHB, SDHD

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im PTEN-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung und MLPA, Nachweis von Mutationen im SDHB- und im SDHD-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA

### INDIKATION

PTEN-Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. Cowden-Syndrom, mit V. a. Bannayan–Riley–Ruvalcaba-Syndrom, mit V. a. Proteus-Syndrom oder Proteus-like-Syndrom

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Cowden-Syndrom ist durch die Entwicklung multipler Hamartome in verschiedenen Organen charakterisiert. Patienten mit einem Cowden-Syndrom entwickeln im jungen Erwachsenenalter (2. bis 3. Lebensdekade) verschiedene hamartomatöse Läsionen wie z. B. verruköse Papeln im Gesicht (Tricholemmome), Papillome an Lippenrot, Zahnfleisch und Mundschleimhaut oder keratotische Papeln an Händen und Füßen. Häufig kommt es zur Bildung gastrointestinaler Polypen, die histomorphologisch juvenilen Polypen ähneln sowie zu einem erhöhten Risiko für hamartomatöse Tumoren in der Schilddrüse und im Mammagewebe. In der Mehrzahl der Fälle wird das Cowden-Syndrom verursacht durch Mutationen im PTEN-Gen (Synonym: MMAC1-Gen), einem Tumorsuppressor-Gen, das für eine Protein-Tyrosinphosphatase codiert. Das PTEN-Gen liegt auf dem langen Arm von Chromosom 10. Der Erbgang ist autosomal dominant. Bei einem Teil der Patienten können Mutationen in den Genen SDHB und SDHD (Untereinheiten der Succinatdehydrogenase) nachgewiesen werden. Eine Mutationanalyse in den Genen für SDHB und SDHD sollte v. a. bei PTEN-negativen Patienten durchgeführt werden mit einem klinischen Setting von Brust-, Schilddrüsen- und / oder Nierentumoren. Klinisch definierte Syndrome, wie das Bannayan-Zonana-Syndrom (intestinale Polyposis vom

hamartomatösen Typ in Verbindung mit weiteren Symptomen wie z. B. Makrozephalie und mentaler Retardierung), das Ruvalcaba-Riley-Smith-Syndrom und das Lhermitte-Duclos-Syndrom sind zumindest teilweise Varianten des Cowden-Syndroms. Ein Teil der familiären Fälle der o. g. Syndrome kann durch Mutationen im PTEN-Gen erklärt werden.

## Crigler-Najjar-Syndrom

→ UGT1A1

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Sequenzierung des UGT1A1-Gens (Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase 1A1)

### INDIKATION

Unkonjugierte Hyperbilirubinämie

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Völliges Fehlen oder deutliche Verminderung der Bilirubin-UDP-Glucuronyltransferase Aktivität durch Mutationen im UGT1A1 Gen.

## CVID

### (Variables Immundefektsyndrom, CVID 2)

→ TNFRSF13B (TACI-Mangel)

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im TNFRSF13B-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

V. a. CVID bei Patienten mit erhöhter Infektanfälligkeit, erniedrigtem Serum IgG und ggf. Autoimmunerkrankungen

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das variable Immundefektsyndrom (CVID) geht mit einer vermehrten Anfälligkeit für bakterielle sinupulonale Infekte einher. Daneben können sich Autoimmunerkrankungen, gastrointestinale Symptome und rezidivierende Augen- und Hautinfektionen finden. Das Serum IgG ist erniedrigt. Der Erkrankungsbeginn liegt oft zwischen dem zweiten Lebensjahr und dem jungen Erwachsenenalter. Bei einem Teil der Fälle, insbesondere wenn die Familienanamnese für einen autosomal dominanten Erbgang spricht, liegt eine Mutation im TNFRSF13B-Gen vor (TACI-Mangel).

# CYP2C19 Pharmakogenetik

→ Antidepressiva, Protonenpumpenhemmer

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Genotypisierung des CYP2C19-Gens mittels Sequenzierung hinsichtlich der Allele \*2, \*3 und \*17.

**INDIKATION**

Genotypisierung CYP2C19 bei starken Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit von hauptsächlich über CYP2C19 metabolisierte Pharmaka (s.unten).

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

In der Arzneimitteltherapie fallen immer wieder Patienten auf, bei denen es unter Standarddosierung zu ungewöhnlich schweren Nebenwirkungen kommt oder bei denen ein in der Regel potentes Medikament nicht ausreichend wirkt. Der Menschen verfügt über zahlreiche Enzyme, die beim Metabolismus von Medikamenten eine Rolle spielen. Eine mögliche Ursache toxischer Arzneimittelnebenwirkungen oder einer mangelnden Wirksamkeit kann ein genetisch bedingter Defekt eines Enzyms im Abbau- oder Aktivierungsweg des verabreichten Medikaments sein. Eine wichtige Rolle bei der Metabolisierung von Medikamenten spielen die Enzyme des Cytochrom P450-Systems (Phase I Reaktionen). Das Enzym CYP2C19 ist insbesondere an der Verstoffwechslung von Antidepressiva und Protonenpumpenhemmern zentral beteiligt. Für das CYP2C19-Gen sind zwei vergleichsweise häufige Defektallele bekannt (CYP2C9\*2 und \*3) sowie das \*17-Allel mit gesteigerter Enzymaktivität, aus denen sich 3 prädiktive Phänotypen ergeben:

- langsame Metabolisierer mit zwei Defektallelen (ca. 2-15% der Bevölkerung)
- intermediäre Metabolisierer mit einem Defektallel und einem Normalallel (ca. 18-45% der Bevölkerung)
- extensive Metabolisierer mit zwei Normalallelen (ca. 35-50% der Bevölkerung)

- ultraschnelle Metabolisierer mit zwei Allelen mit erhöhter Aktivität oder einem Allel mit erhöhter Aktivität und einem Normalallel (5-30% der Bevölkerung).

Genotyp-bezogene Dosierempfehlungen liegen derzeit entsprechend der PharmGKB-Datenbank ([www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)) für folgende CYP2C19-relevante Wirkstoffe vor: Amitriptylin, Clomipramin, Citalopram, Clopidogrel, Doxepin, Escitalopram, Esomeprazol, Imipramin, Lansoprazol, Moclobemid, Omeprazol, Pantoprazol, SSRI, Rabeprazol, Sertralin, Trimipramin, Voriconazol  
Information zur Abrechnung: Bitte beachten Sie, dass entsprechend des ab dem 01.07.2016 gültigen EBM Untersuchungen zur Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen, nicht als Kassenleistung abgerechnet werden können. Dies gilt nicht, wenn es sich um eine seltene genetische Erkrankung handelt (Häufigkeit < 1/2.000). Für Fragen zur Abrechnung pharmakogenetischer Leistungen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung (040-53805-853).

## CYP2C9 / VKORC1

→ Phenprocoumon (Marcumar)

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Genotypisierung des VKORC1-Gens hinsichtlich des Polymorphismus c.-1639G>A und des CYP2C9-Gens hinsichtlich der Defektallele CYP2C9\*2 und CYP2C9\*3 mittels Sequenzierung.

### INDIKATION

Genotypisierung VKORC1 und CYP2C9 bei Schwierigkeiten mit der Einstellung von Patienten auf Marcumar.

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Marcumar (Handelsname Phenprocoumon) zeichnet sich durch eine geringe therapeutische Breite aus. Gleichzeitig ist die individuell benötigte Dosierung von Patient zu Patient sehr variabel. Es wird angenommen, dass etwa 40% dieser Variabilität auf genetischen Eigenschaften beruhen. Von Bedeutung sind hier insbesondere Varianten der Gene VKORC1 und CYP2C9. Das Genprodukt des VKORC1-Gens ist ein wichtiger Angriffspunkt des Gerinnungshemmers Marcumar. Der Polymorphismus c.-1639G>A des VKORC1-Gens tritt in der Bevölkerung mit einer Häufigkeit von etwa 39% auf. Patienten mit dem Genotyp A/A sind sensitiver gegenüber Marcumar, benötigen also eine eher geringe Dosis. Patienten mit dem Genotyp G/G sind weniger sensitiv und benötigen entsprechend eine eher hohe Dosis. Der heterozygote Genotyp G/A liegt intermediär

dazwischen. Das Enzym CYP2C9 ist an dem Abbau aktiver Metabolite des Marcumars zentral beteiligt. Patienten mit defizientem CYP2C9 können die aktiven Metabolite nur langsam abbauen und benötigen entsprechend eine geringere Dosis. Für das CYP2C9-Gen sind insbesondere zwei Defektallele bedeutend (CYP2C9\*2 und CYP2C9\*3), aus denen sich 3 prädiktive Phänotypen ergeben:

- langsame Metabolisierer mit zwei Defektallelen (ca. 1% der europäischen Bevölkerung)
- intermediäre Metabolisierer mit einem Defektallel und einem Normalallel (ca. 8% der europäischen Bevölkerung)
- extensive Metabolisierer mit 2 Normalallelen (ca. 90% der europäischen Bevölkerung)

Aus der Kombination des Genotyps von VKORC1 und CYP2C9 lässt sich die zu erwartende notwendige Marcumar-Dosierung abschätzen. Hierfür stehen entsprechende Tabellen zur Verfügung (siehe z. B. Stehle et al. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization. Clin Pharmacokinet. 2008;47(9):565-94.). Die Genotypisierung kann insbesondere bei Schwierigkeiten bei der Einstellung auf eine optimale Dosierung hilfreich sein. Sie ersetzt keinesfalls die Kontrollen mittels Quick bzw. INR. Information zur Abrechnung: Bitte beachten Sie, dass entsprechend des ab dem 01.07.2016 gültigen EBM Untersuchungen zur Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen, nicht als Kassenleistung abgerechnet werden können. Dies gilt nicht, wenn es sich um eine seltene genetische Erkrankung handelt (Häufigkeit < 1/2.000). Für Fragen zur Abrechnung pharmakogenetischer Leistungen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung (040 / 53805-853).

## CYP2C9 Pharmakogenetik

→ Phenprocoumon, Phenytoin, Antidiabetika

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Genotypisierung des CYP2C9-Gens mittels Sequenzierung hinsichtlich der Defektallele CYP2C9\*2 und CYP2C9\*3.

### INDIKATION

Genotypisierung CYP2C9 bei Schwierigkeiten mit der Einstellung von Patienten auf Marcumar (Untersuchung in Kombination mit VKORC1-Genotypisierung für möglichst hilfreiche Dosierungsempfehlungen). Genotypisierung CYP2C9 bei starken Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit von hauptsächlich über CYP2C9 metabolisierten Pharmaka (s.unten).

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

In der Arzneimitteltherapie fallen immer wieder Patienten auf, bei denen es unter Standard-

dosierung zu ungewöhnlich schweren Nebenwirkungen kommt oder bei denen ein in der Regel potentes Medikament nicht ausreichend wirkt. Der Mensch verfügt über zahlreiche Enzyme, die beim Metabolismus von Medikamenten eine Rolle spielen. Eine mögliche Ursache toxischer Arzneimittelnebenwirkungen oder einer mangelnden Wirksamkeit kann ein genetisch bedingter Defekt eines Enzyms im Abbau- oder Aktivierungsweg des verabreichten Medikaments sein. Eine wichtige Rolle bei der Metabolisierung von Medikamenten spielen die Enzyme des Cytochrom P450-Systems (Phase I Reaktionen). Das Enzym CYP2C9 ist insbesondere an der Verstoffwechslung von Phenprocoumon (Handelsname Marcumar), Phenytoin sowie einigen oralen Antidiabetika zentral beteiligt. Für das CYP2C9-Gen sind insbesondere zwei Defektallele bedeutend (CYP2C9\*2 und CYP2C9\*3), aus denen sich 3 prädiktive Phänotypen ergeben:

- langsame Metabolisierer mit zwei Defektallelen (ca. 1% der europäischen Bevölkerung)
- intermediäre Metabolisierer mit einem Defektallel und einem Normalallel (ca. 8% der europäischen Bevölkerung)
- extensive Metabolisierer mit 2 Normalallelen (ca. 90% der europäischen Bevölkerung).

Genotyp-bezogene Dosierempfehlungen liegen derzeit entsprechend der PharmGKB-Datenbank ([www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)) für folgende CYP2C9-relevante Wirkstoffe vor: Acenocoumarol, Glibenclamid, Gliclazid, Glimepirid, Phenprocoumon (Handelsname Marcumar), Phenytoin, Tolbutamid, Warfarin. Information zur Abrechnung: Bitte beachten Sie, dass entsprechend des ab dem 01.07.2016 gültigen EBM Untersuchungen zur Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen, nicht als Kassenleistung abgerechnet werden können. Dies gilt nicht, wenn es sich um eine seltene genetische Erkrankung handelt (Häufigkeit < 1/2.000). Für Fragen zur Abrechnung pharmakogenetischer Leistungen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung (040-53805-853).

## CYP2D6 Pharmakogenetik

→ Antidepressiva, Antipsychotika, Beta-Blocker, Antiarrhythmika

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Genotypisierung des CYP2D6-Gens mittels Sequenzierung und MLPA hinsichtlich der Defektallele CYP2D6\*3 bis \*10, \*14, \*17 und \*41 sowie einer CYP2D6-Duplikation.

### INDIKATION

Genotypisierung CYP2D6 bei starken Nebenwirkungen oder mangelnder Wirksamkeit von hauptsächlich über CYP2D6 metabolisierte Pharmaka (s.unten).

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

In der Arzneimitteltherapie fallen immer wieder Patienten auf, bei denen es unter Standarddosierung zu ungewöhnlich schweren Nebenwirkungen kommt oder bei denen ein in der Regel potentes Medikament nicht ausreichend wirkt. Der Mensch verfügt über zahlreiche Enzyme, die beim Metabolismus von Medikamenten eine Rolle spielen. Eine mögliche Ursache toxischer Arzneimittelnebenwirkungen oder einer mangelnden Wirksamkeit kann ein genetisch bedingter Defekt eines Enzyms im Abbau- oder Aktivierungsweg des verabreichten Medikaments sein. Eine wichtige Rolle bei der Metabolisierung von Medikamenten spielen die Enzyme des Cytochrom P450-Systems (Phase I Reaktionen). Das Enzym CYP2D6 ist insbesondere an der Verstoffwechslung von Antidepressiva, Antipsychotika,  $\beta$ -Blocker und Antiarrhythmika zentral beteiligt. Für das CYP2D6-Gen sind über 10 vergleichsweise häufige Allelvarianten bekannt, aus denen sich 4 prädiktive Phänotypen ergeben:

- langsame Metabolisierer mit zwei Defektallelen (5-10% der europäischen Bevölkerung)
- intermediäre Metabolisierer mit einem Allel reduzierter Aktivität und einem Nullallel (2-10% der europäischen Bevölkerung)
- extensive Metabolisierer mit mindestens einem normalen Allel (75-90% der europäischen Bevölkerung)
- ultraschnelle Metabolisierer mit mehrfachen Kopien funktionsfähiger Allele (ca. 5% der europäischen Bevölkerung).

Genotyp-bezogene Dosierrichtlinien liegen derzeit entsprechend der PharmGKB-Datenbank ([www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)) für folgende CYP2D6-relevante Wirkstoffe vor: Amitriptylin, Aripiprazol, Atomoxetin, Carvedilol, Clomipramin, Clozapin, Codein, Desipramin, Doxepin, Duloxetin, Flecainid, Flupentixol, Fluvoxamin, Haloperidol, Imipramin, Metoprolol, Mirtazapin, Nortriptylin, Olanzapin, Oxycodon, Paroxetin, Propafenon, Risperidon, SSRI, Tamoxifen, Tramadol, Trimipramin, Venlafaxin, Zuclopenthixol. Information zur Abrechnung: Bitte beachten Sie, dass entsprechend des ab dem 01.07.2016 gültigen EBM Untersuchungen zur Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen, nicht als Kassenleistung abgerechnet werden können. Dies gilt nicht, wenn es sich um eine seltene genetische Erkrankung handelt (Häufigkeit < 1/2.000). Für Fragen zur Abrechnung pharmakogenetischer Leistungen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung (040-53805-853).

## CYP3A5 Pharmakogenetik

→ Tacrolimus

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut oder Wangenschleimhautabstrich

### VERFAHREN

Genotypisierung des CYP3A5-Gens mittels Sequenzierung hinsichtlich des Defektallels CYP3A5\*3.

**INDIKATION**

Genotypisierung CYP3A5 zur Abschätzung der benötigten Dosis vor Tacrolimus-Therapie.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

In der Arzneimitteltherapie fallen immer wieder Patienten auf, bei denen es unter Standarddosierung zu ungewöhnlich schweren Nebenwirkungen kommt oder bei denen ein in der Regel potentes Medikament nicht ausreichend wirkt. Der Menschen verfügt über zahlreiche Enzyme, die beim Metabolismus von Medikamenten eine Rolle spielen. Eine mögliche Ursache toxischer Arzneimittelnebenwirkungen oder einer mangelnden Wirksamkeit kann ein genetisch bedingter Defekt eines Enzyms im Abbau- oder Aktivierungsweg des verabreichten Medikaments sein. Eine wichtige Rolle bei der Metabolisierung von Medikamenten spielen die Enzyme des Cytochrom P450-Systems (Phase I Reaktionen). Die Enzyme CYP3A4 und CYP3A5 sind an der Metabolisierung sehr vieler Medikamente beteiligt und können oft denselben Stoffwechselschritt bewerkstelligen, sodass bei Ausfall des einen Enzyms das andere in der Regel die Funktion mit übernehmen kann. In der europäischen Bevölkerung tritt das CYP3A5-Allel \*3, das keine Enzymaktivität besitzt, mit einer Allelfrequenz von etwa 90% sehr häufig auf. Nur etwa 5% der Allele entfallen auf das funktionale Allel \*1. Von Bedeutung kann der CYP3A5-Genotyp im Rahmen einer Tacrolimus-Therapie sein. Die Standarddosierung ist hier entsprechend Studien in der Regel an dem häufigen poor-Metabolizer Genotyp \*3/\*3 orientiert. Für Patienten mit funktionalem Allel (Genotyp \*1/\*1 oder \*1/\*3) ist gegebenenfalls eine höhere Tacrolimus-Dosis notwendig, um einen ausreichenden Wirkspiegel zu erzielen. Die Genotypisierung ersetzt nicht das therapeutische Drugmonitoring. Information zur Abrechnung: Bitte beachten Sie, dass entsprechend des ab dem 01.07.2016 gültigen EBM Untersuchungen zur Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen, nicht als Kassenleistung abgerechnet werden können. Dies gilt nicht, wenn es sich um eine seltene genetische Erkrankung handelt (Häufigkeit < 1/2.000). Für Fragen zur Abrechnung pharmakogenetischer Leistungen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung (040/53805 853).

## Cystinurie

→ SLC3A1, SLC7A9

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SLC3A1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung  
Nachweis von Mutationen im SLC7A9-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit erhöhter Konzentration von Cystin im Urin sowie Nierensteinen und gehäuften Harnwegsinfekten

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Cystinurie ist eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, bei der es zu einer erhöhten Ausscheidung v. a. der Aminosäure Cystin über den Urin kommt. Die Cystinurie ist mit einer Prävalenz von ca. 1 : 20000 eine relativ seltene Erkrankung. Etwa 50% aller Patienten mit Cystinurie entwickeln Harnsteine. Klinisch imponieren eine Nephrolithiasis (Urolithiasis) mit kolikartigen Schmerzen (bei Steinabgang) im Bereich des Nierenlagers und der Leistengegend, eine Hämaturie und Harnwegsinfekte. Für die Cystinurie verantwortlich sind das auf dem kurzen Arm von Chromosom 2 lokalisierte SLC3A1-Gen und das auf dem langen Arm von Chromosom 19 lokalisierte SLC7A9-Gen. Durch die molekulargenetische Untersuchung werden etwa 80 - 90% der Mutationen im SLC3A1-Gen und etwa 95% der Mutationen im SLC7A9-Gen sicher erkannt. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

## Cystische Fibrose (CF), Mukoviszidose

→ CFTR

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

1. Stufe: Untersuchung auf 33 häufige CFTR-Mutationen inklusive F508del und c.1210-12T[5] durch PCR und Hybridisierung mittels OLA-Technik, 2. Stufe (in Abhängigkeit von der Fragestellung): Sequenzierung des CFTR-Gens und MLPA.

**INDIKATION**

V. a. Cystische Fibrose bei grenzwertigem oder positivem Schweißtest und / oder CF-Symptomatik.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Cystische Fibrose (CF) ist eine der häufigsten autosomal rezessiv vererbten Erkrankungen in Bevölkerungen europäischer Herkunft (1 : 2000). Die Erkrankung betrifft vor allem das Bronchialsystem mit zäher Schleimbildung und dadurch bedingten häufigen Infektionen. Auch der Magen-Darm-Kanal kann durch Störungen des Pankreas betroffen sein. Pankreas-Insuffizienz tritt bei etwa 85% der Patienten auf. Etwa 5 - 10% der Neugeborenen mit Cystischer Fibrose entwickeln eine schwere intestinale Obstruktion (Mekoniumileus). Bei etwa 2 - 5% ist die Leber beteiligt. Daneben gibt es relativ leichte Verlaufsformen infolge vieler verschiedener Mutationen, von denen bis jetzt über 1500 beschrieben sind. So weist z. B. ein hoher Anteil infertiler Männer mit Fehlen der Samenleiter Mutationen im CF-

TR-Gen auf. Die Mutationsdetektionsrate des Tests hängt u. a. von der klinischen Verdachtsdiagnose und der ethnischen Herkunft des Patienten ab. Bei V. a. CF und kaukasischer Herkunft beträgt die Mutationsdetektionsrate ca. 85% (siehe Verfahren 1. Stufe) bzw. ca. 98% (siehe Verfahren 2. Stufe).  
Pharmakogenetische Anmerkung Die Bestimmung der ursächlichen Mutationen bei Patienten mit Cystischer Fibrose kann auch sinnvoll, da für einzelne Mutationen / Genotypen spezifische Therapien zur Verfügung stehen.

## Danon-Krankheit

→ LAMP2

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im LAMP2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

V. a. Danon-Krankheit bei schwerer schnell progressiver Kardiomyopathie

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Danon-Krankheit gehört zu den lysosomalen Speichererkrankungen. Betroffene Jungen entwickeln oft ab dem 10. Lebensjahr eine schwere linksventrikuläre Hypertrophie mit schneller Progression. Es besteht ein hohes Risiko für ventrikuläre Tachykardien, Herzinsuffizienz und plötzlichen Herztod. Neben der kardialen Symptomatik können eine mentale Retardierung, eine Myopathie der Skelettmuskulatur und ophthalmologische Manifestationen bestehen. Ursächlich sind Mutationen im LAMP2-Gen. Der Erbgang ist X-gebunden. Frauen können ebenfalls eine Herzerkrankung entwickeln, erkranken jedoch in der Regel später als Männer. Die klinische Variabilität kann auch innerhalb einer Familie hoch sein.

# Dentatorubrale-pallidolysiale Atrophie (DRPLA)

→ ATN1

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis einer CAG-Repeatexpansion im ATN1-Gen mittels fluoreszenzmarkierter PCR.

## **KLINISCHE RELEVANZ**

Verdacht auf Dentatorubrale-pallidolysiale Atrophie (DRPLA).

## **ANMERKUNGEN**

Die Dentatorubrale-pallidolysiale Atrophie (DRPLA) ist eine progressive neurogenetische Erkrankung, die neben der Ataxie auch mit einer Epilepsie, Myokloni, geistigem Abbau, Demenz und Wesensveränderungen einher gehen kann. Der Erkrankungsbeginn kann zwischen dem frühen Kindesalter und dem späten Erwachsenenalter variieren. Ursächlich ist eine CAG-Repeatexpansion im ATN1-Gen. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Der Erkrankungsbeginn ist bei betroffenen Nachkommen meist deutlich früher als bei dem betroffenen Elternteil (Antizipation). Die Erkrankung tritt weltweit auf, zeigt aber eine Häufung in der japanischen Bevölkerung. Die Dentatorubrale-pallidolysiale Atrophie gilt als eine Differentialdiagnose zur deutlich häufigeren Huntington-Erkrankung.

# Denys-Drash-Syndrom

→ WT1

---

## **MATERIAL**

2ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im WT1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA.

## **INDIKATION**

Verdacht auf Denys-Drash-Syndrom.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Beim Denys-Drash-Syndrom können die Nieren und die Genitalien betroffen sein. In den ersten Lebensmonaten entwickeln die betroffenen Kinder eine diffuse mesangiale Glomerulosklerose und in der Folge im Verlauf ein Nierenversagen. Das Risiko für die Entwicklung eines Wilms-Tumors ist stark erhöht. Während Mädchen mit unauffälligem XX-Karyotyp isoliert die Nierenerkrankung entwickeln, kommt bei Kindern mit XY-Karyotyp eine Gonadendysgenese hinzu. Das äußere Genitale ist entweder unklar (weder eindeutig männlich noch eindeutig weiblich entwickelt) oder erscheint weiblich. Ursächlich für das Denys-Drash-Syndrom sind Mutationen im WT1-Gen. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Mehrheitlich liegen Neumutationen vor.

**Depletionssyndrom, mitochondriales (MDS)**

→ POLG1, DGUOK, TK2, TYMP, MPV17, SUCLA2, SUCLG1, RRM2B,

C10orf2

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im POLG1-, DGUOK-, TK2-, TYMP-, MPV17-, SUCLA2-, SUCLG1-, RRM2B- und C10orf2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Kindern mit Schwäche, Muskelhypotonie und Entwicklungsverzögerung sowie erhöhtem Laktatspiegel und ggf. erhöhter Kreatinkinase im Serum

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das mitochondriale DNA (mtDNA) Depletionssyndrom (MDS) ist eine autosomal rezessive Erkrankung, die charakterisiert ist durch eine Reduktion des Gehalts an mtDNA in den Zellen. Das MDS ist eine klinisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die verursacht werden durch molekulare Defekte in kernkodierten Genen, die an der Biosynthese der mtDNA und der Aufrechterhaltung des Deoxyribonukleotid-Pools beteiligt sind. Das MDS ist möglicherweise eine relativ häufige neuropädiatrische Krankheit, denn in einer Mitteilung hatten 11% der Kinder unter 2 Jahren, die wegen Schwäche, Muskelhypotonie und Entwicklungsverzögerung überwiesen wurden, einen Verlust von mtDNA. Das MDS ist phänotypisch heterogen und tritt als hepato-zerebrale Form, als myopathische Form, als benigne myopathische Form ‚mit späterem Beginn‘ oder als kardiomyopathische Form auf. Die Patienten fallen in der frühen Kindheit mit Muskelhypotonie, Laktatazidose und erhöhter

Serum-Kreatinkinase (CK) auf. Einige haben auch eine schwere, oft letale Hepatopathie oder eine renale Störung ähnlich dem deToni-Debré-Fanconi-Syndrom (siehe: [www.Orphanet.de](http://www.Orphanet.de)). In der Literatur sind Mutationen in mindestens 9 Genen beschrieben, die ein MDS verursachen können: POLG, polymerase gamma1; DGUOK, deoxyguanosine kinase; TK2, thymidine kinase, mitochondrial; TYMP, thymidine phosphorylase; MPV17, MpV17 mitochondrial inner membrane protein; SUCLA2, succinate-CoA ligase, ADP-forming, betasubunit; SUCLG1, succinate-CoA ligase, alpha sub unit; RRM2B, ribonucleotide reductase M2 B (TP53 inducible); C10orf2, chromosome 10 open reading frame 2 (TWINKLE)). Die klinische Präsentation ist abhängig vom involvierten Gen und kann gewebespezifisch oder multisystemisch sein.

## Diabetes insipidus renalis

→ AVPR2, AQP2

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im AQP2-Gen oder im AVPR2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Säuglingen mit wiederkehrendem Fieber unbekannter Ursache, bei Erbrechen, bei Trinkschwäche, bei Störung der körperlichen und geistigen Entwicklung; bei Erwachsenen mit Polyurie (3-25 Ltr. Urin pro Tag), Polydipsie (gesteigerter Durst), Asthenurie (Unvermögen zur Harnkonzentrierung), Hyponatriämie im Serum ( $\text{Na} < 150 \text{ mmol/l}$ ), erhöhter Plasmaosmolalität ( $> 300 \text{ mOsm/kg}$ )

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der Diabetes insipidus renalis (Wasserharnruhr) ist eine seltene Hormonmangelerkrankung. Die Krankheit manifestiert sich bereits kurz nach der Geburt durch das Unvermögen zur Harnkonzentrierung. Klinisch imponieren bei Säuglingen wiederkehrendes Fieber, Erbrechen, Trinkschwäche und Störung der körperlichen und geistigen Entwicklung. Der Wasserhaushalt des Körpers ist gestört, da die Nieren nicht in der Lage sind, die Flüssigkeiten zu resorbieren. Die typische klinische Trias von Erwachsenen besteht daher aus Polyurie, die Urinmenge kann pro Tag 50 ml/kg übersteigen, Polydipsie und Asthenurie. Das Durstgefühl ist sowohl tagsüber als auch nachts gesteigert vorhanden. Durch die großen Urinausscheidungen und das dadurch bedingte Austrocknen des Organismus kommt es zu niedrigem Blutdruck, einem Austrocknen der Schleimhäute, einer so genannten Balkenblase und kann bis zu einer Schockreaktion führen. Unbehandelt ist die Lebenserwartung von

einem Patienten mit Diabetes insipidus renalis um die Hälfte reduziert. Daher kommt einer frühen Diagnose eine besonders große Bedeutung zu. Der Diabetes insipidus renalis kann als Folge einer Mutation in zwei verschiedenen Genen auftreten, dem Vasopressin 2-Rezeptor-Gen (AVPR2-Gen, V2-Rezeptor-Gen) und dem Aquaporin 2 (AQP2)-Gen. Liegt eine Mutation in dem AVPR2-Gen vor, kommt es zur Störung der Wasserhomöostase. Das AQP2-Gen kodiert Aquaporine am distalen Ende der renalen Sammelrohre. Auf Grund von Mutationen im AQP2-Gen kommt es zu einer Störung der Wasserresorption. Der Vasopressin 2-Rezeptor steuert v. a. die Expression des AQP2-Gens. Eine exakte molekulargenetische Differenzierung ist klinisch bedeutsam, da sich, in Abhängigkeit von der nachgewiesenen Mutation, unterschiedliche Therapieansätze ableiten lassen. So sprechen z. B. Patienten mit Defekten des AVPR2-Gens gut auf die Therapie mit einem synthetischen, V2-Rezeptor-selektiven Agonisten an. Der AVPR2-assoziierte Diabetes insipidus ist mit 90% deutlich häufiger als der AQP2-assoziierte. Der Erbgang für erstgenannte Form ist X-chromosomal, für zweitgenannte i. d. R. autosomal rezessiv.

## Diabetes insipidus centralis

→ AVP

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im AVP-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Säuglingen mit wiederkehrendem Fieber unbekannter Ursache, Erbrechen, Trinkschwäche, Obstipation, Exsikkose und ggf. Störung der körperlichen und geistigen Entwicklung, bei Erwachsenen mit Polyurie, Polydipsie und Unvermögen zur Harnkonzentrierung

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der Diabetes insipidus centralis (Diabetes insipidus centralis, Diabetes insipidus neurohormonalis) ist charakterisiert durch das Fehlen oder eine unzureichende Produktion des „antidiuretischen Hormons“ ADH (Vasopressin). Das ADH wirkt auf die Niere antidiuretisch und führt zur Bildung eines konzentrierten Urins. Klinisch imponieren Flüssigkeitsmangel, Durstgefühl, trockene Haut und Schleimhäute, Obstipation und Exsikkose bei Säuglingen. Umgangssprachlich wird auch von „Durstfieber“ gesprochen. In seltenen Fällen ist ein familiärer Diabetes insipidus mit einem autosomal dominantem Erbgang als Ursache möglich. Verursacht wird der genetisch bedingte Diabetes insipidus centralis durch Mutationen im AVP-Gen.

# Diabetes mellitus, permanenter neonataler

→ KCNJ11, INS, ABCC8, GCK, PDX1, HNF1B, EIF2AK3, FOXP3

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

1. Stufe: Nachweis von Mutationen im KCNJ11-Gen (Kir6.2), INS-Gen und im ABCC8-Gen (SUR1) durch PCR und anschließende Sequenzierung, 2. Stufe auf gesonderte Anforderung: Nachweis von Mutationen im GCK-Gen, im PDX1-Gen, im HNF1B-Gen, im EIF2AK3-Gen und im FOXP3-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit persistierenden Hyperglykämien in den ersten Lebensmonaten

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der Permanente Neonatale Diabetes (PND) ist eine seltene Form des Diabetes mellitus und ist definiert durch eine chronische Hyperglykämie auf Grund einer schweren nicht-autoimmunen Insulindefizienz in den ersten Lebensmonaten. Es wurden mehrere Gene beschrieben, die einen PND verursachen können. Klinisch relevant auf Grund ihrer Häufigkeit sind die folgenden Gene: KCNJ11 (Kir6.2)-Gen (ca. 30% der Fälle), ABCC8 (SUR1)-Gen (ca. 20% der Fälle) und das Insulin (INS)-Gen (ca. 20% der Fälle). In etwa 80% der Fälle entsteht der PND spontan durch Neumutationen in einem der drei genannten Gene. Nach der Literatur können Mutationen im Insulin-Gen auch MODY verursachen. In einem Teil der Fälle werden Mutationen aber auch in weiteren Genen gefunden: z. B. Glukokinase (GCK)-Gen, PDX1-Gen, HNF1B (TCF2)-Gen, EIF2AK3-Gen (Wolcott-Rallison Syndrom) und FOXP3-Gen.

# DiGeorge-Syndrom

→ Deletion 22q11

---

## MATERIAL

EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Deletionen und Duplikationen in der Chromosomenregion 22q11 mittels MLPA.

**INDIKATION**

Verdacht auf DiGeorge-Syndrom und verwandte Syndrome.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Mikrodeletion 22q11.2 gilt als contiguous-gene Syndrom und führt zu einer Vielzahl klinischer Symptome. Typisch sind angeborene Herzfehler und Gaumenanomalien, eine velopharyngeale Insuffizienz, faziale Auffälligkeiten, eine Immunschwäche und eine Entwicklungsverzögerung. Der klinische Phänotyp ist sehr variabel. In der Mehrheit der Fälle stellt die Deletion eine Neumutation dar. In Einzelfällen kann sie aber auch von einem dann oft klinisch unauffälligen oder nur mild auffälligem Elternteil vererbt worden sein. Je nach klinischer Ausprägung können die Mikrodeletionen 22q11 dem DiGeorge-Syndrom oder verwandten Syndromen (Sprintzen-Syndrom, Velokardiofaziales Syndrom) zugeordnet werden.

## Dilatative Kardiomyopathie (DCM)

→ LMNA, MYBPC3, SCN5A, MYH7, TNNT2, TPM1

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen in den Genen LMNA, MYBPC3, SCN5A, MYH7, TNNT2 und / oder TPM1 durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Abklärung einer genetischen Ursache bei dilatativer Kardiomyopathie, insbesondere bei familiärer Häufung

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die dilatative Kardiomyopathie (DCM) hat in der Mehrheit der Fälle keine genetische Ursache, sondern ist z. B. ischämisch, infektiös, toxisch oder immunologisch bedingt. In einigen Fällen tritt die DCM jedoch familiär gehäuft ohne bekannte Ursache auf, hier ist eine genetische Ursache anzunehmen. Derzeit sind über 40 Gene bekannt, die mit einer DCM assoziiert sind. Bei Untersuchung der Gene LMNA, MYBPC3, SCN5A, MYH7, TNNT2 und TPM1 lässt sich in etwa 20% der familiären Fälle eine ursächliche Mutation nachweisen. Der Erbgang der DCM kann autosomal dominant, autosomal rezessiv oder X-chromosomal sein. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 45 - 50 Jahren mit hoher Schwankungsbreite. Die Betroffenen fallen mit Kurzatmigkeit, allgemeiner Schwäche, Ödemen und Herzrhythmusstörungen auf. Die jährliche Mortalitätsrate ist mit 10 - 30% hoch.

# DPYD

## (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Defizienz)

→ 5-Fluorouracil

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Standarduntersuchung: Gezielte Untersuchung in Hinblick auf die Mutation c.1905+1G>A (Exon 14-Skipping-Mutation; IVS-14ds+1 G>A) im DPYD-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung. Spezialuntersuchung auf gesonderte Anforderung: Untersuchung der gesamten kodierenden Sequenz des DPYD-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

### INDIKATION

Risikoabschätzung für schwere toxische Nebenwirkungen vor 5-Fluorouracil (5-FU)-Therapie.

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Bei einem Teil der mit 5-Fluorouracil (5-FU) therapierten Patienten treten schwere bis lebensbedrohliche toxisch bedingte Nebenwirkungen auf. Hierzu gehören eine Myelosuppression, neurotoxische Symptome, Mukositis, Diarrhoe und Erbrechen sowie das Hand-Fuß-Syndrom. Eine bekannte Ursache schwerer Nebenwirkungen ist die erniedrigte Aktivität der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD), die in einem verlangsamten physiologischen Abbau des 5-FU resultiert. Als häufigste genetische Ursache einer erniedrigten Gesamtaktivität der DPD gilt die DPYD-Genmutation c.1905+1G>A (Exon 14-Skipping-Mutation, IVS14+1G>A, rs3918290). Verschiedene Studien wiesen diese Mutation bei 5-30% der Patienten mit schweren 5-FU-toxischen Nebenwirkungen nach. Etwa 1% der Allgemeinbevölkerung trägt diese Mutation. Für Patienten mit heterozygoter oder homozygoter DPYD-Defizienz liegen von der FDA und anderen Fachgesellschaften Empfehlungen für das Vorgehen bei geplanter 5-FU Therapie vor.

# Dravet-Syndrom und andere SCN1A-assoziierte Erkrankungen

→ SCN1A

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SCN1A-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## **INDIKATION**

V. a. SCN1A-assoziierte Epilepsie, V. a. familiäre hemiplegische Migräne

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Mutationen im SCN1A-Gen können zu epileptischen Erkrankungen mit ganz unterschiedlichem Schweregrad führen. Das Spektrum reicht von isolierten familiären Fieberkrämpfen über generalisierte Epilepsien und Myklonusepilepsien bis hin zu therapierefraktären tonisch-klonischen Krampfanfällen und dem Dravet-Syndrom. Der Erbgang ist autosomal dominant, wobei schwere Fälle oft auf Neumutationen beruhen. Mutationen im SCN1A-Gen werden auch bei einigen Patienten mit familiärer hemiplegischer Migräne gefunden.

# Dubin-Johnson-Syndrom

→ ABCC2

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im ABCC2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## **INDIKATION**

V. a. Dubin-Johnson-Syndrom

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Patienten mit Dubin-Johnson-Syndrom entwickeln meist ab dem Jugend- oder jungen Erwachse-

nenalter eine gutartige, konjugierte Hyperbilirubinämie mit phasenweise leichtem bis mittelschwerem Ikterus. Für die ikterischen Episoden gibt es oft Auslöser wie Infekte, Schwangerschaft und bestimmte Medikamente. Unwohlsein und Mattigkeit können diese Phasen begleiten. Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Ursächlich sind Mutationen im ABCC2-Gen.

## Dysfibrinogenämie

→ FGA, FGB, FGG

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen in den Genen FGA, FGB und FGG durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

Blutungsstörung mit Verdacht auf Afibrinogenämie, Hypofibrinogenämie bzw. Dysfibrinogenämie

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Bei den erblichen Störungen des Fibrinogens unterscheidet man die autosomal rezessiv erbliche Afibrinogenämie, die mit einer schweren Blutungsneigung assoziiert ist und die mildere autosomal dominant erbliche Hypofibrinogenämie (verminderte Fibrinogen-Konzentration) bzw. Dysfibrinogenämie (verminderte Fibrinogen-Aktivität). Das Fibrinogenprotein besteht aus drei Untereinheiten, die durch die Gene FGA, FGB und FGG kodiert werden.

## ECHS1-assoziierte mitochondriale Enzephalopathie

→ ECHS1

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im ECHS1-Gen durch PCR und Sequenzierung.

**INDIKATION**

Verdacht auf eine mitochondriale Enzephalopathie mit oder ohne Kardiomyopathie.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das ECHS1-Gen ist Teil des Kerngenoms, kodiert aber für ein Protein der mitochondrialen Matrix, die „Short-chain enoyl-CoA Hydratase“. ECHS1-Defekte werden autosomal-rezessiv vererbt und führen zu einer Mitochondriopathie, die dem Spektrum des Leigh-Syndroms ähnlich ist. Der Erkrankungsbeginn liegt meist im ersten Lebensjahr. Der Erkrankungsverlauf kann sehr variabel sein. Fast alle betroffenen Kinder zeigen einer Enzephalopathie und eine Schwerhörigkeit. Epilepsien, Optikusatrophie und Kardiomyopathie sind häufig. Wie bei anderen Mitochondriopathien ist das Laktat im Serum erhöht. Das cMRT zeigt Veränderungen der weißen Substanz.

## Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV (vaskulärer Typ)

→ COL3A1

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im COL3A1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie Nachweis von großen Deletionen / Duplikationen mittels MLPA

**INDIKATION**

V. a. Ehlers-Danlos Syndrom vom vaskulären Typ

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Patienten mit Ehlers-Danlos Syndrom vom vaskulären Typ weisen typischerweise eine dünne, durchscheinende, fragile Haut auf. Die Fazies ist oft auffällig mit hohlen Wangen, groß erscheinenden Augen und schmalen Lippen. Es besteht eine Blutungsneigung und ein hohes Risiko für die Ruptur innerer Organe (Darm, Uterus) sowie mittlerer und großer Blutgefäße. Ursächlich für das Ehlers-Danlos Syndrom vom vaskulären Typ sind Mutationen im COL3A1-Gen. Der Erbgang ist autosomal dominant. Etwa die Hälfte der Fälle beruht auf Neumutationen.

# Eisenmangelanämie, hereditäre therapieresistente (IRIDA)

→ **TMPRSS6**

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Sequenzierung des **TMPRSS6**-Gens

## **INDIKATION**

V. a. eisenrefraktäre Eisenmangelanämie

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die eisenrefraktäre Eisenmangelanämie (IRIDA) ist eine seltene, genetisch bedingte Erkrankung des Eisenstoffwechsels, die sich i. d. R. im Kindes- bzw. Jugendalter manifestiert. Betroffene zeigen eine hypochrome, mikrozytäre Anämie und sprechen auf eine orale Eisentherapie nicht an. Die intravenöse Eisentherapie kann eine partielle Wirkung zeigen. Verursacht wird die IRIDA durch Mutationen im **TMPRSS6**-Gen, das eine transmembrane Serinprotease codiert. **TMPRSS6** ist an der Regulation des Hepcidins beteiligt. Die der IRIDA zugrunde liegenden inaktivierenden Mutationen führen zu erhöhten Hepcidin-Spiegeln und in der Folge zu einer erniedrigten intestinalen Eisenaufnahme und verminderten Eisenfreigabe aus den Speichern. Eisen und die Transferrinsättigung sind bei Betroffenen im Serum erniedrigt.

# Epileptische Enzephalopathie Typ 1

→ **ARX**

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im **ARX**-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## **INDIKATION**

V. a. X-gekoppelte Epilepsie und / oder mentale Retardierung

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Mutationen im ARX-Gen können eine früh infantile Enzephalopathie mit oft hochfrequenten tonischen Spasmen und z. T. Übergang in das West-Syndrom, eine Lissenzephalie oder eine mentale Retardierung auch ohne nachweisbare hirnorganische Auffälligkeiten bedingen. Bei X-chromosomaler Lage des ARX-Gen sind Jungen deutlich häufiger und schwerer betroffen als Mädchen.

## Epileptische Enzephalopathie Typ 2

→ CDKL5

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CDKL5-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie Nachweis von größeren Deletionen / Duplikationen mittels MLPA

**INDIKATION**

V. a. atypisches Rett-Syndrom / Epileptische Enzephalopathie Typ 2

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Neben dem klassischen Rett-Syndrom, das auf Mutationen im MECP2-Gen beruht sind einige phänotypisch ähnliche Krankheitsbilder beschrieben. Hierzu gehören insbesondere das atypische Rett-Syndrom bzw. die epileptische Enzephalopathie Typ 2 (CDKL5-Gen) und das kongenitale Rett-Syndrom (FOXP1-Gen). Kinder mit CDKL5-Genmutation entwickeln i. d. R. früh innerhalb der ersten fünf Lebensmonate eine Epilepsie. Im weiteren Verlauf entwickelt sich eine schwere mentale Retardierung, eine Mikrozephalie, ein fehlender Spracherwerb, ein mangelnder Augenkontakt, Bewegungsstereotypien (ähnlich wie beim klassischen Rett-Syndrom), eine muskuläre Hypotonie und Schlafstörungen. Im Gegensatz zum klassischen Rett-Syndrom sind eine Entwicklungsregression und neurovegetative Symptome bei Kindern mit CDKL5-Genmutation selten. Die epileptische Enzephalopathie Typ 2 wird X-chromosomal dominant vererbt und beruht praktisch immer auf Neumutationen. Sowohl Jungen als auch Mädchen können betroffen sein. Jungen entwickeln jedoch i. d. R. eine schwerere Erkrankungsform als Mädchen.

# Epileptische Enzephalopathie Typ 9

→ PCDH19

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im PCDH19-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## **INDIKATION**

Epileptische Enzephalopathie beim Mädchen

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Mutationen im X-chromosomal gelegenen PCDH19-Gen können zu einer epileptischen Erkrankung ähnlich dem Dravet-Syndrom führen. Betroffen sind fast ausschließlich Mädchen.

# Erblicher Darmkrebs ohne Polyposis (HNPCC, Lynch-Syndrom)

→ MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen in den Genen MSH2, MLH1, MSH6 und / oder PMS2 durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA. Nachweis einer Deletion von Exon 9 des EPCAM-Gens mittels MLPA.

## **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. erblichen Darmkrebs

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der erbliche Darmkrebs ohne Polyposis (HNPCC, Lynch-Syndrom) beruht auf Mutationen in den DNA-Reparaturgenen (Mismatch-Repairgenen) MSH2, MLH1, MSH6 oder PMS2. Auch eine Mutation im EPCAM-Gen (Deletion unter Einschluss von Exon 9) kann ursächlich sein. Mutationsträ-

ger haben ein gegenüber der Bevölkerung stark erhöhtes Risiko für Darmkrebs. Dieses liegt auf Lebenszeit bei etwa 50 - 70%. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 44 Jahren. Frauen haben zudem ein stark erhöhtes Risiko an einem Endometriumkarzinom zu erkranken (20 - 60%). Auch das Risiko für andere Tumorentitäten, wie Magenkrebs, das Ovarialkarzinom, Dünndarmkrebs und Tumoren der ableitenden Harnwege ist erhöht. Die Vererbung erfolgt autosomal dominant. In Folge des Defekts eines DNA-Reparaturgens kann an Tumorgewebe in der Mehrheit der HNPCC-Fälle eine Mikrosatelliteninstabilität molekularpathologisch nachgewiesen werden. Oft gelingt es auch durch eine immunhistochemische Untersuchung an Tumorgewebe einen Hinweis auf das ursächlich defekte Gen der Keimbahn zu erhalten. Für die klinische Stellung der Diagnose eines HNPCC wurden die Amsterdam II-Kriterien entwickelt. Hier müssen alle der folgenden Kriterien erfüllt sein:

- Mindestens drei Familienangehörige mit histologisch gesichertem kolorektalem Karzinom oder HNPCC-assoziiertem Karzinom (Endometrium, Dünndarm, Nierenbecken/Ureter).
- Einer davon ist Verwandter ersten Grades der beiden anderen.
- Erkrankungen in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Generationen.
- Mindestens ein Patient mit der Diagnose des kolorektalen Karzinoms vor dem 50. Lebensjahr.
- Ausschluss einer Familiären adenomatösen Polyposis (FAP).

Während die Amsterdam II-Kriterien sehr streng sind und damit nicht für alle Patienten mit HNPCC erfüllt werden, versuchen die Bethesda-Kriterien Patienten einzuschließen, bei denen ein HNPCC bestehen könnte, aber noch abgesichert werden muss. Die Bethesda-Kriterien sind erfüllt, wenn mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft:

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

Die genetische Sicherung der Diagnose eines erblichen Darmkrebs erlaubt die prädiktive Untersuchung von Familienmitgliedern und für alle Mutationsträger die Inanspruchnahme intensiver Vorsorgeuntersuchungen. Bitte beachten Sie, dass für gesetzlich versicherte Patienten ab dem 01. Juli 2015 eine Neuerung der Qualitätssicherungsvereinbarung Molekulargenetik gilt. Hiernach muss vor einer umfassenden Untersuchung der Gene MSH2, MLH1, MSH6 und / oder PMS2 eine Mikrosatelliteninstabilität an Tumorgewebe nachgewiesen worden sein. Voraussetzung für die Mikrosatellitenanalyse ist die Erfüllung der Bethesda-Kriterien. Sollte kein Tumormaterial für eine Untersuchung der

Mikrosatelliteninstabilität zur Verfügung stehen, so müssen in der Familie die Amsterdam II Kriterien erfüllt sein. Es sollte, sofern möglich, primär stets das Familienmitglied mit der höchsten Mutationswahrscheinlichkeit untersucht werden. Die Erfüllung dieser Vorgaben muss durch das Labor vor der Untersuchung geprüft werden. Hierfür bitten wir Sie, das unten stehende Formular „Angaben bei Anforderung HNPCC“ auszufüllen und dem Auftrag beizulegen.

## Ersttrimester-Screening

---

### **MATERIAL**

2 ml Serum

### **VERFAHREN**

Wenn die Vollblutprobe nicht am Tag der Blutentnahme in das Labor geschickt wird, empfiehlt es sich, das Serum abzutrennen: 7,5 ml Blut in einer Serum-Monovette entnehmen, 30 Min. stehen lassen, dann zentrifugieren (3000 U/Min. für 5 Min.), abgetrenntes Serum verschicken. Wenn keine Zentrifuge vorhanden ist, bitte die Serum-Monovette 2 Std. im Kühlschrank zwecks Blutgerinnung stehen lassen, dann 2 ml Überstand (Serum) in ein neues (mit Patientendaten versehenes!) Röhrchen für den Versand umfüllen. Lagerung bei 4°C, Transport der Serumprobe erfolgt in der Regel bei einer Temperatur zwischen 10°C und 20°C (entsprechend gekühlte Transportbox wird vom Kurier verwendet).

### **INDIKATION**

Bestimmung von freiem  $\beta$ -hCG und PAPP-A [freies  $\beta$ -hCG (engl.: free  $\beta$  human chorionic gonadotrophin), PAPP-A (engl.: pregnancy-associated plasma protein A)], pränatale Diagnostik zur individuellen Risikoabschätzung der häufigsten zahlenmäßigen Chromosomenveränderungen (z. B. Trisomie 21) anhand des Risikoalgorithmus der FMF England oder Deutschland (Wahrscheinlichkeitsberechnung für das Vorliegen z. B. einer Trisomie 21).

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Bei standardisierter Vorgehensweise, die z. B. im Rahmen der qualitätssichernden Maßnahmen der FMF England realisiert wird, liegt die Sicherheit des Verfahrens bei 85 - 90% ggf. höher (5% Falsch-positiv-Rate). Das Ersttrimesterscreening beruht auf einer kombinierten computergestützten Risikoberechnung unter Einschluss individueller Schwangerschafts-Parameter, dazu gehören z. B.:

1. Biochemische Messung von PAPP-A und freiem  $\beta$ -hCG in der 8 + 0 bis 14 + 1 SSW (Software der FMF England), 11 + 1 bis 14 + 0 SSW (Software der FMF Deutschland)

2. Sonographische Messung der Scheitelsteißlänge (SSL) und Nackentransparenz (NT) in der 11 + 2 bis 14 + 1 SSW (FMF England), 11 + 1 bis 14 + 0 (FMF Deutschland) (entspricht einer SSL zwischen 45 und 84 mm)
3. Gewicht der Schwangeren
4. Einlingsschwangerschaft oder Mehrlingsschwangerschaft
5. Anzahl der vorangegangenen Geburten
6. Ethnische Herkunft der Schwangeren
7. Rauchen
8. IVF-Schwangerschaft
9. Diabetes
10. Klinische Vorgeschichte der Schwangeren (vorangegangene Schwangerschaften mit einer Chromosomenveränderung)

Ab dem 1.04.2007 können nur in England zertifizierte Ärztinnen / Ärzte die Software der FMF England nutzen. Die in Deutschland zertifizierten Ärztinnen / Ärzte können die Software der FMF Deutschland anwenden. Seit dem 25.11.2002 ist das Labor durch die FMF England zertifiziert. Die Software der FMF England und der FMF Deutschland stehen uns beide zur Verfügung. Aufgrund differenter Algorithmen unterscheiden sich die beiden Software-Versionen, so dass sich von einander abweichende Risikoeinschätzungen ergeben können.

## Faktor-II-Mangel

→ F2

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Sequenzierung des F2-Gens

### **INDIKATION**

Faktor II-Mangel

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Prothrombin-Mangel ist eine sehr seltene autosomal rezessive Gerinnungsstörung mit einer Häufigkeit von ca. 1/2000000. Die homozygote Hypoprothrombinämie (Typ I) ist durch schwere Blutungsmanifestationen gekennzeichnet, wogegen die Blutungsneigung bei der Dysprothrombinämie (Typ II) variabler ist. Das Gen für Prothrombin (F2) umfasst 20 kb und enthält 14 Exons.

## Faktor-V-HR2

→ F5

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis des HR2-Haplotyps mittels Sequenzierung

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der HR2-Haplotyp (Variante c.3980A>G, p.His1327Arg, früher H1299R, rs1800595) und die Faktor V-Leiden-Mutation werden unabhängig voneinander vererbt. Treten beide zusammen auf, können sie einen synergistischen Effekt auf die APC-Resistenz bewirken.

## Faktor-V-Leiden-Mutation

→ APC-Resistenz

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Protein-Funktionsanalyse der APC-Resistenz, Nachweis der Faktor V-Leiden-Mutation (Arg506Gln)

### INDIKATION

Mutationsanalyse zur Differentialdiagnose bei nachgewiesener APC-Resistenz, familiärer Häufung von Thrombosen, Vorkommen von Thrombosen in jungem Lebensalter, Frauen mit Thromboseereignissen in der Familie und gleichzeitiger Einnahme oraler Kontrazeptiva, gehäuften Aborten und Thrombosen bei Familienangehörigen

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Venenthrombosen sind weit verbreitet und kommen mit einer Inzidenz von 1 : 1000 pro Jahr in Europa vor. Die in unserer Bevölkerung häufigste genetische Ursache für Thrombosen ist die Resistenz gegen aktiviertes Protein C (APC-Resistenz). Die APC-Resistenz ist verantwortlich für etwa 20% der Venenthrombosen bei Personen unter 70 Jahren und für bis zu 50% der familiär bedingten Thrombosen. Damit ist die APC-Resistenz häufiger als alle anderen genetischen Prädispositionsfaktoren für Thrombosen zusammen. Etwa 80 - 95% aller Fälle der APC-Resistenz werden durch eine Punktmutation im F5-Gen verursacht, die als Faktor V-Leiden bezeichnet wird. Mit einer Prävalenz

von 2 - 4% gehört dieser Defekt zu einer der häufigsten monogen bedingten Prädispositionen für thromboembolische Ereignisse in der europäischen Bevölkerung. Heterozygote Anlageträger für diese Mutation haben ein etwa 7fach erhöhtes Risiko für eine venöse Thrombose, homozygote Anlageträger sogar ein 80fach erhöhtes Risiko. Die Kombination einer Faktor V-Leiden Mutation mit anderen Risikofaktoren wie Protein C- oder S-Mangel steigert das Thromboserisiko zusätzlich.

## Faktor-V-Mangel

→ F5

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Sequenzierung des F5-Gens

### **INDIKATION**

Faktor V-Mangel

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Faktor V-Mangel ist eine sehr seltene autosomal rezessive Gerinnungsstörung mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 1000000. Das Gen für den Faktor V (F5) umfasst mehr als 80 kb und enthält 25 Exons. Bislang sind mehr als 100 verschiedene Mutationen beschrieben worden, die sich über das komplette Gen verteilen und mit einer Blutungs- aber auch mit einer Thromboseneigung assoziiert sein können.

## Faktor-VII-Mangel

→ F7

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Sequenzierung des F7-Gens

**INDIKATION**

Faktor VII-Mangel

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Faktor VII-Mangel (FVII-Mangel) ist eine seltene autosomal rezessiv erbliche hämorrhagische Störung. Auffällig sind nur Patienten mit homozygoten oder compound heterozygoten Mutationen; heterozygote Patienten sind normalerweise asymptomatisch. Die klinische Symptomatik des FVII-Mangels ist sehr variabel und ein Zusammenhang zwischen Genotyp und Phänotyp ist meist nicht erkennbar. Das Gen für FVII besteht aus 8 Exons. Bisher sind über 130 - meist private - Mutationen im F7-Gen bekannt. Zusätzlich bekannt sind einige intragene Polymorphismen, die die FVII-Werte erheblich beeinflussen können. Die Genanalyse bestätigt sicher die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder.

## Faktor-IX-Mangel

→ F9 (Hämophilie B)

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Sequenzierung des F9-Gens, MLPA

**INDIKATION**

Faktor IX-Mangel

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Faktor IX-Mangel (Hämophilie B) ist eine seltene Blutungserkrankung mit X-chromosomaler rezessiver Vererbung. Das Faktor 9-Gen (F9) besteht aus 8 Exons. Es sind eine Vielzahl an unterschiedlichen Mutationen bekannt, die häufig mit dem Schweregrad der Hämophilie korreliert sind.

## Faktor-X-Mangel

→ F10

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Sequenzierung des F10-Gens

**INDIKATION**

Faktor X-Mangel

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das F10-Gen liegt auf Chromosom 13 und besteht aus 8 Exons, deren Exon / Intron Struktur mit der vom F7- und F9-Gen identisch ist. Die Vererbung ist autosomal rezessiv. Die meisten Patienten werden wegen der schweren Blutungsneigung früh erkannt und zeigen eine messbare Faktor X-Aktivität mit niedrigen bis normalen Antigenwerten.

## Faktor-XI-Mangel

→ F11

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Sequenzierung des F11-Gens

**INDIKATION**

Faktor XI-Mangel

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Faktor XI-Mangel ist eine seltene autosomal rezessive Erkrankung, die gehäuft in der ashkenasisch jüdischen Bevölkerung auftritt (bis zu 8%). Als Symptome zeigen sich meist milde orale und postoperative Blutungen, die allerdings schlecht mit den Faktor XI-Werten im Plasma korrelieren. Das F11-Gen besteht aus 15 Exons, von denen die Exons 3 - 15 für das funktionelle Protein kodieren. Bislang sind mehr als 100 verschiedene Mutationen beschrieben worden.

# Faktor-XII-Mangel

→ Hageman-Faktor

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Sequenzierung des F12-Gens

## INDIKATION

Faktor XII - Mangel, Angioödem Typ 3

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Ein Mangel an Faktor XII (Hageman-Faktor) tritt als sehr seltene autosomal rezessive Erbkrankheit auf. Patienten mit einem schweren Faktor XII-Mangel (FXII <1 %) zeigen eine Erhöhung der partiellen Thromboplastinzeit auf mehr als 180 Sekunden. Der Mangel verursacht keine erhöhte Neigung zu Blutungen; bekannt ist aber eine erhöhte Thromboseneigung, insbesondere bei homozygotem Faktor XII-Mangel. Im Januar 2008 zeigte eine, in der Zeitschrift *Neurology* publizierte Studie, dass eine spezielle Variante des F12-Gens (p.C46T) gehäuft bei Patienten mit Hirnvenenthrombose nachgewiesen wurde (16,7% im Vergleich zu 5,5% in der Normalbevölkerung) (Reuner et al., *Neurology* 2008, 70: 129-132). In seltenen Fällen lassen sich bei Patienten mit einem hereditären Angioödem (HAE) vom Typ 3 Mutationen im F12-Gen nachweisen.

# Faktor-XIII-Mangel

→ F13A1, F13B

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im F13A1- und F13B-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

V. a. genetisch bedingten Faktor XIII-Mangel

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der Faktor XIII ist eine Transglutaminase, welche Fibringerinnsel durch Brückenbildung stabilisiert.

Im Plasma zirkuliert Faktor XIII in Form eines Tetramers, bestehend aus zwei katalytischen A-Einheiten gebunden an zwei B-Einheiten (A<sub>2</sub>B<sub>2</sub>, Gene F13A1 und F13B). Der Faktor XIII-Mangel geht mit Blutungstörungen einher. Ein hereditärer Faktor-XIII-Mangel ist äußerst selten (< 1 : 1000000) und beruht in über 95% der Fälle auf Mutationen im F13A1-Gen. Die schweren Erkrankungsformen werden autosomal rezessiv vererbt. Betroffene Neugeborene zeigen oft Blutungen des Nabelstumpfes, aber auch intrakranielle Blutungen, Weichteilblutungen und Hautblutungen.

## Fallot-Tetralogie und weitere Herzfehler

→ NKX2-5, GATA4, GATA6

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen in den Genen NKX2-5, GATA4 und / oder GATA6 durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

Molekulargenetische Abklärung bei Fallot-Tetralogie und anderen isolierten Herzfehlern, insbesondere bei familiärer Häufung.

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Fallot-Tetralogie und andere Herzfehler (z. B. Atrium-Septumdefekt, Ventrikelseptumdefekt) mit isoliertem Auftreten können eine monogene Ursache haben. Der Erbgang ist dann oft autosomal dominant. Insbesondere bei familiärer Häufung sollte also an das Vorliegen eines distinkten Gendefekts gedacht werden. Zu den bereits häufiger in Zusammenhang mit isolierten Herzfehlern beschriebenen Genen gehören die Gene NKX2-5, GATA4 und GATA6. Bei 6 - 10% der Patienten mit isolierter Fallot-Tetralogie findet sich eine Mikrodeletion in der Chromosomenregion 22q11.2, die mittels MLPA nachgewiesen werden kann.

## Fanconi-Bickel-Syndrom

→ SLC2A2

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SLC2A2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. Fanconi-Bickel-Syndrom bei Patienten mit Polyurie, Gedeihstörung und Rachitis

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Fanconi-Bickel-Syndrom (GLUT2-Defekt) ist eine autosomal rezessiv vererbte Störung des passiven Glukosetransporters GLUT2 und ist charakterisiert durch eine exzessive Akkumulation von Glykogen in der Leber und durch eine proximale renal-tubuläre Funktionsstörung. Klinisch imponieren eine hepatische Glykogenakkumulation mit Hepatomegalie, renal-tubuläre Funktionsstörungen, Gedeihstörung, Minderwuchs, Rachitis, Osteopenie und eine gestörte Utilisation von Glukose und Galaktose. Laborchemisch fallen eine schwere Glukosurie, eine Phosphaturie, eine generalisierte Hyperaminoacidurie, Bikarbonatverlust, eine Hypophosphatämie und eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase auf. Die Therapie des GLUT2-Defekts ist symptomatisch und basiert auf der strengen Einhaltung diätätischer Maßnahmen. Der GLUT2-Defekt wird durch Mutationen im SLC2A2-Gen verursacht.

## Fragiles X-Syndrom und FMR1-assoziierte Erkrankungen

→ FMR1

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Bestimmung der Länge der CGG-Trinukleotidwiederholungen im FMR1-Gen mittels long-range- und fluoreszenzmarkierter PCR, Untersuchung der Methylierung mittels methylierungsspezifischer MLPA

**INDIKATION**

CGG-Repeatanalyse im FMR1-Gen bei V. a. fragiles X-Syndrom bei mentaler Retardierung (Jungen und Mädchen), V. a. fragiles X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS, vor allem bei Männern), FMR1-assoziierte prämatüre ovarielle Insuffizienz (POF), V. a. Konduktorinnen-Status

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das fragile X-Syndrom ist eine der häufigsten genetischen Ursachen einer mentalen Retardie-

Fraser-Syndrom mit einer Prävalenz von 1 : 4000 im männlichen und 1 : 6000 im weiblichen Geschlecht. Jungen mit fragilem X-Syndrom zeigen in der Regel eine moderate bis schwere, Mädchen eine milde mentale Retardierung. Die Sprachentwicklung ist verzögert. Verhaltensauffälligkeiten wie Impulsivität sind nicht selten. Zu den fazialen Auffälligkeiten zählen ein langes schmales Gesicht mit prominenter Stirn und prominentem Kinn. Männer weisen eine Makroorchie auf. Da sich die fazialen Auffälligkeiten und die Makroorchie erst im Verlauf des Lebens entwickeln und damit im Kindesalter oft nicht hinweisend sein können, empfiehlt sich eine Untersuchung hinsichtlich eines fragilen X-Syndroms bei allen Jungen und Mädchen mit weitgehend isolierter mentaler Retardierung ohne bekannte Ursache. Der für das fragile X-Syndrom verantwortliche Gendefekt beruht auf der Verlängerung einer Trinukleotidsequenz im FMR1-Gen des X-Chromosom. Bei Normalpersonen liegen in der Regel bis zu 44 Kopien vor. Bei Betroffenen finden sich stets mehr als 200 und oft mehr als 1000 Kopien. Dieser vollen Expansion geht in der vorherigen Generation immer eine Prämutation (bis 200 Kopien) voraus. Die Konduktorinnen mit Prämutation zeigen eine normale geistige Entwicklung, haben jedoch ein erhöhtes Risiko eine vorzeitige ovarielle Insuffizienz zu entwickeln (POF, Risiko ca. 20%). Insbesondere Männer mit Prämutation können im höheren Lebensalter am fragilen X-assozierten Tremor-Ataxie-Syndrom (FXTAS) erkranken.

Expansionsbereiche:

<45 Repeats:	Normalbereich
46-54 Repeats:	intermediärer Bereich, Expansion zur Prämutation möglich
55-200 Repeats:	Prämutation
>200 Repeats:	Vollmutation

## Fraser-Syndrom

→ WT1

### MATERIAL

2ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im Intron 9 des WT1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

### INDIKATION

Verdacht auf Fraser-Syndrom.

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Beim Fraser-Syndrom können die Nieren und die Genitalien betroffen sein. Im frühen Alter entwickeln die betroffenen Kinder eine fokale segmentale Glomerulosklerose und in der Folge in der Adoleszenz oder dem jungen Erwachsenenalter ein Nierenversagen. Während Mädchen mit unauf-

fälligem XX-Karyotyp isoliert die Nierenerkrankung entwickeln, kommt bei Kindern mit XY-Karyotyp eine Gonadendysgenese hinzu. Das äußere Genitale ist entweder unklar (weder eindeutig männlich noch eindeutig weiblich entwickelt) oder erscheint weiblich. Das Risiko für die Entwicklung eines Gonadoblastoms ist bei Stranggonaden erhöht. Ursächlich für das Frasier-Syndrom sind Mutationen in Intron 9 des WT1-Gen. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Mehrheitlich liegen Neumutationen vor.

## Frontotemporale Demenz

→ MAPT, GRN

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im MAPT- und / oder GRN-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

V. a. genetische Ursache einer Frontotemporalen Demenz

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Bei etwa 5% der Demenzkranken liegt eine Frontotemporale Demenz (FTD, früher Pick-Krankheit) vor. Die FTD geht klinisch mit Veränderungen der Persönlichkeit, des Sozialverhaltens sowie der sprachlichen Fähigkeiten einher. Sie beruht auf dem Untergang von Nervenzellen im Frontalhirn und den Schläfenlappen. Der Erkrankungsbeginn ist sehr variabel und liegt in vielen Fällen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Bei einem Teil der Patienten mit FTD findet sich eine auffällige Familienvorgeschichte im Sinne eines autosomal dominanten Erbgangs. Als genetische Ursachen der autosomal dominant erblichen FTD sind Mutationen in den Genen MAPT und GRN bekannt.

## Fruktose-1,6-Bisphosphatase-Mangel

→ FBP1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im FBP1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. Fruktose-1,6-Bisphosphatase-Mangel bei Episoden mit Hypoglykämie und Laktatazidose ab dem Neugeborenen- oder Kleinkindalter

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Fruktose-1,6-Bisphosphatase katalysiert einen zentralen Schritt der Glukoneogenese. Liegt ein Enzym-Mangel vor, akkumulieren Patienten Fruktose-1,6-Bisphosphat, welches die Glukoneogenese inhibiert. Die Unfähigkeit der Betroffenen bei fehlender Nahrungszufuhr aus Aminosäuren, Glycerin oder Laktat Glukose zu bilden, führt zu Episoden mit schweren Hypoglykämien und Laktat-Azidose. Ein lebensbedrohlicher Zustand ist möglich. Für den Fruktose-1,6-Bisphosphatase-Mangel verantwortlich ist das FBP1-Gen. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

## Fruktose-Intoleranz, hereditäre

→ ALDOB

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

1. Stufe: Nachweis von Mutationen in den Codons A149, A174 und N334 durch PCR und anschließende Sequenzierung (Hauptmutationen ALDOB-Gen), 2. Stufe: Kompletsequenzierung ALDOB-Gen und MLPA

**INDIKATION**

V. a. Fruktoseintoleranz bei Kindern mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Hypoglycämie nach erstem Kontakt mit Fruchtzucker oder Leber- und Nierenversagen bei chronischer Exposition

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die hereditäre Fruktose-Intoleranz (HFI) kommt mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 20 000 in Nordeuropa vor, und wird autosomal rezessiv vererbt. Für die HFI verantwortlich ist das ALDOB-Gen. Betroffene zeigen oft bereits im Säuglingsalter nach erstem Kontakt mit Fruchtzucker Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Hypoglycämie) und es kommt zu einem Vermeidungsverhalten. Bei wiederholter Exposition kann es zu schweren Leber- und Nierenstörungen mit komatösen Zuständen kommen. Durch die molekulargenetische Untersuchung werden die Punktmutationen in den Codons Ala149, Ala174 und Asn334 im ALDOB-Gen sicher nachgewiesen und etwa 87%

der nordeuropäischen HFI-Genträger erkannt. Mit der Kompletsequenzierung werden auch seltene Mutationen im ALDOB-Gen erfasst. Nicht verwechselt werden sollte die hereditäre Fruktoseintoleranz mit der intestinalen Fruktoseintoleranz. Bei der intestinalen Form kommt es zu abdominellen Beschwerden ähnlich der Laktoseintoleranz. Eine genetische Ursache ist hier nicht bekannt.

## FSHB Polymorphismus rs10835638

→ FSHB

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Gezielte Genotypisierung hinsichtlich des Polymorphismus rs10835638 im FSHB-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Polymorphismus c.-280G>T (rs10835638) ist mit einem reduzierten FSH im Serum assoziiert und wird nach einigen Studien bei Männern mit Infertilität häufiger gefunden als bei Kontrollen. Da der Polymorphismus mit einer Allelfrequenz von 8,4% in der Allgemeinbevölkerung insgesamt häufig ist, kann das Vorliegen des Polymorphismus in der Regel nicht die alleinige Ursache einer Infertilität erklären.

## FSH-Rezeptor-Defizienz

→ FSHR

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im FSHR-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

V. a. FSH-Rezeptor-Defizienz bei primärer Amenorrhoe, Gonadendysgenese oder vorzeitiger ovarialer Insuffizienz

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die FSH-Rezeptor-Defizienz (FSHR-Defizienz) wird autosomal rezessiv vererbt und wird verursacht durch Mutationen im FSHR-Gen. Klinisch imponieren bei weiblichen Patienten eine Ovardysgenese, eine primäre oder sekundäre Amenorrhoe, ein hypergonadotroper Hypogonadismus sowie ein ovarielles Überstimulationssyndrom. Das FSHR-Gen umfasst 10 Exons und kodiert für 695 Aminosäuren. Aktivierende Mutationen können zu einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom führen, inaktivierende Mutationen zu einer verminderten FSH-Antwort mit konsekutivem, kompensatorischen Anstieg von FSH im Serum.

## Galaktokinase-mangel

→ GALK1

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen des GALK1-Gens durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. Galaktokinase-mangel bei kindlichem Katarakt oder auffälligem Neugeborenen-screening

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Am Abbau von Galaktose sind drei Enzyme beteiligt: die Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT), die Galaktokinase (GALK1) und die Galaktose-4-Epimerase (GALE). Der Galaktokinase-mangel ist seltener als die klassische Galaktosämie und milder ausgeprägt. Die Symptomatik beschränkt sich in der Regel auf einen Katarakt, der durch eine frühzeitige Diät verhindert werden kann. Der Galaktokinase-mangel kann bereits im Neugeborenen-screening detektiert werden. Ursächlich sind Mutationen im GALK1-Gen. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

## Galaktosämie

→ GALT

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen des GALT-Gens durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie Nachweis von Deletionen / Duplikationen mittels MLPA

**INDIKATION**

V. a. Galaktosämie bei Neugeborenen mit Trinkschwäche, Gedeihstörung und Leberfunktionsstörung, Mutationsnachweis bei auffälligem Neugeborenencreening

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Am Abbau von Galaktose sind drei Enzyme beteiligt: die Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase (GALT), die Galaktokinase (GALK1) und die Galaktose-4-Epimerase (GALE). Am häufigsten ist ein Defekt der Galaktose-1-Phosphat-Uridyltransferase, die klinisch zur klassischen Galaktosämie führt. Folge der Enzym-Defizienz ist eine Anreicherung von Galaktose-1-Phosphat in den Zellen. Betroffene werden i. d. R. in den ersten Lebenstagen nach Milchaufnahme symptomatisch mit Erbrechen, Hypoglycämien, Ikterus, Lethargie und Koma sowie langfristig Gedeihstörungen, mentale Retardierung und chronischer Lebererkrankung. Die Therapie besteht in galaktosefreier Diät. Mutationen im GALT-Gen sind die Ursache einer klassischen Galaktosämie. Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Die Galaktosämie ist Bestandteil des Neugeborenencreening. Ebenfalls im Neugeborenencreening auffallen kann der Galaktokinasemangel (GALK1-Gen). Hier ist die Krankheitsausprägung deutlich milder und beschränkt sich in der Regel auf einen Katarakt, der durch eine frühzeitige Diät verhindert werden kann.

## Gastrointestinale Stromatumore (GIST)

→ KIT

---

**MATERIAL**

Paraffinschnitte in Eppendorf-Tubes, Paraffinblock

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im KIT-Gen durch PCR und Sequenzierung.

**INDIKATION**

Bei 80-90% aller Patienten mit GIST ist eine Mutation im KIT-Gen ursächlich für den Tumor.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die meist sporadischen auftretenden GIST werden häufig durch aktivierende somatische Mutationen im KIT-Gen (ca. 85 %) verursacht. Der Nachweis einer Mutation im KIT-Gen bestätigt die Diagnose, ist von prognostischer Bedeutung und hat auch Therapiekonsequenzen.

# Generalisierte pustulöse Psoriasis

→ IL36RN

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im IL36RN-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## **INDIKATION**

V. a. generalisierte pustulöse Psoriasis

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die generalisierte pustulöse Psoriasis stellt eine schwere entzündliche Hautkrankheit dar. Betroffene zeigen rezidivierend Episoden mit hohem Fieber, Abgeschlagenheit und einem Erythem der Haut mit Bildung von Pusteln. Arthritiden und eine Nagelbeteiligung können bestehen. Ursächlich sind Mutationen im IL36RN-Gen (IL36R-Antagonisten-Mangel). Der Erbgang ist mehrheitlich autosomal rezessiv.

# Gerstmann-Sträussler-Syndrom und andere Prion-Protein assoziierte Erkrankungen

→ PRNP

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im PRNP-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## **INDIKATION**

V. a. Gerstmann-Sträussler-Syndrom, V. a. Familiäre Creutzfeld-Jacob Erkrankung, V. a. Fatale familiäre Insomnie

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Etwa 10 - 15% der humanen Prionenerkrankungen sind erblich bedingt. Zu den typischen klinischen Manifestationen der erblichen Prionenerkrankungen gehören kognitive Störungen, Ataxie und

Myokloni. Es existieren im Wesentlichen drei Untergruppen (Gerstmann-Sträussler-Syndrom, Familiäre Creutzfeld-Jacob Erkrankung und Fatale familiäre Insomnie), die sich in der Ausprägung der Hauptsymptome und der Begleitsymptomatik unterscheiden. Der Erkrankungsbeginn kann zwischen der dritten und der neunten Lebensdekade liegen. Die Phase der Progression bis hin zum Tod des Patienten variiert zwischen wenigen Monaten bis zu über 10 Jahren. Ursächlich für die genetisch bedingten Prionenerkrankungen sind Mutationen im PRNP-Gen. Der Erbgang ist autosomal dominant.

## Gitelman-Syndrom

→ SLC12A3

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im SLC12A3-Gen durch PCR und Sequenzierung sowie MLPA

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit Hypokaliämie, metabolischer Alkalose und Hypomagnesiämie

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Gitelman-Syndrom ist eine seltene autosomal rezessiv vererbte Krankheit, die zur Gruppe der hereditären hypokaliämischen Tubulopathien gehört. Auf Grund einer NaCl-Rückresorptionsstörung in den früh-distalen Tubulus kommt es zur für das Gitelman-Syndrom typischen Hypokaliämie, metabolischen Alkalose und zum hyperreninämischen Hyperaldosteronismus, begleitet von einer Hypomagnesiämie und einer Hypokalziurie. Meistens treten die Symptome ab einem Alter von sechs Jahren auf und reichen von asymptomatisch über milde Symptome wie leichte Muskelkrämpfe und verfrühte Ermüdung, Bauchschmerzen, Erbrechen und Fieber, Taubheitsgefühl vor allem im Gesicht und Chondrokalzinose im Erwachsenenalter bis hin zu schweren Manifestationen mit Tetanien, Paralyse und Rhabdomyolyse. Ursachen des Gitelman-Syndroms sind in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle Mutationen im SLC12A3-Gen. Das SLC12A3-Gen kodiert den thiazid-sensitiven NaCl-Cotransporter (NCC), der im früh-distalen Tubulus der Niere exprimiert wird. Die Genanalyse bestätigt sicher die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder.

## Gliedergürtelmuskeldystrophien (LGMD2D, LGMD2E, LGMD2F und LGMD2C)

→ SGCA, SGCB, SGCD, SGCG

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen in den Genen SGCA, SGCB, SGCD und SGCG durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

V. a. Gliedergürtelmuskeldystrophie mit Sarkoglycan-Defekt

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Gliedergürtelmuskeldystrophien stellen eine sehr heterogene Gruppe erblich bedingter Muskeldystrophien mit vorrangiger Beteiligung der Muskulatur des Becken- und Schultergürtels dar. Es besteht eine proximale Muskelschwäche und Muskelatrophie mit oft deutlich erhöhter CK. Der Erbgang kann autosomal rezessiv oder autosomal dominant sein. Durch histologische Untersuchungen nach Muskelbiopsie kann eine Eingrenzung der möglichen ursächlichen Gene gelingen (Sarkoglycanopathie, Calpainopathie, Dysferlinopathie, O-linked Glykosylierungsdefekt). Bei etwa 70% der sich in der Kindheit manifestierenden und 10% der sich adult manifestierenden Gliedergürtelmuskeldystrophien mit autosomal rezessivem Erbgang findet sich eine Mutation in den Genen SGCA (LGMD2D), SGCB (LGMD2E), SGCD (LGMD2F) oder SGCG (LGMD2C).

## Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel

→ G6PD

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen durch Sequenzierung des G6PD-Gens

### INDIKATION

V. a. Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel z. B. bei Männern mit rezidivierenden Hämolyisen

unklarer Ursache

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Mangel (G6PD-Mangel, Favismus) beruht auf Mutationen im G6PD-Gen und wird X-chromosomal vererbt. Betroffen sind vorrangig Männer und homozygote Frauen. Heterozygote Frauen können in einigen Fällen milde Formen aufweisen. Betroffene zeigen rezidivierend akute Hämolysen, zum Teil mit Begleitsymptomen wie Fieber, Schwäche und Schmerzen sowie in der Folge zum Teil Anämie. In der Regel gibt es für die hämolytischen Schübe einen Auslöser (z. B. ASS, Sulfonamide, Malaria-Medikamente, Bohnen und Erbsen, Infektionen). Im Intervall sind die Mutationsträger gesund. Neugeborene mit G6PD-Mangel können einen ausgeprägten Neugeborenenikterus zeigen. Da der G6PD-Mangel hemizygot mit einer teilweisen Resistenz gegenüber Malaria einhergeht, ist der Mangel in Gebieten in denen Malaria endemisch ist oder war besonders häufig (z. B. Afrika, Mittelmeerraum, Südostasien). Viele Mutationen sind in der Literatur gut bekannt und nach assoziierter verbleibender Enzymaktivität klassifiziert. Neben der molekulargenetischen Diagnostik steht auch eine biochemische Diagnostik zur Verfügung. Pharmakogenetische Anmerkung: Ein Risikofaktor für das Auslösen hämolytischer Krisen stellt für Patienten mit Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase-Mangel neben dem Verzehr bestimmter Lebensmittel auch die Einnahme einiger Arzneimittel dar. Eine Zusammenstellung der Arzneimittel die von Betroffenen vermieden werden sollten bietet zum Beispiel die „Italian G6PD Deficiency Association“ unter: [www.g6pd.org](http://www.g6pd.org).

## Glukose-Galaktose-Malabsorption

→ SLC5A1 (SGLT1-Defekt)

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im SLC5A1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Neugeborenen und Kleinkindern mit massiven Durchfällen und Dehydratation

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Glukose-Galaktose-Malabsorption ist eine i. d. R. autosomal rezessiv vererbte Störung des aktiven Glukose-Transporters SGLT1 (SGLT1-Defekt). Klinisch imponieren im Neugeborenen- und Kleinkindesalter massive Durchfälle mit konsekutiver Flüssigkeits- und Elektrolytentgleisung, die unbehandelt zum Tode führen können. Die Therapie des SGLT1-Defekts besteht in der Einhaltung einer

strengen Glukose- und Galaktosearmen Diät und der Vermeidung stärkehaltiger Nahrungsmittel. Der SGLT1-Defekt wird durch Mutationen im SLC5A1-Gen verursacht.

## Glukosetransporterprotein-1-Syndrom

→ SLC2A1 (GLUT1-Defekt)

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im SLC2A1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Deletions-/ Duplikationsanalyse mittels MLPA

### INDIKATION

V. a. GLUT1-Defekt bei Kindern mit Entwicklungsverzögerung, früh beginnender therapierefraktärer Epilepsie und Mikrozephalie

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Glukosetransporterprotein 1-Syndrom (GLUT1-Defekt) ist eine autosomal dominant vererbte Störung des passiven Glukosetransports v. a. an der Blut-Hirn-Schranke und im ZNS. Klinisch imponieren infantile zerebrale Krampfanfälle (Epilepsie), psychomotorische Entwicklungsverzögerungen, Mikrozephalie, muskuläre Hypotonie und Ataxie. Wegweisend für die Diagnose ist eine Erniedrigung des Liquorzuckers bei normaler Plasmaglukosekonzentration. Die Therapie des GLUT1-Defekts besteht in der Einhaltung einer strengen ketogenen Diät. Die ketogene Diät basiert auf der gezielten Aufnahme von Nahrungsmitteln mit sehr hohem Fettanteil (90%), niedrigem Proteingehalt (6%) und extrem niedriger Kohlenhydratzufuhr (4%). Eine strenge Einhaltung der dietätischen Maßnahmen führen zu einer Reduktion der Krampfanfälle und einer Verbesserung der muskulären und neurologischen Symptomatik. CAVE: Vor Beginn einer ketogenen Diät muss eine Stoffwechselstörung, die den Transport oder die Oxidation von Fettsäuren betrifft, ausgeschlossen werden (Acylcarnithin-Analyse im Plasma mittels Tandem-Massenspektrometrie). Der GLUT1-Defekt wird durch Mutationen im SLC2A1-Gen verursacht. In der Mehrzahl der Fälle liegen Neumutationen vor.

# Glukosurie, renale

→ SLC5A2 (SGLT2-Defekt)

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im SLC5A2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit erhöhter Glukosekonzentration im Urin, bei normaler Glukosetoleranz und normalem Blutzuckerspiegel

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die primäre renale Glukosurie (angeborener Diabetes renalis) ist eine Störung der Nierenfunktion, die durch eine dauerhafte Ausscheidung von Glukose im Urin bei normaler Glukosetoleranz und normalem Blutzuckerspiegel gekennzeichnet ist. Mögliche Symptome bei Patienten mit einer primären renalen Glukosurie sind Polyurie, Polydipsie und Polyphagie. Bei einem Teil der Patienten kommt es gelegentlich zu vorübergehenden Symptomen einer milden Hypoglykämie oder zu Atemnot (Dyspnoe, Schwäche, Nervosität, Müdigkeit oder Stenokardie). In vielen Fällen ist die Glukosurie aber asymptomatisch und gilt als gutartiges Merkmal ohne erforderliche Therapie. Für die vererbte Form des Diabetes renalis sind Mutationen im SLC5A2-Gen identifiziert worden. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

# Glykogenose Typ 1a und Typ 1b

→ G6PC, SLC37A4

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im G6PC bzw. SLC37A4-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit v. a. eine Glykogenose

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Typ I-Glykogenosen (Subtypen 1a und 1b) sind autosomal rezessiv vererbte Glykogenspeicherkrankheiten. Klinische imponieren ab dem etwa 4. Lebensmonat eine schwere Hepatomegalie und Renomegalie, Wachstumsretardierung und Muskelhypotonie. Bei einem Teil der Typ Ib-Patienten kann es zusätzlich zu rezidivierenden Infektionen und Gingivitis, Stomatitis aphthosa und entzündlichen Darmerkrankungen kommen. Die Therapie der Typ I-Glykogenosen besteht in einer lebenslangen, strengen diätetischen Behandlung zur Vermeidung von Hypoglykämien, Azidosen und Leberschäden. Für die Glykogenose Typ Ia verantwortlich ist das G6PC-Gen, für die Glykogenose Typ Ib das SLC37A4-Gen. Klinisch sind die beiden Typen oft nicht zu unterscheiden, der G6PC-Defekt ist jedoch deutlich häufiger ursächlich als der SLC37A4-Defekt.

## Glykogenose Typ 5 (McArdle-Krankheit)

→ PYGM

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im PYGM-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationssuche bei V.a. McArdle-Krankheit

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Glykogenose Typ 5 (McArdle-Krankheit, GSD5) ist eine Glykogenspeicherkrankheit, die durch schnelle Ermüdung, Muskelkrämpfe und Muskelschmerzen bei Belastung gekennzeichnet ist. Typischerweise treten die Symptome in den ersten Minuten der Belastung am ausgeprägtesten auf und bessern sich, wenn die Belastung nach kurzer Ruhe fortgesetzt wird. Eine übermäßige Muskelbelastung kann zu Muskelschäden (Rhabdomyolyse) und Myoglobinurie führen. Der Erkrankungsbeginn liegt meist im Kindesalter. Verursacht wird die autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung durch Funktionsverlust-Mutationen im PYGM-Gen, das für das Protein Myophosphorylase kodiert. Bei Betroffenen mit europäischer Herkunft tritt insbesondere die Mutation c.148C>T (p.Arg50\*) häufiger auf.

# GRACILE-Syndrom

→ BCS1L

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im BCS1L-Gen durch PCR und Sequenzierung

## INDIKATION

V. a. GRACILE-Syndrom bei Kindern mit Aminoazidurie, Cholestase, Eisenüberladung und Laktatazidose sowie Z. n. intrauteriner Wachstumsretardierung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das GRACILE-Syndrom ist charakterisiert durch eine intrauterine Wachstumsretardierung und schwere Aminoazidurie, Cholestase, Eisenüberladung und Laktatazidose in der Neonatalperiode. Die betroffenen Kinder versterben oft bereits in der Neonatalzeit oder der frühen Kindheit. Verursacht wird das GRACILE-Syndrom durch Mutationen im BCS1L-Gen. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

# Hämochromatose Typ 1

→ HFE

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

1. Stufe: Gezielte, hybridisierungsbasierte Genotypisierung hinsichtlich der beiden häufigsten Mutationen H63D (c.187C>G) und C282Y (c.845G>A), 2. Stufe: Erweiterte Diagnostik bei gesonderter Anforderung: Kompletsequenzierung des HFE-Gens, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## INDIKATION

V. a. hereditäre Hämochromatose bzw. Anlageträgerschaft bei erhöhter Transferrinsättigung (i. d. R. über 45%) und erhöhtem Ferritin im Serum, bei klinisch manifester Hämochromatose ohne bekannte Ursache

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Bei der hereditären Hämochromatose Typ 1 kommt es durch eine übermäßige Aufnahme von Eisen in der Darmschleimhaut zu einer Eisenüberladung des Organismus. Besonders betroffen sind Leber, Pankreas, Herz, Gelenke, Hypophyse, Haut und Hoden. Die Patienten können in der Folge als Spätmanifestation eine ganze Reihe von Symptomen aufweisen, darunter Leberzirrhose, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und Herzrhythmusstörungen, Arthritis, Hyperpigmentierung der Haut, Hypogonadismus und Libidoverlust. Frühsymptome können Abgeschlagenheit und Schwäche, abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust sein. Das Erkrankungsalter liegt meist zwischen 40 und 60 Jahren. Eine Früherkennung der Hämochromatose ist besonders wichtig, um durch rechtzeitiges Einleiten einer Therapie (Aderlass) irreversible Organschäden zu vermeiden. Die hereditäre Hämochromatose Typ 1 wird autosomal rezessiv bei Mutationen im HFE-Gen vererbt. Je nach Bevölkerungsgruppe findet sich bei etwa 60 - 90% der Patienten die Mutation C282Y (c.845G>A) homozygot. Etwa 0,5% bzw. 10% der Allgemeinbevölkerung sind homozygote bzw. heterozygote Anlageträger dieser Mutation. Etwa 40 - 50% der homozygoten Mutationsträger entwickelt im Laufe des Lebens laborchemisch Zeichen einer Eisenüberladung. 10 - 30% entwickeln eine klinisch manifeste Hämochromatose. Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen. Etwa 4% der Hämochromatose-Patienten weist einen Compound-Heterozygotenstatus für die HFE-Gen Mutationen C282Y und H63D auf. In seltenen Fällen liegen andere Mutationen im HFE-Gen vor. Diese können durch eine Sequenzierung des gesamten HFE-Gens sicher erkannt werden. Neben dem HFE-Gen sind noch mindestens vier weitere Gene involviert, die bei weiterem klinischen V. a. eine hereditäre Hämochromatose untersucht werden können.

## Hämochromatose Typ 2a / 2b, juvenile Hämochromatose

→ HFE2, HAMP

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Sequenzierung der Gene HAMP (Hepcidin) und HFE2 (Synonym HJV, Hemojuvelin), Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

**INDIKATION**

V. a. juvenile Hämochromatose bei Entwicklung einer klinisch manifesten Hämochromatose zwischen dem ersten und dritten Lebensjahrzehnt ohne andere bekannte Ursache

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Während die hereditäre Hämochromatose Typ 1 als häufigste Form der erblichen Hämochromatose i. d. R. erst zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr klinisch manifest wird, erkranken Patienten mit Hämochromatose Typ 2 oft bereits im Jugendalter (juvenile Hämochromatose). Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Ursächlich können Mutationen in zwei Genen sein: HFE2 (etwa 90% der Fälle, Typ 2a) und HAMP (etwa 10% der Fälle, Typ 2b). Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen. Hauptsymptome der Eisenüberladung sind ein hypogonadotroper Hypogonadismus, Kardiomyopathie, Arthritis und Leberzirrhose. Als Therapie werden Aderlässe durchgeführt.

## Hämochromatose Typ 3

→ TFR2

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Sequenzierung des TFR2-Gens, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

**INDIKATION**

Nach unauffälliger HFE-Gendiagnostik weiterhin bestehender V. a. eine hereditäre Hämochromatose

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die hereditäre Hämochromatose Typ 3 ist klinisch dem HFE-assoziierten Typ 1 ähnlich, jedoch deutlich seltener. Das Erkrankungsalter liegt i. d. R. etwas früher, zum Teil im jungen Erwachsenenalter. Die Variabilität ist hoch. Einige Mutationsträger entwickeln sehr früh eine manifeste Hämochromatose mit irreversiblen Organschäden (hypogonadotroper Hypogonadismus, Arthritis, Leberzirrhose), andere zeigen im Erwachsenenalter bei auffälligen Eisenparametern im Serum Müdigkeit und Arthralgien ohne weitere Spätmanifestationen zu entwickeln, wieder andere erkranken nicht. Der Hämochromatose Typ 3 liegen Mutationen im TFR2-Gen zu Grunde. Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Therapeutisch werden Aderlässe durchgeführt.

# Hämochromatose Typ 4

→ SLC40A1

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Sequenzierung des SLC40A1-Gens, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## **INDIKATION**

V. a. hereditäre Hämochromatose mit autosomal dominantem Erbgang (z. B. Eltern ebenfalls betroffen)

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die hereditäre Hämochromatose Typ 4 ist deutlich seltener als der HFE-assoziierten Typ 1. Erkrankungen im Jugendalter kommen vor. Viele Patienten zeigen initial eine isolierte Hyperferritinämie ohne oder mit spät einsetzender Leberfibrose. Andere Patienten zeigen einen ähnlichen Verlauf wie bei der Hämochromatose Typ 1. Ursächlich sind Mutationen im SLC40A1-Gen. Im Gegensatz zu den Typen 1 - 3 folgt die Hämochromatose Typ 4 einem autosomal dominanten Erbgang. Betroffene finden sich also oft in allen Generationen. Eine Aderlasstherapie wird nicht von allen Patienten vertragen, da einige eine Anämie entwickeln.

# Hämolytisch-Urämisches Syndrom, familiäres / atypisches

→ CFH, CD46, CFI, THBD, C3, CFB

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen in den Genen CFH, CD46, CFI, THBD, C3 und CFB durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA-Analyse für die Gene CD46 und CFI.

## **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. ein atypisches / familiäres hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS).

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das hämolytisch-urämische Syndrom stellt die häufigste Ursache für das akute Nierenversagen im Kindes- und Jugendalter dar, aber auch Erwachsene können betroffen sein. Klinisch imponieren Thrombocytopenie, eine hämolytische Anämie, sowie akutes Nierenversagen. Man unterscheidet zwischen typischen, sogenannten Durchfall-assoziierten (D+) Verlaufsformen (80 – 90 % aller HUS, ausgelöst durch shigatoxinproduzierende Bakterien) und atypischen oder i. d. R. nicht Durchfall-assoziierten (D-) Formen. Ein Teil der atypischen Verlaufsformen ist zurückzuführen auf Mutationen in bestimmten Genen und wird auch als familiäres hämolytisch-urämisches Syndrom bezeichnet. Ursächlich sind vor allem Mutationen in den Genen CFH, CD46, CFI, THBD, C3 und CFB. Das familiäre hämolytisch-urämische Syndrom tritt gehäuft in den betroffenen Familien auf und ist deutlich häufiger mit Rezidiven verbunden als die typischen (D+) Verlaufsformen. Einige Familien weisen Mutationen in mehr als einem Gen auf. Die Identifizierung des ursächlichen Gens kann für die Therapieauswahl, die Abschätzung der Prognose und im Rahmen einer geplanten Transplantation relevant sein.

## HBD-Defekt (Hämoglobin Delta-Kette)

→ HBD

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im HBD-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA zum Nachweis von großen Deletionen

### INDIKATION

V. a. Defekt der Hämoglobin Delta-Kette

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Delta-Kette ist gemeinsam mit der Alpha-Kette Bestandteil des HbA<sub>2</sub>. Da HbA<sub>2</sub> beim Erwachsenen nur 2 - 3% des gesamten Hämoglobins ausmacht, sind isolierte Defekte der Delta-Kette in der Regel ohne Indikation. Bei gleichzeitigen Vorliegen eines heterozygoten Defekts der Beta-Kette kann der klinische Phänotyp dem einer **Beta**-Thalassämie intermedia gleichen. Bei der Anlageträgerdiagnostik für die **Beta**-Thalassämie mittels Hb-Typisierung kann durch die mangelnde Bildung von HbA<sub>2</sub> eine **Beta**-Thalassämie minor (Anlageträgerstatus) maskiert werden. Das HbF ist deutlich erhöht. Ursächlich für Defekte der Delta-Kette sind Mutationen im HBD-Gen.

## HCV-Clearance - IL28B

→ IFNL3

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Bestimmung des IL28B-Genotyps (rs12979860) durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

Genotypisierung zur Abschätzung der HCV-Clearance

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Polymorphismus rs12979860 des IL28B-Gens (synonym IFNL3-Gen) bedingt die Genotypen CC, CT und TT. HCV-Patienten mit dem IL28B-Genotyp CC weisen eine signifikant höhere Rate an spontaner HCV-Clearance auf als Patienten mit dem CT- oder TT-Genotyp. Das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR, sustained virological response) auf eine PEG-Interferon beinhaltende Hepatitis C-Virus Therapie ist neben anderen Faktoren wie der Ausgangsviruslast und dem Grad der Leberschädigung ebenfalls signifikant abhängig von dem IL28B-Genotyp. Die Häufigkeitsverteilung der Genotypen ist von Population zu Population sehr unterschiedlich. Während bis zu 90% der asiatischen Bevölkerung und etwa 50% der europäischen Bevölkerung den günstigen Genotyp CC tragen, ist dies nur bei etwa 10% der afrikanischen Bevölkerung der Fall.

## HDL-Mangel, familiärer

→ LCAT, APOA1, ABCA1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im LCAT-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Nachweis von Mutationen im APOA1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Nachweis von Mutationen im ABCA1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit HDL-Cholesterin <10 mg/dl, mit HDL-Cholesterin <10 mg/dl und Apo A-I <20 mg/dlm, mit LCAT-Defizienz, mit Fish Eye Disease, mit Tangier Erkrankung.

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Familiärer HDL-Mangel oder Hypoalphalipoproteinämie (HDL-Cholesterin  $<10$  mg/dl) führt zum Auftreten von HDL-Vorstufen im Plasma und zu Lipidablagerungen in parenchymatösen Organen und der Cornea. In der Mehrzahl der Fälle wird ein hereditärer HDL-Mangel durch Mutationen in drei verschiedenen Genen verursacht:

#### 1. Lecithin-Cholesterin Acyltransferase (LCAT-Gen)

LCAT ist ein Glykoprotein und katalysiert die Veresterung von freiem Cholesterin im Plasma. Mutationen im LCAT-Gen führen zu LCAT-Defizienz oder Fish Eye Disease. Der klassische LCAT-Mangel ist assoziiert mit Hornhauttrübung, einer milden Hypertriglyceridämie sowie einer Glomerulosklerose (Niereninsuffizienz möglich). Demgegenüber ist Fish Eye Disease nicht mit Glomerulosklerose assoziiert. Beide Erkrankungen gehen nicht mit einem erhöhten Koronarrisiko einher.

#### 2. Apolipoprotein A-I (APOA1-Gen)

Apolipoprotein A-I (Apo A-I) ist am Katabolismus von HDL-Partikeln beteiligt. Mutationen im APOA1-Gen führen zu einer Apo A-I-Defizienz, die mit niedrigem HDL-Cholesterin ( $<10$  mg/dl) und Apo A-I ( $<20$  mg/dl) einhergeht und mit einem erhöhten Koronarrisiko assoziiert ist. Ausnahme stellt die Variante Apo A-I-Milano dar, die nach der Literatur trotz leicht erniedrigtem HDL-Cholesterin und Apo A-I im Serum durch beschleunigten HDL-Metabolismus sogar mit einer höheren Lebenserwartung einhergeht.

#### 3. ATP-Binding Cassette Transporter 1 (ABCA1-Gen)

ATP-Binding Cassette Transporter 1 (ABCA1) ist ein Membranprotein, das mitverantwortlich ist für den Cholesterin- und Phospholipid-Efflux aus der Zelle. Heterozygote Mutationen im ABCA1-Gen führen zu einem HDL-Mangel, homozygote Anlageträger erkranken an der seltenen, autosomal rezessiv vererbten Tangier Erkrankung, die durch ein Fehlen von HDL-Cholesterin im Plasma und Lipidablagerungen in verschiedenen parenchymatösen Organen charakterisiert ist. Typische Symptome der Tangier Erkrankung sind orangefarbene Tonsillen, Splenomegalie und rezidivierende Neuropathien.

## Hereditäre motorisch sensorische Neuropathie Typ 1

→ PMP22-Duplikation, MPZ

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

1. Stufe: MLPA-Analyse in Hinblick auf eine Duplikation des PMP22-Gens, 2. Stufe (auf gesonderte Anforderung): Nachweis von Mutationen im MPZ-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA.

**INDIKATION**

V. a. hereditäre motorisch-sensible Neuropathie Typ 1 (HMSN1, Charcot-Marie-Tooth Neuropathie, CMT1)

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die hereditäre motorisch-sensible Neuropathie Typ 1 (HMSN1, Charcot-Marie-Tooth Neuropathie, CMT1) ist eine vergleichsweise häufige erbliche Erkrankung des peripheren Nervensystems. Der Erkrankungsbeginn liegt in der Regel zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr. Zunächst sind meist die Unterschenkel und Füße durch atrophische Paresen betroffen, im Verlauf dann oft auch die Hände. Auffällig ist eine Fußheberschwäche mit entsprechendem Gangbild und oft eine Hohlfußstellung. Schmerzhaftes Dysästhesien und vasomotorische Beeinträchtigungen können bestehen. Neben einem Verlust von Sensibilität und Temperaturempfinden an Händen und Füßen können auch schmerzhaftes Dysästhesien und vasomotorische Störungen auftreten. Der Verlauf ist langsam progressiv. I. d. R. werden die Patienten nicht rollstuhlpflichtig und die Lebenserwartung ist nicht eingeschränkt. Der Erbgang ist autosomal dominant. Ursächlich ist in 70 - 80% der Fälle eine Duplikation des in der Chromosomenregion 17p11.2 gelegenen PMP22-Gens. In etwa 5-10% der Fälle sind Mutationen im MPZ-Gen ursächlich.

## Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen

→ HNPP, PMP22-Deletion

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

MLPA in Hinblick auf eine Deletion des PMP22-Gens

**INDIKATION**

V. a. hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen (HNPP)

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Bei Patienten mit HNPP kommt es wiederholt nach inadäquatem Drucktrauma zu einer örtlich begrenzten Lähmung oder Muskelschwäche, die sich in der Regel nach Tagen bis Monaten zurückbildet. In einigen Fällen bleibt jedoch eine Muskelschwäche zurück. Betroffen sind oft die Hände, ähnlich einem Karpaltunnelsyndrom, und die Peroneusmuskulatur mit dem Bild der Fußheberschwäche. Neben den Drucklähmungen zeigen einige Patienten eine leichte periphere Neuropathie und ein vermindertes Reflexniveau. Der Erkrankungsbeginn liegt mehrheitlich im jungen Erwachsenenalter (20 - 40 Jahre). Die HNPP folgt einem autosomal dominanten Erbgang. Ursächlich ist in etwa 80% der Fälle eine Deletion in der Chromosomenregion 17p12 unter Einschluss des PMP22-Gens.

## Hereditäre motorisch sensible Neuropathie Typ 1 (HMSN1, CMT1)

→ PMP22, MPZ

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

1. Stufe: MLPA-Analyse in Hinblick auf eine Duplikation des PMP22-Gens, 2. Stufe: Nachweis von Mutationen im MPZ- und PMP22-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA für MPZ

**INDIKATION**

Verdacht auf hereditäre motorisch-sensible Neuropathie Typ 1 (HMSN1, CMT1)

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die hereditäre motorisch-sensible Neuropathie Typ 1 (synonym HMSN1, Charcot-Marie-Tooth Neuropathie Typ 1, CMT1) ist eine vergleichsweise häufige erbliche Erkrankung des peripheren Nervensystems. Der Erkrankungsbeginn liegt in der Regel zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr. Zunächst sind meist die Unterschenkel und Füße durch atrophische Paresen betroffen, im Verlauf dann oft auch die Hände. Auffällig ist eine Fußheberschwäche mit entsprechendem Gangbild und oft eine Hohlfußstellung. Schmerzhaftige Dysästhesien und vasomotorische Beeinträchtigungen können bestehen. Neben einem Verlust von Sensibilität und Temperaturempfinden an Händen und Füßen können auch schmerzhaftige Dysästhesien und vasomotorische Störungen auftreten. Der Verlauf ist langsam progressiv. I. d. R. werden die Patienten nicht rollstuhlpflichtig und die Lebenserwartung ist nicht eingeschränkt. Der Erbgang ist autosomal dominant. Ursächlich ist in 70 - 80% der Fälle eine Duplikation des in der Chromosomenregion 17p11.2 gelegenen PMP22-Gens. In etwa 5-10% der

Fälle sind Mutationen im MPZ-Gen ursächlich, seltener liegen Punktmutationen im PMP22-Gen vor. Daneben sind einige weitere, seltener ursächliche Gene bekannt.

## Hereditäre motorisch sensible Neuropathie Typ 2 (HMSN2, CMT2)

→ MFN2, MPZ

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im MFN2- und MPZ-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA für MPZ.

### INDIKATION

Verdacht auf hereditäre motorisch sensible Neuropathie Typ 2 (HMSN2, CMT2).

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die hereditäre motorisch sensible Neuropathie (HMSN, synonym Charcot-Marie-Tooth Neuropathie, CMT) ist die häufigste erbliche neuromuskuläre Erkrankung. Der Ergang kann autosomal-dominant, autosomal-rezessiv und X-chromosomal sein. Als Diagnosesicherung dient die elektrophysiologische Untersuchung; sie erlaubt insbesondere eine Differenzierung in die demyelinisierende HMSN Typ 1 mit deutlich verzögerten Nervenleitgeschwindigkeiten (NLG) und die HMSN Typ 2 mit axonaler Degeneration und normalen oder nur gering verzögerten NLG. Die HMSN Typ 2 ist seltener als die HMSN Typ 1 und macht insgesamt etwa 10-15% aller HMSN-Erkrankungen aus. Der Erbgang ist hier in der Regel autosomal-dominant. In bis zu 30% der Fälle mit HMSN Typ 2 finden sich Mutationen im MFN2-Gen, seltener liegen Mutationen im MPZ-Gen vor. Daneben sind zahlreiche Gene beschrieben, die in selteneren Fällen ebenfalls mit einer HMSN Typ 2 assoziiert sind.

## HLA-B\*1502, HLA-A\*3101 Pharmakogenetik

→ Carbamazepin

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis / Ausschluss von HLA-B\*1502 mittels allelspezifischer PCR, Nachweis / Ausschluss von HLA-A\*3101 mittels PCR und Sequenzierung.

**INDIKATION**

Abschätzung des Risikos für schwere toxische Hautreaktionen unter Carbamazepin-Therapie, insbesondere bei Asiaten (HLA-B\*1502).

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Seltene, aber schwere Nebenwirkungen von Carbamazepin und verwandter Substanzen (Oxcarbazepin, Eslicarbazepin) sind als toxische Hautreaktionen das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse. Während diese Nebenwirkungen in der europäischen Bevölkerung sehr selten sind (ca. 1-6 : 10.000, Quelle FDA) treten sie in der asiatischen Bevölkerung häufiger auf. Ursache ist das erhöhte Risiko für schwere toxische Hautreaktionen bei Trägern des HLA-B\*1502-Allels. Diese Variante des HLA-B-Gens ist insbesondere bei Patienten mit chinesischer und thailändischer, aber auch philippinischer und malaysischer Abstammung mit 10-15% häufig. Sie tritt aber auch im übrigen asiatischen Raum mit Ausnahme von Japan und Korea gehäuft auf. Bei Europäern ist das HLA-B\*1502-Allel sehr selten (<1%). Für Träger des HLA-B\*1502-Allels kann ein Risiko von bis zu 5% für die Entwicklung eines Stevens-Johnson-Syndroms oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse unter Carbamazepin-Therapie bestehen (Quelle FDA). Entsprechend sollten Träger des HLA-B\*1502-Allels nicht mit Carbamazepin behandelt werden, sofern eine Behandlungsalternative zur Verfügung steht. Als Konsequenz wird nach Zulassungsbehörden und Fachinformation der Ausschluss / Nachweis des HLA-B\*1502-Allels vor Therapiebeginn mit Carbamazepin für Patienten mit chinesischer und thailändischer Herkunft empfohlen. Für Patienten anderer asiatischer Herkunft kann der Test erwogen werden. Träger des HLA-A\*3101-Allels entwickeln unter Carbamazepin-Therapie mit erhöhter Wahrscheinlichkeit hypersensitive Hautreaktionen. Der Schweregrad ist hier unterschiedlich und reicht vom häufigen makulopapulösen Exanthem bis hin zum sehr seltenen Stevens-Johnson-Syndrom. Für Träger des HLA-A\*3101-Allels besteht eine kalkulierte Wahrscheinlichkeit von etwa 26% für eine hypersensitive Hautreaktion, während diese für nicht-Träger des Allels bei etwa 4% liegt. Die Allelfrequenz für das HLA-A\*3101-Allel liegt in der europäischen Bevölkerung bei etwa 5%. Ist das Vorliegen des HLA-A\*3101 bei einem Patienten bekannt, so sollte der positive Nutzen einer Carbamazepin-Gabe gut gegen das erhöhte Risiko für Hautreaktionen abgewogen werden. Derzeit gibt es keine generelle Empfehlung für einen Gentest hinsichtlich HLA-A\*3101 vor jeder erstmaligen Carbamazepingabe. Sollten aber zum Beispiel aus der Vergangenheit unklare Hautreaktionen mit möglichem Zusammenhang mit einer Carbamazepingabe bekannt sein, so sollte eine entsprechende Testung erwogen werden.

## HPA 1-5

→ ITGB3, GP1BA, ITGA2B, ITGB3, ITGA2

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Genotypisierung mittels Sequenzierung

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Thrombozytäre Alloantigene sind definiert durch spezifische Antikörper gegen genetisch determinierte Varianten von Glykoproteinen der Plättchenmembranen.

	Gen	Base	Protein
HPA-1	ITGB3	176T>C	L33P
HPA-2	GP1BA	482C>T	T145M
HPA-3	ITGA2B	2621T>G	I843S
HPA-4	ITGB3	506G>A	R143Q
HPA-5	ITGA2	1600G>A	E505K

## Huntington-Krankheit

→ HTT

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut (2 Blutproben erbeten)

### VERFAHREN

Bestimmung der Anzahl der CAG-Trinukleotid-Repeats mittels PCR.

### INDIKATION

Verdacht auf Huntington-Krankheit

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Huntington-Krankheit ist eine fortschreitend verlaufende Erkrankung des Nervensystems, die meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr beginnt. Zu den drei großen Symptomgruppen gehören die Störungen der willkürlichen Motorik sowie das Auftreten unwillkürlicher Bewegungen, psychiatrische Symptome und Wesensveränderungen sowie die Demenz. Die individuelle Ausprägung der

Erkrankung kann von Patient zu Patient verschieden sein. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Nachkommen von Betroffenen haben ein Risiko von 50% das veränderte Gen zu erben und selbst zu erkranken.

Ursache der Huntington-Krankheit ist eine Verlängerung eines CAG-Trinukleotid-Repeats im HTT-Gen auf Chromosom 4. Als normal gelten <30 CAG-Repeats. 30-35 Repeats stellen intermediäre Allele dar. 36-39 Repeats können zu einer Erkrankung führen, jedoch mit reduzierter Penetranz. Repeatexpansionen von 40 und mehr Repeats gelten als Vollmutation der Huntington-Erkrankung. Die prädiktive genetische Diagnostik der Huntington-Krankheit sollte sich an den Empfehlungen der internationalen Huntingtonvereinigung (IHA) und des Weltverbandes für Neurologie (WFN) orientieren.

## Hypercalcämie, familiäre hypocalciurische (FHH)

→ CASR

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CASR-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit Hypercalcämie und normalem bis leicht erhöhtem Parathormon sowie geringer Calciumausscheidung im Urin

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die familiäre hypocalciurische Hypercalcämie (FHH) oder benigne familiäre Hypercalcämie wird autosomal dominant vererbt und verursacht durch heterozygote, inaktivierende „Loss-of-Function“ Mutationen im CASR-Gen. Das CASR-Gen kodiert einen calcium-sensitiven Rezeptor (CaSR), der für die Regulation des Calcium- und Phosphatstoffwechsels verantwortlich ist. Bei den betroffenen Patienten ist die Empfindlichkeit der Nebenschilddrüsen- und Nierenzellen für den Calciumspiegel verringert, wodurch eine Hypercalcämie als normal toleriert wird und es zu einer ungewöhnlich hohen renalen Reabsorption von Calcium und Magnesium bei bestehender Hypercalcämie kommt. Klinisch imponieren eine signifikante, aber nur mittelgradige Hypercalcämie bei inadäquat normalem oder sogar leicht erhöhten Serumspiegeln des Parathormons (PTH) und einer geringen Calciumausscheidung im Urin. Im allgemeinen ist die lebenslange Hypercalcämie asymptomatisch. In seltenen Fällen kann es zu Pankreatitis, Gallensteinen oder Chondrocalzinose kommen.

In der Schwangerschaft muss die FHH beachtet werden. Ist das Kind nicht Anlageträger für eine FHH, ist in den ersten Lebenstagen das Risiko für eine schwere Hypocalcämie auf Grund der endogenen Hemmung der PTH-Sekretion stark erhöht. Die Genanalyse bestätigt sicher die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder.

## Hypercholesterinämie, familiäre

→ LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, CYP7A1, SORT1

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Standarduntersuchungen: Nachweis von Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA, Nachweis der APOB-Mutation p.Arg3527Gln durch PCR und anschließende Sequenzierung, Nachweis von Mutationen im PCSK9-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Sonderuntersuchungen auf gesonderte Anforderung: Nachweis seltenerer Mutationen im APOB-Gen durch PCR und anschließende Kompletsequenzierung, Nachweis von Mutationen im LDLRAP1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Nachweis von Mutationen im CYP7A1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Genotypisierung SORT1-Gen in Hinblick auf den Polymorphismus rs12740374 durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. eine familiäre Hypercholesterinämie (FH).

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist seltener als die oft durch einen ungünstigen Lebensstil verursachte sekundäre Hypercholesterinämie. Mit einer Häufigkeit von 1:500 ist die FH dennoch häufig und eine Abgrenzung ist aufgrund der unbedingten Notwendigkeit einer Behandlung entscheidend. Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse liegt bei der FH 13-fach höher als bei der sekundären Form und das Erkrankungsalter ist deutlich früher - oft schon vor dem 45. Lebensjahr. Nach klinischen Kriterien besteht bei einem Erwachsenen sicher eine FH, wenn das Gesamt-Cholesterin  $>7,5$  mmol/l ( $\sim 290$  mg/dl) bzw. LDL-C  $>4,9$  mmol/l ( $\sim 190$  mg/dl) ist und bei dem Patienten oder einem Verwandten Sehnenxanthome vorliegen. Eine FH gilt als möglich, wenn bei dem Patienten die o.g. Cholesterinwerte bestimmt wurden und ein Familienmitglied einen Herzinfarkt im Alter von  $< 60$  J. oder ein in gleichem Maße erhöhtes Cholesterin hat. Für Kinder gelten niedrigere Grenzwerte (Simon Broome-Kriterien). Die FH wird in der Mehrheit der Fälle autosomal-dominant vererbt. Das Risiko für erstgradig Verwandte eines Betroffenen, ebenfalls den Gendefekt zu tragen, beträgt formal 50%. Am

häufigsten sind Mutationen im LDL-Rezeptorgen, deutlich seltener sind die Gene PCSK9 und APOB und sehr selten die Gene LDLRAP1 und CYP7A1 betroffen. Der Erbgang für die LDLRAP1-abhängige Hypercholesterinämie ist im Gegensatz zu den anderen Formen autosomal-rezessiv. Bei Patienten mit sicherer klinischer Diagnose findet sich in 60-80% der Fälle eine ursächliche Mutation, bei möglicher FH in 20-30%. Gerade die Zuordnung der möglichen FH zu den erblichen Formen ist für eine Risiko-adaptierte Behandlung des Patienten und seiner Familienmitglieder entscheidend („Make Early Diagnosis Prevent Early Death“). Ziel der Therapie bei FH ist die Senkung des LDL-C um mehr als die Hälfte. Neben einer frühzeitigen medikamentösen Therapie ist bei Patienten mit FH eine effektive Behandlung zusätzlicher Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes und Bluthochdruck essentiell. Patienten mit klinisch sicherer FH sollte ein Gentest angeboten werden, um weitere Familienmitglieder frühzeitig diagnostizieren und behandeln zu können. Patienten mit möglicher FH sollten auch in Hinblick auf die ggf. notwendige eigene aggressive Therapie genetisch untersucht werden. Sortilin (SORT1-Gen) beeinflusst mittels PCSK9 die Plasma LDL Werte und kann bei Vorliegen einer eher ungünstigen Allelvariante somit zu einem erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beitragen. Pharmakogenetische Anmerkung: Der Nachweis einer heterozygoten oder homozygoten familiären Hypercholesterinämie kann auch sinnvoll sein, da für diese Erkrankungsformen Lipidsenker mit unterschiedlichem Wirkmechanismus zugelassen sind.

## Hyperferritinämie-Katarakt-Syndrom und Neuroferritinopathie

→ FTL

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im FTL-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

Sicherung der Verdachtsdiagnose eines Hyperferritinämie-Katarakt Syndroms oder einer Neuroferritinopathie.

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Hyperferritinämie-Katarakt Syndrom stellt eine seltene genetische Erkrankung dar, die mit einer frühmanifesten Katarakt (oft junges bis mittleres Erwachsenenalter) und einer persistierenden Ferritinerhöhung einhergeht. Der Erbgang ist autosomal dominant. Die Penetranz ist reduziert, dass heißt, nicht jeder Mutationsträger erkrankt klinisch manifest. Ursächlich sind Mutationen im FTL-

Gen, häufig in dem sogenannten Eisen-regulatorischen Element (IRE). Mutationen im FTL-Gen können auch die Neuroferritinopathie bedingen. Hier sind insbesondere kleine Insertionen des FTL-Gens ursächlich. Betroffene zeigen mit Erkrankungsbeginn im Erwachsenenalter eine progressive Chorea oder Dystonie einzelner Gliedmaßen. Im Verlauf der Erkrankung können über Jahre immer mehr Gliedmaßen betroffen sein. Das Ausmaß ist asymmetrisch. Eine Mitbeteiligung der Gesichts- und Sprechmuskulatur sowie kognitive Defizite können auftreten. Das MRT ist auffällig.

## Hyperhomocysteinämie, MTHFR-Mutation C677T

→ MTHFR

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis der Mutation C677T des MTHFR-Gens mittels PCR.

### INDIKATION

Mutationsanalyse zur Abklärung einer Hyperhomocysteinämie.

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Hyperhomocysteinämie, angeboren oder erworben, ist ein unabhängiger Risikofaktor für arterielle und venöse Thrombosen. Neben der durch Mangel an Folsäure, Vitamin B12 und Vitamin B6 erworbenen Hyperhomocysteinämie ist die häufigste genetische Ursache eine Mutation im Gen der 5,10-Methylentetrahydrofolat-reduktase (MTHFR). Der Basenaustausch (Cytosin nach Thymidin) an Position 677 im MTHFR-Gen führt zu einer thermolabilen Variante des Enzyms mit reduzierter katalytischer Aktivität. Die Prävalenz dieser Mutation beträgt je nach Bevölkerung zwischen 5 - 20%. Weiterhin wird vermutet, dass ein Teil aller Neuralrohrdefekte mit homozygoten Mutationen im Zusammenhang stehen. Nicht jeder Träger einer MTHFR-Variante entwickelt eine Hyperhomocysteinämie. Somit kann die MTHFR-Variante allein noch nicht als pathogener Faktor angesehen werden. Bitte beachten Sie bei der Anforderung der MTHFR-Mutation C677T, dass entsprechend EBM eine Untersuchung als Kassenleistung nur möglich ist, wenn zuvor eine erhöhte Homocystein-Konzentration im Plasma von  $> 50\mu\text{mol/l}$  nachgewiesen wurde.

# Hyper-IgD-Syndrom und periodisches Fiebersyndrom (HIDS)

→ MVK

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im MVK-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationanalyse bei Patienten mit wiederholten Fieberschüben, zervikaler Lymphadenopathie und anfallsartigen Bauchschmerzen sowie ggf. Exanthem und Arthralgien

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Hyper-IgD-Syndrom ist ein autosomal rezessiv vererbtes periodisches Fiebersyndrom, das auf Grund einer partiellen Mevalonatkinase-Defizienz entsteht (Mutationen im MVK-Gen). HIDS-Patienten leiden an rezidivierenden, plötzlich einsetzenden Fieberschüben von etwa drei bis sieben Tagen Dauer, die sich etwa alle vier bis acht Wochen wiederholen. Die Fieberattacken sind häufig begleitet von gastrointestinalen Funktionsstörungen (Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen), Lymphadenopathie, Hautausschlägen (masernähnliches Exanthem), Arthritiden großer Gelenke und Polyarthralgien. Die Erstmanifestation von HIDS liegt in der überwiegenden Zahl der Fälle im 1. Lebensjahr. Laborchemisch fallen ein erhöhtes IgD im Serum und ein erhöhtes Mevalonat im Urin auf.

# Hyper-IgE-Syndrom

→ STAT3, TYK2, DOCK8

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im STAT3-Gen durch PCR, MLPA und anschließende Sequenzierung, Nachweis von Mutationen im TYK2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Nachweis von Mutationen im DOCK8-Gen durch PCR, MLPA und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. Hyper-IgE-Syndrom bei Patienten mit erhöhtem IgE und rezidivierenden Hautabszessen und Pneumomien

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Hyper-IgE-Syndrom (HIES, Hiob-Syndrom, Hyperimmunglobulin E (Job's) Syndrome) ist ein sporadisch, autosomal dominant oder in seltenen Fällen autosomal rezessiv vererbter, primärer Immundefekt mit Beteiligung des Immunsystems, des Skeletts, des Bindegewebes und der Zahnentwicklung. Klinisch imponieren Ekzeme mit exzessiv erhöhtem Serum-IgE-Spiegeln (>2000 IU/ml), rezidivierende Infektionen (zumeist Staphylokokken-Abszesse der Haut und Pneumonien mit Pneumatozelenbildung und Candida-Infektionen) und skelettbezogene Symptome (auffällige Fazies, erhöhte Knochenbrüchigkeit, Persistenz der Milchzähne, Skoliose, Spontanfrakturen und Überstreckbarkeit der Gelenke). Durch eine frühe Diagnosestellung lassen sich schwere Komplikationen, wie z. B. die Pneumatozelenbildung vermeiden. Für das autosomal dominant vererbte Hyper-IgE-Syndrom ist das STAT3-Gen verantwortlich. Neumutationen sind häufig. Für das autosomal rezessiv vererbte Hyper-IgE-Syndrom sind das TYK2-Gen und das DOCK8-Gen verantwortlich.

## Hyper-IgM-Syndrom

→ CD40LG, AICDA, CD40, UNG

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CD40LG-Gen (HIGM1) durch PCR und anschließende Sequenzierung, Nachweis von Mutationen im AICDA-Gen (HIGM2) durch PCR und anschließende Sequenzierung, Nachweis von Mutationen im CD40-Gen (HIGM3) durch PCR und anschließende Sequenzierung, Nachweis von Mutationen im UNG-Gen (HIGM5) durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. ein Hyper-IgM-Syndrom

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Unter dem Krankheitsbild Hyper-IgM-Syndrom (HIM-Syndrom, HIGM) wird eine Gruppe genetisch diverser Erkrankungen zusammengefasst, bei denen die Patienten nicht in der Lage sind, die Produktion von Antikörpern des Typs IgM auf den Typ IgG, IgA oder IgE umzustellen. Patienten mit einem Hyper-IgM-Syndrom weisen eine Hypogammaglobulinämie (Verminderung oder Fehlen der Immunglobulinklassen IgG und IgA) bei normalem oder erhöhtem IgM auf und zeigen eine erhöhte

Empfindlichkeit gegenüber Infektionen. Bei einzelnen Formen der Erkrankung kommt es zusätzlich zu Defizienzen bestimmter T-Zellfunktionen (kombinierte Immundefekte), so dass bei den Patienten auch opportunistische Infektionen (Kryptosporidien) und ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen (z. B. Hodgkin und Non-Hodgkin-Lymphome, Leber-, Pankreas-, und Gallengangskarzinome) beschrieben sind. Ursächlich liegt beim Hyper-IgM-Syndrom eine beeinträchtigte Interaktion zwischen T- und B-Lymphozyten vor, die zu einer Störung des Immunglobulin-Klassenwechsels führt. Klinisch imponieren eine verstärkte Anfälligkeit für Infektionen der Atemwege (Pneumonien, Otitiden, Sinusitis, Sepsis, Lungenentzündung, Pneumocystis jirovecii, Cytomegalovirus, Cryptococcus), gastrointestinale Beschwerden (meist Durchfall und Malabsorption) und schwere Lebererkrankungen (sklerosierende Cholangitis mit konsekutiver Leberzirrhose, Cryptosporidium). Je nach Erkrankung können weitere Symptome vorliegen wie z. B. Neutropenie in Verbindung mit Mundgeschwüren (orale und rektale Ulzerationen an den Schleimhäuten), Proktitis und Infektionen der Haut, Vergrößerung der Lymphknoten oder Autoimmunstörungen, die sich in Form von chronischer Arthritis, Thrombocytopenie, hämolytischer Anämie, Schilddrüsenunterfunktion, Autoimmunhepatitis oder Nierensymptomatik manifestieren. Erste Symptome zeigen sich i. d. R. während des ersten oder zweiten Lebensjahres. Therapeutisch kommen v. a. die Behandlung mit Immunglobulinen aber auch Transplantationen von Knochenmark oder von Stammzellen aus dem Nabelschnurblut in Betracht. Unbehandelt kann das Hyper-IgM-Syndrom v. a. durch Pneumonien, viral bedingte Enzephalitiden oder Karzinome zum Tode führen. Das Hyper-IgM-Syndrom wird in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch Mutationen in 4 verschiedenen Genen (Subtypen HIGM 1, 2, 3 und 5) verursacht. Die häufigste Form des Hyper-IgM-Syndroms HIGM1 ist durch einen Defekt oder Mangel des CD40-Liganden charakterisiert. Verursacht wird HIGM1 durch Mutationen im CD40LG-Gen. Es wird X-chromosomal rezessiv vererbt und betrifft zumeist Jungen. Weitere Mutationen lassen sich in den Genen für die Hyper-IgM-Syndrome 2 (AICDA-Gen), 3 (CD40-Gen) und 5 (UNG-Gen) nachweisen. Bis auf den autosomal rezessiven Vererbungsmodus entspricht der Phänotyp des HIGM3 dem des HIGM1. Der Verlauf sowie die Prognose des autosomal rezessiv vererbten HIGM2 sind günstiger. HIGM5 wird ebenfalls autosomal rezessiv vererbt und durch Defekte der Urazil-DNA Glykosylase verursacht.

## Hyperinsulinismus, familiärer

→ **ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HNF4A, GCK**

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Stufe 1: Nachweis von Mutationen im ABCC8 (SUR1)-Gen und im KCNJ11 (Kir6.2)-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA für ABCC8, Stufe 2: Nachweis von Mutationen im HNF4A-Gen und im GLUD1-Gen durch PCR und anschließende

Sequenzierung, Stufe 3 (auf gesonderte Anforderung): Nachweis von Mutationen im GCK-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit persistierenden Hypoglykämien in den ersten Lebensjahren sowie bei Patienten mit Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-Syndrom.

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der neonatale, kongenitale Hyperinsulinismus auf Grund von exzessiv hoher Insulinsekretion ist eine der häufigsten Ursachen persistierender Hypoglykämien in den ersten Lebensjahren. Die Säuglinge sind bei Geburt häufig makrosom. In den ersten Lebenstagen kann es zu zerebralen Krampfanfällen kommen. Für betroffene Säuglinge besteht das Risiko, im Rahmen einer Hypoglykämie einen bleibenden Hirnschaden zu entwickeln. In der nordeuropäischen Bevölkerung wird die Inzidenz des kongenitalen Hyperinsulinismus auf 1 : 40 000 geschätzt. Charakteristisch für einen Hyperinsulinismus sind in der Mehrzahl der Fälle ein hoher Glukosebedarf zur Aufrechterhaltung der Euglykämie (meist deutlich  $>10$  mg/kg/min), ein erhöhter Insulinwert in der Hypoglykämie, sowie ein unzureichender Anstieg von freien Fettsäuren und Ketonkörpern in der Hypoglykämie durch eine gehemmte Lipolyse und Ketogenese. Bei der schweren, neonatalen Form des Hyperinsulinismus sind häufig autosomal rezessiv vererbte Mutationen im Sulfonylharnstoff-Rezeptorgen (ABCC8) oder im Gen für den ATP-sensitiven Kaliumkanals der pankreatischen beta-Zelle (KCNJ11) nachweisbar. Mutationen in den Genen HNF4A, GLUD1 und GCK (selten) werden in der Regel autosomal dominant vererbt und sind meist mit einem mildereren klinischen Verlauf assoziiert. Typisch für Patienten mit GLUD1-Mutation ist eine klinisch unauffällige Hyperammonämie (Hyperinsulinismus-Hyperammonämie-Syndrom) und eine Leucin-empfindliche Hypoglykämie. Eine exakte molekulargenetische Differenzierung ist klinisch bedeutsam, da sich, in Abhängigkeit von der nachgewiesenen Mutation, unterschiedliche Therapieansätze ableiten lassen. So sprechen z. B. Patienten mit Defekten des KATP auf Grund von Mutationen im ABCC8 bzw. KCNJ11 meist unzureichend auf eine medikamentöse Therapie mit einem Kaliumkanalöffner (z. B. Diazoxid) an. Der dominante Hyperinsulinismus spricht oft gut auf die Therapie mit Diazoxid an.

## Hyperlipidämie Typ 1, seltenere Formen

→ APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen in den Genen APOC2, APOA5, LMF1 und / oder GPIHBP1 durch PCR und

anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit massiv erhöhten Serumkonzentrationen von Triglyceriden und Hyperchylomikronämie (Hyperlipidämie Typ 1 nach Fredrickson), insbesondere bei unauffälliger LPL-Genanalyse

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die häufigste genetische Ursache einer Hyperlipidämie Typ 1 nach Fredrickson ist ein Defekt der Lipoproteinlipase (LPL-Gen). Differentialdiagnostisch kommen jedoch auch Defekte von APOC2, APOA5, LMF1 und GPIHBP1 in Betracht. Apolipoprotein C-II (Apo C-II, ApoC-II, ApoC2) wird in der Leber synthetisiert und ins Plasma sezerniert. ApoC-II ist ein essentieller Kofaktor für die Aktivierung des Enzyms Lipoproteinlipase, welches für die Hydrolyse von Triglyceriden verantwortlich ist und damit im Stoffwechsel von tryglyzeridreichen Lipoproteinen, insbesondere von Chylomikronen eine zentrale Rolle spielt. Mutationen im ApoC-II-Gen führen zu einer ApoC-II-Defizienz und damit zu einer massiven Vermehrung der Chylomikronen sowie zu extrem erhöhten Serumkonzentrationen von Triglyceriden (Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie Typ I nach Fredrickson) in der Regel zwischen 1000 - 4000 mg/dl. Eine ApoC-II-Defizienz äußert sich klinisch meist in rezidivierenden Pankreatitiden (Pankreatitis), eruptiven Xanthomen und Hepatomegalie, ist aber nicht mit einem erhöhten Koronarrisiko assoziiert. In einigen Familien, bei denen keine Mutation in den Genen LPL und APOC2 gefunden wurden, konnten Mutationen im APOA5-Gen nachgewiesen werden. Das APOA5-Gen liegt in der Nähe des APOE/APOC1/APOC2-Gencluster, der ebenfalls an der Regulation der Triglyceridspiegel beteiligt ist. Patienten mit LMF1-Genmutation zeigen eine stark erniedrigte LPL-Aktivität. Die LMF1-assoziierte Hypertriglyceridämie wie auch die GPIHBP1-assoziierte und die übrigen oben besprochenen Formen folgen einem autosomal rezessiven Erbgang.

## Hyperoxalurie Typ 1

→ AGXT

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im AGXT-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. Hyperoxalurie

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die primäre Hyperoxalurie Typ 1 (erbliche Oxalose) ist eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die auf einem Defekt des peroxysomalen Leberenzym Alanin-Glyoxylat-Aminotransferase (AGXT) beruht. AGXT katalysiert die Umwandlung von Glyoxylat zu Glycin. Liegt ein Enzym-Mangel vor, wird Glyoxylat in Oxalat umgewandelt und als Folge der massiven Oxalatablagerung in den Harnwegen und dem Nierenparenchym kommt es v. a. zur Bildung von Nierensteinen (Nephrolithiasis) und einer Nephrocalcinose, die unbehandelt zum terminalen Nierenversagen führen. Für die primäre Hyperoxalurie Typ 1 verantwortlich ist das AGXT-Gen.

## Hyperparathyreoidismus, CDC73-assoziiertes (HRPT2)

→ CDC73

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CDC73-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor-Syndrom (HPT-JT), V. a. familiären isolierten Hyperparathyreoidismus (FIHPT)

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Mutationen im CDC73-Gen können sowohl einen isolierten Hyperparathyreoidismus bedingen als auch einen Hyperparathyreoidismus mit begleitenden ossifizierenden Fibromen in Ober- und / oder Unterkiefer. Der Erbgang ist autosomal dominant, i. d. R. finden sich also mehrere Betroffene in einer Familie. Das Erkrankungsalter reicht i. d. R. vom Kindes- bis zum mittleren Erwachsenenalter. Auch ein Nebenschilddrüsenkarzinom kann auf Keimbahnmutationen im CDC73-Gen beruhen.

# Hyperparathyreoidismus, primärer, schwerer neonataler

→ CASR

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CASR-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

## **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Kindern mit ausgeprägter Hypercalcämie und ausgeprägtem Hyperparathyreoidismus und entsprechender Symptomatik (muskuläre Hypotonie, Thoraxdeformität, multiple Frakturen)

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der primäre schwere neonatale Hyperparathyreoidismus (NSHPT) wird verursacht durch homozygote, inaktivierende „Loss-of-Function“ Mutationen im CASR-Gen (Chromosom 3q13.3-q21). Das CASR-Gen kodiert einen calcium-sensitiven Rezeptor (CaSR), der für die Regulation des Calcium- und Phosphatstoffwechsels verantwortlich ist. Bei den betroffenen Patienten liegt eine schwere Hypercalcämie vor, bei extrem hohem Serumspiegel des Parathormons und einer relativ verminderten Urinausscheidung von Calcium. Die Krankheit manifestiert sich im ersten Lebensjahr. Klinisch imponieren Atemnot, Muskelhypotonie, Thoraxdeformation, mangelhafte Mineralisation der Knochen und multiple Knochenbrüchen. Unbehandelt kann die schwere Erkrankung zum Tod führen. Verursacht wird die NSHPT durch Mutationen im CASR-Gen.

Die Genanalyse bestätigt sicher die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

# Hyperthyreose, familiäre / kongenitale

→ TSHR

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im TSHR-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion, Struma und ggf. auffälliger Familien- vorgeschichte

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Eine vergrößerte Schilddrüse (Struma) lässt sich bei mehr als 10% der Bundesbürger nachweisen. Die häufigste Ursache für das Entstehen einer Struma ist ein ernährungsbedingter, sogenannter alimentärer Jodmangel. Daneben können u. a. aber auch funktionelle Schilddrüsenautonomien oder Autoimmunerkrankungen, wie z. B. die Autoimmunthyreopathien Morbus Basedow und Hashimoto-Thyreoiditis vorliegen. Bei einem Teil der Struma-Patienten lassen sich aktivierende „Gain-of-Function“ Mutationen im TSH-Rezeptor-(TSHR)-Gen als eine Ursache für eine konstitutive, TSH unabhängige Aktivierung der Schilddrüse mit nachfolgendem Schilddrüsenwachstum und Erkrankung der Hormondrüsen nachweisen. Klinische Folge ist eine Hyperthyreose ohne Hinweis auf autoimmunologische Prozesse, wie z. B. das Fehlen von Autoantikörpern gegen TSH-Rezeptor oder eines Exophthalmus. Die phänotypische Ausprägung und Erstmanifestation der Schilddrüsenüberfunktion und der diffusen Struma, auch innerhalb einer Familie, ist hochvariabel und reicht von einer latenten Hyperthyreose bis hin zur schweren Hyperthyreose. Therapeutisch steht die drastische Ablation der Struma (chirurgisch oder mit Radio-Jod) im Vordergrund. Die Mutation c.548A>G (NP\_000360.2, p.Lys183Arg) im TSHR-Gen führt zu einer Hypersensitivität des TSH-Rezeptors auf Choriongonadotropin und ist assoziiert mit einer hereditären Gestations-Hyperthyreose. Klinisch imponiert eine Hyperemesis gravidarum. Es kann zur Thyreotoxikose kommen. Neumutationen im TSHR-Gen sind beschrieben. Der Erbgang ist autosomal dominant.

## Hypertriglyzeridämie

→ GCKR

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im GCKR-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit massiv erhöhten Serumkonzentrationen von Triglyceriden

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Hypertriglyceridämie ist in einem Teil der Fälle auf Mutationen im Glucokinase regulatory protein (GCKR)-Gen zurückzuführen. In einigen Familien, bei denen keine Mutation in den Genen für Lipoproteinlipase, APOC2 oder APOA5 gefunden wurden, konnten Mutationen im GCKR-Gen nachgewiesen werden. Das GCKR-Gen ist an der Regulation der Triglyceridspiegel beteiligt.

## Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)

→ MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, weitere seltene Gene s. u.

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

1. Stufe: Nachweis von Mutationen in den Genen MYH7, MYBPC3, TNNT2 und TNNI3 durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA in Hinblick auf Deletionen im MYB PC3-Gen (Nachweisrate bis 90% bei familiärer HCM), 2. Stufe auf gesonderte Anforderung: Nachweis von Mutationen in den Genen TPM1, ACTC1, PLN, MYL2, MYL3 und / oder PRKAG2 durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Abklärung einer genetischen Ursache bei hypertropher Kardiomyopathie

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der isolierten hypertrophen Kardiomyopathie (HCM) ohne bekannten Auslöser (druckbedingt, Stoffwechselstörungen, Sportlerherz) liegt häufig ein genetisch bedingter Defekt eines Sarkomerbestandteils zu Grunde. Der Erkrankungsbeginn liegt oft in der Adoleszenz oder dem jungen Erwachsenenalter. Symptome sind Kurzatmigkeit, Thoraxschmerzen und Synkopen. Es besteht ein erhöhtes Risiko für einen plötzlichen Herztod. Die HCM folgt einem autosomal dominanten Erbgang. Derzeit sind über 14 ursächliche Gene bekannt. Etwa 90% der ursächlichen Mutationen lassen sich jedoch bei Analyse der Gene MYH7, MYBPC3, TNNT2 und TNNI3 nachweisen. Bei Patienten mit auffälliger Familienvorgeschichte findet sich hier in bis zu 60% der Fälle eine ursächliche Mutation. Bei Patienten, die keine auffällige Familienvorgeschichte haben, bei bis zu 30%. Für einige Gene und Gendefekte ist ein deutlich erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod bekannt. Die genetische Untersuchung kann damit wertvolle Informationen für die Behandlung des Patienten, die Prognoseeinschätzung und die Risikoeinschätzung für weitere Familienmitglieder liefern.

# Hypocalcämie, autosomal dominante

→ CASR

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im CASR-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit Hypocalcämie, erniedrigtem Parathormon und Hypercalciurie

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die autosomal dominante Hypocalcämie (ADH) wird verursacht durch heterozygote, aktivierende „Gain-of-Function“ Mutationen im CASR-Gen. Das CASR-Gen kodiert einen calcium-sensitiven Rezeptor (CaSR), der für die Regulation des Calcium- und Phosphatstoffwechsels verantwortlich ist. Bei den betroffenen Patienten ist die Empfindlichkeit der Nebenschilddrüsen- und Nierenzellen für den Calciumspiegel erhöht, wodurch eine Hypocalcämie als normal toleriert wird. Klinisch imponieren eine signifikante, unterschiedlich ausgeprägte Hypocalcämie bei inadäquat normalen oder sogar leicht erniedrigten Serumspiegeln des Parathormons (PTH) und einer normalen oder erhöhten Calciumausscheidung im Urin (Hypercalciurie). Die phänotypische Ausprägung ist variabel und reicht von vollständiger Symptomlosigkeit bis zu schwer beeinträchtigten Patienten mit rezidivierenden Konvulsionen. Verursacht wird die ADH durch Mutationen im CASR-Gen. Die Genanalyse bestätigt sicher die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder. Der Erbgang ist autosomal dominant.

# Hypocholinesterasämie

→ BCHE

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im BCHE-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit schweren Narkosezwischenfällen bei chirurgischen Eingriffen

nach Succinylcholingabe (postoperative Apnoe)

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Hypocholinesterasämie ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die auf einem Defekt der Butyrylcholinesterase (Pseudocholinesterase) beruht. Infolge des Mangels an Butyrylcholinesterase kommt es bei chirurgischen Eingriffen zu einer verlängerten neuromuskulären Blockade (häufigste Symptome: Muskellähmung, Zyanose, Tachykardie, Herzstillstand) nach Gabe bestimmter Muskelrelaxantien (Succinylcholin-Sensitivität). Verantwortlich für die Hypocholinesterasämie sind Mutationen im BCHE-Gen.

## Hypochondroplasie

→ FGFR3

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

1. Stufe: Nachweis einer Mutation in Codon 540 des FGFR3-Gens durch PCR und anschließende Sequenzierung (60% der Mutationen bei Hypochondroplasie), 2. Stufe: Sequenzanalyse des gesamten FGFR3-Gens

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei V. a. Hypochondroplasie

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Hypochondroplasie ist eine milde allelische Form der Achondroplasie und fällt bei Kindern meist im frühen Schulalter durch leicht dysproportionierten Kleinwuchs auf. Die Hypochondroplasie wird autosomal dominant vererbt und wird in der Mehrzahl der Fälle durch Mutationen im FGFR3-Gen verursacht.

## Hypogammaglobulinämie

→ CD19

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CD19-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. einen CD19-Mangel, bei Patienten mit erhöhter Infektionsanfälligkeit und normaler Anzahl reifer B-Zellen im Blut

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Patienten mit einer Hypogammaglobulinämie weisen auf Grund eines CD19-Mangels eine erhöhte Infektionsanfälligkeit bei normaler Anzahl von reifen B-Zellen im Blut auf. In der Mehrzahl der Fälle ist die Konzentration des CD19-Proteins erheblich herabgesetzt bzw. CD19 nicht mehr nachweisbar. Das membranständige CD19-Protein bildet einen Komplex mit CD21, CD81 und CD225 und gibt in Verbindung mit dem B-Zell-Antigenrezeptor der B-Zelle das Signal, ihre Schwelle für die Aktivierung durch das Antigen herabzusetzen. Bei einem Mangel an CD19 ist diese Reaktion auf eine Antigenstimulation ungenügend. Ein CD19-Mangel ist auf Mutationen im CD19-Gen zurückzuführen.

## Hypoparathyreoidismus, familiär isolierter

→ CASR, PTH

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

1. Stufe: Nachweis von Mutationen im CASR-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA, 2. Stufe: Nachweis von Mutationen im PTH-Gen durch PCR und Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit Hypocalcämie und erniedrigtem oder nicht nachweisbarem Parathormon

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der familiäre isolierte Hypoparathyreoidismus (FIH) wird, in einem Teil der Fälle, verursacht durch heterozygote oder homozygote, aktivierende „Gain-of-Function“ Mutationen im CASR-Gen. In seltenen Fällen sind Mutationen im Parathormon-(PTH)-Gen die Ursache des FIH. Der isolierte Hypoparathyreoidismus tritt sporadisch oder familiär auf und wird autosomal dominant oder rezessiv vererbt. Das CASR-Gen kodiert einen calcium-sensitiven Rezeptor (CaSR), der für die Regulation des Calcium- und Phosphatstoffwechsels verantwortlich ist. Bei den betroffenen Patienten ist die Empfindlichkeit der Nebenschilddrüsen- und Nierenzellen für den Calciumspiegel erhöht, wodurch

eine Hypocalcämie als normal toleriert wird. Klinisch imponieren eine signifikante, unterschiedlich ausgeprägte Hypocalcämie bei inadäquat erniedrigten oder nicht nachweisbaren Serumspiegeln des Parathormons (PTH) und abnormen Calcium-Stoffwechsel. Die betroffenen Patienten zeigen die Symptome einer Hypocalcämie (v. a. Myopathie, Muskelschwäche, Krämpfe, Tetanie, Katarakt, Zahnanomalien und Minderwuchs). Verursacht wird die FIH in der Mehrzahl der Fälle durch Mutationen im CASR-Gen und in seltenen Fällen durch Mutationen im PTH-Gen. Die Genanalyse bestätigt sicher die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder.

## Hypophosphatämie, autosomal dominant

→ FGF23

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im FGF23-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, MLPA

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit v. a. eine Hypophosphatämie, ggf. nach Ausschluss einer PHEX-Mutation

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die dominant vererbte familiäre Hypophosphatämie ist eine Stoffwechselerkrankung, bei der Phosphat durch die Nieren verloren geht und somit für den Knochenaufbau fehlt. Es kommt zu schweren Knochenwachstumsstörungen, ähnlich einer Vitamin-D Mangelrachitis. Die Hypophosphatämie zeigt sich bereits im Kleinkindalter, klinische Zeichen der Rachitis treten meist ab dem 2. Lebensjahr auf. Bereits in den ersten Lebensmonaten ist eine verminderte Wachstumsrate festzustellen. Durch den beeinträchtigten Knochen-Stoffwechsel erreichen die Patienten häufig nicht die normale Körpergröße. Mit dem Beginn des Laufens zeigt sich eine O- bzw. X-förmige Verbiegung der Knochen der Beine. Hypophosphatämie-Patienten können eine gestörte Schmelz- und Dentinentwicklung der Milch- und der bleibenden Zähne aufweisen. Die phänotypische Ausprägung der Hypophosphatämie ist variabel. Als Folgeerkrankung kann es in den Nieren zu Kalkablagerungen (Nephrocalcinose) kommen. Wegweisend für die Diagnose ist neben bildgebenden Verfahren ein erniedrigter Phosphatspiegel und eine erhöhte alkalische Phosphatase bei normalem Spiegel für Calcium, Parathormon und Calcitriol. Die häufigste Form der Hypophosphatämie wird X-chromosomal dominant vererbt und in den meisten Fällen durch das PHEX-Gen verursacht. In seltenen Fällen lassen sich Mutationen im FGF23-Gen nachweisen. Charakteristisch ist der autosomal dominante Erbgang.

# Hypophosphatämie, autosomal rezessiv

→ DMP1

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im DMP1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit Rachitis und Hypophosphatämie

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die rezessiv vererbte familiäre Hypophosphatämie ist eine Stoffwechselerkrankung, bei der Phosphat durch die Nieren verloren geht und somit für den Knochenaufbau fehlt. Es kommt zu schweren Knochenwachstumsstörungen, ähnlich einer Vitamin-D Mangelrachitis. Die Hypophosphatämie zeigt sich bereits im Kleinkindalter, klinische Zeichen der Rachitis treten meist ab dem 2. Lebensjahr auf. Bereits in den ersten Lebensmonaten ist eine verminderte Wachstumsrate festzustellen. Durch den beeinträchtigten Knochenstoffwechsel erreichen die Patienten häufig nicht die normale Körpergröße. Mit dem Beginn des Laufens zeigt sich eine O- bzw. X-förmige Verbiegung der Knochen der Beine. Hypophosphatämie-Patienten können eine gestörte Schmelz- und Dentinentwicklung der Milch- und der bleibenden Zähne aufweisen. Die phänotypische Ausprägung der Hypophosphatämie ist variabel. Als Folgeerkrankung kann es in den Nieren zu Kalkablagerungen (Nephrocalcinose) kommen. Wegweisend für die Diagnose ist neben bildgebenden Verfahren ein erniedrigter Phosphatspiegel und eine erhöhte alkalische Phosphatase bei normalem Spiegel für Calcium, Parathormon und Calcitriol. Die häufigste Form der Hypophosphatämie wird X-chromosomal dominant vererbt und durch das PHEX-Gen verursacht. In seltenen Fällen lassen sich Mutationen im DMP1-Gen nachweisen. Charakteristisch ist der autosomal rezessive Erbgang.

# Hypophosphatämie, X-chromosomal dominant

→ PHEX

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im PHEX-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit Hypophosphatämie

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die familiäre Hypophosphatämie, auch bekannt unter der Bezeichnung Phosphatdiabetes oder X-chromosomal erbliche hypophosphatämische Rachitis (Vitamin-D-resistente Rachitis oder idiopathisches Debré-de-Toni-Fanconi-Syndrom), ist eine Stoffwechselerkrankung, bei der Phosphat durch die Nieren verloren geht und somit für den Knochenaufbau fehlt. Es kommt zu schweren Knochenwachstumsstörungen, ähnlich einer Vitamin-D Mangelrachitis. Die Hypophosphatämie zeigt sich bereits im Kleinkindalter, klinische Zeichen der Rachitis treten meist ab dem 2. Lebensjahr auf. Bereits in den ersten Lebensmonaten ist eine verminderte Wachstumsrate festzustellen. Durch den beeinträchtigten Knochen-Stoffwechsel erreichen die Patienten häufig nicht die normale Körpergröße. Mit dem Beginn des Laufens zeigt sich eine O- bzw. X-förmige Verbiegung der Knochen der Beine. Hypophosphatämie-Patienten können eine gestörte Schmelz- und Dentinentwicklung der Milch- und der bleibenden Zähne aufweisen. Die phänotypische Ausprägung der Hypophosphatämie ist variabel. Als Folgeerkrankung kann es in den Nieren zu Kalkablagerungen (Nephrocalcinose) kommen. Wegweisend für die Diagnose ist neben bildgebenden Verfahren ein erniedrigter Phosphat Spiegel und eine erhöhte alkalische Phosphatase bei normalem Spiegel für Calcium, Parathormon und Calcitriol. Die häufigste Form der Hypophosphatämie wird X-chromosomal dominant vererbt. Bei einer Erkrankung des Vaters sind alle Töchter ebenfalls von dieser Erkrankung betroffen, während die Söhne alle gesund sind. Ist die Mutter erkrankt, vererbt sie die Hypophosphatämie sowohl auf die Hälfte der Töchter als auch auf die Hälfte der Söhne. Verursacht wird die Hypophosphatämie in den meisten Fällen durch Mutationen im PHEX-Gen.

## Hypophosphatämische Rachitis mit Hypercalciurie

→ SLC34A3

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SLC34A3-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung,

**INDIKATION**

V. a. hypophosphatämische Rachitits mit Hypercalciurie

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Patienten mit SLC34A3-assoziiierter Rachitits fallen zusätzlich oft durch einen Kleinwuchs, Knochen-  
deformierungen der langen Röhrenknochen, eine muskuläre Hypotonie und eine Frakturneigung auf.  
Laborchemisch finden sich eine Hypophosphatämie, ein erhöhtes 1,25-Dihydroxyvitamin D3 sowie  
eine erhöhte alkalische Phosphatase im Serum und eine Hypercalciurie. Der Erbgang ist in der  
Regel autosomal rezessiv. Heterozygote können jedoch laborchemische Auffälligkeiten, meist ohne  
Skelettmanifestation, zeigen.

# Hypophosphatasie

→ ALPL

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im ALPL-Gen durch PCR und Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit stark erniedrigter Aktivität der alkalischen Phosphatase (ALP)  
und skelettalen Auffälligkeiten wie Untermineralisation und gehäuften Frakturen

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Hypophosphatasie ist eine seltene, autosomal dominant oder rezessiv vererbte Krankheit mit  
defekter Knochen- und Zahn-Mineralisation auf Grund einer mangelnden Aktivität der alkalischen  
Serum- und Knochen-Phosphatase (gewebespezifische alkalische Phosphatase). Substrate dieses  
Enzyms sind im Blut (anorganisches Pyrophosphat, Pyridoxal-5-Phosphat) und im Urin (Phospho-  
ethanolamin) in erhöhter Konzentration nachweisbar. Die phänotypische Ausprägung ist sehr vari-  
abel und reicht von totgeborenen Kindern mit unmineralisierten Knochen bis zu frühem Verlust der  
Zähne ohne Skelettbeteiligung. Durch die Vielzahl ihrer möglichen Symptome, sowie der Ähnlichkeit  
und Überschneidung mit anderen Krankheitsbildern wie z. B. Rachitis, Phosphatdiabetes, Hypo-  
phosphatämie, Osteoporose, Osteogenesis imperfecta, Morbus Paget, Paradontose, Osteosarkom  
etc. ist eine Diagnose oft schwierig. Es werden, in Abhängigkeit des Zeitpunkts der Erstmanifestati-  
on, sechs verschiedene klinische Formen unterschieden, die perinatal letale (in utero erheblich redu-  
zierte Mineralisation), die perinatal benigne (spontane Besserung der Knochenbefunde), die infantile  
(Atemkomplikationen, vorzeitige Synostose der Schädelnähte, ausgedehnte Demineralisation und

rachitische Veränderungen der Metaphysen), die kindliche Form (Skelettdeformitäten, Kleinwuchs und watschelnden Gang), die adulte Form (Belastungsfrakturen, Oberschenkelschmerzen, Chondrokalzinose und ausgeprägte Osteoarthropathie) und die Odontohypophosphatasie (vorzeitiger Verlust der (mit vollständigen Wurzeln ausgestatteten) Milchzähne und / oder schwere Zahnkaries, oft mit Skelettanomalien); siehe: [www.Orphanet.de](http://www.Orphanet.de). Wegweisend für die Diagnose ist der Nachweis der stark erniedrigten Aktivität der alkalischen Serum-Phosphatase (AP) bei erhöhtem Spiegel von Phosphoethanolamin / Phosphoethanolamin (PEA) im Urin. Verursacht wird die Hypophosphatasie durch Mutationen im ALPL-Gen. Die Genanalyse bestätigt sicher die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder.

## Hypophysenadenome, familiär isolierte (FIPA)

→ AIP

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im AIP-Gen durch PCR und Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit Akromegalie (familiär oder sporadisch), bei familiärem Auftreten von Hypophysenadenomen unklarer Ätiologie, bei familiärem Auftreten von familiär isolierten Somatotropinomen (FIS) unklarer Ätiologie

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Familiäre Hypophysentumoren (familiäre isolierte Hypophysenadenome (familial isolated pituitary adenomas – FIPA, pituitäre Adenomaprädisposition (PAP)) sind selten. Meist kommen sie im Rahmen einer „multiplen endokrinen Neoplasie“ (MEN 1) vor oder auch beim seltenen Carney-Komplex. Im Jahre 2006 wurde entdeckt, dass Mutationen im Gen für das „Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein“ (AIP) eine häufige Ursache von Hypophysenadenomen im frühen Lebensalter sind (Vierimaa et al., Science 2006, 312: 1228-1230). Bei ca. 15% der Familien mit isoliertem Hypophysenadenom und bei etwa der Hälfte der Familien mit familiär isolierten Somatotropinomen, außerdem bei ca. 6 - 8% junger Akromegaliepatienten lassen sich Mutationen im AIP-Gen nachweisen. Der Erbgang ist autosomal dominant.

# Hypophysenhormon-Mangel, HESX1-assoziiertes

→ HESX1

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im HESX1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## **INDIKATION**

V. a. genetisch bedingten Hypophysenhormon-Mangel

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Mutationen im HESX1-Gen können sowohl zu einem isolierten Wachstumshormonmangel als auch zu multiplen Hypophysenhormondefizienzen einschließlich eines Diabetes insipidus führen. Die Pubertätsentwicklung kann normal oder verzögert sein. Im cMRT fallen eine Hypoplasie der Hypophyse und ggf. Mittelliniendefekte des Frontalhirns auf. Bei einem kleinen Teil der Patienten mit septooptischer Dysplasie findet sich eine Mutation im HESX1-Gen. Der Erbgang HESX1-assoziiertes Hypophysenhypoplasien kann autosomal dominant oder autosomal rezessiv sein.

# Hypothyreose, kongenitale mit Struma

→ TPO, DUOX2, DUOX2, ID, SLC26A4

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen in den Genen TPO, DUOX2, DUOX2, ID und SLC26A4 durch PCR, Sequenzierung und MLPA (SLC26A4 und TPO).

## **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit angeborener Schilddrüsenunterfunktion und Struma bzw. V. a. Hormon-Synthesestörung

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die angeborene primäre Hypothyreose ist mit einer Inzidenz von 1 : 3500 Neugeborene häufig und wird mehrheitlich durch das Neugeborenencreening erfasst. Eine frühzeitige Therapie verhindert die Entwicklung einer mentalen Retardierung. In etwa 10 - 20% der Fälle ist eine Synthesestörung der Schilddrüsenhormone ursächlich. Aufgrund der hier erniedrigten Hormonsekretion kommt es über den Feedback-Mechanismus in den meisten Fällen zu einer Struma. Der kongenitalen Hypothyreose mit Struma können Defekte in verschiedenen Genen zu Grunde liegen. Eine Differenzierung lohnt sich, da für einige genetische Ursachen eine Jodgabe allein therapeutisch ausreichend sein kann (DUOX2, DUOX2, IYD, SLC26A4), während für andere eine lebenslange Hormonsubstitution notwendig sein wird (TPO). Der TPO-Defekt stellt die häufigste genetische Ursache dar. Typisch für den SLC26A4-Defekt ist eine begleitende Schwerhörigkeit (Pendred-Syndrom). Die Vererbung ist mehrheitlich autosomal rezessiv. Etwa 80 - 90% der Fälle mit kongenitaler Hypothyreose beruhen auf einer Schilddrüsendysgenese, die in Einzelfällen genetisch bedingt sein kann.

## Hypothyreose, kongenitale ohne Struma

→ TSHR, PAX8, FOXE1, NKX2-1, THRA, TSHB, TRHR

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen in den Genen TSHR, PAX8, FOXE1, NKX2-1, THRA, TSHB und TRHR durch PCR und Sequenzierung, MLPA (TSHR), Gen-Auswahl siehe Indikation

**INDIKATION**

TSHR, PAX8 bei isolierter Schilddrüsendysgenese, FOXE1 bei Athyreose, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Choanalatresie und krausem Haar (Bamforth-Lazarus-Syndrom), NKX2-1 bei Schilddrüsendysgenese und neurologischen Symptomen, TSHB bei TSH-Defizienz, TRHR bei TRH-Resistenz

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die angeborene primäre Hypothyreose ist mit einer Inzidenz von 1 : 3500 Neugeborene häufig und wird mehrheitlich durch das Neugeborenencreening erfasst. Eine frühzeitige Therapie verhindert die Entwicklung einer mentalen Retardierung. Etwa 10 - 20% der Fälle gehen auf erblich bedingte Synthesedefekte zurück und zeigen dann i. d. R. eine Struma. Die Mehrheit der Fälle (80-90%) weist keine Struma auf, sondern oft eine Schilddrüsendysgenese oder Athyreose als Ursache des Hormonmangels. Die Schilddrüsendysgenese tritt oft sporadisch auf und ist nur in wenigen Fällen genetisch bedingt, z. B. bei Mutationen des TSHR-, PAX8-, FOXE1-, NKX2-1- oder THRA-Gens. Der TSH-Defizienz liegen Mutationen im TSHB-Gen zugrunde, der TRH-Resistenz Mutationen im TRHR-



Gen. Der Erbgang ist mehrheitlich autosomal rezessiv.

# Ichthyosis vulgaris und atopische Dermatitis (Neurodermitis)

→ FLG

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis der Mutationen p.R501X und c.2282del4 durch Sequenzierung

## **INDIKATION**

Mutationsanalyse zur Bestätigung der klinischen Diagnose, zur Differenzierung von anderen Ichthyoseformen und zur Risikoabschätzung für eine atopische Dermatitis

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Ichthyosis vulgaris (IV) ist die häufigste Form einer genetisch bedingten Verhornungsstörung der Haut und zeichnet sich durch eine ausgeprägte Schuppung der Haut vor allem am Rumpf und an den Streckseiten der Extremitäten aus. Die Haut der Betroffenen ist trocken, rau und von weißen bis graubraunen Schuppen bedeckt. Bei leichten Ichthyosen sind die Beschwerden gering, die Haut ist vor allem im Winter sehr trocken und gelegentlich kann leichter Juckreiz auftreten. Die IV geht bei einem Drittel der Patienten zusätzlich mit einer atopischen Dermatitis einher. Die Ursache der IV ist eine Verminderung von Filaggrin, die durch Mutationen in einem einzigen Gen (FLG-Gen) bedingt ist. Der durch die Mutationen verursachte Filaggrinmangel beeinträchtigt die Schutzfunktion der äußeren Hautschicht. Von der atopischen Dermatitis (Neurodermitis) sind in Europa bis zu einem Fünftel aller Kinder betroffen. Die Erkrankung tritt oft auch zusammen mit Heuschnupfen und Asthma auf. Als chronisch entzündliche Hauterkrankung präsentiert sich die Neurodermitis mit stark juckenden, ekzematösen Hautveränderungen an typischen Lokalisationen. Auch hier konnten FLG-Mutationen viel häufiger nachgewiesen werden als in der Normalbevölkerung: in Irland bei 33%, in Deutschland bei 12 - 23% der Kinder mit Neurodermitis. Zusätzlich gibt es Hinweise, dass die Mutationen wichtige Risikofaktoren für ein mit Neurodermitis assoziiertes Asthma sind. Erste Studien zeigen, dass Personen mit einer Mutation im FLG-Gen 3 bis 7,7 mal wahrscheinlicher an Neurodermitis erkranken als Personen ohne Mutation, was eine starke Prädisposition dieser Mutationen aufzeigt. Die IV wird verursacht durch Mutationen im Profilaggrin-Gen (FLG). Der Erbgang ist in der Regel autosomal dominant mit reduzierter Penetranz. Vollständige Penetranz liegt bei schwer Betroffenen mit zwei Mutationen vor (homozygot oder compound heterozygot). In der europäischen Bevölkerung

sind zwei Mutationen besonders häufig: p.R501X und c.2282del4. Etwa 2% der Bevölkerung sind Träger einer dieser Mutationen. Unter Patienten mit atopischer Dermatitis findet sich diese Mutationen jedoch sehr viel häufiger (ca. 30%). Andere sehr seltene Mutationen sind wegen der extrem komplexen Struktur (10 - 12 Repeats von je 972 Basen) des Filaggrin-Gens schwer nachweisbar.

## IPEX / XLAAD-Syndrom

→ FOXP3, STAT1

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im FOXP3- und / oder STAT1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

V. a. IPEX-Syndrom oder IPEX-like-Syndrom

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das IPEX oder auch XLAAD genannte Syndrom mit Immundysregulation, Polyendokrinopathie und Enteropathie wird X-chromosomal vererbt und gehört zur Gruppe der Autoimmun-Enteropathien. Patienten mit einem IPEX-Syndrom erkranken i. d. R. bereits im Säuglings- bzw. Kleinkindesalter. Klinisch imponieren eine chronische Diarrhoe, ein Insulin-abhängiger Diabetes mellitus, eine Autoimmun-Thyroiditis, eine autoimmun-hämolytische Anämie und variable Hautmanifestationen (u. a. Ekzem, Erythrodermie, Psoriasis und Alopecia universalis). Bei einem Teil der Kinder lassen sich auch atopische Symptome, wie z. B. Nahrungsmittelallergien oder erhöhte Immunglobulin E (IgE)-Spiegel nachweisen. Verursacht wird das IPEX-Syndrom durch Mutationen im FOXP3-Gen. Das IPEX-like-Syndrom zeigt klinisch einen ähnlichen Phänotyp. In einigen Fällen wurden Mutationen im STAT1-Gen gefunden. Der Erbgang ist hier i. d. R. autosomal dominant. Bei einigen STAT1-Mutationsträgern steht die chronische mukokutane Candidiasis im Vordergrund.

# ITPA-Genotypisierung

→ ITPA

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im ITPA-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit Hepatitis C unter Ribavirin-Therapie und zur Differentialdiagnose einer Anämie

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Etwa 30 - 40% aller Patienten entwickeln während der Behandlung der Hepatitis C mit einer Kombination aus pegyliertem Interferon und Ribavirin eine hämolytische Anämie. Bei etwa 15% der Patienten muss die Ribavirin-Dosis verringert werden, was den Therapieerfolg beeinträchtigen kann (Fellay et al., Nature 2010, 464: 405-408). Da die Therapie zu dem kostenintensiv und reich an unerwünschten Nebenwirkungen ist, kommt einer individualisierten Therapiestrategie eine ganz entscheidende Bedeutung zu. In einer genomweiten Assoziationsstudie (GWAS) konnten zwei funktionelle Varianten (rs1127354 und rs7270101) im Inosin-Triphosphatase-Gen (ITPA) nachgewiesen werden, die zu einem benignen ITPA-Mangel führen und die stark mit einem Schutz gegen eine durch Ribavirin induzierte Anämie assoziiert sind (Thompson et al., 2012, J Hepatol, 56: 313-319). Mit der ITPA-Genotypisierung steht ein neuer Prognosemarker bei der Hepatitis C zur Verfügung.

# Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom / Long-QT-Syndrom

→ KCNQ1, KCNE1

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen in den Genen KCNQ1 und KCNE1 durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA für das KCNQ1-Gen

**INDIKATION**

V. a. Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom bei Long-QT Syndrom mit assoziiertem Hörverlust

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Patienten mit Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom weisen seit der Geburt eine ausgeprägte Innenohrschwerhörigkeit auf. Das QT-Intervall ist verlängert. Die Patienten neigen zu ventrikulären Tachykardien (torsade de pointes). Entsprechende Synkopen treten insbesondere bei körperlicher Belastung, Stress und Kälte auf. Das Risiko für einen plötzlichen Herztod ist ohne Therapie hoch. Die kardialen Manifestationen treten oft bereits im frühen Kindesalter auf. Ursächlich sind Mutationen in den Genen KCNQ1 und KCNE1. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

## Juvenile Polyposis

→ SMAD4, BMPR1A

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SMAD4-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA; Nachweis von Mutationen im BMPR1A-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Vorliegen von mindestens fünf juvenilen Polypen, bei Blutungen im Verdauungstrakt (insbesondere rektal) unklarer Ätiologie bei Kindern / Jugendlichen, bei Anämie und Hypoproteinämie sowie eine damit verbundene Entwicklungsverzögerung, bei Invagination der Mastdarmwand (Anal- und Rektumprolaps), bei Diarrhö oder Obstipation, häufig auch im Wechsel und bei Unterleibsschmerzen, Koliken

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die juvenile Polyposis (JPS, auch juvenile Polyposis Syndrom oder familiäre juvenile Polyposis) gehört neben dem Peutz-Jeghers-Syndrom und dem Cowden-Syndrom zur Gruppe der hamartomatösen Polyposis-Syndrome. Klinisch imponieren eine chronische gastrointestinale Blutung mit Anämie und Hypoproteinämie sowie eine damit verbundene Entwicklungsverzögerung der Kinder. Die Diagnose eines JPS ist wahrscheinlich, wenn mindestens 5 juvenile Polypen im Kolon oder Rektum vorliegen, Polypen im gesamten Gastrointestinaltrakt verteilt oder wenn bei Anwesenheit von mindestens einem typischen Polypen noch weitere Familienmitglieder mit JPS bekannt sind. Am häufigsten treten die Symptome im Kolorektum auf. Seltener sind Magen, Duodenum oder Ileum betroffen. Morphologisch zeichnen sich die Polypen durch ein gestieltes, rundes und glattes Erscheinungsbild aus. Häu-

fig tragen sie auch entzündliches Infiltrat in sich. Grundsätzlich haben die Polypen kein malignes Potenzial und sind gutartige Wucherungen der Darmschleimwand. In 9 - 50% der Fälle, bei denen JPS diagnostiziert wurde, kann es jedoch zur adenomatösen Transformation der Polypen kommen und in ein Adenomkarzinom übergehen. Bei etwa 50% der sicher betroffenen JPS-Patienten konnte die Krankheitsursache auf eine genetische Veränderung von SMAD4 und / oder BMPR1A zurückgeführt werden. In beiden Genen werden etwa 95% der beschriebenen Mutationen durch die o. g. Untersuchung erfasst. Der Erbgang ist bei beiden Genen autosomal dominant. Die Neumutationrate ist relativ hoch. Die Penetranz ist altersabhängig und in der Regel ab dem 50. Lebensjahr nahezu vollständig. SMAD4 (auch Mothers Against Decapentaplegic Drososiphila Homolog, MADH4) ist ein Tumorsuppressorgen, welches im Zytosol tierischer Zellen den TGF (Transforming Growth Factor)- $\beta$ -Signalweg und den BMP (Bone Morphogenetic Protein)-Signalweg reguliert. Neben der JPS lassen sich Mutationen im SMAD4-Gen u. a. auch bei der hereditären hämorrhagischen Teleangiektasie nachweisen. BMPR1A („Bone Morphogenetic Protein Receptor Typ1A“) kodiert eine Transmembran Serin / Threonin Kinase, die den WNT (Wg Int-1)-Signalweg unterdrückt.

## Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT)

→ RYR2

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im RYR2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

### INDIKATION

V. a. katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie (CPVT)

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die CPVT gehört zu den genetisch bedingten Herzrhythmusstörungen. Die Betroffenen entwickeln oft bereits vor dem 10. Lebensjahr adrenerg induzierte Kammertachykardien mit dem Bild einer Synkope, z. T. aber auch eines plötzlichen Herztodes. Auslöser können eine körperliche Belastung oder plötzliche Emotionen sein. In etwa 60% der Fälle lässt sich eine Mutation im RYR2-Gen nachweisen. Der Erbgang ist autosomal dominant. Bei Nachweis einer ursächlichen Mutation in einer Familie ist eine gezielte Testung weiterer Angehöriger unter Risiko wichtig um prophylaktische Maßnahmen zu ermöglichen.

# Kenny-Caffey-Syndrom Typ 2

→ FAM111A

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im FAM111A-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

V. a. Kenny-Caffey-Syndrom Typ 2

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Kenny-Caffey-Syndrom Typ 2 stellt eine seltene Form aus der Gruppe der Skelettdysplasien dar. Die Betroffenen sind kleinwüchsig und makrozephal mit betonter Stirn (frontal bossing) und Mikrophthalmie. Die langen Röhrenknochen sind schmal und fallen röntgenologisch durch eine erhöhte Knochendichte auf. Bei starker Verengung der Kavitäten für das Knochenmark kann eine Anämie bestehen. Es besteht ein Hypoparathyreoidismus mit Hypocalcämie und episodischen Tetanien. Die Intelligenz ist normal. Ursächlich für das Kenny-Caffey-Syndrom Typ 2 sind Mutationen im FAM111A-Gen. Der Erbgang ist in der Regel autosomal dominant.

# Knochenexostosen

→ EXT1, EXT2

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im EXT1-Gen und im EXT2-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit Exostosen

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Bei den multiplen kartilaginären Exostosen (Synonyme multiple Osteochondrome, multiple cartilaginäre Exostosen (MCE), Osteochondrodysplasie mit kartilaginären Exostosen, Bessel-Hagen-Krankheit, Exostosenkrankheit) handelt es sich um eine seltene, autosomal dominant vererbte, chronische

Knochensystemerkrankung. Exostosen sind gutartige Knochenvorsprünge oder Knochenausstülpungen, i. d. R. in der Nähe der Wachstumsfugen langer Röhrenknochen und wachsen meist unkontrolliert an den Knochenenden. Exostosen können zu Bewegungseinschränkungen, Schmerzen, Verformungen der Knochen und Einschränkungen des Längenwachstums führen. Die phänotypische Ausprägung der Exostosenbildung ist variabel. Eine maligne Entwicklung ist möglich, aber selten. Differentialdiagnostisch muss eine nicht vererbare, solitäre Exostose abgegrenzt werden. Multiple kartilaginäre Exostosen werden in der Mehrzahl der Fälle durch Mutationen im EXT1-Gen und im EXT2-Gen verursacht. Die Neumutationsrate liegt bei ungefähr einem Drittel.

## Kollagenrezeptor (C807T)

→ ITGA2

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Bestimmung des C- oder T-Allels (rs1126643)

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Thrombosen und Myokardinfarkt bei jüngeren Personen

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das 807-C-Allel ist mit einer geringeren Kollagenrezeptorexpression und möglicher Blutungsneigung assoziiert, das 807-T-Allel ist mit einer erhöhten Expression und einem arteriellen Verschlussrisiko assoziiert.

## Kolonkarzinom mit Polyposis, familiäre adenomatöse Polyposis coli

→ APC, MUTYH

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im APC- und / oder MUTYH-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie Nachweis von Deletionen / Duplikationen mittels MLPA

**INDIKATION**

V. a. familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP), attenuierte FAP oder MUTYH-assoziierte Polyposis

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die familiäre adenomatöse Polyposis coli (FAP) ist klinisch charakterisiert durch das Auftreten multipler (mehr als 100) kolorektaler Adenome, vor allem im distalen Dickdarmbereich, aber auch im Duodenum. Unbehandelt entwickeln die meisten Betroffenen vor dem 40. Lebensjahr ein Kolonkarzinom. Die Kolonsymptomatik kann begleitet sein von Osteomen (90%), einer charakteristischen kongenitalen Hypertrophie des retinalen Pigmentepithels (80%), Hautneoplasien (50%), Drüsenkörperzysten des Magens (40%), Zahn- und Kieferanomalien (17%) oder Desmoiden (15%). In seltenen Fällen kann es auch zum Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen, Medulloblastomen, Hepatoblastomen oder auch Astrozytomen kommen. In der Mehrzahl der Fälle manifestiert sich die klassische FAP zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Bei einer Variante der klassischen Form, der attenuierten adenomatösen Polyposis coli, kann die klinische Manifestation später liegen. Eine allelische Variante der FAP ist das Gardner-Syndrom. FAP wird durch Mutationen im APC-Gen verursacht. Der Erbgang ist autosomal dominant und die Penetranz beträgt nahezu 100%. Bei etwa 25% der Patienten treten die Mutationen neu auf, so dass häufig auch bei sporadischen FAP-Patienten ohne familiäre Belastung Mutationen gefunden werden. Die molekulargenetische Analyse des APC-Gens erlaubt eine sichere, auch präsymptomatische Identifizierung von FAP-Patienten und ermöglicht auch die klinisch schwierige Abgrenzung der attenuierten Verlaufsform von dem HNPCC-Syndrom. Eine seltenere Form der adenomatösen Polyposis coli wird autosomal rezessiv vererbt und beruht auf Mutationen im MUTYH-Gen. Bei APC-negativen Patienten mit multiplen Polypen (insbesondere 10 - 100) findet sich in einem relevanten Anteil eine Mutation im MUTYH-Gen.

## Komplex-3-Mangel, mitochondrialer

→ BCS1L

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im BCS1L-Gen durch PCR und Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse zur Differentialdiagnose bei Neugeborenen mit niedrigem Geburtsgewicht und metabolischer Azidose, bei Neugeborenen / Kleinkindern mit progressiven neurologischen Symptomen wie Hypotonie, bei Entwicklungsverzögerung und postnataler Mikrozephalie und bei Kindern mit Tubulopathie, Enzephalopathie und Leberinsuffizienz

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Komplex III der mitochondrialen Atmungskette ist ein Proteinkomplex, der als Oxidoreduktase, die Oxidation von Coenzym Q mit der Reduktion von Cytochrom c und der Translokation von Protonen aus den Inneren der Mitochondrien in den Intermembranraum koppelt. Der Komplex III besteht aus 1 mitochondrial kodierten Untereinheit (Cytochrom b) und 10 kernkodierten Untereinheiten. Die Funktion des Komplexes wird durch ein Chaperon (BCS1L) unterstützt, das zur Familie der AAA (ATPases associated with various cellular activities) gehört. Molekulare Chaperone sind eine heterogene Gruppe von Proteinen, die bei der nicht-kovalenten Faltung und Entfaltung bzw. beim Auf- und Abbau makromolekularer Strukturen beteiligt sind, ohne dass sie selbst permanenter Teil dieser Strukturen sind. Die Abwesenheit von Chaperonen führt zu Fehlfaltungen bzw. zum Fehlaufbau dieser Strukturen, und damit zu biologisch inaktiven Produkten mit schwerwiegenden klinischen Konsequenzen. Die Aufgabe des BCS1L-Chaperons ist der Einbau der Untereinheit Rieske Eisen-Schwefel Protein (RISP) in den Komplex III der Atmungskette. Mutationen des BCS1L-Gens führen zu einem isolierten Komplex III Mangel. Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Klinisch imponieren Tubulopathie, Enzephalopathie und Leberinsuffizienz. Weitere mögliche Symptome können ein niedriges Geburtsgewicht und metabolische Azidose, progressive neurologische Symptome wie Hypotonie, Entwicklungsverzögerung und postnatale Mikrozephalie sein. Bei einem schweren, von Geburt an vorliegenden Verlauf ist die Lebenserwartung gering. Es sind aber auch mildere Verläufe mit späterer klinischer Manifestation und einem längeren Überleben beschrieben.

## Kongenitale lipoide Nebennierenhyperplasie

→ STAR

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im STAR-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

**INDIKATION**

Verdacht auf kongenitale lipoide Nebennierenhyperplasie.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die kongenitale lipoider Nebennierenhyperplasie stellt eine schwere genetisch bedingte Störung der Steroidhormon-Biosynthese dar. Betroffen ist die Regulation des ersten Schritts in der Produktion der adrenalen und gonadalen Steroidhormone. Betroffene Feten mit XY-Karyotyp entwickeln aufgrund der mangelnden Testosteronproduktion ein phänotypisch unauffälliges weibliches Genitale. Feten mit XX-Karyotyp entwickeln ebenfalls ein weibliches Genitale. Aufgrund des Mangels an Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden kommt es oft Tage bis Wochen nach der Geburt zu einem lebensbedrohlichen Salzverlust mit Azidose. Die Nebenniere ist vergrößert mit einer Einlagerung von Cholesterol. Therapeutisch werden Gluko- und Mineralokortikoide substituiert. Ursächlich für die kongenitale lipoider Nebennierenhyperplasie sind Mutationen im STAR-Gen. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv.

## Laktose-Intoleranz, neonatale

→ LCT

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im LCT-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Neugeborenen mit idiopathisch, wässrigen Durchfällen, bei wiederholter Übelkeit und Erbrechen, bei länger anhaltenden Verdauungsstörungen unbekannter Ursache, bei unspezifischen Magen- und Darmbeschwerden, bei Disaccharidurie, bei Wachstumsretardierung, bei renal-tubulärer Azidose und Proteinurie

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der kongenitale Laktasemangel (neonataler Laktasemangel, neonatale Laktoseintoleranz) ist eine seltene, schwere gastrointestinale Erkrankung, die sich im Neugeborenenalter manifestiert und die v. a. charakterisiert ist durch wässrige Durchfälle nach Gabe Laktose-haltiger Nahrungsmittel in Form von Muttermilch oder Muttermilchersatzprodukten. Beim neonatalen Laktasemangel ist der Körper von Geburt an nicht in der Lage, Laktase zu bilden, so dass Beschwerden schon im Säuglingsalter auftreten. Klinisch imponieren neben der Diarrhöe, Übelkeit, Erbrechen, Wachstumsretardierung, Dehydrierung, Disaccharidurie inklusive Laktosurie, renale-tubuläre Azidose und Proteinurie. Bei einem Teil der Patienten wurden auch Leberschäden beschrieben. Die Therapie besteht in laktosefreier Diät. Verursacht wird die Erkrankung durch Mutationen im LCT-Gen, das für das Enzym Laktase kodiert. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

# Laktose-Intoleranz, primäre adulte

→ LCT

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis des LCT-Polymorphismus an der Position –13910 (dbSNP rs4988235) durch PCR und hybridisierungs-basierte Genotypisierung

## **INDIKATION**

V. a. Laktose-Intoleranz bei Durchfall, Blähungen und diffusen abdominellen Beschwerden, die im Zusammenhang mit dem Konsum von Milch oder Milchprodukten stehen könnten

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Bei der Mehrheit der Weltbevölkerung kommt es nach der Kindheit zu einer stark verminderten Aktivität des Enzyms Laktase und damit zu einer Unverträglichkeit gegenüber Milchzucker (Laktose). In der nordeuropäischen Bevölkerung herrscht eine Variante in einer regulatorischen DNA-Sequenz des Laktase-Gens (LCT) vor, die zu einer Persistenz der Laktaseaktivität im Erwachsenenalter und damit zu einer Verträglichkeit von Milchprodukten führt (Genotyp LCT-13910 T/T oder LCT-13910 C/T). Etwa 10 - 20% der nordeuropäischen Bevölkerung tragen jedoch das in der Weltbevölkerung vorherrschende C-Allel auf beiden Chromosomen (Genotyp LCT-13910 C/C). Sie vertragen damit keine Laktose und entwickeln nach dem Verzehr von konventionellen Milchprodukten abdominelle Beschwerden wie Bauchschmerzen, Blähungen und Durchfall. Man spricht von einer Laktose-Intoleranz oder Laktase-Nonpersistenz. Mit der genetischen Testung kann bei entsprechendem klinischen Verdacht eine Laktose-Intoleranz eindeutig nachgewiesen werden. Für Menschen mit Laktose-Intoleranz stehen neben der Laktase inzwischen eine Reihe von Laktose-freien Produkten zur Verfügung, die einen Milchverzehr ohne nachfolgende Beschwerdesymptomatik erlauben. Oft wird konventionelle Milch in geringen Mengen vertragen. Ein genereller Verzicht auf Milchprodukte sollte nur erfolgen, wenn eine ausreichende Calciumzufuhr über andere Wege gesichert ist.

# Langketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCHAD)

→ HADHA

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis der Mutation c.1528G>C (p.Glu510Gln) im HADHA-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Hypoglykämie unklarer Genese, bei Kardiomyopathie unklarer Genese, bei unklaren Leberfunktionsstörungen mit erhöhten Transaminasen und Hyperammonämie

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der Langketten-3-Hydroxyacyl-CoA-Dehydrogenase-Mangel (LCHAD) ist eine hereditäre rezessive Stoffwechselerkrankung der mitochondrialen  $\beta$ -Oxidation der Fettsäuren. Bei einem LCHAD kommt es zur Akkumulation langkettiger Fettsäuren mit konsekutiven, vielfältigen Beeinträchtigungen mitochondrialer Funktionen. Klinisch imponieren neonatal auftretende hypoketotische Hypoglykämien, Kardiomyopathie, kardiale Arrhythmien und Leberfunktionsstörungen mit erhöhten Transaminasen und Hyperammonämie bis zum Leberausfall. Später kann es in einem Teil der Fälle zur Ausprägung einer Retinitis (Retinopathia) pigmentosa und einer peripheren Neuropathie kommen. Eine frühzeitige Diagnose ist wichtig, da durch das Vermeiden langen Fastens und die regelmäßige Kalorienzufuhr (hohe Kohlehydratzufuhr und Zugabe von mittelkettigen Triglyzeriden) Folgeschäden vermieden werden können. In ca. 90% der Fälle wird die LCHAD-Defizienz durch einen Homozygotenstatus für die Punktmutation c.1528G>C (p.Glu510Gln) im HADHA-Gen verursacht.

# Legius-Syndrom

→ SPRED1

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im SPRED1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA.

**INDIKATION**

Bestätigung der Verdachtsdiagnose Legius-Syndrom sowie Differentialdiagnostik zur Neurofibromatose Typ 1.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Typisch für das Legius-Syndrom sind multiple Cafe-au-lait-Flecke. Im Gegensatz zur Neurofibromatose Typ 1 treten bei Patienten mit Legius-Syndrom aber keine Neurofibrome auf und auch für andere Tumore gibt es keine Häufung. Patienten mit Legius-Syndrom können jedoch neben den Cafe-au-lait-Flecken ein Freckling von Axilla und Leisten und eine Makrozephalie zeigen. Bei einem Teil der Betroffenen wurden Lernschwierigkeiten oder Aufmerksamkeitsstörungen beobachtet. Ursächlich für das Legius-Syndrom sind Mutationen im SPRED1-Gen. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Viele Patienten haben ein ebenfalls betroffenes Elternteil, aber auch Neumutationen sind beschrieben.

## Leigh-Syndrom und NARP

→ SURF1, MT-ATP6

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SURF1-Gen durch PCR und Sequenzierung, Nachweis der mitochondrialen Mutationen m.8993T>G und m.8993T>C im MT-ATP6-Gen

**INDIKATION**

V. a. Leigh-Syndrom oder NARP (Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa)

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Beim Leigh-Syndrom handelt es sich um eine erbliche, polygenetische, mitochondrial bedingte Enzephalopathie, die sich größtenteils bereits vor dem 2. Lebensjahr manifestiert und eine der häufigsten kindlichen mitochondrialen Erkrankungen ist. Es handelt sich dabei um eine subakute nekrotisierende Enzephalomyopathie mit motorischer und geistiger Entwicklungsverzögerung, hypotoner Myopathie, Anorexie, Erbrechen, Hirnstammzeichen, epileptischen Anfällen, respiratorischer Insuffizienz und vielen weiteren fakultativen Symptomen (z. B. Ataxie, Muskelhypotonie, Krampfanfälle, Pyramidenbahnzeichen, Bewegungsstörung, Erbrechen, Atemlähmung, Schluckstörung). In etwa 70% ist das Leigh-Syndrom mit primären Atmungskettendefekten (Mangel von Cytochrom-C-Oxidase) assoziiert, weitere 15 - 20% mit einem Pyruvatdehydrogenasemangel. Das klinische und genetische Spektrum ist sehr breit. Verschiedene genetisch bedingte metabolische Defekte können

ein Leigh-Syndrom verursachen. Gemäß betroffener Genloci unterscheidet man autosomal rezessiv, X-chromosomal und mitochondrial bedingte Krankheitsformen. Im Blut befindet sich eine erhöhte Laktat- und Pyruvatkonzentration. Bei einem Teil der Patienten lassen sich Mutationen im SURF1-Gen nachweisen. Der Erbgang ist in der Mehrzahl der Fälle autosomal rezessiv. Das SURF1-Gen kodiert ein Protein, welches in der inneren Mitochondrienmembran lokalisiert ist und wahrscheinlich an der Biogenese des Cytochrom-C-Oxidase Komplexes beteiligt ist. In etwa 18% der Fälle eines Leigh- oder Leigh-like-Syndroms (Rahman et al., Ann Neurol 1996, 39: 341-351 und Dahl, Am J Human Genet 1998, 63: 1594-1597) liegen Mutationen im mitochondrialen Genom vor. Die am häufigsten identifizierten mitochondrialen Mutationen sind hierbei die Punktmutationen m.8993T>G und m.8993T>C im MT-ATP6-Gen, das für eine Untereinheit der ATP-Synthase kodiert. In der Regel besteht hier eine Heteroplasmie, es tragen also nicht alle Mitochondrien die Mutation. Sind über 90% der Mitochondrien betroffen, folgt in der Regel das klinische Bild des Leigh-Syndroms. Sind zwischen 70 und 90% der Mitochondrien betroffen, kommt es oft zu dem etwas milderen NARP (Neuropathie, Ataxie und Retinitis pigmentosa).

## Leiomyomatose, familiäre

→ FH

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im FH-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Auftreten multipler kutaner Leiomyome, die häufig assoziiert sind mit dem Auftreten von uterinen Myomen und / oder dem Auftreten von Nierenzellkarzinomen

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die familiäre Leiomyomatose ist ein autosomal dominant vererbtes Krankheitsbild, das durch das Auftreten multipler kutaner Leiomyome (benigner Weichteil-Tumoren) v. a. an Oberarm, Bein, Stamm und Gesicht charakterisiert ist. Die einzelne Läsion ist ein erbsengroßes hautfarbenedes dermales Knötchen, das bei Berührung oder Druck schmerzhaft sein kann. Im Verlauf von Jahrzehnten nehmen die Knötchen an Zahl zu. Die familiäre Leiomyomatose kann auch mit Tumoren in anderen Organen einhergehen. Die am häufigsten assoziierten Erkrankungen innerer Organe sind Leiomyome des Uterus (uterine Myome, multiple kutane und uterine Leiomyomatose „MCUL“) und Nierenzellkarzinome (hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkarzinom „HLRCC“). Verursacht wird die Erkrankung durch Mutationen im Fumarathydratase (FH)-Gen, das ein mitochondriales Enzym kodiert.

# LEOPARD-Syndrom

→ PTPN11, RAF1, BRAF

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

1. Stufe: Sequenzierung des PTPN11-Gens (Mutationsnachweis bei 85% der Patienten mit LEOPARD-Syndrom), 2. Stufe: Sequenzierung der Gene RAF1 und BRAF

## INDIKATION

V. a. LEOPARD-Syndrom bei Lentiginen, hypertropher Kardiomyopathie, Herzfehlern, Schwerhörigkeit, fazialen Auffälligkeiten und Kleinwuchs

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Bei Patienten mit LEOPARD-Syndrom fallen ab der Kindheit erste Lentiginen auf, die während der Pubertät oft stark zunehmen. Die Betroffenen zeigen oft eine milde hypertrophe Kardiomyopathie, EKG-Auffälligkeiten und eine Pulmonalstenose. Die fazialen Auffälligkeiten sind milder als beim klinisch ähnlichen Noonan-Syndrom, oft besteht ein Hypertelorismus. Postlingual kann sich eine Innenohrschwerhörigkeit entwickeln. Jungen zeigen oft einen Hodenhochstand. Etwa 30% der Betroffenen zeigen Lernschwierigkeiten, 50% einen Kleinwuchs. Mutationen im PTPN11-Gen sind mehrheitlich ursächlich für das LEOPARD-Syndrom. Seltener finden sich Mutationen in den Genen RAF1 und BRAF. Die Mutationen können von einem Elternteil ererbt (autosomal dominanter Erbgang) oder de novo entstanden sein.

# Leukämie, chronisch myeloische (CML)

→ BCR-ABL1-Translokation

---

## MATERIAL

Knochenmarkaspirat, EDTA-Blut

## VERFAHREN

Reverse Transkription und PCR in Hinblick auf BCR/ABL1-Fusionstranskripte vom Typ M-bcr und m-bcr (major- bzw. minor-breakpoint-region).

## INDIKATION

Differentialdiagnose der chronisch myeloproliferativen Neoplasien, V.a. eine chronisch myeloische

Leukämie (CML)

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Über 90% der Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) zeigen die typische BCR/ABL1-Translokation, während andere chronisch myeloproliferative Erkrankungen sie nur in sehr seltenen Fällen aufweisen. Damit stellt der Nachweis einer BCR/ABL1-Translokation ein wichtiges differentialdiagnostisches Kriterium dar. Zu den BCR-ABL1-negativen myeloproliferativen Erkrankungen. Eine Untersuchung der BCR-ABL1-Translokation kann auch im Rahmen der Diagnostik der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) erfolgen.

## **Leydigzell-Hypoplasie**

→ LHCGR

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im LHCGR-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

### **INDIKATION**

V.a. Leydigzell-Hypoplasie.

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Ursächlich für die Leydigzell-Hypoplasie sind Mutationen im LHCGR-Gen, das für den LH-Rezeptor kodiert. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv. Es werden verschiedenen Schweregrade unterschieden. Bei der schwersten Form führt die vollständige Inaktivierung des LH-Rezeptors bei Vorliegen eines männlichen Karyotyp (46,XY) zur Ausprägung eines weiblichen äußeren Genitales. Menarche und Brustentwicklung bleiben bei den betroffenen Frauen jedoch aus. Ist die Aktivität des LH-Rezeptors nur partiell gestört, so fallen die betroffenen Jungen durch eine Hypospadie und einen Mikropenis auf. Das Testosteron ist niedrig. Nach der Pubertät entwickelt sich ein hypergonadotroper Hypogonadismus.

# Li-Fraumeni-Syndrom

→ TP53

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut, Tumormaterial

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im TP53-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## INDIKATION

V. a. Li-Fraumeni-Syndrom (TP53-Keimbahnmutation) bei Patienten bzw. Familien mit Sarkomen, Brustkrebs, Hirntumoren, Leukämie und / oder adrenocortikalen Tumoren, Analyse von Tumormaterial auf somatische Mutationen

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Genprodukt des Tumorsuppressorgens TP53 besitzt für normale Zellen die Funktion eines negativen Wachstumsregulators. Es wird auch verantwortlich gemacht für die Reparatur geschädigter DNA und für die Einleitung des programmierten Zelltods (sogenannte Apoptose) irreparabel geschädigter Zellen. Die Inaktivierung bzw. Mutation von TP53 stellt vermutlich eine wesentliche Voraussetzung für die maligne Entartung dar. Bedeutsam ist dabei u. a. die gestörte Induktion von Apoptose-Vorgängen. Beim familiären Li-Fraumeni-Syndrom, einer genetischen Disposition für die Entwicklung unterschiedlicher Neoplasien (Weichteil- und Knochensarkome, Mamma- und Nebennierenrindenzinome, Hirntumoren), zeigen zwei Drittel der Patienten Keimbahnmutationen im TP53-Gen. Somatische Mutationen im TP53-Gen sind bei etwa der Hälfte aller humanen Malignome nachweisbar und damit häufiger als alle anderen bislang bei Tumoren bekannten genetischen Defekte. TP53-Mutationen treten bei einigen Neoplasien schon in der Frühphase der Tumorentstehung, bei anderen erst zu einem späteren Zeitpunkt auf. Für eine Reihe maligner Tumoren (Mamma-, Magen-, Blasen- und Lungentumoren sowie kolorektalen Tumoren) ist das Vorliegen von TP53-Mutationen mit einem höheren Ausmaß biologischer Aggressivität assoziiert. Somit wird die TP53-Mutationsanalyse neben der Erfassung etablierter Prognosefaktoren als Indikator für einen ungünstigen Erkrankungsverlauf herangezogen.

# Lipoproteinlipase–Defizienz (Hyperlipidämie Typ 1, häufige Form)

→ LPL

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im LPL-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit massiv erhöhten Serumkonzentrationen von Triglyceriden, mit v. a. ein Hyperchylomikronämie-Syndrom und mit Verdacht auf eine Typ 1-Hyperlipidämie

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Lipoproteinlipase (LPL) wird in der Leber synthetisiert und ist verantwortlich für die Hydrolyse von Tryglyzeriden. LPL spielt damit im Stoffwechsel von tryglyzeridreichen Lipoproteinen, insbesondere von Chylomikronen eine zentrale Rolle. Mutationen im Lipoproteinlipase-Gen (LPL-Gen) führen zu einer autosomal rezessiv vererbten LPL-Defizienz und damit zu einer massiven Vermehrung der Chylomikronen (Chylomikronämie, milchig-rahmiges Serum) sowie zu extrem erhöhten Serumkonzentrationen von Tryglyzeriden (Hypertriglyzeridämie, Hyperlipidämie Typ I nach Fredrickson) i. d. R. zwischen 1000 - 4000 mg/dl. Eine LPL-Defizienz äußert sich klinisch meist in rezidivierenden Pankreatitiden (Pankreatitis), eruptiven Xanthomen und Hepatomegalie, ist aber nach bisherigem Kenntnisstand nicht mit einem erhöhten Koronarrisiko assoziiert. Sekundär kann ein LPL-Mangel durch Mutationen im Apo C-II-Gen, einem essentieller Kofaktor für die Aktivierung der Lipoproteinlipase verursacht werden. Weitere seltene Gendefekte, die mit einer Hyperlipidämie Typ 1 assoziiert sind betreffen die Gene APOA5, LMF1 und GPIHBP1.

# Loeys-Dietz-Syndrom

→ TGFBR1, TGFBR2

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im TGFBR1-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA; Nachweis von Muta-

tionen im TGFBR2-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit klinischer Symptomatik ähnlich der Gent-Nosologie und unauffälligem Ergebnis bzw. einer Mutation im FBN1-Gen

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Neben dem klassischen Marfan-Syndrom vom Typ 1 gibt es auch noch die Gruppe der Marfan-ähnlichen (Marfan-like) Syndrome. Zu dieser Gruppe gehören v. a. das Marfan-Syndrom vom Typ 2 und die Loeys-Dietz-Syndrome vom Typ 1 und Typ 2. Die Loeys-Dietz-Syndrome vom Typ 1 und Typ 2 entstehen meist durch eine Mutation im TGFBR1- oder im TGFBR2-Gen (transforming growth factor, beta receptor I und II). Der Erbgang ist jeweils autosomal dominant.

## **Magenkarzinom, familiäres diffuses**

→ CDH1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CDH1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie Nachweis von größeren Deletionen / Duplikationen mittels MLPA

### **INDIKATION**

V. a. familiäres Magenkarzinom

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Mehrheit der Magenkarzinome treten als Adenokarzinome sporadisch auf mit einem mittleren Erkrankungsalter um das 70. Lebensjahr und bekannter Assoziation mit Helicobakter pylori-Infektionen. Deutlich seltener ist das diffuse Magenkarzinom, das jedoch familiär gehäuft auftreten kann. Insbesondere bei einem Erkrankungsalter von unter 50 Jahren finden sich hier häufig Mutationen im CDH1-Gen. Das Lebenszeitrisiko für Magenkrebs beträgt für Mutationsträger bis zu 80%. Für Frauen mit CDH1-Mutation ist auch das Risiko für ein lobuläres Mammakarzinom erhöht. Eine gezielte Testung von Familienangehörigen eines Indexfalles mit bekannter Mutation ist sinnvoll, um Vorsorgeuntersuchungen und prophylaktische Operationen anbieten zu können. Der Erbgang ist autosomal dominant.

# Marfan-Syndrom

→ FBN1

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im FBN1-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit typischer Marfan-Syndrom Haupt- / Nebensymptomatik

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das klassische Marfan-Syndrom Typ 1 (MFS1) ist eine systemische Erkrankung des Bindegewebes, wird autosomal dominant vererbt oder sporadisch in ca. 25% der Fälle durch eine Neumutation verursacht. Unerkannt kann das MFS1 zum plötzlichen Tod führen. MFS1 entsteht durch Mutationen auf dem Fibrillin-1-Gen (FBN1-Gen). Beim MFS1 kann es zu Erkrankungen von Muskel- und Skelettsystem, dem Auge, der Lunge, den Nervenbahnen und dem kardiovaskulären System kommen. Alle Symptome von MFS1 werden in der Gent-Nosologie aufgelistet. Die Symptome werden in Haupt- und Nebenkriterien unterteilt. Neben einer auffälligen Familienanamnese bedarf es zur Diagnoseerstellung zwei Hauptkriterien aus zwei unterschiedlichen Organsystemen und einer zusätzlichen Beteiligung eines dritten Organsystems. Durch die molekulargenetische Untersuchung werden etwa 95% der Mutationen im FBN1-Gen sicher erkannt. Neben dem klassischen Marfan-Syndrom vom Typ 1 gibt es auch noch die Gruppe der Marfan-ähnlichen (Marfan-like) Syndrome. Zu dieser Gruppe gehören v. a. das Marfan-Syndrom vom Typ 2 und die Loeys-Dietz-Syndrome vom Typ 1 und Typ 2. Sie entstehen meist durch eine Mutation im TGFBR1- oder im TGFBR2-Gen. Allelicke Krankheitsbilder, die ebenfalls zur Gruppe der Marfan-ähnlichen Syndrome gehören, aber durch Mutationen im FBN1-Gen verursacht werden, sind das MASS-Syndrom, das Weil-Marchesani-Syndrom und Varianten des Shprintzen-Goldberg-Syndroms.

# MASS-Syndrom

→ FBN1

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im FBN1-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Mitralklappenprolaps, Aortendilatation, Striae

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das MASS-Syndrom ist ein Marfan-ähnliches-Syndrom und wird durch Mutationen im FBN1-Gen ausgelöst. Der Name „MASS“-Syndrom ist ein Akronym und setzt sich zusammen aus Mitralklappenprolaps, Aortendilatation, Skelett- und Haut-(„skin“) Beteiligung. Die Patienten weisen i. d. R. nicht die Kriterien des klassischen Marfan-Syndroms vom Typ 1 auf.

## McCune-Albright-Syndrom

→ GNAS

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von aktivierenden Mutationen im GNAS-Gen durch Sequenzierung (insbesondere Untersuchung der Hauptmutationen in den Aminosäurecodons 201 und 227).

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. McCune-Albright-Syndrom

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Mutationen des GNAS-Gens können zu einer Reihe von Erkrankungen mit Beteiligung des Knochenstoffwechsels führen. Während somatische aktivierende Mutationen des GNAS-Gens das McCune-Albright-Syndrom verursachen, führen inaktivierende Mutationen der Keimbahn zur Albright hereditären Osteodystrophie. Patienten mit McCune-Albright-Syndrom entwickeln oft schon kurz nach der Geburt multiple Cafe-au-lait-Flecken. Hinzu kommt eine fibröse Knochendysplasie, die unterschiedlich stark ausgeprägt ist von rein radiologisch nachweisbaren Veränderungen bis hin zu schweren Dismorphien des Gesichts, Skoliose, motorischer Beeinträchtigung und Störung des Hörens und Sehens. Daneben treten endokrine Störungen insbesondere der Gonadotropine (Pubertas praecox) und der Schilddrüsenhormone (Hyperthyreose) auf. Da die zugrunde liegenden aktivierenden GNAS-Mutationen postzygotisch entstanden sind und im Mosaik vorliegen, gelingt ein Mutationsnachweis nicht in jedem Gewebe sicher. Ein unauffälliges Untersuchungsergebnis einer Blutprobe schließt ein McCune-Albright-Syndrom damit nicht aus. Die höchste Mutationsnachweis-

rate ergibt sich bei Untersuchung eines betroffenen Gewebes. Ein McCune-Albright-Syndrom bei den Eltern, Geschwistern oder Nachkommen eines Betroffenen ist bislang nicht beschrieben worden, sodass das Risiko hier als extrem gering einzuschätzen ist.

## Melanom, familiäres malignes

→ CDKN2A

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CDKN2A-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei familiärer Häufung von malignen Melanomen, bei Diagnose mehrerer maligner Melanome bei einer Person

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Neuerkrankungsrate beim malignen Melanom hat in den letzten Jahren stark zugenommen, bei einer Inzidenz von zur Zeit 4 - 8 / 100000 Personen in Mitteleuropa. Ca. 10% der Fälle treten familiär gehäuft auf. In den Familien, in denen bei zwei Familienmitgliedern 1. Grades ein malignes Melanom vorliegt bzw. ein Familienmitglied zwei oder mehr maligne Melanome aufweist, können in ca. 10 - 20% der Fälle Mutationen im CDKN2A-Gen nachgewiesen werden. Das familiäre, maligne Melanom ist auf Mutationen im CDKN2A-Gen zurückzuführen, das auf dem kurzen Arm von Chromosom 9 liegt. Der Erbgang ist i. d. R. autosomal dominant. Die Penetranz liegt in Abhängigkeit von der nachgewiesenen Mutation zwischen 55 - 100%.

## MELAS-Syndrom

→ MTTL1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis der Punktmutationen m.3243A>G, m.3252A>G und m.3271T>C im Gen für die

mitochondriale tRNA Leu nach PCR und anschließender Sequenzierung

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Migräne-ähnlichen Kopfschmerzen mit Erbrechen, Enzephalomyopathie, Schlaganfall-ähnlichen Episoden (Hemiparese), Hemianopsie, kortikale Blindheit, Laktatazidose, ragged red fibers, progressivem Hörverlust, maternal vererbtem Diabetes mellitus Typ I und II

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das MELAS-Syndrom ist eine mitochondrial vererbte Erkrankung mit einem auffallend breitem klinischen Spektrum, von Migräne-ähnlichen Kopfschmerzanfällen, Durchblutungsstörungen (können zu Hirninfarkten führen), Erbrechen, Lactatacidose oder cortikale Blindheit über schwere Myopathien bis hin zum mütterlich vererbten insulinabhängigen (IDDM) und nichtinsulinabhängigen (NIDDM) Diabetes mellitus. Die Krankheit beginnt in den meisten Fällen zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr. Bei etwa 80% der MELAS-Patienten wird die Krankheit durch die Mutation m.3243A>G, bei 12% der Betroffenen durch die Mutationen m.3252A>G oder m.3271T>C verursacht.

## **Menkes-Syndrom**

→ ATP7A

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut (Mutationsanalyse: Menkes-Syndrom) 1 ml Serum (Coeruloplasmin)

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im ATP7A-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit mehreren groben Abnormitäten in ihrem Haar (Pili torti), mit neurologischen / psychiatrischen Auffälligkeiten, mit erniedrigtem Coeruloplasmin im Serum (<15 mg/dl) , mit erniedrigtem Kupfer im Serum (<70 g/dl)

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Menkes-Syndrom (Morbus Menke, Kraushaar-Syndrom, Kinkyhair-Syndrom) ist eine seltene letale X-chromosomal rezessiv vererbte Kinderkrankheit, die auf eine angeborene Störung des Kupferstoffwechsels durch Mutationen des ATP7A-Gens beruht. Dieses Gen kodiert für ein interzelluläres Kupfertransportprotein und weist eine 57%ige Homologie mit dem ATP7B-Gen für Morbus-Wilson auf. In etwa einem Drittel der Fälle liegen Neumutationen vor. Die Störung bei Patienten mit Menkes-Syndrom liegt im Dünndarm, wo Kupfer zwar in die Zelle aufgenommen wird, aber nicht an das portale Blut abgegeben werden kann. Die Neugeborenen zeigen schon in den ersten beiden Lebens-

monaten Symptome wie Fütterprobleme, Krämpfe (partiell und generalisiert), Spastik, Hypothermie oder auch axiale Hypotonie. Durch den Mangel von ungebundenem Kupfer kommt es zum Ausfall der kupferhaltigen bzw. -abhängigen Enzyme z. B. CuZn-Superoxiddismutase oder Cytochrom C-Oxidase mit den folgenden Erscheinungsbildern: zerebrale Degeneration, abnormales Haar (Pili torti), charakteristischer Gesichtsausdruck, Hypopigmentierung, trockene und verdickte Haut, Hypothermie, Knochen- und Gelenkveränderungen (radiologische Erscheinung als Pseudorachitis), überdehbare Bänder, Cutis laxa, Divertikel der Blase und Harnröhre, arterielle Rupturen, Aneurysmen, die zu subduralen Hämatomen, Hirn- und Darmblutungen führen. Eine weniger schwere allelische Variante des Menkes-Syndrom ist das Occipitalhorn-Syndrom.

## Mevalonazidurie (Mevalonatkinase-Defizienz)

→ MVK

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im MVK-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit wiederholten Fieberschüben unbekannter Ursache, mit psychomotorischer Retardierung unbekannter Ursache, mit Gedeihstörung unbekannter Ursache, mit erhöhter Mevalonsäureausschüttung im Urin, mit erhöhten IgD-Spiegeln

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Mevalonazidurie (MA) ist ein autosomal rezessiv vererbtes Syndrom, das auf Grund einer kompletten Mevalonatkinase-Defizienz entsteht. Die Mevalonatkinase ist neben der HMG-CoA-Reduktase beteiligt an der Biosynthese von Cholesterol und Isoprenoiden und katalysiert im Mevalon-Stoffwechsel die Umsetzung von Mevalon zu 5-Phosphomevalonsäure. Bei einer kompletten Defizienz der Enzymaktivität kommt es im frühen Kindesalter zur Ausprägung einer Mevalonazidurie, einer schweren, oft fatal verlaufenden multisystemischen Erkrankung. Charakteristische Merkmale für die MA sind psychomotorische Retardierungen, Gedeihstörungen, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie, Anämie und periodische Fieberattacken. Im Krankheitsschub zeigen sich bei der MA unspezifische Entzündungszeichen ohne mikrobiologisches Korrelat. Charakteristisch bei der MA ist die erhöhte Mevalonsäureausschüttung im Urin, häufig begleitet von erhöhten IgD-Spiegeln im Serum. Die zur Zeit zuverlässigste Methode zur Diagnose von MA ist die molekulargenetische Analyse des Mevalonatkinase-Gens (MVK-Gen). Die Untersuchung ermöglicht die exakte, auch präsymptomatische Diagnose und liefert eine zuverlässige Bestätigung des klinischen Verdachts.

## Mitochondriale DNA, Komplettssequenzierung

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen der mitochondrialen DNA durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Bei V. a. eine mitochondriale Erkrankung, für die entweder mehrere ursächliche mitochondriale Gene in Frage kommen oder für die häufige bekannte Gendefekte bereits durch gezielte Untersuchung ausgeschlossen werden konnten, kann eine Untersuchung der kompletten mitochondrialen DNA-Sequenz erwogen werden. Hier sollte beachtet werden, dass für einige mitochondriale Erkrankungen die ursächliche Mutation nur in bestimmten Geweben, z. B. im Muskel, gefunden werden kann. Ursächlich für mitochondriale Erkrankungen können auch Mutationen in Genen des Kerngenoms sein.

## Mittelketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase-Defizienz (MCAD)

→ **ACADM**

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis der Mutation c.985A>G (p.Lys329Glu) im ACADM-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Hypoglykämie, wiederholtem Erbrechen, Lethargie unklarer Ursache

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Medium-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Defizienz (MCAD-Defizienz) ist eine hereditäre rezessive Stoffwechselerkrankung der mitochondrialen  $\beta$ -Oxidation der Fettsäuren, die meist innerhalb der ersten zwei Lebensjahre nach einer Fastenperiode (z. B. nach Infektion) erstmalig auftritt. Eine

frühzeitige Diagnose ist wichtig, da durch das Vermeiden langen Fastens und die regelmäßige Kalorienzufuhr rezidivierende Attacken mit Todesfolge vermieden werden können. In ca. 80 - 90% der Fälle wird die MCAD-Defizienz durch einen Homozygotenstatus für die Punktmutation c.985A>G (p.Lys329Glu) im ACADM-Gen verursacht.

## Mittelmeerfieber, familiäres

→ MEFV

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Stufe 1: Nachweis von Mutationen des MEFV-Gens durch PCR und anschließende Sequenzierung, Stufe 2: MLPA (größere Duplikationen und Deletionen) auf gesonderte Anforderung

### INDIKATION

V. a. familiäres Mittelmeerfieber bei wiederholten Fieberepisoden mit begleitender Peritonitis, Synovitis oder Pleuritis, mehrfachen Laparotomien bei akutem Abdomen ohne auffälligen Befund, rekurrendem erysipelartigem Erythem, AA-Amyloidose im jungen Alter ohne bekannte Ursache

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber zeigen typischerweise rezidivierende Fieberepisoden, die von Entzündungen der serösen Häute begleitet werden. Am häufigsten ist hier die Peritonitis, die zu dem Bild eines akuten Abdomens führt und oft Laparotomien ohne auffälligen Befund zur Folge hat. Daneben können eine Mono- oder Polyarthrit (Gelenkschmerzen) und eine Pleuritis (Schmerzen beim Atmen) auftreten. Die Fieberepisoden dauern in der Regel 1 - 3 Tage an. Der Erkrankungsbeginn liegt meist im Kindesalter. Oft gibt es Auslöser für die Fieberepisoden wie Stress oder die Menstruation. Als Langzeitfolge des nicht-behandelten familiären Mittelmeerfiebers kann es zu einer Amyloidose insbesondere mit dem Risiko einer Niereninsuffizienz kommen. Etwa 1% der Mutationsträger entwickeln primär eine Amyloidose ohne auffällige Fiebersymptomatik. Therapeutisch wird Colchizin angewendet, das die Fieberschübe verhindert oder zumindest vermindert und eine Prophylaxe hinsichtlich der Amyloidose darstellt. Ursächlich für das familiäre Mittelmeerfieber sind Mutationen im MEFV-Gen. Der Erbgang erfolgt mehrheitlich autosomal rezessiv. Bei einigen klinisch Betroffenen kann jedoch nur eine Mutation nachgewiesen werden. Das familiäre Mittelmeerfieber ist im östlichen Mittelmeerraum besonders häufig. Hier finden sich zum Teil Heterozygotenfrequenzen von 5 - 20%.

# MODY Typ 1

→ HNF4A

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Sequenzierung des HNF4A-Gens, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## INDIKATION

Abklärung des ursächlichen Gendefekts bei V. a. MODY-Diabetes, dies auch zur Therapieabstimmung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Neben dem Diabetes mellitus Typ 1 und dem Diabetes mellitus Typ 2 ist als weitere Form der monogenetisch bedingte „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY) bekannt. Etwa 2% der Patienten mit Diabetes mellitus haben einen MODY-Diabetes. An das Vorliegen eines MODY sollte bei Diabetes-Patienten gedacht werden, die folgende Besonderheiten zeigen:

- Auffällige Familienvorgeschichte
- Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr
- Diabetesspezifische Antikörper negativ
- Normales Körpergewicht
- Niedriger Insulinbedarf nach dem ersten Erkrankungsjahr

Der MODY-Diabetes wird autosomal dominant vererbt, i. d. R. ist also auch ein Elternteil betroffen. Es sind über 10 verschiedene Gene bekannt, die einen MODY-Diabetes bedingen können. Dementsprechend wird der MODY in verschiedene Formen unterteilt, die sich in der klinischen Ausprägung und in der Therapie unterscheiden. Am häufigsten sind der MODY Typ 3 (60%, HNF1A-Gen), Typ 2 (20%, GCK-Gen) und Typ 1 (5 - 10%, HNF4A-Gen). Eine Untersuchung des HNF4A-Gens ist zu empfehlen bei Patienten mit V. a. MODY und einem progressivem Erkrankungsverlauf im Falle einer unauffälligen Untersuchung des HNF1A-Gens. Sulfonylharnstoffe zeigen beim MODY Typ 1 i. d. R. eine sehr gute Wirkung, sodass eine Insulintherapie oft über Jahre nicht notwendig ist. Ohne Therapie ist ein schwerer Verlauf mit Langzeitkomplikationen zu erwarten.

# MODY Typ 2

→ GCK

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Sequenzierung des GCK-Gens, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## INDIKATION

Abklärung des ursächlichen Gendefekts bei V. a. MODY-Diabetes, dies auch zur Therapieabstimmung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Neben dem Diabetes mellitus Typ 1 und dem Diabetes mellitus Typ 2 ist als weitere Form der monogenetisch bedingte „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY) bekannt. Etwa 2% der Patienten mit Diabetes mellitus haben einen MODY-Diabetes. An das Vorliegen eines MODY sollte bei Diabetes-Patienten gedacht werden, die folgende Besonderheiten zeigen:

- Auffällige Familienvorgeschichte
- Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr
- Diabetesspezifische Antikörper negativ
- Normales Körpergewicht
- Niedriger Insulinbedarf nach dem ersten Erkrankungsjahr

Der MODY-Diabetes wird autosomal dominant vererbt, in der Regel ist also auch ein Elternteil betroffen. Es sind über 10 verschiedene Gene bekannt, die einen MODY-Diabetes bedingen können. Dementsprechend wird der MODY in verschiedene Formen unterteilt, die sich in der klinischen Ausprägung und in der Therapie unterscheiden. Am häufigsten sind der MODY Typ 3 (60%; HNF1A-Gen), Typ 2 (20%, GCK-Gen) und Typ 1 (5 - 10%; HNF4A-Gen). Eine Untersuchung des GCK-Gens ist zu empfehlen bei Patienten mit V. a. MODY, die nur eine milde Hyperglycämie zeigen (oft als Zufallsbefund) oder bei Frauen mit Gestationsdiabetes insbesondere bei persistierender Hyperglycämie nach der Schwangerschaft. Eine Kohlenhydrat-kontrollierte Diät ist als Therapie in der Regel ausreichend. Die Prognose des MODY Typ 2 ist gut. Ein Risiko für Langzeitkomplikationen besteht nur bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie Übergewicht und Bewegungsmangel.

# MODY Typ 3

→ HNF1A (= TCF1)

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Sequenzierung des HNF1A-Gens, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## INDIKATION

Abklärung des ursächlichen Gendefekts bei V. a. MODY-Diabetes, dies auch zur Therapieabstimmung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Neben dem Diabetes mellitus Typ 1 und dem Diabetes mellitus Typ 2 ist als weitere Form der monogenetisch bedingte „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY) bekannt. Etwa 2% der Patienten mit Diabetes mellitus haben einen MODY-Diabetes. An das Vorliegen eines MODY sollte bei Diabetes-Patienten gedacht werden, die folgende Besonderheiten zeigen:

- Auffällige Familienvorgeschichte
- Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr
- Diabetesspezifische Antikörper negativ
- Normales Körpergewicht
- Niedriger Insulinbedarf nach dem ersten Erkrankungsjahr

Der MODY-Diabetes wird autosomal dominant vererbt, in der Regel ist also auch ein Elternteil betroffen. Es sind über 10 verschiedene Gene bekannt, die einen MODY-Diabetes bedingen können. Dementsprechend wird der MODY in verschiedene Formen unterteilt, die sich in der klinischen Ausprägung und in der Therapie unterscheiden. Am häufigsten sind der MODY Typ 3 (60%; HNF1A-Gen), Typ 2 (20%, GCK-Gen) und Typ 1 (5 - 10%; HNF4A-Gen). Eine Untersuchung des HNF1A-Gens ist zu empfehlen bei Patienten mit V. a. MODY und einem progressivem Erkrankungsverlauf, oft mit verstärkter Glucosurie. Sulfonylharnstoffe zeigen beim MODY Typ 3 i. d. R. eine sehr gute Wirkung, sodass eine Insulintherapie oft über Jahre nicht notwendig ist. Ohne Therapie ist ein schwerer Verlauf mit Langzeitkomplikationen zu erwarten. Einige Patientinnen mit Gestationsdiabetes und anhaltender Hyperglycämie nach der Schwangerschaft tragen eine HNF1A-Mutation. Deutlich häufiger sind hier jedoch GCK-Mutationen.

# MODY Typ 4

→ PDX1 (=IPF1)

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Sequenzierung des PDX1-Gens, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## INDIKATION

Abklärung des ursächlichen Gendefekts bei V. a. MODY-Diabetes, dies auch zur Therapieabstimmung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Neben dem Diabetes mellitus Typ 1 und dem Diabetes mellitus Typ 2 ist als weitere Form der monogenetisch bedingte „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY) bekannt. Etwa 2% der Patienten mit Diabetes mellitus haben einen MODY-Diabetes. An das Vorliegen eines MODY sollte bei Diabetes-Patienten gedacht werden, die folgende Besonderheiten zeigen:

- Auffällige Familienvorgeschichte
- Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr
- Diabetesspezifische Antikörper negativ
- Normales Körpergewicht
- Niedriger Insulinbedarf nach dem ersten Erkrankungsjahr

Der MODY-Diabetes wird autosomal dominant vererbt, in der Regel ist also auch ein Elternteil betroffen. Es sind über 10 verschiedene Gene bekannt, die einen MODY-Diabetes bedingen können. Dementsprechend wird der MODY in verschiedene Formen unterteilt, die sich in der klinischen Ausprägung und in der Therapie unterscheiden. Am häufigsten sind der MODY Typ 3 (60%; HNF1A-Gen), Typ 2 (20%, GCK-Gen) und Typ 1 (5 - 10%; HNF4A-Gen). Die anderen MODY-Formen sind selten. Eine Untersuchung des PDX1-Gens (MODY Typ 4) ist sinnvoll, wenn bei Patienten mit klinisch starkem V. a. einen MODY-Diabetes die Untersuchung der Gene HNF1A, HNF4A und GCK unauffällig war. Der MODY Typ 4 ist in der Regel ein eher mild ausgeprägter Diabetes. Therapeutisch kommen Diät, Insulin und orale Antidiabetika in Frage.

# MODY Typ 5

→ HNF1B (=TCF2)

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Sequenzierung des HNF1B-Gens, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## INDIKATION

Abklärung des ursächlichen Gendefekts bei V. a. MODY-Diabetes, dies auch zur Therapieabstimmung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Neben dem Diabetes mellitus Typ 1 und dem Diabetes mellitus Typ 2 ist als weitere Form der monogenetisch bedingte „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY) bekannt. Etwa 2% der Patienten mit Diabetes mellitus haben einen MODY-Diabetes. An das Vorliegen eines MODY sollte bei Diabetes-Patienten gedacht werden, die folgende Besonderheiten zeigen:

- Auffällige Familienvorgeschichte
- Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr
- Diabetesspezifische Antikörper negativ
- Normales Körpergewicht
- Niedriger Insulinbedarf nach dem ersten Erkrankungsjahr

Der MODY-Diabetes wird autosomal dominant vererbt, in der Regel ist also auch ein Elternteil betroffen. Es sind über 10 verschiedene Gene bekannt, die einen MODY-Diabetes bedingen können. Dementsprechend wird der MODY in verschiedene Formen unterteilt, die sich in der klinischen Ausprägung und in der Therapie unterscheiden. Am häufigsten sind der MODY Typ 3 (60%; HNF1A-Gen), Typ 2 (20%, GCK-Gen) und Typ 1 (5 - 10%; HNF4A-Gen). Die anderen MODY-Formen sind selten. Patienten mit Mutation im HNF1B-Gens (MODY Typ 5) zeigen neben dem Diabetes oft Nierenzysten und manchmal Fehlbildungen der Genitale sowie Hyperurikämie und Gicht. Bei V. a. MODY und Vorhandensein von Nierenzysten sollte somit primär eine Untersuchung des HNF1B-Gens erfolgen. Eine Insulintherapie ist wirksam. Ohne Therapie ist ein schwerer Verlauf mit Entwicklung von Langzeitkomplikationen zu erwarten.

# MODY Typ 6

→ NEUROD1

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Sequenzierung des NEUROD1-Gens, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## INDIKATION

Abklärung des ursächlichen Gendefekts bei V. a. MODY-Diabetes, dies auch zur Therapieabstimmung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Neben dem Diabetes mellitus Typ 1 und dem Diabetes mellitus Typ 2 ist als weitere Form der monogenetisch bedingte „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY) bekannt. Etwa 2% der Patienten mit Diabetes mellitus haben einen MODY-Diabetes. An das Vorliegen eines MODY sollte bei Diabetes-Patienten gedacht werden, die folgende Besonderheiten zeigen:

- Auffällige Familienvorgeschichte
- Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr
- Diabetesspezifische Antikörper negativ
- Normales Körpergewicht
- Niedriger Insulinbedarf nach dem ersten Erkrankungsjahr

Der MODY-Diabetes wird autosomal dominant vererbt, in der Regel ist also auch ein Elternteil betroffen. Es sind über 10 verschiedene Gene bekannt, die einen MODY-Diabetes bedingen können. Dementsprechend wird der MODY in verschiedene Formen unterteilt, die sich in der klinischen Ausprägung und in der Therapie unterscheiden. Am häufigsten sind der MODY Typ 3 (60%; HNF1A-Gen), Typ 2 (20%, GCK-Gen) und Typ 1 (5 - 10%, HNF4A-Gen). Die anderen MODY-Formen sind selten. Eine Untersuchung des NEUROD1-Gens (MODY Typ 6) ist sinnvoll, wenn bei Patienten mit klinisch starkem V. a. einen MODY-Diabetes die Untersuchung der Gene HNF1A, HNF4A und GCK unauffällig war.

# MODY Typ 7

→ KLF11

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Sequenzierung des KLF11-Gens, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## INDIKATION

Abklärung des ursächlichen Gendefekts bei V. a. MODY-Diabetes, dies auch zur Therapieabstimmung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Neben dem Diabetes mellitus Typ 1 und dem Diabetes mellitus Typ 2 ist als weitere Form der monogenetisch bedingte „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY) bekannt. Etwa 2% der Patienten mit Diabetes mellitus haben einen MODY-Diabetes. An das Vorliegen eines MODY sollte bei Diabetes-Patienten gedacht werden, die folgende Besonderheiten zeigen:

- Auffällige Familienvorgeschichte
- Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr
- Diabetesspezifische Antikörper negativ
- Normales Körpergewicht
- Niedriger Insulinbedarf nach dem ersten Erkrankungsjahr

Der MODY-Diabetes wird autosomal dominant vererbt, i. d. R. ist also auch ein Elternteil betroffen. Es sind über 10 verschiedene Gene bekannt, die einen MODY-Diabetes bedingen können. Dementsprechend wird der MODY in verschiedene Formen unterteilt, die sich in der klinischen Ausprägung und in der Therapie unterscheiden. Am häufigsten sind der MODY Typ 3 (60%; HNF1A-Gen), Typ 2 (20%, GCK-Gen) und Typ 1 (5 - 10%; HNF4A-Gen). Die anderen MODY-Formen sind selten. Eine Untersuchung des KLF11-Gens (MODY Typ 7) ist sinnvoll, wenn bei Patienten mit klinisch starkem V. a. einen MODY-Diabetes die Untersuchung der Gene HNF1A, HNF4A und GCK unauffällig war.

# MODY Typ 9

→ PAX4

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Sequenzierung des PAX4-Gens, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## INDIKATION

Abklärung des ursächlichen Gendefekts bei V. a. MODY-Diabetes, dies auch zur Therapieabstimmung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Neben dem Diabetes mellitus Typ 1 und dem Diabetes mellitus Typ 2 ist als weitere Form der monogenetisch bedingte „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY) bekannt. Etwa 2% der Patienten mit Diabetes mellitus haben einen MODY-Diabetes. An das Vorliegen eines MODY sollte bei Diabetes-Patienten gedacht werden, die folgende Besonderheiten zeigen:

- Auffällige Familienvorgeschichte
- Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr
- Diabetesspezifische Antikörper negativ
- Normales Körpergewicht
- Niedriger Insulinbedarf nach dem ersten Erkrankungsjahr

Der MODY-Diabetes wird autosomal dominant vererbt, i. d. R. ist also auch ein Elternteil betroffen. Es sind über 10 verschiedene Gene bekannt, die einen MODY-Diabetes bedingen können. Dementsprechend wird der MODY in verschiedene Formen unterteilt, die sich in der klinischen Ausprägung und in der Therapie unterscheiden. Am häufigsten sind der MODY Typ 3 (60%; HNF1A-Gen), Typ 2 (20%, GCK-Gen) und Typ 1 (5 - 10%, HNF4A-Gen). Die anderen MODY-Formen sind selten. Eine Untersuchung des PAX4-Gens (MODY Typ 9) ist sinnvoll, wenn bei Patienten mit klinisch starkem V. a. einen MODY-Diabetes die Untersuchung der Gene HNF1A, HNF4A und GCK unauffällig war.

# MODY Typ 10

→ INS

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Sequenzierung des INS-Gens, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## INDIKATION

Abklärung des ursächlichen Gendefekts bei V. a. MODY-Diabetes, dies auch zur Therapieabstimmung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Neben dem Diabetes mellitus Typ 1 und dem Diabetes mellitus Typ 2 ist als weitere Form der monogenetisch bedingte „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY) bekannt. Etwa 2% der Patienten mit Diabetes mellitus haben einen MODY-Diabetes. An das Vorliegen eines MODY sollte bei Diabetes-Patienten gedacht werden, die folgende Besonderheiten zeigen:

- Auffällige Familienvorgeschichte
- Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr
- Diabetesspezifische Antikörper negativ
- Normales Körpergewicht
- Niedriger Insulinbedarf nach dem ersten Erkrankungsjahr

Der MODY-Diabetes wird autosomal dominant vererbt, i. d. R. ist also auch ein Elternteil betroffen. Es sind über 10 verschiedene Gene bekannt, die einen MODY-Diabetes bedingen können. Dementsprechend wird der MODY in verschiedene Formen unterteilt, die sich in der klinischen Ausprägung und in der Therapie unterscheiden. Am häufigsten sind der MODY Typ 3 (60%; HNF1A-Gen), Typ 2 (20%, GCK-Gen) und Typ 1 (5 - 10%; HNF4A-Gen). Die anderen MODY-Formen sind selten. Eine Untersuchung des INS-Gens (MODY Typ 10) ist sinnvoll, wenn bei Patienten mit klinisch starkem V. a. einen MODY-Diabetes die Untersuchung der Gene HNF1A, HNF4A und GCK unauffällig war.

# MODY Typ 11

→ BLK

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Sequenzierung des BLK-Gens

## INDIKATION

Abklärung des ursächlichen Gendefekts bei V. a. MODY-Diabetes, dies auch zur Therapieabstimmung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Neben dem Diabetes mellitus Typ 1 und dem Diabetes mellitus Typ 2 ist als weitere Form der monogenetisch bedingte „Maturity onset diabetes of the young“ (MODY) bekannt. Etwa 2% der Patienten mit Diabetes mellitus haben einen MODY-Diabetes. An das Vorliegen eines MODY sollte bei Diabetes-Patienten gedacht werden, die folgende Besonderheiten zeigen:

- Auffällige Familienvorgeschichte
- Erkrankungsbeginn vor dem 25. Lebensjahr
- Diabetesspezifische Antikörper negativ
- Normales Körpergewicht
- Niedriger Insulinbedarf nach dem ersten Erkrankungsjahr

Der MODY-Diabetes wird autosomal dominant vererbt, i. d. R. ist also auch ein Elternteil betroffen. Es sind über 10 verschiedene Gene bekannt, die einen MODY-Diabetes bedingen können. Dementsprechend wird der MODY in verschiedene Formen unterteilt, die sich in der klinischen Ausprägung und in der Therapie unterscheiden. Am häufigsten sind der MODY Typ 3 (60%; HNF1A-Gen), Typ 2 (20%, GCK-Gen) und Typ 1 (5 - 10%; HNF4A-Gen). Die anderen MODY-Formen sind selten. Eine Untersuchung des BLK-Gens (MODY Typ 11) ist sinnvoll, wenn bei Patienten mit klinisch starkem V. a. einen MODY-Diabetes die Untersuchung der Gene HNF1A, HNF4A und GCK unauffällig war.

## Morbus Alzheimer, familiär

→ APP, PSEN1, PSEN2

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Sequenzierung der Gene: APP, PSEN1, PSEN2; MLPA

### INDIKATION

Morbus Alzheimer

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Morbus Alzheimer (M. Alzheimer) ist die häufigste Form von Demenz. In 25 - 40% der Patienten mit M. Alzheimer sind auch genetische Faktoren involviert und in einigen Fällen segregiert die Erkrankung als autosomal dominanter Erbgang in den Familien. In diesen Familien wurden drei Gene identifiziert, die M. Alzheimer verursachen können:  $A\beta$  amyloid Vorläufer Protein (APP), Presenilin 1 (PSEN1) und Presenilin 2 (PSEN2). Mutationen in einem dieser drei Gene können bei 30 - 50% von autosomal dominantem M. Alzheimer und bei 0,5 Prozent aller Fälle nachgewiesen werden.

## Morbus Alzheimer, Risikoallele

→ SORL1-Polymorphismen, APOE4-Allel

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

APOE-Genotypisierung Isoformen E2, E3, E4; Nachweis von Polymorphismen und Mutationen im SORL1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

Differentialdiagnostische Abgrenzung der Alzheimer-Demenz von anderen Demenzformen

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Bei Patienten mit Alzheimer-Demenz finden sich bestimmte Polymorphismen des APOE- und SORL1-Gens häufiger als in der Allgemeinbevölkerung. Eine entsprechende molekulargenetische Untersuchung kann die differentialdiagnostische Zuordnung einer Demenz unterstützen. Die genetischen

sche Untersuchung eignet sich nicht für eine prädiktive Untersuchung von gesunden Angehörigen.

## Morbus Castleman, Suszeptibilität

→ IL6R-Polymorphismus rs4537545

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis des IL6R Polymorphismus rs4537545 mittel PCR und Sequenzierung

### INDIKATION

Multizentrischer Morbus Castleman bei HIV-negativen Patienten

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Allele des Interleukin 6-Rezeptorgens (IL6R), die den Polymorphismus c.950-1722C>T (rs4537545) tragen, gehen mit erhöhten IL6-Aktivitäten einher. Der Krankheitsprozess des multizentrischen Morbus Castleman (multizentrische Lymphknotenvergrößerungen mit B-Symptomatik) wird wesentlich durch erhöhte Aktivitäten im Interleukin 6-Pathway gesteuert. Der Polymorphismus rs4537545 findet sich signifikant häufiger bei Patienten mit multizentrischem Morbus Castleman (ohne zugrunde liegende HIV-Erkrankung) als bei gesunden Kontrollen (Stone et al., PloS One 2013, 8: e54610).

## Morbus Crohn, Disposition

→ NOD2

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Sequenzierung der Mutationen R702W, G908R und 3020insC, alle Mutationen im kodierenden Bereich des NOD2-Gens (Synonym: CARD15)

### INDIKATION

V. a. Morbus Crohn

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Morbus Crohn (M. Crohn) und Colitis ulcerosa sind chronisch verlaufende Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes, die durch Durchfälle und / oder Bauchschmerzen gekennzeichnet sind. Bei der Mehrzahl der Betroffenen kommt es nach langjährigem Krankheitsverlauf zu Komplikationen wie Fistelbildung, Abszessen oder Darmverschluss, die häufig eine Operation erforderlich machen. In Deutschland sind bis zu 300000 Patienten von einer der beiden Erkrankungen betroffen. Die Prävalenz des M. Crohn liegt damit bei etwa 1 : 500 bis 1 : 800. Die Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) ist zum Teil noch nicht geklärt, doch ist sicher, dass sowohl vererbare genetische Prädispositionen als auch Umwelteinflüsse daran beteiligt sind. Als weitere beeinflussende Faktoren werden Infektionen, psychische Faktoren und Störungen des intestinalen Immunsystems diskutiert. Für eine starke genetische Komponente des M. Crohn sprechen Ergebnisse aus der Zwillingsforschung; Verwandte ersten Grades von M. Crohn Patienten haben z. B. ein 10fach erhöhtes Risiko ebenfalls an M. Crohn zu erkranken. Als erstes Gen des polygenetischen Erbganges konnte auf Chromosom 16 das NOD2 Gen identifiziert werden. Es konnte eindeutig ein Zusammenhang zwischen genetischen Veränderungen im NOD2-Gen und M. Crohn nachgewiesen werden. Durch ein verändertes Genprodukt von NOD2 wird die Aktivierung des Immunsystems durch eindringende Bakterien gestört und es kommt zu einer überschießenden anhaltenden Entzündung des Darms. Die drei häufigsten Veränderungen im NOD2 Gen (R702W, G908R und 3020insC) sind unabhängig voneinander mit M. Crohn assoziiert. Bei bis zu 60% aller M. Crohn Patienten lässt sich mindestens eine dieser Varianten nachweisen, bei ca. 15% lassen sich sogar 2 Mutationen nachweisen. Heterozygote Mutationsträger haben ein 2 - 4 fach erhöhtes relatives Risiko, an M. Crohn zu erkranken, Personen mit 2 Mutationen ein 20 - 40 fach erhöhtes relatives Risiko.

## Morbus Darier (Darier'sche Krankheit, Dyskeratosis follicularis)

→ ATP2A2

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im ATP2A2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. Morbus Darier

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Morbus Darier (auch Dyskeratosis follicularis genannt) ist eine langsam fortschreitende autosomal dominant vererbte Verhornungsstörung der Haut, die charakterisiert ist durch Rötung und Schwellung, sowie der Ausbildung rötlich-bräunlicher bis schmutziggrauer, z. T. konfluierender und wuchernder Papeln v. a. im Bereich der vorderen und hinteren Schweißrinne, der Gesichtsmitte und der behaarten Kopffregion. Durch Schweiß, Irritation, UV-Exposition oder Sonnenbrand werden die Symptome verschlimmert. Die Patienten neigen zu Infektionen der Haut. Morbus Darier manifestiert sich in der Regel im Jugendalter. Die Symptome treten in Schüben von unterschiedlicher Dauer und Stärke auf. Verursacht wird die Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle durch Mutationen im ATP2A2-Gen, das für eine ATP-abhängige Calcium-Pumpe kodiert. Mutationen im ATP2A2-Gen führen zu einer gestörten Differenzierung der Keratinozyten und damit zum Auslösen von Apoptose.

## Morbus Fabry

→ GLA (Alpha-Galaktosidase-Mangel)

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Sequenzierung des GLA-Gens, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

**INDIKATION**

V. a. Morbus Fabry bei fehlender oder reduzierter Enzymaktivität der alpha-Galaktosidase A im Plasma, wiederholten Schmerzepisoden, Angiokeratomen, Augenveränderungen, linksventrikulärer Hypertrophie, Niereninsuffizienz, TIA-ähnlichen Episoden, verminderter Schwitzneigung

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Morbus Fabry (M. Fabry) ist eine X-chromosomal vererbte lysosomale Speicherkrankheit, die auf einem Defekt des Enzyms alpha-Galaktosidase A beruht. Ursächlich sind Mutationen im GLA-Gen. Beide Geschlechter können betroffen sein, Männer erkranken jedoch deutlich früher und schwerer als Frauen. Das klinische Bild des M. Fabry ist extrem variabel. Zu dem Vollbild zählen wiederholte heftige Schmerzepisoden, Angiokeratome, Augenveränderungen, linksventrikuläre Hypertrophie, Proteinurie und Niereninsuffizienz, TIA-ähnlichen Episoden und eine verminderte Schwitzneigung. Einige Patienten zeigen vorrangig neurologische Manifestationen. Als atypische Varianten gelten die isolierte, oft später manifeste, kardiale oder renale Beteiligung. Männer erkranken i. d. R. bereits im Kindes- oder Jugendalter. Während bei Männern die Bestimmung der alpha-Galaktosidase A-Enzymaktivität im Plasma oft wegweisend ist, kann die enzymatische Diagnostik für Frauen keinen sicheren Ausschluss eines Morbus Fabry liefern. Die molekulargenetische Analyse weist bei Vorliegen

eines M. Fabry für beide Geschlechter mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit die ursächliche Mutation nach.

## Morbus Gaucher

→ GBA

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im GBA-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. Morbus Gaucher

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Morbus Gaucher ist eine genetisch bedingte, autosomal rezessiv vererbte Fettstoffwechselerkrankung und gehört zu den Lipidspeicherkrankheiten (Lipidosen). Bei den Patienten liegt ein Mangel des Enzyms Glukozerebrosidase (Beta-Glukozerebrosidase) vor, das für die Spaltung von Glukozerebrosid in Glukose und Ceramid verantwortlich ist. Es kommt zur Akkumulation von Glukozerebrosid in Makrophagen und zur Anreicherung dieser Makrophagen (Gaucher-Zellen) v. a. in der Milz, der Leber und dem Knochenmark. Das klinische Spektrum dieser Erkrankung ist sehr variabel und reicht von schweren, letal verlaufenden Verlaufsformen, bis zu mildereren Verläufen mit späterem Krankheitsbeginn. Klinisch imponieren v. a. Hepatosplenomegalie, Anämie, Gerinnungsstörungen, Knochen- und Gelenkbeschwerden und neurologische Symptome. In einem Teil der Fälle kommt es zur Ausprägung einer Ophthalmoplegie. Für das Gaucher-Syndrom verantwortlich ist das Glukozerebrosidase-Gen (GBA).

## Morbus Hailey-Hailey

→ ATP2C1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im ATP2C1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. Morbus Hailey-Hailey

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Morbus Hailey-Hailey (familiärer benigner Pemphigus, Pemphigus chronicus benignus familiaris, Dyskeratosis bullosa hereditaria, chronic recurrent acantholysis) ist eine langsam fortschreitende Dermatose, die sich im frühen Erwachsenenalter manifestiert und chronisch-rezidivierend lebenslang persistiert. Klinisch imponieren die Bildung von Erythemen und eine akantholytische Blasenbildung. Prädilektionsstellen für die Erkrankung sind die großen Körperfalten, meist im Bereich der Achselhöhlen und der Leistenengegend. Typisch sind konfluierende Blasen, die nässende Areale bilden, sowie ausgeprägter Juckreiz oder Brennen. Die Läsionen dehnen sich in der Peripherie aus und heilen gleichzeitig zentral ab, wodurch ein polymorphes Bild entsteht. Die Patienten neigen zu Infektionen der Haut. Mögliche Trigger, welche die Entwicklung der Symptome begünstigen, sind v. a. Hitze, Schweiß, Irritation, Infektionen, UV-Exposition oder Sonnenbrand. Die direkte Immunfluoreszenz und der Nachweis Pemphigus spezifischer Antikörper sind negativ. Therapeutisch steht in den meisten Fällen die lokale Behandlung mit Glukokortikoiden und Antibiotika im Vordergrund. Es wird empfohlen, mögliche Trigger der Erkrankung zu meiden (strikte Karenz). Verursacht wird die Erkrankung in der Mehrzahl der Fälle durch Mutationen im ATP2C1-Gen. Der Erbgang ist autosomal dominant, die Penetranz ist variabel. Das ATP2C1-Gen kodiert für eine ATP-abhängige Calcium-Pumpe.

## Morbus Hirschsprung

→ RET, EDNRB, GDNF

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

1. Stufe: Nachweis von Mutationen im RET-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA, 2. Stufe: Nachweis von Mutationen im EDNRB-Gen und im GDNF-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. Morbus Hirschsprung

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Morbus Hirschsprung tritt mit einer Häufigkeit von 1 : 5000 Neugeborene auf und wird durch das Fehlen der Nervenganglien in Segmenten des Dickdarms charakterisiert (Aganglionose). Klinisch fallen betroffene Kinder in den ersten Lebensmonaten durch Mekoniumileus, chronische Obstipation und Megakolon auf. Die Erkrankung kann syndromal oder isoliert auftreten. Für die isolierten Formen können Mutationen in mindestens sechs verschiedenen Genen mitursächlich sein. Das Hauptgen insbesondere für die Langsegmentform ist das RET-Gen. Der Erbgang ist autosomal dominant bei reduzierter Penetranz. Weitere Gene, die verantwortlich sind für die Entstehung eines Morbus Hirschsprung sind das EDNRB-Gen und das GDNF-Gen.

## Morbus Meulengracht

→ UGT1A1

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Genotypisierung des TA-Repeats in der Promotorregion des UGT1A1-Gens mittels Sequenzanalyse.

**INDIKATION**

V. a. Morbus Meulengracht bei unerklärter milder Hyperbilirubinämie und leichtem Ikterus, Unwohlsein oder Übelkeit.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Morbus Meulengracht (Synonym Gilbert-Syndrom) ist eine genetisch bedingte Störung des Bilirubin-Stoffwechsels ohne eigenen Krankheitswert. Ab dem Schulkindalter kann intermittierend eine Erhöhung des unkonjugierten Bilirubins ohne Hämolyse oder zugrundeliegende Leberfunktionsstörung auftreten. Die Hyperbilirubinämie fällt entweder zufällig bei Laboruntersuchungen auf, oder die Patienten bemerken Symptome wie einen milden Ikterus (besonders der Skleren) und abdominelle Beschwerden. Auslöser für diese Phasen sind häufig Stress, Infektionen und Fasten. Neugeborene können einen ausgeprägten Neugeborenenikterus zeigen. Von einem Morbus Meulengracht sind 3 - 10% der europäischen Bevölkerung betroffen. Die genetische Grundlage dieser unkonjugierten Hyperbilirubinämie ist eine Veränderung in der Promoterregion des Bilirubin-UDP-Glucuronyltransferase Gens (UGT1A1). Normalerweise finden sich in der TA-Repeatsequenz des UGT1A1-Promotors sechs TA-Wiederholungen (TA6-Allel, Synonym: UGT1A1\*1). Betroffene sind i. d. R. homozygot für das TA7-Allel (Synonym: UGT1A1\*28). Pharmakogenetische Anmerkung: Der Morbus Meulengracht selbst ist nicht behandlungsbedürftig.

Vorsicht ist jedoch bei der Gabe von dem Chemotherapeutikum Irinotecan und wenigen anderen Arzneistoffen geboten, da an deren Metabolisierung die Glucuronyltransferase beteiligt ist. Insbesondere bei hochdosierter Irinotecan-Gabe besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Neutropenie.

## Morbus Wilson

→ ATP7B

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut (Mutationsanalyse: Morbus Wilson), 1 ml Serum (Coeruloplasmin)

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im ATP7B-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

### INDIKATION

V. a. Morbus Wilson bei Patienten mit unklarer Leberfunktionsstörung, Kayser-Fleischer-Kornealring und neurologischen oder psychiatrischen Auffälligkeiten; Laborbefunde: Coeruloplasmin im Serum erniedrigt (<15 mg/dl), Kupfer im Serum erniedrigt (<70 µg/dl), Kupfer im 24h-Sammelurin erhöht (>70 µg/Tag, bis zu >400 µg/Tag), Stark erhöhtes Kupfer im 24h-Sammelurin nach Gabe von D-Penicillamin

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Morbus Wilson ist ein angeborener Defekt des Kupferstoffwechsels, der unbehandelt zum Tod führen kann. Der Basisdefekt betrifft die Kupferbindungsregion einer ATPase (ATP7B) und führt zu einer Kupfertransport-Störung, die mit den klinischen Folgen einer Kupferüberladung verschiedener Organe, insbesondere der Leber, der Basalganglien, der Augen, der Nieren und des Blutes einhergeht. Die Krankheit manifestiert sich in der Regel zwischen dem 5. und dem 32. Lebensjahr. Das Spektrum der Symptome ist vielgestaltig und bedingt von den Kupferablagerungen in den unterschiedlichen Geweben. Eine frühe Diagnose ist lebenswichtig, da bei einem sehr frühzeitigen Therapiebeginn meist eine uneingeschränkte Lebenserwartung besteht. Morbus Wilson ist auf Mutationen im ATP7B-Gen zurückzuführen. Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Die molekulargenetische Analyse erlaubt eine sichere, auch präsymptomatische Identifizierung von Morbus Wilson-Patienten und heterozygoten Anlageträgern (Familienmitglieder).

## Mowat-Wilson-Syndrom

→ ZEB2

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im ZEB2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Mowat-Wilson-Syndrom geht mit einer moderaten bis schweren mentalen Retardierung, oft ohne aktive Sprache, und verschiedenen Fehlbildungen einher. Typisch sind ein Morbus Hirschsprung, Kleinwuchs, Mikrozephalie, Hypospadie, Herzfehler, Corpus callosum Agenesie und faziale Dismorphien. Der Erbgang ist autosomal dominant bei Neumutation im ZEB2-Gen.

## Mukopolysaccharidose Typ 1 (Morbus Hurler, Morbus Scheie)

→ IDUA

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im IDUA-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

V. a. Mukopolysaccharidose Typ 1 (Morbus Hurler oder Morbus Scheie)

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Mukopolysaccharidose Typ 1 gehört in die Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen. Ursächlich ist ein Defekt der Alpha-L-Iduronidase. Je nach klinischer Ausprägung wird eine schwere Form (Morbus Hurler) und eine milde Form (Morbus Scheie) unterschieden. Der Morbus Hurler geht mit einer psychomotorischen Retardierung, Atemwegsproblemen, Kardiomyopathie und Herzklappendefekten, Hornhauttrübung, Hepatosplenomegalie und Kontrakturen einher. Die Fazies ist auffällig grob. Viele betroffene Kinder versterben vor der Pubertät. Patienten mit Morbus Scheie

zeigen eine normale Intelligenz und können eine Hepatomegalie, Hornhauttrübungen, eine Kardiomyopathie, Kontrakturen und Einengungen des Spinalkanals entwickeln. Ursächlich für die Mukopolysaccharidose Typ 1 sind Mutationen im IDUA-Gen. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

## Mukopolysaccharidose Typ 2 (Morbus Hunter)

→ IDS

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im IDS-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie Nachweis größerer Deletionen / Duplikationen mittels MLPA

### **INDIKATION**

V. a. Mukopolysaccharidose Typ II (Morbus Hunter)

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Mukopolysaccharidose Typ II (Morbus Hunter, MPS2) gehört zu der Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen, ist charakterisiert durch das Fehlen bzw. den Mangel des lysosomalen Enzyms Iduronat-2-Sulfatase und betrifft in erster Linie Jungen bzw. Männer. Das klinische Spektrum dieser Erkrankung ist sehr variabel. Bei schweren Verlaufsformen kommt es im frühen Kindesalter zu einem Verlust bereits erlernter motorischer Fähigkeiten und einer geistigen Entwicklungsverzögerung. Assoziiert sind häufig Atemwegsprobleme, eine Kardiomyopathie und Herzklappendefekte, eine Optikusatrophie, eine Hepatosplenomegalie und Hüftluxationen. Auffällig sind ein Kleinwuchs, eine grobe Fazies und plumpe Finger. Jungen mit schwerer Verlaufsform versterben oft vor der Pubertät. Bei der milden Verlaufsform ist die Intelligenz normal und es stehen oft eine Kardiomyopathie und Herzklappendefekte im Vordergrund. Für die MPS2 verantwortlich sind Mutationen im IDS-Gen. Der Erbgang ist X-chromosomal rezessiv.

## Mukopolysaccharidose Typ 3 (Morbus Sanfilippo)

→ SGSH, NAGLU, GNS

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen in den Genen SGSH (Sanfilippo A), NAGLU (Sanfilippo B) und GNS (Sanfilippo D) durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

V. a. Mukopolysaccharidose Typ 3 (Morbus Sanfilippo)

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Mukopolysaccharidose Typ 3 gehört in die Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen. Ursächlich können Defekte verschiedener Enzyme sein (Sulfamidase bei Typ A, N-Acetyl-Alpha-Glucosaminidase bei Typ B, HGS N-Acetyl-Transferase bei Typ C, N-Acetylglucosamin-6-Sulfatase bei Typ D). Die betroffenen Kinder verlieren ab dem 2. - 4. Lebensjahr bereits erlernte Fähigkeiten. Erste Auffälligkeiten sind z. B. Einnässen, Stolpern und eine Sprachverschlechterung sowie Verhaltensauffälligkeiten. Im Verlauf können Kontrakturen, Schlafstörungen, epileptische Anfälle und Störungen der Temperaturregulation auftreten. Die mittlere Lebenserwartung reicht bis in das dritte Lebensjahrzehnt. Die für viele andere Mukopolysaccharidosen typische Beteiligung der Fazies, des Herzens und der Augen findet sich hier deutlich schwächer ausgeprägt. Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Ursächlich für die Typen A, B und D sind die Gene SGSH, NAGLU und GNS.

## Mukopolysaccharidose Typ 6 (Morbus Maroteaux-Lamy)

→ ARSB

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im ARSB-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. Mukopolysaccharidose Typ 6 (Morbus Maroteaux-Lamy)

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Mukopolysaccharidose Typ 6 (Morbus Maroteaux-Lamy) gehört in die Gruppe der lysosomalen Speichererkrankungen. Ursächlich ist ein Defekt der Arylsulfatase B. Die betroffenen Kinder fallen durch einen Kleinwuchs mit Dysostosis multiplex, faziale Dismorphien mit vermehrter Behaarung, Atemwegsproblemen, Kardiomyopathie und Herzklappendefekten, Hornhauttrübungen und Sehnerstörungen auf. Das Gehirn ist nicht betroffen, die Intelligenz ist normal. Die mittlere Lebenserwartung reicht bis in das frühe Erwachsenenalter. Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Ursächlich sind Mutationen im ARSB-Gen.

## Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1

→ MEN1

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im MEN1-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei familiärer Häufung von multiplen Tumoren in endokrinen (z. B. Nebenschilddrüsen, endokrines Pankreas, Hypophysen-Vorderlappen) und nicht endokrinen Organen

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1, Wermer-Syndrom) ist klinisch charakterisiert durch das syn- oder metachrone Auftreten von Tumoren vorzugsweise der Nebenschilddrüsen (ca. 90 - 100%), des endokrinen Pankreas und / oder des Duodenums (ca. 30 - 80%) sowie der Hypophyse (30 - 65%). Adrenokortikale (30 - 40%), lipomatöse und neuroendokrine Tumoren anderer Lokalisationen (5 - 9%) werden weniger häufig beobachtet. Über die Hälfte der duodenalen Tumoren sind zum Zeitpunkt der Diagnose maligne und stellen die häufigste Todesursache bei MEN1-Patienten dar. Das erste Symptom eines MEN1 ist häufig ein primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT). Bei ca. 2% der Patienten mit einem pHPT, ca. 3% der Patienten mit einem Insulinom und ca. 15% der Patienten mit einem Zollinger-Ellison-Syndrom können MEN1 verursachende Mutationen im Menin-Gen gefunden werden. Werden in mindestens zwei der möglicherweise betroffenen Organe typische Veränderungen nachgewiesen, gilt die Diagnose MEN1 als gesichert. Die MEN1 wird durch Mutationen im MEN1-Gen verursacht. Der Erbgang ist autosomal dominant

und die Penetranz beträgt bis zum Alter von 50 Jahren über 90%. Die Neumutationsrate beträgt ca. 10%, so dass häufig auch bei sporadischen MEN1-Patienten ohne familiäre Belastung Mutationen gefunden werden. Die molekulargenetische Analyse des Menin-Gens erlaubt eine sichere, auch präsymptomatische Identifizierung von MEN1-Patienten, und ermöglicht eine Abgrenzung sporadischer Tumoren von einer hereditären Form.

## Multiple Endokrine Neoplasie Typ 2 A/B FMTC (MEN2A, MEN2B, FMTC)

→ RET

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis aller Mutationen in den Exons 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16 des RET-Gens nach PCR und Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei medullärem SD-Karzinom (C-Zellkarzinom) und C-Zellhyperplasie der Schilddrüse, adrenalem Phäochromozytom, Hyperparathyreoidismus, positivem oder grenzwertigen Calcitonin-Stimulationstest, präsymptomatischer Untersuchung von Familienmitgliedern betroffener Patienten

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die durch Mutationen des RET-Gens verursachten Syndrome der multiplen endokrinen Neoplasie Typ 2 (MEN 2A (Sipple-Syndrom) und MEN 2B) und das familiäre medulläre Schilddrüsenkarzinom (FMTC) werden autosomal dominant vererbt. Sie kommen mit einer Häufigkeit von etwa 1 : 30000 vor und können im Kleinkindalter auftreten. Charakteristisch für alle drei Erkrankungen sind die aus einer Hyperplasie der Calcitonin-produzierenden C-Zellen der Schilddrüse hervorgehenden C-Zell- oder medulläre Schilddrüsenkarzinome. Während beim FMTC keine weiteren Organe betroffen sind, entwickelt die Mehrzahl der MEN 2A-Patienten zusätzlich Phäochromozytome der Nebennieren und eine teilweise von einem Hyperparathyreoidismus begleitete Nebenschilddrüsenhyperplasie. Bei MEN 2B-Patienten fehlt die Nebenschilddrüsenbeteiligung. Hier finden sich in Assoziation mit medullären Schilddrüsenkarzinomen und adrenalen Phäochromocytomen eine mukosale Ganglioneuromatose (z. B. der Mundschleimhaut, Konjunktiva und der Lippen) und ein marfanoider Habitus. Für die Prognose von MEN 2A- und MEN 2B-Patienten bestimmend ist das gelegentlich schon früh metastasierende medulläre Schilddrüsenkarzinom, für dessen Therapie bislang nur chirurgische

Maßnahmen geeignet sind. Mutationsträger entwickeln mit hoher Wahrscheinlichkeit im Laufe ihres Lebens ein medulläres Schilddrüsenkarzinom. Die Penetranz ist mit 70% sehr hoch. Angehörige betroffener Familien müssen sich deshalb in 6- bis 12monatigen Abständen bis ins hohe Lebensalter einem biochemischen Screening unterziehen, bei dem unter Pentagastrin-Stimulation Serum-Calcitonin Spiegel bestimmt werden. Erhöhte Calcitonin-Serumwerte deuten auf eine C-Zellhyperplasie oder ein C-Zellkarzinom hin. Durch frühzeitige genetische Diagnosesicherung und chirurgische Intervention möglichst vor Karzinombildung (gegebenenfalls prophylaktische Thyreoidektomie) ist eine Heilung der C-Zellerkrankung möglich. Familienangehörige, für die ein genetischer Defekt ausgeschlossen werden kann, bedürfen keiner weiteren biochemischen Überwachung.

## Multiple Endokrine Neoplasie Typ 4

→ CDKN1B

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CDKN1B-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Ausschluss einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN1)

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

In ca. 10 - 20% der Patienten mit einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 lassen sich keine Mutationen im MEN1-Gen nachweisen. In mehreren Publikationen konnten bei einem Teil dieser Patienten Mutationen im CDKN1B-Gen (Multiple endokrine Neoplasie Typ 4, MEN4) nachgewiesen werden. Das CDKN1B-Gen kodiert einen Inhibitor für Cyclin-abhängige Kinasen (p27Kip1) und spielt eine zentrale Rolle bei der Steuerung der Zellproliferation. Der Erbgang ist autosomal dominant. Die molekulargenetische Analyse des CDKN1B-Gens erlaubt eine sichere, auch präsymptomatische Identifizierung von MEN4-Patienten und ermöglicht eine Abgrenzung sporadischer Tumoren von einer hereditären Form.

## Muskelatrophie, bulbo-spinale (SBMA) (Kennedy-Erkrankung)

→ AR

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Bestimmung der Anzahl der Trinukleotidwiederholungen nach Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR)

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse zur Differentialdiagnose bei Muskelschwäche, Dysarthrie, Faszikulationen (periorale Muskulatur), Tremor, Gynäkomastie, Hodenatrophie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die X-chromosomal vererbte bulbo-spinale Muskelatrophie (SBMA) ist eine zwischen dem 20. und dem 40. Lebensjahr einsetzende langsam progrediente Erkrankung der Muskulatur. Die klinischen Symptome sind zum Teil ähnlich den proximalen spinalen Muskelatrophien (siehe SMA I-III). Assoziiert finden sich bei SBMA-Patienten zudem die unter klinischer Relevanz genannten Symptome. Molekulare Ursache ist die Verlängerung eines CAG-Trinukleotid-Repeats im Androgen-Rezeptor-Gen. Gesunde Kontrollpersonen weisen ein CAG-Repeat von 18 - 28 Kopien auf, bei Genträgern findet man zwischen 40 – 62 Kopien.

## Muskelatrophie, spinale (SMA)

→ SMN1, SMN2

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

MLPA zur Bestimmung der Kopienzahl von SMN1 und ggf. SMN2

### **INDIKATION**

Abklärung der häufigsten Ursache einer spinalen Muskelatrophie bei Kindern mit ausgeprägter proximaler Muskelschwäche

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Kinder mit spinaler Muskelatrophie (SMA) zeigen eine progressive Muskelschwäche aufgrund einer Degeneration der motorischen Vorderhornzellen im Rückenmark und Hirnstamm. Neben Muskelschwäche und Muskelhypotonie können Betroffene eine Gedeihstörung, Schlafstörungen, Skoliose und Kontrakturen, Faszikulationen der Zunge und rezidivierend Pneumonien zeigen. Die SMA wird autosomal rezessiv vererbt. Ursächlich sind Mutationen im SMN1-Gen. 95% der Patienten zeigen eine Deletion von Exon 7 und 8 des SMN1-Gens homozygot. In den übrigen Fällen liegt neben der Deletion eines Allels auf dem anderen SMN1-Allel eine Punktmutation oder kleine Deletion vor. Der Schweregrad der Erkrankung ist variabel. Eine hohe Zahl an SMN2-Genkopien geht mit einem eher milderen Erkrankungsverlauf einher, da SMN2 in Teilen die Funktion von SMN1 übernehmen kann. Neben der bereits pränatal manifesten Form (SMA Typ 0) und der adulten Form (SMA Typ IV) werden drei Haupttypen der SMA unterschieden:

- SMA Typ I (Werdnig-Hoffmann):  
Beginn vor dem 6. Lebensmonat, freies Sitzen wird nicht erlernt, die Lebenserwartung ist stark reduziert
- SMA Typ II (Dubowitz): Beginn zwischen dem 6. und dem 12. Lebensmonat, freies Sitzen wird erlernt, Gehen ohne fremde Hilfe ist nicht möglich, die Lebenserwartung ist reduziert
- SMA Typ III (Kugelberg-Welander): Beginn nach dem 12. Lebensmonat, freies Laufen wird erlernt, die Lebenserwartung ist normal

Für die SMA steht derzeit keine kausale Therapie zur Verfügung. Die Erkrankung ist vergleichsweise häufig. Etwa 1/50 ist heterozygoter Anlageträger.

## Myeloproliferative Neoplasien, BCR-ABL1-negative

→ JAK2, CALR, MPL

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Standarddiagnostik: Sequenzierung der Mutation V617F im JAK2-Gen und Mutations-spezifische real time PCR. Auf gesonderte Anforderung: Sequenzierung von Exon 12 des JAK2-Gens, Sequenzierung von Exon 9 des CALR-Gens und/oder Sequenzierung des MPL-Gens in Hinblick auf Mutationen von Codon 515.

**INDIKATION**

Myeloproliferative Erkrankungen beruhen auf der klonalen Expansion einer oder mehrerer hämatopoetischer Zellreihen. Bei der Polycythaemia vera findet sich die JAK2-Mutation V617F häufig (ca. 95%), bei der primären Myelofibrose und der essentiellen Thrombozythämie oft (je ca. 50%), jedoch bei der Chronisch Myeloischen Leukämie (CML) in der Regel nicht. Über 90% der Patienten mit CML zeigen dagegen die typische BCR/ABL1-Translokation, während andere chronische myeloproliferative Erkrankungen sie nur in sehr seltenen Fällen aufweisen. Lässt sich bei Patienten mit V.a. BCR-ABL1-negative myeloproliferative Erkrankung die JAK2-Mutation V617F nicht nachweisen, so kann zur erweiterten Diagnostik die Untersuchung von Exon 12 des JAK2-Gens, Exon 9 des CALR-Gens oder Codon 515 des MPL-Gens erwogen werden. Mutationen in Exon 12 des JAK2-Gens finden sich in etwa 10% der Patienten mit V617F-negativer Polycythämia vera und in seltenen Fällen auch bei primärer Myelofibrose. Mutationen von Codon 515 des MPL-Gens finden sich jeweils bei 5-10% der Fälle mit essentieller Thrombocythämie bzw. primärer Myelofibrose und fehlendem V617F-Nachweis.

## Myoklonus-Dystonie-Syndrom

→ SGCE

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SGCE-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. Myoklonus-Dystonie-Syndrom

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Patienten mit Myoklonus-Dystonie-Syndrom zeigen in der Regel Myokloni der oberen Extremität, des Rumpfes und des Nackens. Etwa die Hälfte der Betroffenen entwickelt segmentale Dystonien wie Torticollis oder Schreibkrampf. Insbesondere die Myoklonus-Symptomatik zeigt eine Besserung unter Alkohol. Es besteht eine Neigung zu verschiedenen psychiatrischen Erkrankungen. Der Erkrankungsbeginn ist variabel, liegt aber meist in der Kindheit oder dem Jugendalter. Der Erbgang ist autosomal dominant. Während bei Vererbung über den Vater fast alle Mutationsträger erkranken, ist dies bei Vererbung über die Mutter nur bei einer Minderheit der Fall. Bei fast allen Patienten mit nachweisbarer Mutation wird eine Veränderung im SGCE-Gen (Sarkoglycan epsilon) gefunden.

# Neurofibromatose vom Typ 1 und 2

→ NF1, NF2

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im NF1- oder NF2-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA

## **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit der unter „Informationen zur Erkrankung“ genannten Krankheitssymptomatik

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Neurofibromatose ist eine erbliche Erkrankung, bei der sich v. a. in der Haut und bisweilen auch im Nervengewebe gutartige Tumoren ausbilden können. Häufig kommt es zu Neumutationen, so dass unter den Eltern und Geschwistern keine Betroffenen sind. Der Erbgang ist autosomal dominant, die Penetranz kann sehr stark variieren. Man unterscheidet, neben mindestens fünf weiteren Typen, zwei Hauptformen der Neurofibromatose. Einen peripheren Typ (Neurofibromatose Typ 1, NF1) und einen sehr viel selteneren zentralen Typ (Neurofibromatose Typ 2, NF2). Verursacht wird die NF1 durch Mutationen im NF1-Gen. Mutationen im NF2-Gen führen zum Krankheitsbild der NF2.

# NGLY1-Defizienz

→ NGLY1

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im NGLY1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

## **INDIKATION**

V.a. NGLY1-Defizienz.

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das durch das NGLY1-Gen kodierte Enzym N-Glykanase spielt bei der Deglykosylierung von Proteinen eine Rolle. Mutationen im NGLY1-Gen führen zu einem dem CDG-Syndrom ähnlichen Er-

krankungsbild mit Entwicklungsverzögerung, EEG-Auffälligkeiten und ggf. Epilepsie, Bewegungsstörungen, muskulärer Hypotonie, peripherer Neuropathie, Leberfunktionsstörung und mangelnder Tränenproduktion. Pränatal besteht oft ein IUGR. Im Verlauf kann sich eine Mikrozephalie entwickeln. Die NGLY1-Defizienz ist selten. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv.

## Noonan-Syndrom

→ PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS, RIT1, NRAS, MAP2K1, BRAF

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

1. Stufe: Sequenzierung des PTPN11-Gens (Mutationsnachweis in ca. 50% der Noonan-Fälle), 2. Stufe: Sequenzierung der Gene RAF1 (ca. 3,5 - 17% der Noonan-Fälle), SOS1 (ca. 10% der Noonan-Fälle), KRAS (<5% der Noonan-Fälle), RIT1 und BRAF, 3. Stufe auf gesonderte Anforderung: Sequenzierung der sehr selten mit einem Noonan-Syndrom assoziierten Gene NRAS und MAP2K1

### INDIKATION

V. a. Noonan-Syndrom bei Patienten mit u. a. Kleinwuchs, Herzfehler und / oder fazialen Auffälligkeiten

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Noonan-Syndrom ist ein genetisch bedingtes Fehlbildungssyndrom mit einer sehr variablen Symptomatik. Häufig finden sich beim Noonan-Syndrom ein Kleinwuchs, charakteristische faziale Auffälligkeiten (Ptosis, Hypertelorismus, nach lateral abfallende Lidachsen und tief sitzende, nach hinten rotierte Ohren), ein Pterygium colli mit Zustand nach Nackenhygrom in der Fetalzeit und Herzfehler (insbesondere Pulmonalstenose). Einige Kinder mit Noonan-Syndrom weisen Nierenfehlbildungen, Seh-, Hör- und Gerinnungsstörungen auf. Bei Jungen ist ein Kryptorchismus häufig. Etwa 20% der Kinder mit Noonan-Syndrom zeigen eine meist milde kognitive Entwicklungsverzögerung. Einige Patienten entwickeln im Verlauf eine Kardiomyopathie. Ursächlich für das Noonan-Syndrom sind meist aktivierende Mutationen in Genen des RAS-MAPKinase-Signalweges. In etwa der Hälfte der Fälle finden sich Mutationen im PTPN11-Gen (Noonan-Syndrom Typ 1). Etwas seltener sind Mutationen in den Genen SOS1, RAF1 und KRAS (Typen 4, 5 und 3). Recht selten (jeweils etwa unter 2%) finden sich Mutationen in den Genen RIT1, NRAS, MAP2K1 und BRAF. Hier ist eine genetische Untersuchung vor allem bei sehr dringendem Verdacht auf eine Erkrankung des Noonan-Spektrums indiziert. Das Noonan-Syndrom wird autosomal dominant vererbt. In etwa der Hälfte der Fälle ist ein Elternteil ebenfalls Mutationsträger und oft milde betroffen. Die Häufigkeit des Noonan-Syndroms wird mit etwa 1 : 1500 angegeben. Das Noonan-Syndrom gehört zusammen mit dem Leopard-Syn-



drom, dem CFC-Syndrom und dem Costello-Syndrom zu den Neuro-Kardio-Fazio-Kutanen-Syndromen bzw. RASopathien. Die ursächliche in Frage kommenden Gene sind zum Teil überlappend. Insbesondere bei schwereren Krankheitsbildern kann als Differentialdiagnose an ein CFC-Syndrom gedacht werden.

## NPM1

→ Exon 12

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im Exon 12 des NPM1-Gens durch PCR und anschließende Sequenzierung.

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Nucleophosmin (NPM1) Mutationen liegen bei ca. 30% aller Patienten mit einer AML und bei ca. 50% aller AML mit normalem Karyotyp vor. Meistens liegt als Mutation eine Insertion von 4 Basen im Exon 12 vor; gelegentlich finden sich auch größere Insertionen oder Deletionen mit gleichzeitiger Insertion. Falls keine FLT3 Mutation vorliegt sind NPM1 Mutationen mit normalem Karyotyp mit einer günstigen Prognose assoziiert.

## Occipitalhorn-Syndrom

→ ATP7A

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut (Mutationsanalyse), 1 ml Serum (Coeruloplasmin)

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im ATP7A-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit Cutis laxa, mit tastbaren „Hörnern“ am Hinterkopf, mit erniedrigtem Coeruloplasmin im Serum (<15 mg/dl), mit erniedrigtem Kupfer im Serum (<70 g/dl)



### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Occipitalhorn-Syndrom (OHS) ist eine seltene X-chromosomal-rezessiv vererbte Krankheit, die auf eine angeborene Störung des Kupferstoffwechsels durch Mutationen des ATP7A-Gens beruht. Dieses Gen kodiert für ein interzelluläres Kupfertransportprotein und weist eine 57%ige Homologie mit dem ATP7B-Gen für Morbus Wilson auf. Bei OHS handelt es sich um eine weniger schwere allelische Variante des Menkes-Syndrom. Die Störung liegt hier ebenfalls im Dünndarm, wo Kupfer zwar in die Zelle aufgenommen wird, aber nicht an das portale Blut abgegeben werden kann. Durch den Mangel von ungebundenem Kupfer kommt es zum Ausfall der kupferhaltigen bzw. -abhängigen Enzyme z. B. CuZn-Superoxiddismutase, Cytochrom c-Oxidase oder Lysyl-Oxidase mit den folgenden Erscheinungsbildern: Brüchigkeit der Gefäße, atrophische Narben, tastbare Hörner am Hinterkopf, Überdehnbarkeit der Haut (Cutis laxa), Hypermobilität der Gelenke, kurze Schlüsselbeine mit Ausweitung der distalen Enden, Radius-Luxation, schmaler Thoraxraum, gebogene lange Knochen, Blasen- und Ureterdivertikel, Diarrhoe, Varikose und Aneurysmen, leichtes intellektuelles Defizit. Der Krankheitsbeginn kann unterschiedlich sein, obwohl die Symptome schon bei der Geburt bestehen können. Die meisten Patienten erreichen das Erwachsenenalter.

## Ophthalmoplegie, autosomal dominante progressive externe (adPEO)

→ POLG, SLC25A4, C10orf2, POLG2

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im POLG-, SLC25A4-, C10orf2- und POLG2-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei externer Ophthalmoplegie, Ptosis, mitochondrialer Myopathie unklarer Genese, erhöhtem Laktat Spiegel im Serum unklarer Genese ( $>2,2$  mmol/l), erhöhtem Pyruvat Spiegel im Serum unklarer Genese ( $>150$   $\mu$ mol/l), erhöhter Kreatin-Kinase im Serum unklarer Genese (Frauen:  $>167$  U/l, Männer:  $>190$  U/l)

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Ophthalmoplegien können verschiedene Ursachen haben. Häufig handelt es sich um mitochondriale Erkrankungen mit unterschiedlichen molekularen Defekten, meist Deletionen der mitochondrialen DNA, v.a. Kearns-Sayre-Syndrom (KSS), chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (CPEO),

Sensorische ataktische Neuropathie, Dysarthrie und Ophthalmoplegie (SANDO-Syndrom).

Die autosomal dominante progressive externe Ophthalmoplegie (adPEO) ist eine Erkrankung, welche die Mitochondrien betrifft. Kennzeichnend ist eine Häufung von Deletionen in der mitochondrialen DNA (mtDNA-Deletionen). Sekundär ist bei einem Teil der Patienten auch eine reduzierte Anzahl an Mitochondrien bzw. mitochondrialer DNA (mtDNA) zu beobachten. Dieses Phänomen wird als Depletion (mtDepletion, mitochondriales Depletions-Syndrom) bezeichnet. Charakteristische Symptome sind Lähmung der äußeren Augenmuskeln und Ptosis sowie eine mitochondriale Myopathie. Meist ist die Lähmung an beiden Augen symmetrisch ausgeprägt. Ophthalmoplegie kann in jedem Alter auftreten. Je früher sie auftritt, desto schwerer ist ihr Verlauf. Mit ihr assoziierte Krankheiten sind unter anderem Hörverlust, Depressionen, sensorische axonale Neuropathie, spinocerebellare Ataxie, Katarakt, optische Atrophie, Parkinson, Hypogonadismus und familiäre hypertrophe Kardiomyopathie.

Die adPEO wird durch nukleäre Mutationen in den Genen POLG, C10orf2, SLC25A4 und POLG2 verursacht. Etwa 45% der Fälle von adPEO beruhen auf Mutationen im POLG-Gen. Des Weiteren können Mutationen im POLG-Gen auch Auslöser der autosomal rezessiven progressiven externen Ophthalmoplegie (arPEO) und des Alpers-Syndroms sein. Etwa 35% der Fälle von adPEO werden durch Mutationen im C10orf2-Gen verursacht. In seltenen Fällen kann auch eine Mutation im POLG2-Gen adPEO hervorrufen. Die Gene POLG und POLG2 kodieren für zwei Untereinheiten der DNA-Polymerase  $\gamma$ , welche bei der Replikation der mitochondrialen DNA mitwirkt. Mutationen in diesem Gen führen verstärkt zu mitochondrialen Deletionen, können aber auch die Aktivität der Polymerase  $\gamma$  während der Replikation vermindern. Das Gen C10orf2 (PEO1, TWINKLE) kodiert für eine hexamere DNA-Helikase, welche eine Schlüsselposition in der mitochondrialen DNA-Replikation einnimmt. Mutationen führen sowohl zu Deletionen als auch zu Depletion. Labordiagnostisch lassen sich bei Patienten mit adPEO eine erhöhte Kreatin-Kinase und ein erhöhter Laktat- und Pyruvatspiegel im Blutserum nachweisen. Des Weiteren führen Mutationen im POLG-, POLG2- und C10orf2-Gen zu Cytochrom-c-Oxidase (COX)-negativen Skelettmuskelfasern.

## Ophthalmoplegie, autosomal rezessive progressive externe (arPEO)

→ POLG

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im POLG-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA



### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei externer Ophthalmoplegie, Ptosis, mitochondrialer Myopathie unklarer Genese, erhöhtem Laktat Spiegel im Serum unklarer Genese ( $>2,2$  mmol/l), erhöhtem Pyruvat Spiegel im Serum unklarer Genese ( $>150$   $\mu$ mol/l), erhöhter Kreatin-Kinase im Serum unklarer Genese (Frauen:  $>167$  U/l, Männer:  $>190$  U/l)

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Mutationen im POLG-Gen können sowohl eine autosomal dominante als auch eine autosomal rezessive progressive externe Ophthalmoplegie (arPEO) verursachen. Bei den Betroffenen kommt es sekundär aufgrund des Defekts des für die Replikation der mitochondrialen DNA wichtigen POLG-Gens zu Deletionen der mitochondrialen DNA. Klinisch zeigt sich eine Ptosis und externe Ophthalmoplegie sowie ggf. allgemeine mitochondriale Symptome (PEO+).

## **Optikusatrophie, autosomal dominant**

→ OPA1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im OPA1-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit visuellen Verlusten in der Kindheit, mit unklarer Degeneration von Ganglienzellen in der Retina, mit optischer Atrophie und weiteren neurologischen Symptomen, mit Visusverlust und Farbsehstörung, mit Sehverlusten des zentralen Sehnervs, mit Zentralskotomen unklarer Genese

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die autosomal dominante optische Atrophie (ADOA, autosomal dominante Optikusatrophie (Typ Kjer)) ist neben der Leber'schen Optikusneuropathie die häufigste Form einer hereditären optischen Neuropathie. Die Symptomatik reicht von einer leichten, seit der Kindheit bestehenden Visusminderung bis hin zu ausgeprägter Visusminderung mit Zentralskotomen. Weitere Symptome können Farbsinnstörungen variabler Ausprägung und zusätzliche neurologische Störungen wie eine chronisch progressive Ophthalmoplegie, Taubheit, Ataxie oder sensomotorische Neuropathie sein. Der Verlauf kann zwischen stationär und progredient variieren. Charakteristisch ist die sehr variable phänotypische Ausprägung, so dass nicht selten innerhalb einer Familie Mutationsträger beschwerdefrei sind. Verursacht wird die ADOA in einem Teil der Fälle durch Mutationen im OPA1-Gen. Bei etwa

30 - 50% der Fälle wird in diesem Gen eine Mutation gefunden. Für das OPA1-Gen wird zudem eine Assoziation mit Normaldruckglaukomen beschrieben. Für das OPA1-Gen wurden bisher ca. 300 Mutationen identifiziert (HGMD Stand 10.2014). Die Genanalyse bestätigt sicher die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder.

## Optikusatrophie, Lebersche

→ MT-ND1, MT-ND4, MT-ND6

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis der mitochondrialen Punktmutationen m.3460G>A (MT-ND1-Gen), m.11778G>A (MT-ND4-Gen) und m.14484T>C (MT-ND6-Gen) nach PCR und Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei akutem bis subaktem, schmerzlosem Visusverlust und Farbsinnstörung, Sehverlusten des zentralen Sehnervs, Zentralskotomen unklarer Genese

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Lebersche Optikusatrophie (LHON, Lebersche hereditäre optische Neuropathie, Leber Hereditäre Optikus-Neuropathie) ist neben der autosomal dominanten Optikusatrophie die häufigste Form einer hereditären Optikusatrophie. LHON ist eine seltene, mitochondrial vererbte Erkrankung, die Männer häufiger betrifft als Frauen und die aufgrund einer Degeneration von Zellen in Sehnerv und Retina innerhalb kürzester Zeit zur Erblindung führt. LHON manifestiert sich hauptsächlich zwischen dem 15. und 40. Lebensjahr und äussert sich in einem progressiven, schmerzlosen und initial die zentralen Gesichtsfelder betreffenden Verlust des Sehfeldes. Klinisch imponieren Zentralskotome an beiden Augen. Nach unilateraler Symptomatik meist sich meist i. d. R. innerhalb von wenigen Wochen oder Monaten auch eine entsprechende Visus- und Farbsehstörung auf dem anderen Auge. Bei einem Teil der Fälle liegt die Optikusneuropathie von Anfang an beidseitig vor. Im späteren Krankheitsverlauf kann es bei einigen Patienten zu einer spontanen Besserung der Sehleistung kommen. Selten finden sich bei Patienten mit LHON weitere neurologische Symptome, wie z. B. Tremor, Dystonie, Überleitungsstörungen und selten Spastik und Multiple Sklerose-ähnliche Bilder. Bei Menschen mit genetischer Veranlagung für LHON liegt eine verringerte Energieproduktion der Mitochondrien vor, mit konsekutiv erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Blausäure (Cyanid). Es ist anzunehmen, dass sich schon verhältnismässig kleine Mengen Blausäure negativ auswirken können. Daher sind Rauchen und Alkoholkonsum (v. a. Steinobstschnäpse) die stärksten prädisponierenden Risikofaktoren. Asymptomatische



Genträger und betroffene Patienten sollten daher auf keinen Fall rauchen, ihren Alkoholkonsum mäßigen (Newman, Brain 2009, 132: 2306-2308) und blausäurehaltige Lebensmittel meiden wie z.B. Nüsse, Mandeln, Marzipan, Leinsamen, Holunder, Kohl, ungekochte Bohnen oder Bambusspitzen. Die Erkrankung ist durch Punktmutationen in der mitochondrialen DNA bedingt und wird deshalb zum Formenkreis der Mitochondropathien gezählt. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten findet sich eine der drei Punktmutationen m.3460, m.11778 oder m.14484.

## Osteogenesis imperfecta (OI)

→ COL1A1, COL1A2, IFITM5

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Osteogenesis imperfecta Typ I - IV: Nachweis von Mutationen in den Genen COL1A1 und COL1A2 in Stufendiagnostik durch Sequenzierung und MLPA; Osteogenesis imperfecta Typ V: Ausschluss / Nachweis der beiden bekannten Mutationen c.-14C>T und p.Ser40Leu im IFITM5-Gen mittels Sequenzierung

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Bei der Osteogenesis imperfecta (OI) handelt es sich um eine angeborene Skelettdysplasie, die mit einer Knochenbrüchigkeit einhergeht und im Volksmund auch Glasknochenkrankheit genannt wird. Der Schweregrad der Erkrankung kann beträchtlich variieren. Fakultativ finden sich blaue Skleren, eine Dentinogenesis imperfecta (brüchige Zähne), Hörverlust im Erwachsenenalter, überstreckbare Gelenke, muskuläre Hypotonie und Kleinwuchs. Die Häufigkeit der Erkrankung liegt bei ca. 1 : 10000 bis 1 : 30000 aller Neugeborenen. Die Erkrankung kann autosomal dominant (häufig) und autosomal rezessiv (selten) vererbt werden. Für die Typen I bis IV sind Mutationen in den Kollagen-Genen COL1A1 und COL1A2 verantwortlich. Ursächlich für den Typ V sind Mutationen im IFITM5-Gen.

OI-Typ I: häufigste Form, milder Verlauf, Diagnose wird oft sehr spät gestellt. Der Körperbau ist meist normal, Knochenverformungen sind selten oder fehlen, mäßige Knochenbrüchigkeit. Blauverfärbung der Skleren. OI-Typ I wird unterteilt in Subtyp A mit und in Subtyp B ohne Dentinogenesis imperfecta. Im frühen Erwachsenenalter kann Hörverlust auftreten.

OI-Typ II: schwerste Form der Erkrankung, perinatal letal.

OI-Typ III: phänotypisch sehr variabel, während des Geburtsvorganges kann es bereits zu Mehrfachfrakturen kommen. Extreme Kleinwüchsigkeit, Schädel, Brustkorb und Wirbelsäule können verformt sein. Patienten benötigen oft einen Rollstuhl. Atmungsprobleme können auftreten. Blaufärbung der Skleren variiert, wird oft mit zunehmenden Alter heller. Dentinogenesis imperfecta und Hörverlust

sind häufig.

OI-Typ IV: Betroffene sind oft kleinwüchsig, jedoch weniger betroffen als Patienten mit OI-Typ III. Die Skleren können weiß oder grau sein. Dentinogenesis imperfecta und Hörverlust sind häufig.

OI-Typ V: Hier werden Einzelfälle mit Skelettdeformitäten und Knochenbrüchigkeit beschrieben. Typisch ist eine Calciifikation der Membrana interossea zwischen Ulna und Radius.

## Pankreasagenesie, kongenitale

→ PTF1A, PDX1, GATA6

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen in den Genen PTF1A, PDX1 und / oder GATA6 durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

V. a. kongenitale Pankreasagenesie und / oder -hypoplasie, ggf. mit Begleitfehlbildungen

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Bei Patienten mit angeborener Pankreasagenesie oder -hypoplasie konnten Mutationen in den Genen PTF1A, PDX1 und GATA6 gefunden werden. Der Erbgang ist i. d. R. autosomal rezessiv. Bei Vorliegen einer PTF1A-Mutation können in einigen Fällen neben der Pankreasagenesie eine Kleinhirnagenesie sowie weitere Fehlbildungen bestehen. Patienten mit GATA6-Mutation weisen neben der Pankreasagenesie oft Herzfehler und auch weitere Fehlbildungen auf.

## Pankreatitis, genetisch bedingte

→ PRSS1, SPINK1, CFTR, CTSC, CPA1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

1. Stufe: Nachweis von Mutationen im PRSS1-Gen (Exon 2 und 3) durch PCR und Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA, 2. Stufe: Nachweis von Mutationen im SPINK1

und CFTR-Gen durch PCR und Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA für SPINK1, 3. Stufe: Ggf. Nachweis von Mutationen im CTSC-Gen durch PCR und Sequenzierung, 4. Stufe (auf gesonderte Anforderung): Nachweis von Mutationen im CPA1-Gen durch PCR und Sequenzierung.

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit rezidivierender oder chronischer Pankreatitis mit Erkrankungsbeginn vor dem 30. Lebensjahr und ggf. auffälliger Familienvorgeschichte

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Bei Patienten, die vor dem 30. Lebensjahr eine chronische oder rezidivierende Pankreatitis entwickeln und bei denen kein Hinweis auf einen Gallenwegsverschluss, Alkoholismus oder eine autoimmune Ursache besteht, sollte an das Vorliegen einer genetischen Ursache gedacht werden. Die erblichen Formen der Pankreatitis können sowohl monogen als auch polygen bedingt sein. Die monogen vererbten Formen folgen einem autosomal dominanten (PRSS1-Gen) oder autosomal rezessiven Erbgang (SPINK1- oder CFTR-Gen). Bei der polygen bedingten Pankreatitis findet sich eine Kombination von Mutationen in verschiedenen Genen (z. B. SPINK1 und CFTR oder PRSS1 und CFTR). Bei einem Teil der Patienten mit chronischer nicht-alkoholischer Pankreatitis und frühem Erkrankungsbeginn fanden Witt et al. (2013) Mutationen heterozygot im CPA1-Gen. Eine Untersuchung des CPA1-Gens ist insbesondere dann indiziert, wenn bei dringendem Verdacht auf eine erbliche Ursache einer chronischen Pankreatitis keine ursächliche Mutation in den Genen PRSS1, SPINK1 und CFTR gefunden werden konnte.

## **PAPA-Syndrom (Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Akne)**

→ PSTPIP1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im PSTPIP1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, 1. Stufe: Sequenzierung der Exons 10 und 11 des PSTPIP1-Gens, 2. Stufe: Sequenzierung des kompletten PSTPIP1-Gens

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit rekurrender Arthritis unklarer Ätiologie, mit rezidivierenden

Gelenkschwellungen und begleitenden Rötungen ohne mikrobiologische Beteiligung, mit Pyoderma gangraenosum, mit beginnender und weiterbestehender schwerer zystischer Akne im Jugendalter, mit Abszessbildung im Bereich der Einstichstellen nach intravenöser Injektion

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das autosomal dominant vererbte PAPA-Syndrom, auch als familiäre rekurrende Arthritis (FRA) bezeichnet, ist eine autoinflammatorische Erkrankung des Kindes- und Jugendalters (erste Episode zwischen dem 1. und 10. Lebensjahr), die vor allem die Gelenke und die Haut betrifft. Klinisch imponieren eine rezidivierende, pauci-artikuläre, nicht-axiale, sterile Arthritis (Antibiotika-Therapie-refraktäre, rezidivierende Gelenkschwellungen mit Rötungen), Pyoderma gangraenosum (eine schmerzhafte, auf die Haut und Subcutis beschränkte, nekrotisierende Dermatitis ulcerosa, die meist später auftritt und i. d. R. die Beine betrifft) und eine schwere zystische Akne (im Jugendalter beginnend und weiterbestehend). Wiederholte Entzündungsepisoden führen zu behandlungspflichtigen, destruktiven Gelenkerkrankungen, die den Gelenkknorpel sowie die gelenknahen Knochenstrukturen schädigen können. Seltener Symptome sind ein adulter Diabetes mellitus, Proteinurie und Abszessbildung im Bereich der Einstichstellen nach intravenöser Injektion. Verursacht wird das PAPA-Syndrom durch Mutationen im PSTPIP1 (CD2BP1)-Gen, das das Prolin-Serin-Threonin-Phosphatase-interagierende Protein 1 (PSTPIP1) kodiert. PSTPIP1 besitzt eine signifikante Tyrosin-Phosphatase-Aktivität und bindet an Pysin / Marenostriin (P/M), das vom MEFV-Gen kodiert wird. Mutationen im MEFV-Gen sind verantwortlich für das familiäre Mittelmeerfieber.

## Parkinson, monogene Formen

→ LRRK2, PARK2, SNCA, PINK1

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im LRRK2-, PARK2-, SNCA- oder PINK1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA-Analyse.

### INDIKATION

V. a. einen monogen erblichen Morbus Parkinson

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Ursächlich für den Morbus Parkinson ist in der Mehrheit der Fälle ein Zusammenspiel aus unterschiedlichen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen. Das typische Erkrankungsalter dieser sporadischen Fälle liegt bei etwa 60 Jahren. Bis zu 5% der Parkinson-Erkrankungen beruhen je-

doch auf einer monogenen Ursache. Hier wurden bislang mehr als 15 verschiedene Gene bzw. Loci identifiziert. Mutationen im LRRK2-Gen (PARK8) finden sich bei etwa 5 - 6% der familiären Fälle und bis zu 1% aller Parkinson-Patienten. Der Erbgang ist autosomal dominant mit reduzierter Penetranz. Der Erkrankungsbeginn liegt meist nach dem 50. Lebensjahr. Der Verlauf ist langsam progredient. Als Hauptmutation auch für spätmanifeste Fälle mit genetischer Komponente gilt die LRRK2-Mutation G2019S. Eine gezielte Testung hierauf ist möglich. Mutationen im PARK2-Gen (Parkin) sind mit einem autosomal-rezessiven Parkinson assoziiert und finden sich in etwa der Hälfte der Familie mit entsprechendem Stammbaummuster und Erkrankungsalter vor dem 45. Lebensjahr aber auch bei sporadischen Fällen mit sehr frühem Erkrankungsbeginn. Patienten mit SNCA-Mutation (alpha-Synuklein, PARK1) erkranken im Mittel um das 55. Lebensjahr herum. Der Erbgang ist ebenfalls autosomal dominant. Viele Patienten zeigen Duplikationen des SNCA-Gens. Bis zu 7% der früh manifestierenden Parkinson-Erkrankungen beruhen auf Mutationen im PINK1-Gen (PARK6). Der Erkrankungsbeginn liegt in der Regel vor dem 40. Lebensjahr. Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Folgendes Vorgehen ist zur diagnostischen Abklärung einer erblichen Ursache bei Morbus Parkinson zu erwägen: Patient mit Erkrankungsalter vor dem 45. Lebensjahr und sporadischem Auftreten oder Hinweis auf rezessive Vererbung: 1. Stufe PARK2, 2. Stufe PINK1  
Patient mit Erkrankungsalter vor dem 50. Lebensjahr und / oder Hinweis auf dominante Vererbung: 1. Stufe LRRK2, 2. Stufe SNCA  
Patient mit Erkrankung nach dem 50. Lebensjahr und keiner auffälligen Familienvorgeschichte: ggf. LRRK2-Mutation G2019S.

## PCR-Schnelltest (Trisomie 13, 18, 21)

---

### MATERIAL

EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA aus Chorionzotten, Fruchtwasser oder Abortmaterial

### INDIKATION

Nachweis einer Trisomie 13, 18 oder 21; Ausschluss einer maternalen Kontamination bei pränataler molekulargenetischer Diagnostik.

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Mittels molekulargenetischem PCR-Schnelltest lässt sich eine Trisomie der Chromosomen 13, 18 und 21 schnell und mit hoher Sicherheit nachweisen bzw. ausschließen. Auch ein Klinefelter-Syndrom und der XYY-Status sowie in einigen Fällen das Turner-Syndrom (45,X) lassen sich nachweisen. Eine Aussage hinsichtlich der Chromosomenstruktur ist nicht möglich. Damit ersetzt der Schnelltest nie die konventionelle Chromosomenanalyse.

Das Verfahren stellt gleichzeitig die Methode der Wahl zum Ausschluss einer maternalen Kontamination bei vorgeburtlicher molekulargenetischer Diagnostik dar.

## Pendred-Syndrom

→ SLC26A4

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SLC26A4-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA

### **INDIKATION**

V. a. Pendred-Syndrom

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Pendred-Syndrom ist nach der GJB2-assoziierten Schwerhörigkeit eine der häufigsten erblichen Ursachen für Schwerhörigkeit. Der Hörverlust besteht beim Pendred-Syndrom meist seit der Geburt, ist oft beidseitig und schwer ausgeprägt und zeigt in der Regel keine Progression. Typisch sind in der Bildgebung des Schädels sichtbare Veränderungen des Os temporale. In der frühen Kindheit ist die Schwerhörigkeit oft das einzige Symptom, später kommen Auffälligkeiten der Schilddrüse hinzu. Im späteren Kindesalter bis Jungendalter entwickeln viele Patienten eine euthyroide Struma. Die Krankheitsausprägung kann selbst innerhalb einer Familie sehr hoch sein. Ursächlich sind in etwa der Hälfte der Fälle Mutationen im SLC26A4-Gen. In sehr seltenen Fällen finden sich Mutationen in den Genen FOXI1 und KCNJ10 (<1%). Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

## Peutz-Jeghers-Syndrom (Polyposis intestinalis II)

→ STK11

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im STK11-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit mindestens zwei charakteristischen, hamartomatösen Polypen, mit hamartomatösen Polypen und typischen Haut- und Schleimhautpigmentationen (Pigmentflecken im Lippenrot, perioral, buccal, perinasal, periokulär, akral)

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Beim Peutz-Jeghers-Syndrom (PJS, Polyposis intestinalis II) handelt es sich um eine hamartomatöse Polyposis des Gastrointestinaltraktes, vor allem des Dünndarms. Das Peutz-Jeghers-Syndrom gehört zu den Phakomatosen. Möglich sind kolikartige Bauchschmerzen, intestinale Blutungen oder sekundäre Anämie. Häufig kommt es von Geburt an zu melanotischen Pigmentationen (Melaninflecken auf Lippen, Schleimhäuten, Fingern, Zehen und Vulva). Hinzu kommt eine Neigung zur Entwicklung verschiedener gastrointestinaler Tumoren und ein erhöhtes Risiko für extraintestinale Tumoren wie z.B. Mamma-, Ovarial-, Pankreas-, Zervix-, Lungen-, Gallenwegs-, papillärer Schilddrüsen- und Hodenkrebs. In der Mehrzahl der Fälle wird das Peutz-Jeghers-Syndrom verursacht durch Mutationen im STK11-Gen, einem Tumorsuppressor-Gen, das für eine Serin-Threonin-Kinase kodiert. Der Erbgang ist autosomal dominant. In etwa 30% der Fälle liegen Neumutationen vor.

## Phäochromozytom / Paragangliom, hereditäres

→ SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, MAX, RET, VHL, NF1, TMEM127

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

1. Stufe: Nachweis von Mutationen in den Genen SDHB und SDHD mittels Sequenzierung und MLPA, 2. Stufe bei V.a. Phäochromocytom-Paragangliom-Syndrom: Nachweis von Mutationen in den Genen SDHA, SDHC, SDHAF2 und MAX mittels Sequenzierung sowie MLPA für SDHC, 2. Stufe bei V.a. ein familiäres Phäochromocytom: Nachweis von Mutationen in den Genen VHL, MEN2, NF1 und TMEM127 mittels Sequenzierung sowie MLPA für VHL und NF1 .

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V.a. eine erbliche Prädisposition für Phäochromocytome / Paragangliome.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Phäochromozytome treten in der Mehrzahl der Fälle sporadisch auf, für 10 - 25% der Fälle wird jedoch ein familiäres Auftreten angenommen. Bei erblicher Prädisposition kann das Phäochromocytom auch in Kombination mit anderen Tumoren auffallen. Bekannte Tumorprädispositionssyndrome sind hier das Phäochromocytom-Paragangliom-Syndrom (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2 und MAX), die multiple endokrine Neoplasie Typ 2 (RET-Gen), das von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL-Gen) und die Neurofibromatose Typ 1 (NF1-Gen). Auch Mutationen im TMEM127-Gen können ein erbliches Phäochromocytom bedingen. Am häufigsten finden sich bei Verdacht auf ein hereditäres Phäochromocytom / Paragangliom Mutationen in den Genen SDHB und SDHD. Der Erbgang ist autosomal-dominant.

**Pharmakogenetische Sonderuntersuchungen**

→ CYP3A4, CYP2E1, CYP2B6, CYP4F2, CYP2C8, CYP1B1, CYP1A1, CYP1A2, NAT2, ABCB1, GSTM1, GSTT1, GSTP1, SULT1A1, ITPA, COMT, ADRB2

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

CYP3A4-Gen: Sequenzierung der gesamten kodierenden Sequenz oder gezielt hinsichtlich ausgewählter Polymorphismen / Allele

CYP2E1-Gen: Sequenzierung der 5'-UTR

CYP2B6-Gen: Sequenzierung der gesamten kodierenden Sequenz oder gezielt hinsichtlich ausgewählter Polymorphismen / Allele

CYP4F2-Gen: Genotypisierung durch gezielte Sequenzierung hinsichtlich des Polymorphismus rs2108622

CYP2C8-Gen: Sequenzierung der gesamten kodierenden Sequenz oder gezielt hinsichtlich ausgewählter Polymorphismen / Allele

CYP1B1-Gen: Sequenzierung der gesamten kodierenden Sequenz oder gezielt hinsichtlich ausgewählter Polymorphismen / Allele

CYP1A1-Gen: Genotypisierung durch gezielte Sequenzierung hinsichtlich der Polymorphismen rs4646903 und rs1799814

CYP1A2-Gen: Genotypisierung Allel \*17

NAT2-Gen: Genotypisierung NAT2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

ABCB1-Gen (=MDR1): Gezielte Sequenzierung von Exon 26 des ABCB1-Gens zum Nachweis / Aus-

schluss des Nukleotidaustausches c.3435C>T

GSTM1-Gen und GSTT1-Gen: MLPA zum Ausschluss / Nachweis einer homozygoten Deletion der Gene GSTM1 und GSTT1

GSTP1-Gen: Gezielte Sequenzierung des GSTP1-Gens hinsichtlich der Varianten Ile105Val und Ala114Val

SULT1A1-Gen: Gezielte Sequenzierung von Exon 7 des SULT1A1-Gens zum Nachweis / Ausschluss des Polymorphismus p.Arg213His

ITPA-Gen: Nachweis von Mutationen im ITPA-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

COMT-Gen: Gezielte Sequenzierung des COMT-Gens hinsichtlich der Variante Val158Met

ADRB2-Gen: Sequenzierung von Exon 1 des ADRB2-Gens

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die hier aufgeführten pharmakologischen Untersuchungen bieten wir Ihnen gerne für Spezialfragenstellungen und experimentelle Fragestellungen an. Eine breite Anwendung der einzelnen Parameter in der klinischen Routine ist derzeit nicht indiziert, da ausreichend evidente Daten zur Befundinterpretation fehlen. Für pharmakogenetische Routineparameter mit guter Datenlage für die Verwendung des Befundergebnisses im therapeutischen Kontext siehe insbesondere CYP2D6 (Antidepressiva, Antipsychotika,  $\beta$ -Blocker und Antiarrhythmika), CYP2C19 (Antidepressiva und Protonenpumpenhemmer), CYP2C9/VKORC1 (Marcumar), CYP3A5 (Tacrolimus), TPMT (Azathioprin und Mercaptopurin), DPYD (5-Fluorouracil), HLA-B\*1502 (Carbamazepin) und SLC01B1 (Simvastatin). Information zur Abrechnung: Bitte beachten Sie, dass entsprechend des ab dem 01.07.2016 gültigen EBM Untersuchungen zur Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen, nicht als Kassenleistung abgerechnet werden können. Dies gilt nicht, wenn es sich um eine seltene genetische Erkrankung handelt (Häufigkeit < 1/2.000). Für Fragen zur Abrechnung pharmakogenetischer Leistungen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung (040-53805-853).

## Phenylketonurie

→ PAH

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im PAH-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Verdacht auf Phenylketonurie, mit erhöhtem Phenylalaninspiegel im Blut

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die primäre Phenylketonurie (Hyperphenylalaninämie) ist eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselkrankheit, die ohne Therapie bis zu einer schwerwiegenden geistigen und motorischen Behinderung führen kann. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle der im Neugeborenen-Screening erfaßten Fälle von Hyperphenylalaninämie liegt ein unterschiedlich ausgeprägter Mangel des Enzyms Phenylalaninhydroxylase (PAH) vor. Phenylalaninhydroxylase katalysiert die Umwandlung der essentiellen Aminosäure Phenylalanin in die Aminosäure Tyrosin. Liegt ein Enzym-Mangel vor, akkumulieren Patienten Phenylalanin, welches für das Zentralnervensystem toxisch ist. Bei rechtzeitiger Diagnose der PKU und Therapiebeginn entwickeln sich die betroffenen Patienten normal. Die Therapie der Phenylketonurie besteht in einer lebenslangen phenylalaninarmen Diät. Für die primäre Phenylketonurie verantwortlich ist das PAH-Gen.

## Piebaldismus

→ KIT

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im KIT-Gen durch PCR und Sequenzierung.

**INDIKATION**

Differenzierung des Piebaldismus von anderen Erkrankungen mit Depigmentierungen.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Piebaldismus ist mit einer Häufigkeit von 1:20.000 eine seltene Hautauffälligkeit. Bereits nach der Geburt fallen bei betroffenen Kindern fehlende Pigmentierungen in umschriebenen Bereichen von Haut und / oder Haaren auf. Die Auffälligkeiten sind gutartig, für die betroffenen Areale besteht jedoch ein erhöhtes Risiko für Sonnenbrände, sodass auf entsprechenden Schutz geachtet werden soll. Ursächlich sind autosomal-dominant vererbte Mutationen im KIT-Gen. Die genetische Diagnostik dient vor allem der Differenzierung gegenüber anderen Erkrankungen, die mit fehlenden Pigmentierungen einhergehen wie dem Waardenburg-Syndrom oder dem Albinismus.

# Plasminogenaktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)

→ PAI-1, 4G/5G-Polymorphismus (rs1799768)

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Bestimmung des 4G/5G-Genotyps mittels PCR

## INDIKATION

Abklärung von Risikofaktoren für Thrombosen, kardiovaskuläre Erkrankungen und Aborte. Das Ergebnis der PAI-1-Testung sollte immer im Zusammenhang mit weiteren Risikofaktoren beurteilt werden.

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1) nimmt eine zentrale, regulatorische Funktion innerhalb des Fibrinolyse-Systems ein. Der Polymorphismus 4G/5G im Promotor des SERPINE1-Gens (=PAI1-Gen) ist mit einer differentiellen Expression assoziiert. Sowohl das 4G-Allel als auch das 5G-Allel sind häufig. Für die mitteleuropäische Bevölkerung ergeben sich Frequenzen für den 4G/4G-Genotyp von etwa 27%, für den 4G/5G-Genotyp von etwa 50% und für den 5G/5G-Genotyp von etwa 23%. Homozygote Träger des 4G-Allels (4G/4G) zeigen ca. 25% höhere PAI-1 Plasmakonzentrationen als homozygote Träger des 5G-Allels (5G/5G). Für Träger des 4G/4G-Genotyps konnte nach der Literatur für einige, aber nicht alle Studienkollektive ein erhöhtes Risiko für Thrombosen, kardiovaskuläre Ereignisse und Aborte gezeigt werden. Insbesondere bei nachgewiesener Faktor V-Leiden-Mutation, Prothrombinmutation oder eines Protein C/S-Mangels kann das 4G-Allel das Thromboserisiko zusätzlich erhöhen. Bei alleinigem Vorliegen eines 4G/4G-Genotyps ohne weitere Risikofaktoren ist für den Einzelfall nicht von einem signifikant erhöhten Thromboserisiko bzw. Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder Thrombosen auszugehen, sodass spezifische präventive oder therapeutische Maßnahmen hier nicht gerechtfertigt erscheinen.

# Pol III-assoziierte Leukodystrophie

→ POLR3A, POLR3B

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im POLR3A- und ggf. POLR3B-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. Pol III-assoziierte Leukodystrophie

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Für die Pol III-assoziierte Leukodystrophie ist neben einer hypomyelinisierenden Leukodystrophie die Kombination von motorischen Störungen (Ataxie, Spastik, Tremor), hypogonadotropem Hypogonadismus und Störungen der Zahnentwicklung typisch. Die klinische Ausprägung der Symptomkombinationen ist dabei sehr unterschiedlich. In etwa 80% der Fälle werden Mutationen im POLR3A-Gen gefunden, in etwa 20% Mutationen in POLR3B. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

## Polyzystische Nierenerkrankung, autosomal rezessive (ARPKD)

→ PKHD1

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im PKHD1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. autosomal rezessiv erbliche polyzystische Nierenerkrankung

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Kinder mit autosomal rezessiv erblicher polyzystischer Nierenerkrankung (ARPKD) zeigen massiv vergrößerte Nieren mit im Ultraschall erhöhter Echogenität ohne abgrenzbare Einzelzysten und aufgelöster Mark-Rindengrenze. Es entwickelt sich ein Bluthochdruck, der oft nur schwer beherrschbar ist. Bei obligater kongenitaler Leberfibrose entwickeln die Patienten im weiteren Verlauf eine portale Hypertension. Bei schweren Verlaufsformen liegen bereits pränatal Zystennieren vor mit Anhydramnion und Lungenhypoplasie. Ursächlich für die ARPKD sind Mutationen im PKHD1-Gen.

## Polyzythämie, familiäre primäre

→ EPOR

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen in den Exons 7 und 8 des EPOR-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung (Nachweisrate >90% der bekannten EPOR-Mutationen)

### INDIKATION

V. a. primäre Polycythämie / Erythrozytose

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die familiäre primäre Polyzythämie stellt eine erbliche hämatologische Erkrankung dar. Als Folge einer unkontrollierten Erythropoese ist die absolute Erythrozytenmasse erhöht. Die EPO-Spiegel sind niedrig. Es findet kein Übergang der Erythrozytose zur Leukämie statt. Auffällige Laborparameter sind meist schon seit der Geburt nachweisbar. Klinisch symptomatisch wird die Erkrankung jedoch meist erst im Kindes- oder Erwachsenenalter mit Kopfschmerzen, Belastungsdyspnoe, gehäuften Nasenbluten und Verwirrtheit. Es besteht insbesondere im höheren Erwachsenenalter ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse. Ursächlich sind Mutationen im EPOR-Gen, das für den Erythropoetin-Rezeptor kodiert. Die Folge ist eine Hypersensitivität des Rezeptors für EPO. Der Erbgang ist autosomal dominant. Die familiäre primäre Polyzythämie stellt eine Differentialdiagnose zur Polyzythämia vera dar. An sie sollte gedacht werden, wenn bei V. a. Polyzythämia vera die Untersuchung des JAK2-Gens unauffällig war.

## Porphyrrie, akute intermittierende

→ HMBS

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im HMBS-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei akut einsetzenden Bauchschmerzen, bei Akkumulation von Porphyrinen und

Porphyrinvorstufen (D-ALA, PBG) im Urin, bei Muskelschwäche unklarer Ursache, bei unklaren neurologischen Störungen

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die akute intermittierende Porphyrie (AIP) ist die häufigste Form der akuten hepatischen Porphyrien. Die Erkrankung ist charakterisiert durch akute (in Schüben verlaufende) neurologische Störungen. Das Ausmaß der Symptomatik der AIP ist dabei sehr variabel. Die Attacken sind oft medikamenteninduziert und zeigen die klassischen neurologischen Störungen wie Bauchschmerzen, Konstipation, Tachykardie, Bluthochdruck, Muskelschwäche und neuropsychiatrische Störungen. Wegweisend für die Diagnose ist der Nachweis von stark erhöhtem d-Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG) im Urin. Für die AIP verantwortlich ist das Porphobilinogen-Desaminase (Hydroxymethylbilan-Synthase, HMBS)-Gen. Der Erbgang ist autosomal dominant. Die Genanalyse bestätigt sicher die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder. Akute, lebensbedrohliche neurologische Attacken können so verhindert oder gemildert werden, durch die Meidung zusätzlicher disponierender Faktoren, wie z. B. Medikamente, Alkohol, Infektionen oder Diät (Whatley and Badminton, In: Pagon et al., editors. GeneReviews® 2005 Sep 27 [updated 2013 Feb 7]).

## Porphyrie, ALAD-Mangel

→ ALAD

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im ALAD-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Abdominalkoliken, Nausea Emesis, Obstipation, Rotfärbung des Urins, Hypertonie unklarer Ätiologie, Hyponatriämie, Hypokaliämie, stark erhöhten delta-Aminolävulinsäure- und Porphobilinogenkonzentrationen im Urin bei Auftreten der Symptome

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die ALAD-Mangel-Porphyrie (Plumbo-Porphyrie, Doss-Porphyrie, Delta-Aminolävulinsäure-Dehydratase-Defekt-Porphyrie, ALAD-porphyria, ALA dehydratase deficiency porphyria (ADP)) ist eine Form der akuten Porphyrien, welche sich vor allem in krampfartigen Abdominalschmerzen, Nausea und Emesis äußern. Die Symptome treten meist im frühen Erwachsenenalter auf und verlaufen dann in akuten Schüben. Verschiedene Medikamente, Alkohol, Nikotin, ein Kohlenhydratdefizit sowie

bestimmte Hormone oder Toxine sind Auslöser der akuten Attacken, da sie in der Leber einen erhöhten Verbrauch an Häm bewirken. Wegweisend für die Diagnose einer ALAD-Mangel-Porphyrie ist eine Konzentrationserhöhung von ALA und PBG im Urin. Die Behandlung der akuten Schübe erfolgt mit Glukose und / oder dem Häm-Ersatz Hämarginat (Normosang). Diese bewirken eine Aktivitätshemmung der ALA-Synthase und damit die Häm-Synthese, sodass keine toxischen Mengen v. a. der Aminolävulinsäure akkumulieren können. Sämtliche porphyrinogene Faktoren sind zu meiden, um erneute akute Anfälle zu verhindern. Die Porphyrie wird autosomal rezessiv vererbt und durch Mutationen im ALAD-Gen verursacht, das die delta-Aminolävulinsäure-Dehydratase (ALAD) kodiert. ALAD (auch Porphobilinogen-Synthase, PBGS) genannt, katalysiert den zweiten Schritt der Häm-Biosynthese und damit die Kondensation von zwei ALA-Molekülen zu Porphobilinogen. Eine erhöhte Suszeptibilität für Bleivergiftungen in Verbindung mit Mutationen im ALAD-Gen wird diskutiert. Die Genanalyse bestätigt die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder.

## Porphyrie, Congenitale Erythropoetische, Morbus Günther

→ UROS

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im UROS-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Akkumulation von Porphyrinen und Porphyrinvorstufen (D-ALA, PBG) im Urin, Akkumulation von Uroporphyrin-I im Urin und Blut, hämolytische Anämie unklarer Ursache, Hautläsionen unklarer Ursache, unklaren Leberfunktionsstörungen

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Congenitale Erythropoetische Porphyrie (CEP) ist eine Form der erthropoetischen Porphyrien. Die Erkrankung ist charakterisiert durch die Akkumulation von Uroporphyrin-I in der Haut, am Auge, in den Knochen und Zähnen. Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine extreme Heterogenität der klinischen Manifestationen und reicht von milden, im Erwachsenenalter einsetzenden Hautläsionen unter Sonneneinstrahlung, bis hin zu schwer betroffenen Patienten, die bereits im Kindesalter v. a. schwere Lichtdermatosen (Photodermatose), hämolytische Anämie (lebenslang transfusionsabhängig) Hepatosplenomegalie, Hypertrichosen, Alopezie, Rotfärbung der Zähne (Erythrodon tie) und des Urins aufweisen.

Für die CEP verantwortlich ist das Uroporphyrinogen III Synthase-Gen (UROS). Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Die Genanalyse bestätigt sicher die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder.

## Porphyrie, Erythropoetische

→ FECH

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im FECH-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Akkumulation von Porphyrinen und Porphyrinvorstufen (D-ALA, PBG) im Urin, Akkumulation von Protoporphyrin im Blut, Cholestase unklarer Ursache, unklaren Leberfunktionsstörungen

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Erythropoetische Protoporphyrinurie (EPP) ist eine Form der erythropoetischen Porphyrien. Die Erkrankung ist charakterisiert durch die Akkumulation von Protoporphyrin in der Haut, die mit einer, in der Kindheit beginnenden, extrem schmerzhaften Photosensitivität (Photodermatose v. a. der Nase, Ohrmuscheln und des Handrückens) einhergeht. Bei einem Teil der Patienten kommt es zur Ausprägung einer Cholestase und schweren Leberfunktionsstörungen (Cave: akutes Leberversagen in 2 - 3% der Fälle). Für die EPP verantwortlich ist das Ferrochelatase-Gen (FECH-Gen). Der Erbgang ist autosomal rezessiv. Bei fast allen Betroffenen liegt auf einem der beiden Allele die Mutation c.315-48T>C vor. Da diese mit etwa 13% in der Allgemeinbevölkerung häufig ist, können aufeinanderfolgende Generationen betroffen sein und der Stammbaum lässt einen autosomal dominanten Erbgang vermuten.

## Porphyrie, hereditäre Koproporphyrinurie

→ CPOX

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CPOX-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei akut einsetzenden Bauchschmerzen, Akkumulation von Porphyrinen und Porphyrinvorstufen (D-ALA, PBG) im Urin, Hautpigmentierung unklarer Ursache, Muskelschwäche unklarer Ursache, unklaren neurologischen Störungen

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die hereditäre Koproporphyrurie (HKP) ist eine seltene Form der akuten hepatischen Porphyrien. Die Erkrankung ist charakterisiert durch ein variables Bild von Hautsymptomen, z. B. Hautpigmentierung und Hypertrichosen auf Grund einer Photosensitivität, begleitet von akuten Attacken, die denen einer akuten intermittierenden Porphyrurie (AIP) ähneln. Die HKP wird neben der Porphyria variegata auch als neurokutane Porphyrurie bezeichnet. Das Ausmaß der Symptomatik der HKP ist dabei sehr variabel. Die Attacken sind oft medikamenteninduziert und zeigen die klassischen neurologischen Störungen wie Bauchschmerzen, Konstipation, Tachykardie, Bluthochdruck, Muskelschwäche und neuropsychiatrische Störungen. Wegweisend für die Diagnose ist der Nachweis von stark erhöhtem Koproporphyrin III im Urin und im Stuhl. Während der akuten Attacken sind auch die Porphyrinvorläufer d-Amino-lävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG) im Urin erhöht. Für die HKP verantwortlich ist das Koproporphyrinogen-Oxidase-Gen (CPOX). Der Erbgang ist autosomal dominant. Die Genanalyse bestätigt sicher die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder. Akute, lebensbedrohliche neurologische Attacken können so verhindert oder gemildert werden, durch die Meidung zusätzlicher disponierender Faktoren, wie z. B. Medikamente, Alkohol, Eisenüberladung, Infektion oder Diät (Whatley and Badminton, In: Pagon et al., editors. GeneReviews® 2005 Sep 27 [updated 2013 Feb 7]).

## Porphyrie, Porphyria cutanea tarda

→ UROD

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im UROD-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Akkumulation von Porphyrinen und Porphyrinvorstufen (D-ALA, PBG) im Urin, Akkumulation von Uroporphyrin im Urin, Hautläsionen unklarer Ursache, unklaren Leberschäden

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Porphyria Cutanea Tarda (PCT) ist die häufigste Form der chronisch hepatischen Porphyrien. Die Erkrankung ist charakterisiert durch die Akkumulation von Uroporphyrin in der Haut, die mit einer blasenbildenden Photodermatose verbunden mit Hautfragilität (unter Sonnenlichteinwirkung Erythem, depigmentierte Narben, Blasen, Erosionen, oft Leberschaden) einhergeht. Das Ausmaß der Symptomatik der PCT ist dabei variabel, und betrifft v.a. Männer in der 3. und 4. Dekade. Zusätzlich disponierende Faktoren, die mit einer schlechteren Prognose einhergehen, wie z.B. Infektionen (Hepatitis C) oder Eisenüberladung (Hämochromatose) sind beschrieben, und sollten bei Nachweis einer PCT ausgeschlossen werden. Für die PCT verantwortlich ist das Uroporphyrinogen-Decarboxylase-Gen (UROD). Durch die molekulargenetische Untersuchung werden etwa 95% der Mutationen im UROD-Gen sicher erkannt. Der Erbgang ist in der Regel autosomal dominant. Neben der autosomal dominanten Form existiert eine seltenere, schwerer verlaufende, autosomal rezessive Form (hepatoerythropoetische Porphyrie), die ebenfalls durch Mutationen im UROD-Gen verursacht wird. Die Genanalyse bestätigt sicher die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder.

## Porphyrie, Porphyria variegata

→ PPOX

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im PPOX-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei akut einsetzenden Bauchschmerzen, Akkumulation von Porphyrinen und Porphyrinvorstufen (D-ALA, PBG) im Urin, Hautpigmentierung unklarer Ursache, Muskelschwäche unklarer Ursache, unklaren neurologischen Störungen

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Porphyria Variegata (VP) ist eine Form der akuten hepatischen Porphyrien. Die Erkrankung ist charakterisiert durch ein variables Bild von Hautsymptomen, z. B. Hautpigmentierung und Hypertrichosen auf Grund einer Photosensitivität, begleitet von akuten Attacken, die denen einer akuten intermittierenden Porphyrie (AIP) ähneln. Die VP wird neben der hereditären Koproporphyrinurie auch als neurokutane Porphyrie bezeichnet. Das Ausmaß der Symptomatik der VP ist dabei sehr variabel. Die Attacken sind oft medikamenteninduziert und zeigen die klassischen neurologischen Störungen,

wie Bauchschmerzen, Konstipation, Tachykardie, Bluthochdruck, Muskelschwäche und neuropsychiatrische Störungen. Eisenüberladung oder Infektionen sind weitere disponierende Faktoren für die Porphyria variegata (siehe auch Hämochromatose oder Hepatitis C). Wegweisend für die Diagnose ist der Nachweis von stark erhöhtem Koproporphyrin und Protoporphyrin im Urin und im Stuhl. Während der akuten Attacken sind auch die Porphyrinvorläufer d-Aminolävulinsäure (ALA) und Porphobilinogen (PBG) im Urin erhöht. Für die VP verantwortlich ist das Protoporphyrinogen-Oxidase-Gen (PPOX). Der Erbgang ist autosomal dominant. Die Genanalyse bestätigt sicher die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder. Akute, lebensbedrohliche neurologische Attacken können so verhindert oder gemildert werden, durch die Meidung zusätzlicher disponierender Faktoren, wie z. B. Medikamente, Alkohol, Eisenüberladung, Infektion oder Diät (Whatley and Badminton, In: Pagon et al., editors. GeneReviews® 2005 Sep 27 [updated 2013 Feb 7]).

## Porphyrie, X-chromosomal dominante Protoporphyrrie

→ ALAS2

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im ALAS2-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei (schwerer) Photodermatose ohne Blasenbildung, erhöhten Leberwerten, mikrozytärer Anämie, erhöhten Protoporphyrinkonzentrationen in Blut, Urin und Stuhl, erhöhter Koproporphyrinkonzentration im Stuhl, Nachweis von fluoreszierenden Erythrozyten

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

X-chromosomal dominante Protoporphyrrie (X-linked dominant Protoporphyrria (XLDPP bzw. XLP), X-chromosomal vererbte erythropoetische Protoporphyrrie (XDEPP)) ist eine hereditäre kutane Porphyrie, die sich in starker Photosensitivität äußert. Die ersten Symptome zeigen sich meist schon im frühen Kindesalter bei erstmaligem Kontakt mit Sonnenlicht. Als Reaktion darauf bilden sich Erytheme und Ödeme - bei dieser Porphyrieform typischerweise ohne Blasenbildung. Im späteren Verlauf der Krankheit wird durch die Akkumulation toxischer Porphyrine bei ca. 1 – 4% der Patienten zusätzlich das Lebergewebe geschädigt, sodass es unter Umständen zu akutem Leberversagen kommen kann und eine Transplantation notwendig wird.

Wegweisend für die Diagnose einer XLDPD ist eine erhöhte Protoporphyrinkonzentration (überwiegend Zink-chelatiert) in den Erythrozyten sowie im Blutplasma und ein Fluoreszenzemissionspeak bei 634 nm. Die Therapie erfolgt symptomatisch hauptsächlich in der Vermeidung jeglicher Lichtexposition (sowohl UV- als auch sichtbaren Lichts). In einem Teil der Fälle ist eine positive Wirkung von  $\beta$ -Carotin auf die Lichttoleranz beschrieben. Eine weitere Maßnahme zur Unterbindung der kutanen Immunantwort stellt die Gabe von Antihistaminika dar. Da bei dauerhaftem Lichtschutz ein Vitamin D-Mangel auftreten kann, ist eventuell eine Calcium-Ersatztherapie erforderlich. Die XLDPD wird X-chromosomal dominant vererbt. Verursacht wird die Erkrankung durch Mutationen im ALAS2-Gen. Durch „Gain-of-Function“-Mutationen im ALAS2-Gen weist die delta-Aminolävulinat-Synthase 2 (ALAS2) bei XLDPD-Patienten eine abnormal hohe Aktivität auf. Dieses Enzym katalysiert die erste Reaktion der Häm-Biosynthese, die Kondensation von Glycin und Succinyl-CoA zu delta-Aminolävulinat (ALA). Aufgrund der gesteigerten Syntheserate akkumulieren überschüssiges ALA und Protoporphyrine in Blut und Gewebe. Bei Lichtexposition bilden sich zudem reaktive Sauerstoffradikale. Die Genanalyse bestätigt die klinische Diagnose bei den Betroffenen und erlaubt die Identifizierung auch bislang symptomfreier Familienmitglieder.

## Prader-Willi-Syndrom (PWS)

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis einer Deletion, einer uniparentalen Disomie oder einer Imprinting Mutation der Chromosomenregion 15q11-q13 mittels MLPA

### INDIKATION

V. a. Prader-Willi-Syndrom bei muskulärer Hypotonie, Trinkschwäche, Hyperphagie ab dem ersten Lebensjahr, Kleinwuchs, Hypogonadismus und mentaler Retardierung

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Kinder mit Prader-Willi-Syndrom zeigen im Neugeborenenalter oft eine ausgeprägte muskuläre Hypotonie mit Trinkschwäche. Ab dem ersten Lebensjahr entwickelt sich eine Hyperphagie mit in der Folge oft Adipositas. Auffällig werden im Verlauf ein Kleinwuchs, kleine Hände und Füße, kleine Genitalien im männlichen Geschlecht, ein hypogonadotroper Hypogonadismus und eine oft milde bis moderate mentale Retardierung. Etwa 70% der Fälle beruhen auf einer Deletion in der Region 15q11-q13 auf dem väterlich vererbten Chromosom 15 unter Einschluss des SNRPN-Locus. In etwa 30% der Fälle findet sich eine maternale uniparentale Disomie für Chromosom 15 (UPD-

15mat). Beide Ursachen werden durch die bei V. a. Prader-Willi-Syndrom als Standard durchgeführte methylierungssensitive MLPA erfasst. Andere Ursachen sind sehr selten.

## Präkallikrein

→ KLKB1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen durch Sequenzierung des KLKB1-Gens

### **INDIKATION**

Sehr seltener hereditärer Präkallikrein-Mangel

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Präkallikrein (Fletcher-Faktor) ist zusammen mit Faktor XII und hochmolekularem Kininogen (HMK) ein Protein der Kontaktphase der Blutgerinnung. Präkallikrein wird in der Leber synthetisiert und liegt im Plasma größtenteils an HMK gebunden vor. Ein Mangel an Präkallikrein scheint klinisch asymptomatisch zu sein und nicht mit einer Blutungsneigung einherzugehen.

## Prämature ovarielle Insuffizienz (POF), BMP15-Defekt

→ BMP15

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im BMP15-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

### **INDIKATION**

Abklärung einer genetischen Ursache bei prämaturer ovarieller Insuffizienz.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Von einer prämaturnen ovariellen Insuffizienz (POI oder POF) spricht man, wenn bei einer Frau vor dem 40. Lebensjahr der Menstruationszyklus für mindestens vier Monate ausbleibt und bei erniedrigten Östrogenspiegeln und erhöhten Gonadotropinen Wechseljahrsbeschwerden eintreten. Die prämaturne ovarielle Insuffizienz betrifft etwa 1% aller Frauen, davon tritt bis zu ein Viertel der Fälle familiär auf. Die genetischen Ursachen können in chromosomale (insbesondere unter Beteiligung des X-Chromosoms) und monogenetische Ursachen unterteilt werden. Eine dieser monogenetischen Ursachen stellt der BMP15-Defekt dar. Das BMP15-Protein spielt eine wichtige Rolle bei der Follikelreifung. Das klinische Bild bei BMP15-Defekt scheint recht variabel zu sein. Einige Patienten zeigen eine primäre Amenorrhoe, andere eine sekundäre Amenorrhoe. Bei einigen Patientinnen liegen Streak-Ovarien vor, andere zeigen nur mikroskopischen Auffälligkeiten der Follikulogenese. Das BMP15-assoziierte POF folgt einem X-chromosomal-dominanten Erbgang.

## Prämaturne ovarielle Insuffizienz (POF), FIGLA-Defekt

→ FIGLA

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im FIGLA-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. genetisch bedingte prämaturne ovarielle Insuffizienz

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Von einer prämaturnen ovariellen Insuffizienz (POI oder POF) spricht man, wenn bei einer Frau vor dem 40. Lebensjahr der Menstruationszyklus für mindestens vier Monate ausbleibt und bei erniedrigten Östrogenspiegeln und erhöhten Gonadotropinen Wechseljahrsbeschwerden eintreten. Die prämaturne ovarielle Insuffizienz betrifft etwa 1% aller Frauen, davon tritt bis zu ein Viertel der Fälle familiär auf. Die genetischen Ursachen können in chromosomale (insbesondere unter Beteiligung des X-Chromosoms) und monogenetische Ursachen unterteilt werden. Eine eher seltene dieser monogenetischen Ursachen stellt der FIGLA-Defekt dar. Der Erbgang ist hier autosomal dominant.

# Prämature ovarielle Insuffizienz, NOBOX-assoziierte

→ NOBOX

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im NOBOX-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Bei etwa 30% der Frauen mit prämaturner ovarieller Insuffizienz (POF) liegt eine genetische Ursache zugrunde. Diese genetischen Ursachen sind heterogen. Zu den häufigeren Ursachen gehören die Prämutation im FMR1-Gen sowie Defekte in FSHR und BMP15. Daneben wurden in verschiedenen Kollektiven aber auch Mutationen im NOBOX-Gen als ursächlich für ein POF identifiziert.

# Protein C

→ PROC

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im Protein C-Gen (PROC) durch Sequenzierung und MLPA

## INDIKATION

Mutationsanalyse zur Differentialdiagnose bei Vorkommen von Thrombosen in jungem Lebensalter, familiärer Häufung von Thrombosen

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Protein C (PC) ist ein Vitamin K-abhängiges Glykoprotein, welches in der Leber synthetisiert wird und als inaktive Enzymvorstufe zirkuliert. Nach seiner Aktivierung durch Thrombin und Thrombomodulin entwickelt aktiviertes Protein C (APC) seine antikoagulatorische Wirkung, indem es Faktor Va und Faktor VIIIa inaktiviert. Der hereditäre Protein C-Mangel ist eine autosomal vererbte Erkrankung mit einer Heterozygotenfrequenz von ca. 1:300. Eine Mutation im PC-Gen kann sowohl zu einer Erniedrigung der PC-Konzentration im Plasma (Typ I-Mangel), als auch zu einem dysfunktionellem Protein

mit normaler Konzentration, aber erniedrigter Aktivität (Typ II-Mangel), führen. Zur Eingrenzung ist vorab die Gerinnungsanalyse des Protein C notwendig. Der heterozygote Mangel kann rezidivierende tiefe Venenthrombosen und Lungenembolien verursachen.

## Protein S (PROS1)

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im Protein S-Gen durch Sequenzierung, MLPA

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse zur Differentialdiagnose bei Vorkommen von Thrombosen in jungem Lebensalter, familiärer Häufung von Thrombosen

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Protein S gehört zu den Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und wirkt in seiner freien aktiven Form (ca. 40%) als Kofaktor von Protein C bei der Spaltung der Faktoren Va und VIIIa. Die restlichen 60% zirkulieren als inaktive Form, gebunden an das C4b-bindende Protein (C4BP). Beim PS-Mangel werden 3 Typen unterschieden. Der quantitative Typ-I-Mangel, der Typ-II mit quantitativ normalem aber dysfunktionellem PS und der Typ-III mit erniedrigtem freiem und normalem totalem PS. Das Gen für Protein S (PROS1) besteht aus 15 Exons. Die angeborene Protein S-Defizienz folgt dem autosomal dominanten Erbgang. Im Protein S-Gen sind bislang mehr als 100 Mutationen beschrieben worden. Die meisten davon sind Punktmutationen oder kleinere Deletionen / Insertionen. Allerdings konnte bei diesen Untersuchungen nicht in allen Fällen die für einen Protein S-Mangel ursächliche Mutation gefunden werden, insbesondere nicht bei Familien mit Typ-III Mangel. Der angeborene Protein S-Mangel bedeutet ein erhöhtes Thromboserisiko, vor allem, wenn weitere genetische oder erworbene Risikofaktoren hinzukommen.

# Protein-Z-abhängiger Protease-Inhibitor-Defekt

→ SERPINA10

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im SERPINA10-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

V. a. Protein Z-abhängiger Protease Inhibitor-Defekt

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der Protein Z-abhängige Protease Inhibitor (ZPI, kodiert durch das SERPINA10-Gen) spielt eine Rolle im Gerinnungssystem durch die Inhibierung aktivierter Faktoren X und XI. Für einen Defekt oder Mangel des Protein Z-abhängigen Protease Inhibitors wird ein erhöhtes Risiko für venöse Thrombosen angenommen. Die Arbeitsgruppe Van de Water et al., Br J Haematol 2004, 127: 190-194, fanden Mutationen im SERPINA10-Gen signifikant häufiger bei Patienten mit venösen Thrombosen im Vergleich zum Kontrollkollektiv.

# Protein-Z-Mangel

→ PROZ

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im PROZ-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

V. a. genetisch bedingten Protein Z-Mangel

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Protein Z (PZ) gehört zu den Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren und weist große interindividuelle Schwankungen im Plasmaspiegel auf. Die Indikation von der Norm abweichender Plasmas-

piegel ist noch nicht abschließend geklärt. Es wird angenommen, dass erniedrigte Protein Z-Spiegel bei gleichzeitigem Vorliegen der Faktor V-Leiden Mutation das thrombophile Risiko relevant erhöhen. Es gibt jedoch auch Studien, die eine Assoziation erniedrigter Protein Z-Spiegel mit einer Blutungsneigung annehmen. Während in der Literatur derzeit nur sehr wenige Beschreibungen über PROZ-Mutationen vorliegen, die potentiell mit einem schwerem Protein Z-Mangel assoziiert sein könnten, ist für zwei häufig auftretende Veränderungen im PROZ-Gen eine Assoziation mit erniedrigten Protein Z-Werten bekannt. Das G-Allel an Position c.-13 (Synonym A-13G, dbSNP rs2273971) und das A-Allel an Position c.573+79 (Synonym G79A, dbSNP rs3024735) treten in der Allgemeinbevölkerung mit einer Allelfrequenz von jeweils etwa 30% auf.

## Prothrombin-Mutation

→ G20210A

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis der Mutation 20210 G>A im Prothrombin-Gen

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse zur Differentialdiagnose bei Vorkommen von Thrombosen in jungem Lebensalter, familiärer Häufung von Thrombosen

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Prothrombin-Mutation 20210 G>A findet sich in der Gesamtbevölkerung mit einer Prävalenz von ca. 2%. Bei Patienten mit einer Thrombose kann die Frequenz bis zu 20% betragen, wobei der Basenaustausch nach mehreren Studien zu einer Erhöhung der Thromboseneigung um den Faktor 3 führt. Für die sehr seltenen homozygoten Träger ist das Risiko etwa 20fach erhöht.

# Pseudohyperaldosteronismus (Liddle-Syndrom)

→ SCNN1B, SCNN1G

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im SCNN1B-Gen und im SCNN1G-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationanalyse bei pathologisch erhöhter Natrium- und Wasserrückresorption, bei starken renalem Kaliumverlust und metabolischer Alkalose

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Liddle-Syndrom (Pseudoaldosteronismus, Pseudohyperaldosteronismus Typ 1, hypokaliämische Hypertonie) ist eine, autosomal dominant erbliche Ionenkanalerkrankung mit pathologisch erhöhter Natrium- und Wasserrückresorption, die sich i. d. R. im Kindesalter manifestiert. Die Erkrankung beruht auf einer Funktionssteigerung des renalen Epithelialen Natriumkanals (ENaC). Der Ionenfluß durch den epithelialen Natriumkanal (ENaC) ist der limitierende Schritt für die Natriumresorption im renalen Sammelrohr. Der Salzhaushalt und die Langzeitkontrolle des Blutdrucks werden daher entscheidend von ENaC reguliert. Aktivierende Mutationen sowohl in der beta-, als auch in der gamma-Untereinheit bewirken, dass dieser Kanal nicht wie üblich durch hohe intrazelluläre Natriumkonzentrationen geschlossen wird. Die vermehrte Natriumretention führt zu einem starken renalem Kaliumverlust und konsekutiver metabolischer Alkalose. Das klinische Bild entspricht der Symptomentrias des Hyperaldosteronismus (Pseudohyperaldosteronismus) aus Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose. Differentialdiagnostisch sind insbesondere der Lakritzabusus und der richtige Aldosteronismus, Aldosteron- und Reninspiegel sind beim Liddle-Syndrom im Gegensatz zum richtigen Aldosteronismus deutlich erniedrigt, auszuschließen. Die Therapie des Liddle-Syndroms erfolgt v. a. diätetisch durch natriumarme Kost und Kaliumsubstitution. Verursacht wird das Liddle-Syndrom durch Mutationen im SCNN1B- und im SCNN1G-Gen. Durch die o. g. Untersuchung werden ca. 90 - 95% der beschriebenen Mutationen erfasst. Für das SCNN1B-Gen sind auch Mutationen beschrieben, die mit dem klinischen Phänotyp einer nicht-klassischen Cystischen Fibrose (ohne CFTR-Gen Beteiligung) einhergehen.

# Pseudohypoaldosteronismus Typ 1

→ SCNN1A, SCNN1B, SCNN1G

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im SCNN1A-Gen, im SCNN1B-Gen und im SCNN1G-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit starken renalem Natriumverlust unklarer Ätiologie

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der Pseudohypoaldosteronismus Typ 1 ist eine autosomal rezessiv erbliche Ionenkanalerkrankung mit pathologisch erhöhter Natriumausscheidung im Urin. Die Erkrankung beruht auf einer Funktionsverlust des renalen epithelialen Natriumkanals (ENaC). Die erhöhte Natriumausscheidung hat einen erhöhten Flüssigkeitsverlust zur Folge, mit konsekutiver schwerer Hypovolämie, Hyperkaliämie, Hyponatriämie, metabolischer Azidose und schwerer bis schwerster Hypotonie trotz erhöhter Aldosteron- und Reninwerte. Verursacht wird der Pseudohypoaldosteronismus Typ 1 durch Mutationen im SCNN1A-, SCNN1B- und SCNN1G-Gen.

# Pyruvatdehydrogenase-Mangel

→ PDHA1, PDHB, PDHX, DLAT, DLD

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

1. Stufe: Nachweis von Mutationen im PDHA1-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA 2. Stufe: Nachweis von Mutationen in den Genen PDHB, PDHX, DLAT und DLD durch PCR und Sequenzierung

## INDIKATION

V. a. Pyruvatdehydrogenase-Mangel

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Pyruvatdehydrogenase-Mangel (PDH-Mangel, X-gekoppeltes Leigh-Syndrom) ist eine seltene, genetisch bedingte Störung im Kohlenhydrat-Stoffwechsel und gehört zu den Mitochondriopathien. Der PDH-Mangel ist eine der Hauptursachen für Laktatazidosen bei Kindern und ist charakterisiert durch eine unterschiedlich schwer ausgeprägte Neurodegeneration des Kindesalters. Die mitochondriale Pyruvat-Dehydrogenase (PDH) metabolisiert Pyruvat zu Acetyl-CoA und ist damit Schlüsselenzym des Energiestoffwechsels. Beim Pyruvatdehydrogenase-Mangel kann Pyruvat nicht oder nicht ausreichend in Acetyl-CoA umgewandelt werden und es kommt zu einer vermehrten Laktat- und Alanin-Bildung mit konsekutiver Hyperlaktatämie und Laktatazidose. Zusätzlich führt die reduzierte ATP-(Adenosintriphosphat) Bildung zu einer unzureichenden Energieversorgung v. a. von Organen und Geweben mit hohem Energiebedarf (z. B. Muskulatur und des Gehirns). Klinisch imponieren Entwicklungsverzögerung, zentrale Hypotonie, Epilepsie, Ataxie, Apnoen und progrediente Enzephalopathien. Die Therapie ist symptomatisch und basiert v. a. auf einer ketogenen Diät (möglichst radikale Restriktion der Kohlenhydrate) und der Gabe von Thiamin. Der Pyruvatdehydrogenase-Mangel ist in der Mehrzahl der Fälle (~80%) auf Mutationen im PDHA1-Gen zurückzuführen. Der Erbgang ist in der Regel X-chromosomal dominant und die Neumutationsrate ist hoch. In selteneren Fällen lassen sich Mutationen in den Genen PDHB, PDHX, DLAT oder DLD nachweisen. Der Erbgang ist hier jeweils autosomal rezessiv.

## Pyruvatkinase-Mangel

→ PKLR

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im PKLR-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit v. a. einen Pyruvatkinase-Mangel

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Pyruvatkinase-Mangel ist eine autosomal rezessiv erbliche Störung der Glykolyse und wird durch Mutationen im PKLR-Gen verursacht. Zweithäufigster Enzymdefekt der Erythrozyten, kann klinisch unauffällig bleiben. Beim klinischen Vollbild finden sich hämolytische Krisen und eine chronisch gesteigerte Hämolyse mit Anämie (kongenitale nicht sphärozytische hämolytische Anämie). Häufig verknüpft mit Splenomegalie und Gallensteinen. Die Erythrozyten weisen eine verminderte osmotische Resistenz auf. Heterozygote Anlageträger zeigen i. d. R. keine Auffälligkeiten. Liegen

zwei Mutationen im PKLR-Gen vor (homozygot oder compound-heterozygot), ist die Enzymaktivität in den Erythrozyten auf 5 - 25% herabgesetzt.

## Renales-Kolobom-Syndrom

→ PAX2

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im PAX2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

V. a. Renales-Kolobom-Syndrom oder andere PAX2-assoziierte Erkrankung

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Renale-Kolobom-Syndrom ist charakterisiert durch die Kombination von Nierenhypoplasie oder -dysplasie mit einem Kolobom des Sehnervs oder einer Sehnervendysplasie. Der Erbgang ist autosomal dominant. Das einzige bekannte ursächliche Gen ist das PAX2-Gen. Die Nierenveränderungen finden sich bei über 90% der PAX2-Mutationsträger und sind mehrheitlich klinisch relevant. Verläufe bis hin zum terminalen Nierenversagen sind möglich. Die Augenauffälligkeiten weisen etwa 77% der Mutationsträger auf, die klinischen Auswirkungen sind dabei äußerst variabel. Bei einem kleinen Teil der Mutationsträger findet sich zusätzlich ein Hörverlust. Bei Patienten mit der klassischen Kombination aus Nieren- und Augenauffälligkeiten findet sich in etwa 50% der Fälle eine ursächliche Mutation im PAX2-Gen. In selteneren Fällen finden sich PAX2-Mutationen auch bei Patienten mit isolierter Nierenhypoplasie oder -dysplasie.

## Retinoschisis, juvenile, X-chromosomal

→ RS1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Sequenzierung des RS1-Gens

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Kindern mit einer de novo schweren Form der RS, bei möglichen weiblichen Überträgerinnen

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Makuladegenerationen stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen des Netzhautbereiches dar und zählen zu den häufigsten Ursachen für Blindheit in den westlichen Industrienationen. Ursache für eine erbliche Visusminderung bei Jungen im Kindesalter ist in den meisten Fällen die X-gebundene juvenile Retinoschisis (RS). Weibliche Überträgerinnen sind klinisch nicht betroffen. Die feinen speichenartigen Makulaläsionen können schon bei Geburt bestehen oder im ersten Lebensjahr auftreten, wobei die Tendenz zur Progression eher gering ist. Obwohl sich bei 50% der Patienten auch periphere Netzhautveränderungen finden, sind für die Differentialdiagnose die Makulaveränderungen von entscheidender Bedeutung. Gemeinsames Kennzeichen der betroffenen Jungen ist die foveale Retinoschisis; die Visusverminderung selbst kann allerdings ein sehr breites Spektrum umfassen und schlimmstenfalls in der fünften oder sechsten Lebensdekade doch zur Erblindung führen. Die juvenile Retinoschisis wird X-chromosomal vererbt. Das ursächliche RS1-Gen besteht aus sechs Exons und kodiert für Retinoschisin, ein extrazelluläres Zelladhäsionsprotein. Bisher wurden mehr als 100 verschiedene Mutationen identifiziert.

## Rett-Syndrom

→ **MECP2**

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Sequenzierung des MECP2-Gens und MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse im MECP2-Gen bei typischem Rett-Syndrom und bei Mädchen mit mentaler Retardierung unklarer Ursache nach Ausschluss einer Chromosomenveränderung

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Mädchen mit Rett-Syndrom zeigen typischerweise nach anfangs unauffälliger Entwicklung zwischen dem 6. und 18. Lebensmonat eine kurze Phase der Entwicklungsstagnation mit nachfolgender Regression der motorischen und sprachlichen Fähigkeiten. Es entwickelt sich eine oft schwere mentale Retardierung ohne aktive Sprache. Typisch sind repetitive Waschbewegungen der Hände und ein oft als intensiv beschriebener Augenkontakt. Einige Betroffene entwickeln eine Ataxie oder Epilepsie.

Milde Verläufe (milde mentale Retardierung) und schwere Verläufe (neonatale Enzephalopathie) sind beschrieben. Das Rett-Syndrom wird X-chromosomal dominant vererbt und beruht in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle auf Neumutationen im MECP2-Gen. Betroffen sind praktisch nur Mädchen. In Einzelfällen findet sich die Erkrankung auch bei Jungen, die dann i. d. R. sehr schwer betroffen sind.

## Rett-Syndrom, kongenitales

→ FOXC1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im FOXC1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie Nachweis von größeren Deletionen / Duplikationen mittels MLPA

### **INDIKATION**

V. a. kongenitales Rett-Syndrom

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Neben dem klassischen Rett-Syndrom, das auf Mutationen im MECP2-Gen beruht, sind einige phänotypisch ähnliche Krankheitsbilder beschrieben. Hierzu gehören insbesondere das atypische Rett-Syndrom bzw. die epileptische Enzephalopathie Typ 2 (CDKL5-Gen) und das kongenitale Rett-Syndrom (FOXC1-Gen). Kinder mit FOXC1-Mutation weisen ein klinisches Bild ähnlich dem des klassischen Rett-Syndroms auf. Typisch sind eine Mikrozephalie, eine mentale Retardierung, fehlende Sprache bei vorhandener nonverbaler Kommunikation, eine muskuläre Hypotonie, eine verzögerte motorische Entwicklung, Epilepsie, Bewegungstereotypien (selten die Rett-typischen Waschbewegungen), Zähneknirschen, Schlafstörungen, kalte Extremitäten und neurogene Skoliose. Die Erkrankung beginnt in den ersten Monaten nach der Geburt z. T. mit Regression vor dem 6. Lebensmonat (im Gegensatz dazu beim klassischen Rett-Syndrom spätere Regression nach dem 1. Lebensjahr nach vormals fast unauffälliger Entwicklung). Das kongenitale Rett-Syndrom bei FOXC1-Mutation folgt einem autosomal dominanten Erbgang. Ursächlich liegen Neumutationen zu Grunde.

# Roberts-Syndrom

→ ESCO2

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im ESCO2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

V. a. Roberts-Syndrom

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Typisch für das Roberts-Syndrom sind eine intrauterine Wachstumsretardierung mit Mikrozephalie, faziale Auffälligkeiten (Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Hypertelorismus, Mikrognathie, unterentwickelte Nasenflügel, Ohrfehlbildungen) und Extremitätenfehlbildungen mit Betonung der oberen Extremität (Phokomelie oder Hypomelie, Daumenfehlbildungen, Kontrakturen). Daneben können Organfehlbildungen bestehen. Schwer betroffene Kinder versterben oft intrauterin oder in der Neonatalperiode. Bei Überlebenden besteht oft eine mentale Retardierung. In der cytogenetischen Untersuchung fällt eine prämaturne Centromerseparation auf. Ursächlich sind Mutationen im ESCO2-Gen. Der Erbgang ist autosomal rezessiv.

# Romano-Ward-Syndrom / Long-QT-Syndrom

→ KCNQ1, KCNH2, SCN5A, KCNE1, KCNE2

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

1. Stufe: Nachweis von Mutationen in den Genen KCNQ1, KCNH2 und SCN5A durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA für die Gene KCNQ1 und KCNH2 (Nachweisrate etwa 97% bei Romano-Ward-Syndrom), 2. Stufe: Nachweis von Mutationen in den Genen KCNE1 und KCNE2 durch PCR und anschließende Sequenzierung (Nachweisrate etwa 3% bei Romano-Ward-Syndrom).

## INDIKATION

V. a. Romano-Ward-Syndrom bei isoliertem Long-QT Syndrom und ggf. familiärer Häufung

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Patienten mit Romano-Ward-Syndrom weisen eine verlängerte QT-Zeit auf und neigen zu ventrikulären Tachykardien (torsade du pointes Tachykardien). Entsprechende Synkopen werden oft durch körperliche Belastung, plötzliche Emotionen und Stress ausgelöst. Es besteht ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Herztod. Extrakardiale Manifestationen sind für das Romano-Ward-Syndrom nicht typisch. Ursächlich sind in der Mehrheit der Fälle Mutationen in den Genen KCNQ1, KCNH2 oder SCN5A. Der Erbgang ist autosomal dominant. Der klinische Phänotyp von Mutationsträgern kann jedoch sehr variabel sein. Angehörigen von Patienten mit bekannter Mutation sollte eine gezielte Testung angeboten werden.

## Saccharase-Isomaltase-Defizienz, kongenitale

→ SI

**MATERIAL**

2 mL EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SI-Gen durch PCR und Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit chronisch wässriger und saurer Diarrhoe bis hin zur Dehydratation, Übelkeit und Erbrechen, abdominalen Schmerzen und Krämpfen, Bauchdehnung und Flatulenz, generell Kolitis-ähnlichen Symptomen, Unter- und Mangelernährung mit Gewichtsverlust, idiopathischer Anfälligkeit gegenüber viralen Infekten, Kupfer-Malabsorption, Gedeih- und Wachstumsstörungen, Hyperkalzämie und Nephrokalzinose

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Kongenitale Saccharase-Isomaltase-Defizienz (auch Disaccharid-Intoleranz I, Saccharose-Intoleranz, SI-Defizienz, Kongenitale Saccharose-Isomaltose-Malabsorption oder CSID) ist ein autosomal rezessiv vererbter Enzymmangel, der zu einer Di- und Oligosaccharid-Intoleranz führt und sich i. d. R. im Kindesalter beim Wechsel von laktosehaltigen zu saccharose- und stärkehaltigen Lebensmitteln manifestiert. Die Prävalenz von CSID in der europäisch-stämmigen Bevölkerung wird auf 1 : 5000 (0,02%) geschätzt, etwa 2 - 9% sind heterozygot mit häufig intermediären Enzymwerte und milden Symptomen im Säuglings- oder Kindesalter. Der Saccharase-Isomaltase-Komplex (SI) wird durch das SI-Gen kodiert und liegt als transmembranes Protein auf der Oberfläche der Bürstensaummembran der Enterozyten im Dünndarm vor. Dort katalysiert er die Spaltung des Zwei-

fachzuckers Saccharose in Glukose und Fruktose sowie die Spaltung von Abbauprodukten, die bei der Verdauung von Stärke entstehen. Bei der Erkrankung kommt es infolge eines Gendefekts zu einem Funktionsverlust bzw. Fehlen des Enzyms Saccharase und einer individuell verminderten Isomaltase-Aktivität. Klinisch imponieren eine osmotische Diarrhoe sowie Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz, abdominale Schmerzen und Krämpfe, wobei eine chronische Malabsorption von Disacchariden bei unbehandelten CSID-Patienten auch zu Unterernährungserscheinungen sowie Gedeih- und Wachstumsstörungen führen kann. Sowohl Ausprägung, als auch Schwere der einzelnen Symptome kann, je nach vorliegender Genmutation und aufgrund kombinatorischer Effekte mit ggf. anderen heterozygoten Mutationen, stark variieren, wobei die Schwere der Symptome im Erwachsenenalter z. T. deutlich abnehmen. Vor allem Stärke wird bei einem Teil der Patienten zunehmend besser vertragen. Aufgrund der phänotypischen Heterogenität und der unspezifischen Symptome vergehen meist 1 bis 18 Monate, in Einzelfällen auch mehrere Jahre zwischen Auftreten von Symptomen und korrekter Diagnose. Die häufigsten Differenzialdiagnosen sind Nahrungsmittelallergien, Kuhmilchprotein- oder Soja-Protein-Intoleranz, Laktose- oder Fruktose-Intoleranz, virale Gastroenteritis, Glukose-Galaktose-Malabsorption, allergische Gastroenteropathie, Cystische Fibrose, Zöliakie, Entzündung des Magenpförtners, Influenza, Kindsdurchfall, Reizdarmsyndrom und Colitis.

Diagnose: Diagnostisch wegweisend ist ein positiver H<sub>2</sub>-Atemtest nach Einnahme von Saccharose sowie ein Stuhl-pH-Wert von unter 6,0. Auch ein therapeutischer Test mit Sacrosidase (siehe Therapie) mit merklicher Abnahme der Symptome innerhalb von 1 - 2 Wochen kann durchgeführt werden. Abgesichert wird das Ergebnis durch eine Biopsie der Dünndarmmukosa, wobei eine verminderte SI-Aktivität festgestellt wird. Die Mutationsanalyse des SI-Gens bietet hier eine schnelle, sichere und für den Patienten weniger belastende Alternative und ermöglicht zudem die Abgrenzung gegenüber einer sekundären SI-Defizienz.

Therapie: Eine Behandlungsmöglichkeit besteht in der diätetischen Beschränkung bezüglich Saccharose sowie Stärke mit hohem Amylopektin-Anteil. Eine Alternative bietet die Enzymersatz-Therapie unter Einsatz von Sacrosidase (Saccharase aus Hefe), die die Verdauung einer limitierten Menge Saccharose erlaubt. Letztere erwies sich als hochwirksam.

## Saethre-Chatzen-Syndrom

→ TWIST1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im TWIST1-Gen durch Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

**INDIKATION**

V. a. Saethre-Chotzen-Syndrom

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Patienten mit Saethre-Chotzen-Syndrom fallen typischerweise durch eine Kraniosynostose, Ptosis, Gesichtssasymmetrien und kleine Ohren mit prominenter Crus Helix auf. In einigen Fällen liegen daneben Extremitätenfehlbildungen, insbesondere der Finger und Zehen, vor. Ursächlich sind Mutationen im TWIST1-Gen. Der Erbgang ist autosomal dominant. Bei einigen Patienten mit phänotypisch vorliegendem Saethre-Chotzen-Syndrom werden Mutationen in den Genen FGFR2 oder FGFR3 gefunden.

## SANDO-Syndrom

→ POLG, C10orf2

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im POLG- und C10orf2-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei externer Ophthalmoplegie, Ptosis, mitochondrialer Myopathie unklarer Genese, sensorischer ataktischer Neuropathie, Dysarthrie unklarer Genese, familiärer Häufung von SANDO-Syndrom oder SANDO-Syndrom ähnlichen Krankheitsbildern

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das SANDO-Syndrom (Sensorische Ataktische Neuropathie, Dysarthrie und Ophthalmoplegie) wird durch Mutationen im POLG- und im C10orf2-Gen verursacht. Bei dem SANDO-Syndrom handelt es sich um eine klinisch heterogene Erkrankung, die auf einer mitochondrialen Dysfunktion beruht. Beide Gene spielen bei der Replikation der mitochondrialen DNA eine Rolle und Mutationen führen sekundär zu multiplen Deletionen der mitochondrialen DNA. Das SANDO-Syndrom und die autosomal vererbten progressiven externen Ophthalmoplegien besitzen sich überlappende Phänotypen.

# Schilddrüsenhormon-Resistenz

→ THRB

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im THRB-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

V. a. Schilddrüsenhormon-Resistenz bei Patienten mit erhöhtem T3 und T4, Struma und klinischen Zeichen einer Hypo- und / oder Hyperthyreose (z. B. Tachykardie und Hyperaktivität)

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die hereditäre Schilddrüsenhormon-Resistenz ist eine seltene Erkrankung, bei der eine Störung des Schilddrüsenhormon- $\beta$ -Rezeptors vorliegt und die in der Mehrzahl der Fälle durch Mutationen im `thyroid hormone receptor beta` (THRB) – Gen verursacht wird. Es kommt zu einem verminderten Ansprechen des peripheren Gewebes auf die freien Schilddrüsenhormone Thyroxin (fT4) und Trijodthyronin (fT3). Labordiagnostisch werden erhöhte fT3- bzw. fT4-Konzentrationen bei normalem oder sogar erhöhtem TSH-Spiegel gemessen. Das phänotypische Erscheinungsbild ist variabel. Klinisch imponieren Struma, Wachstumsverzögerung und verlangsamte Knochenreifung, bei Kindern Lern- und Hörschwäche in Verbindung mit Hyperaktivität und kognitive Defizite bei Erwachsenen. Die Erkrankung kann autosomal dominant oder autosomal rezessiv (Refetoff-Syndrom) vererbt werden.

# Schwerhörigkeit, erbliche nicht-syndromale (DFNB1)

→ GJB2 (Connexin 26), GJB6 (Connexin 30)

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Sequenzierung des GJB2-Gens, Deletionsanalyse für GJB2 und GJB6 mittels MLPA

**INDIKATION**

Basisdiagnostik bei angeborener nicht-syndromaler Innenohrschwerhörigkeit ohne bekannte Ursache

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Für die angeborene (prälinguale) Form der Schwerhörigkeit wird eine Häufigkeit von 1-4:1000 angegeben. Neben pränatalen Infektionen und toxischen Ursachen sind davon ca. 60% auf genetische Veränderungen zurückzuführen. Man unterscheidet syndromale und nicht-syndromale Formen der erblichen Schwerhörigkeit. Die häufigste Ursache der nicht-syndromalen Schwerhörigkeit stellen die autosomal rezessiv vererbten Connexin-Defekte dar (DFNB1). Mutationen im GJB2-Gen (Connexin 26) und GJB6-Gen (Connexin 30) sind für 15 - 20% aller Fälle prälingualer Schwerhörigkeit verantwortlich. In etwa der Hälfte der Fälle findet sich die Mutation c.35delG im GJB2-Gen homozygot. Die Connexin-assoziierte Schwerhörigkeit ist i. d. R. seit der Geburt vorhanden und nicht-progressiv. Der Schweregrad variiert von mild bis profund und ist in Teilen von der zugrunde liegenden Mutation abhängig. GJB2-Mutationen können in Einzelfällen auch autosomal dominant vererbt werden. Einige Betroffene zeigen neben der Schwerhörigkeit auch Hautauffälligkeiten (Keratitis, Ichthyosis).

## Schwerhörigkeit, X-gekoppelt (DFNX2)

→ POU3F4

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im POU3F4-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA zum Nachweis großer Deletionen / Duplikationen

**INDIKATION**

V. a. X-gekoppelte Schwerhörigkeit

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Patienten mit POU3F4-Defekt weisen i. d. R. eine schwere, prälinguale, progressive Schwerhörigkeit auf. In der Bildgebung sind Auffälligkeiten des Os temporale (z. B. Dysplasie der Cochlea) nachweisbar. Der Gleichgewichtssinn kann beeinträchtigt sein und führt dann zu einer verzögerten motorischen Entwicklung. Der POU3F4-Defekt ist die häufigste Form der X-chromosomal vererbten Schwerhörigkeit. Frauen sind i. d. R. nicht oder erst mit spätem Erkrankungsbeginn betroffen.

## SCID, OMENN-Syndrom

→ RAG1, RAG2

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im RAG1-Gen und im RAG2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit zahlenmäßiger und / oder funktioneller Beeinträchtigung des B- und T-Lymphozyten-Systems, mit rezidivierenden, schwersten Infektionen im Säuglings- und Kleinkindesalter

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

SCID (severe combined immunodeficiency) gehört nach der WHO-Einteilung von 2003 zu den schweren kombinierten Immundefekten, die früh im Säuglingsalter manifestieren und v. a. durch das frühe Auftreten opportunistischer Infektionen (CMV, Pneumocystis jirovecii), schwerer Diarrhoe und Gedeihstörung charakterisiert sind, die unbehandelt innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tod führen. Kombiniert betroffen sind das B- und T-Lymphozyten-System mit zahlenmäßiger und / oder funktioneller Beeinträchtigung. I. d. R. ist eine Knochenmark- / Stammzelltransplantation die einzige, erfolgreiche Therapie. Wenn der V. a. eine SCID besteht, dürfen keine Lebendimpfstoffe und keine unbestrahlten Blutprodukte gegeben werden (siehe: [www.Orphanet.net](http://www.Orphanet.net)). SCID wird durch Mutationen in mehreren Genen verursacht. Bei einem Teil der SCID-Patienten können Mutationen in den „Recombination-Activating Genes 1 und 2“ (RAG1- bzw. RAG2-Gen) nachgewiesen werden, die eine Rolle bei der Aktivierung der V(D)J-Rekombination spielen. Der Erbgang ist für beide Gene autosomal rezessiv. Das Omenn-Syndrom ist eine allelische Form des SCID und wird ebenfalls durch Mutationen im RAG1- bzw. RAG2-Gen verursacht. Klinisch imponieren neben den rezidivierenden schwersten Infektionen, typische Symptome wie eine generalisierte Erythrodermie, Alopezie, Lymphadenopathie und Hepatosplenomegalie.

## SHOX-assoziiertes Kleinwuchs

→ SHOX

---

### MATERIAL

EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis einer Deletion des SHOX-Gens mittels MLPA sowie Nachweis von Mutationen im SHOX-Gen mittels PCR und anschließender Sequenzierung (Stufendiagnostik).

**INDIKATION**

V.a. SHOX-assoziierten Kleinwuchs (idiopathischen Kleinwuchs, Leri-Weill Dyschondrosteosis oder Langer mesomele Dysplasie).

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Patienten mit einer SHOX-Mutation zeigen charakteristische Merkmale mit variabler phänotypischer Ausprägung. Studien haben gezeigt, dass etwa 2 - 3% aller Patienten mit idiopathischem Kleinwuchs eine SHOX-Mutation aufweisen. Wenn zusätzlich eine Disproportion Sitzhöhe / Körpergröße vorlag, weisen bis zu 22% dieser Patienten eine SHOX-Mutation auf. Bei der Leri-Weill-Dyschondrosteose besteht neben dem Kleinwuchs eine mesomele Extremitätenverkürzung bzw. eine Madelung-Deformität. Bei etwa 90% dieser Patienten wurden SHOX-Mutationen nachgewiesen. Am häufigsten werden dabei Deletionen nachgewiesen. Treten Mutationen in beiden SHOX-Genen auf (Langer-Syndrom), führt dies zu einem deutlich schwerer ausgeprägten Phänotyp.

## Shwachman-Diamond-Syndrom

→ SBDS

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SBDS-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationanalyse bei Patienten mit hämatologischen Defekten unklarer Ätiologie, mit Skelettfehlbildungen unklarer Ätiologie, mit exokriner Pankreasinsuffizienz unklarer Ätiologie

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Shwachman-Diamond-Syndrom (Synonym Shwachman-Bodian-Diamond-Syndrom) ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. Typisch ist das Vorliegen einer Knochenmarkinsuffizienz mit variablen Cytopenien und einer exokrinen Pankreasinsuffizienz mit in der Folge Gedeihstörung. Daneben können Skelettauffälligkeiten und weitere Zusatzsymptome bestehen. Nach der Mukoviszidose ist das Shwachman-Diamond-Syndrom die zweithäufigste Ursache für eine exokrine Pankreasinsuffizienz im Kindesalter. Liegen keine zusätzlichen Symptome vor, steht therapeutisch

die Behandlung der Pankreasinsuffizienz (Ernährung, Pankreasenzyme, Nährstoffe, Vitamine) im Vordergrund. Verursacht wird das Shwachman-Diamond-Syndrom durch Mutationen im SBDS-Gen. Das SBDS-Gen liegt in einer duplizierten Region, in der ein zu 97% identisches, nicht funktionales Pseudogen liegt. In der Mehrzahl der Fälle weisen Patienten Mutationen im SBDS-Gen auf, die durch Genkonversion (Rekombination von intaktem Gen und Pseudogen während der Meiose) entstanden sind.

## Sichelzellanämie

→ HBB

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Sequenzierung eines Teilbereichs des HBB-Gens zum Nachweis der Mutation E6V

### INDIKATION

V. a. Sichelzellanämie bei Anämie und Mikrothrombosen

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Sichelzellanämie gehört zu den Hämoglobinopathien. Die Mutation E6V (p.E7V) führt zu einem Strukturdefekt der  $\beta$ -Kette des Hämoglobins. Im homozygoten Zustand führt dieser zu einer Sichel-form der Erythrozyten. Diese Erythrozyten sind fragiler und haben eine kürzere Lebenszeit. Sie können Aggregate bilden und so in den Gefäßen zu Mikrothromben führen. Je nach Lokalisation führen die Mikrothromben zu Knocheninfarkten, Bauch- und Thoraxschmerzen mit Kurzatmigkeit, TIA und Milzinfarkten. Langzeitfolgen können eine erhöhte Infektanfälligkeit, Niereninsuffizienz, Retinaschäden und eine Hüftkopfnekrose sein. Daneben besteht eine Anämie (meist nicht transfusionsbedürftig) und ein Ikterus. Die klinische Variabilität der Erkrankung ist hoch. In der Hb-Typisierung zeigt sich das typische HbS. Heterozygote Träger eines HbS-Allels zeigen in der Regel keine Symptome, haben jedoch eine verbesserte Malaria-Resistenz. Die Sichelzellanämie ist insbesondere in Afrika häufig.

# SLC01B1 Pharmakogenetik

→ Simvastatin

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Genotypisierung des SLC01B1-Gens hinsichtlich des Polymorphismus c.521T>C (rs4149056) mittels PCR und anschließender Sequenzierung

## INDIKATION

Abschätzung des Risikos für Myopathien und Rhabdomyolyse unter Simvastatin

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das SLC01B1-Gen codiert für ein Transportprotein, das auch an der Aufnahme von Statinen in die Zelle beteiligt ist. Die Variante c.521T>C (rs4149056) des SLC01B1-Gens ist mit einer mittleren Allelfrequenz von 8% vergleichsweise häufig und ist mit einer reduzierten Aktivität des Transporters assoziiert. Damit steigt die Konzentration der bioverfügbaren aktiven Metabolite an. Insbesondere für homozygote Träger dieser Variante besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Myopathie und Rhabdomyolyse als Nebenwirkung einer Therapie mit Simvastatin. Eine molekulargenetische Risikoabklärung kann insbesondere vor Beginn einer Simvastatin-Therapie mit hoher Dosis sinnvoll sein. Für heterozygote oder homozygote Träger der SLC01B1-Variante c.521T>C stehen Empfehlungen hinsichtlich einer Dosisreduktion oder einer Alternativmedikation zur Verfügung (siehe z. B. die CPIC-Empfehlungen unter [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)). Der Zusammenhang zwischen dem SLC01B1-Polymorphismus rs4149056 und dem Risiko für Myopathien wird bei Atorvastatin und anderen Statinen als deutlich schwächer im Vergleich zu Simvastatin angenommen.

Information zur Abrechnung: Bitte beachten Sie, dass entsprechend des ab dem 01.07.2016 gültigen EBM Untersuchungen zur Abklärung, ob genetische Eigenschaften vorliegen, die die Wirkung eines Arzneimittels beeinflussen, nicht als Kassenleistung abgerechnet werden können. Dies gilt nicht, wenn es sich um eine seltene genetische Erkrankung handelt (Häufigkeit < 1/2.000). Für Fragen zur Abrechnung pharmakogenetischer Leistungen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung (040 / 53805-853).

## Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLO)

→ DHCR7

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im DHCR7-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA.

### INDIKATION

Mutationsanalyse bei V. a. ein SLO-Syndrom bei multiplen kongenitalen Fehlbildungen, biochemisch nachgewiesenem SLO-Syndrom, pränataler Symptomatik

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLO) ist charakterisiert durch eine prä- und postnatale Wachstumsretardierung, weitere Merkmale sind auch typische faziale Dysmorphien, Mikrozephalie, Minderwuchs, psychomotorische Retardierung, unvollständige Entwicklung der männlichen Genitalien und Syndaktylie der 2. und 3. Zehe. Verursacht wird das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom durch einen Defekt der Cholesterolsynthese, einem Mangel der 7-Dehydrocholesterolreduktase, der zu erhöhten Werten von 7-Dehydrocholesterol und 8-Dehydrocholesterol führt. Die Akkumulation der Metaboliten erlaubt bei Betroffenen eine sichere Diagnose durch einen chemischen Test. Verantwortlich für den Enzymdefekt sind rezessiv vererbte Mutationen im Sterol-Delta-7-Reduktase-Gen (DHCR7). Durch den autosomal rezessiven Erbgang beträgt das Wiederholungsrisiko des Smith-Lemli-Opitz-Syndroms bei Geschwistern 25%. Durch die Mutationsanalyse können homozygote Patienten und gesunde heterozygote Geschwister unterschieden werden.

## Smith-Magenis-Syndrom

→ RAI1

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

1. Stufe: MLPA-Analyse zum Nachweis einer Deletion des RAI1-Gens in der Chromosomenregion 17p11.2., 2. Stufe (gesonderte Anforderung): Nachweis von Mutationen des RAI1-Gens mittels PCR und Sequenzierung.

**INDIKATION**

Verdacht auf Smith-Magenis-Syndrom

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Patienten mit Smith-Magenis-Syndrom fallen durch eine milde bis moderate mentale Retardierung in Kombination mit Verhaltensauffälligkeiten (Stereotypien, selbstverletzendes Verhalten, Impulsivität, Schlafstörungen, „self hugging“) auf. Die Fazies kann mild auffällig sein. Betroffene Neugeborene zeigen oft Fütterungsschwierigkeiten, eine muskuläre Hypotonie und eine Gedeihstörung. In etwa 95% der Fälle ist eine Mikrodeletion in der Chromosomenregion 17p11.2 unter Einschluss des RAI1-Gens ursächlich. Große und kleine Deletionen unter Einschluss des RAI1-Gen können molekulargenetisch mittels MLPA-Analyse nachgewiesen werden. Etwa 5% der Betroffenen tragen keine Deletion des gesamten RAI1-Gens sondern eine Punktmutation oder kleine Deletion / Duplikation im RAI1-Gen. Der Mutationsnachweis gelingt hier mittels Sequenzierung.

## Sotos-Syndrom

→ NSD1

---

**MATERIAL**

EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen durch Sequenzierung des NSD1-Gens und MLPA. 2 ml EDTA-Blut

**INDIKATION**

V.a. Sotos-Syndrom.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Sotos-Syndrom wird auch zerebraler Gigantismus genannt. Hauptmerkmale sind ein beschleunigtes Körperwachstum (in den ersten fünf Lebensjahren), eine beschleunigte Ossifikation (das Knochenalter ist höher als das chronologische Alter), ein Makrocephalus, eine charakteristische Gesichtsform (breite und hohe Stirn, Hypertelorismus, breite Nasenwurzel, hoher Stirnansatz, spitzes Kinn, hoher und spitzer Gaumen und früher Durchbruch der Zähne), verzögerte Entwicklung der Grob- und Feinmotorik und verlangsamte psychomentele Entwicklung sowie Sprachentwicklungsverzögerung. Beim Sotos-Syndrom können zudem Trink- und Atemprobleme im Säuglingsalter wegen Saugschwierigkeiten auftreten sowie Infekte, angeborene Herzanomalien und eine Skoliose vorliegen. Der Eintritt in die Pubertät ist entsprechend dem fortgeschrittenen Knochenalter verfrüht. Ursächlich für das Sotos-Syndrom sind Mutationen im NSD1-Gen. der Erbgang ist autosomal-dominant. Die überwiegende Mehrheit der Fälle beruht auf Neumutationen.

## Spastische Paraplegie Typ 4

→ SPAST

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im SPAST-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA.

### INDIKATION

Sicherung der Verdachtsdiagnose einer spastischen Paraplegie Typ 4 (SPG4).

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die hereditäre spastische Paraplegie Typ 4 ist die häufigste Form der autosomal-dominant erblichen spastischen Paresen (ca. 40%). Der Manifestationszeitpunkt liegt meist im jungen Erwachsenenalter, kann aber vom frühen Kindesalter bis jenseits des 70. Lebensjahres reichen. Typisch ist eine fortschreitende beidseitige Spastik der unteren Extremität. Etwa die Hälfte der Betroffenen entwickelt daneben eine Muskelschwäche und eine Störung des Vibrationsempfindens der Beine. Die Reflexe sind verstärkt auslösbar. Sphinkterstörungen können auftreten. Ursächlich sind Mutationen im SPAST-Gen. Die Penetranz ist reduziert, einzelne Mutationsträger bleiben lebenslang asymptomatisch. In der Regel finden sich jedoch mehrere Betroffene in einer Familie.

## Spinocerebelläre Ataxie Typ 1 (SCA1)

→ ATXN1

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis einer CAG-Repeatexpansion im ATXN1-Gen mittels fluoreszenzmarkierter PCR. Die Untersuchung kann gezielt nur hinsichtlich der SCA1 angefordert werden oder als Kombinationsuntersuchung mit anderen häufigen SCA-Formen (SCA1, SCA2, SCA3, SCA5, SCA6, SCA7, SCA17).

### INDIKATION

Genetische Abklärung bei V.a. spinocerebelläre Ataxie.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die spinocerebellären Ataxien sind eine Gruppe erblicher Erkrankungen, die sich durch eine fortschreitende Degeneration der Nervenzellen von Kleinhirn und Rückenmark auszeichnen. Der Erkrankungsbeginn liegt oft im mittleren Erwachsenenalter, ist aber variabel. Typisch sind eine zunehmende Gangunsicherheit, eine Ungeschicklichkeit beim Greifen, eine Dysarthrie und Augenbewegungsstörungen. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Es sind zahlreiche Formen der spinocerebellären Ataxie bekannt, die sich durch den zugrunde liegenden Gendefekt und in einigen Fällen dem Vorliegen von Zusatzsymptomen und der Verlaufsform unterscheiden. Für die häufigsten Formen, die SCA1-3, 6, 7 und 17 sind als genetische Grundlage Trinukleotid-Expansionsen ursächlich. Die SCA1 wird durch eine CAG-Trinukleotid-Expansion im ATXN1-Gen verursacht. Der Erkrankungsbeginn liegt meist in der 3. und 4. Lebensdekade. Außer einer möglichen peripheren Neuropathie und Pyramidenbahnzeichen liegen meist keine wegweisenden Zusatzsymptome vor.

## Spinocerebelläre Ataxie Typ 2 (SCA2)

→ ATXN2

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis einer CAG-Repeatexpansion im ATXN2-Gen mittels fluoreszenzmarkierter PCR. Die Untersuchung kann gezielt nur hinsichtlich der SCA2 angefordert werden oder als Kombinationsuntersuchung mit anderen häufigen SCA-Formen (SCA1, SCA2, SCA3, SCA5, SCA6, SCA7, SCA17).

**INDIKATION**

Genetische Abklärung bei V.a. spinocerebelläre Ataxie.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die spinocerebellären Ataxien sind eine Gruppe erblicher Erkrankungen, die sich durch eine fortschreitende Degeneration der Nervenzellen von Kleinhirn und Rückenmark auszeichnen. Der Erkrankungsbeginn liegt oft im mittleren Erwachsenenalter, ist aber variabel. Typisch sind eine zunehmende Gangunsicherheit, eine Ungeschicklichkeit beim Greifen, eine Dysarthrie und Augenbewegungsstörungen. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Es sind zahlreiche Formen der spinocerebellären Ataxie bekannt, die sich durch den zugrunde liegenden Gendefekt und in einigen Fällen dem Vorliegen von Zusatzsymptomen und der Verlaufsform unterscheiden. Für die häufigsten Formen, die SCA1-3, 6, 7 und 17 sind als genetische Grundlage Trinukleotid-Expansionsen ursächlich. Die SCA 2 wird durch eine CAG-Trinukleotid-Expansion im ATXN2-Gen verursacht. Der Erkrankungsbeginn liegt meist in der 3. und 4. Lebensdekade. Insbesondere die Augenbewegungsstörun-

gen können früh auftreten und zeichnen sich durch langsame Blicksakkaden aus. Eine Demenz und eine periphere Neuropathie können sich im Verlauf entwickeln.

## Spinocerebelläre Ataxie Typ 3 (SCA3, Machado-Joseph-Erkrankung)

→ ATXN3

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis einer CAG-Repeatexpansion im ATXN3-Gen mittels fluoreszenzmarkierter PCR. Die Untersuchung kann gezielt nur hinsichtlich der SCA3 angefordert werden oder als Kombinationsuntersuchung mit anderen häufigen SCA-Formen (SCA1, SCA2, SCA3, SCA5, SCA6, SCA7, SCA17).

### **INDIKATION**

Genetische Abklärung bei V.a. spinocerebelläre Ataxie.

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die spinocerebellären Ataxien sind eine Gruppe erblicher Erkrankungen, die sich durch eine fortschreitende Degeneration der Nervenzellen von Kleinhirn und Rückenmark auszeichnen. Der Erkrankungsbeginn liegt oft im mittleren Erwachsenenalter, ist aber variabel. Typisch sind eine zunehmende Gangunsicherheit, eine Ungeschicklichkeit beim Greifen, eine Dysarthrie und Augenbewegungsstörungen. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Es sind zahlreiche Formen der spinocerebellären Ataxie bekannt, die sich durch den zugrunde liegenden Gendefekt und in einigen Fällen dem Vorliegen von Zusatzsymptomen und der Verlaufsform unterscheiden. Für die häufigsten Formen, die SCA1-3, 6, 7 und 17 sind als genetische Grundlage Trinukleotid-Expansionen ursächlich. Die SCA 3 (Machado-Joseph-Erkrankung) wird durch eine CAG-Trinukleotid-Expansion im ATXN3-Gen verursacht. Der Erkrankungsbeginn liegt oft in der 3. und 4. Lebensdekade, jedoch mit einer Spanne vom etwa 10. bis zum 70. Lebensjahr. Eine Parkinson-ähnliche Symptomatik mit Tremor, Rigidität und Bradykinese kann im Vordergrund stehen. Faszikulationen und sensible Defizite können auftreten.

## Spinocerebelläre Ataxie Typ 6 (SCA6)

→ CACNA1A

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis einer CAG-Repeatexpansion im CACNA1A-Gen mittels fluoreszenzmarkierter PCR. Die Untersuchung kann gezielt nur hinsichtlich der SCA6 angefordert werden oder als Kombinationsuntersuchung mit anderen häufigen SCA-Formen (SCA1, SCA2, SCA3, SCA5, SCA6, SCA7, SCA17).

### INDIKATION

Genetische Abklärung bei V.a. spinocerebelläre Ataxie.

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die spinocerebellären Ataxien sind eine Gruppe erblicher Erkrankungen, die sich durch eine fortschreitende Degeneration der Nervenzellen von Kleinhirn und Rückenmark auszeichnen. Der Erkrankungsbeginn liegt oft im mittleren Erwachsenenalter, ist aber variabel. Typisch sind eine zunehmende Gangunsicherheit, eine Ungeschicklichkeit beim Greifen, eine Dysarthrie und Augenbewegungsstörungen. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Es sind zahlreiche Formen der spinocerebellären Ataxie bekannt, die sich durch den zugrunde liegenden Gendefekt und in einigen Fällen dem Vorliegen von Zusatzsymptomen und der Verlaufsform unterscheiden. Für die häufigsten Formen, die SCA1-3, 6, 7 und 17 sind als genetische Grundlage Trinukleotid-Expansionen ursächlich. Die SCA 6 wird durch eine CAG-Trinukleotid-Expansion im CACNA1A-Gen verursacht. Der Erkrankungsbeginn liegt oft um das 50. Lebensjahr und die Erkrankung schreitet meist nur sehr langsam fort. Die Ataxie kann episodisch bestehen.

## Spinocerebelläre Ataxie Typ 7 (SCA7)

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis einer CAG-Repeatexpansion im ATXN7-Gen mittels fluoreszenzmarkierter PCR. Die Untersuchung kann gezielt nur hinsichtlich der SCA7 angefordert werden oder als Kombinationsuntersuchung mit anderen häufigen SCA-Formen (SCA1, SCA2, SCA3, SCA5, SCA6, SCA7, SCA17).

**INDIKATION**

Genetische Abklärung bei V.a. spinocerebelläre Ataxie.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die spinocerebellären Ataxien sind eine Gruppe erblicher Erkrankungen, die sich durch eine fortschreitende Degeneration der Nervenzellen von Kleinhirn und Rückenmark auszeichnen. Der Erkrankungsbeginn liegt oft im mittleren Erwachsenenalter, ist aber variabel. Typisch sind eine zunehmende Gangunsicherheit, eine Ungeschicklichkeit beim Greifen, eine Dysarthrie und Augenbewegungsstörungen. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Es sind zahlreiche Formen der spinocerebellären Ataxie bekannt, die sich durch den zugrunde liegenden Gendefekt und in einigen Fällen dem Vorliegen von Zusatzsymptomen und der Verlaufsform unterscheiden. Für die häufigsten Formen, die SCA1-3, 6, 7 und 17 sind als genetische Grundlage Trinukleotid-Expansionen ursächlich. Die SCA7 wird durch eine CAG-Trinukleotid-Expansion im ATXN7-Gen verursacht. Der Erkrankungsbeginn liegt meist in der 2. bis 4. Lebensdekade. Ein Sehverlust mit Retinopathie ist typisch für die SCA7, aber nicht alle Betroffenen zeigen dieses Symptom. Der Erkrankungsverlauf ist eher schnell progressiv.

## Spinocerebelläre Ataxie Typ 17 (SCA17)

→ TBP

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis einer CAG/CAA-Repeatexpansion im TBP-Gen mittels fluoreszenzmarkierter PCR. Die Untersuchung kann gezielt nur hinsichtlich der SCA17 angefordert werden oder als Kombinationsuntersuchung mit anderen häufigen SCA-Formen (SCA1, SCA2, SCA3, SCA5, SCA6, SCA7, SCA17).

**INDIKATION**

Genetische Abklärung bei V.a. spinocerebelläre Ataxie.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die spinocerebellären Ataxien sind eine Gruppe erblicher Erkrankungen, die sich durch eine fortschreitende Degeneration der Nervenzellen von Kleinhirn und Rückenmark auszeichnen. Der Erkrankungsbeginn liegt oft im mittleren Erwachsenenalter, ist aber variabel. Typisch sind eine zunehmende Gangunsicherheit, eine Ungeschicklichkeit beim Greifen, eine Dysarthrie und Augenbewegungsstörungen. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Es sind zahlreiche Formen der spinocerebellären Ataxie bekannt, die sich durch den zugrunde liegenden Gendefekt und in einigen Fällen dem Vorliegen von Zusatzsymptomen und der Verlaufsform unterscheiden. Für die häufigsten Formen, die

SCA1-3, 6, 7 und 17 sind als genetische Grundlage Trinukleotid-Expansionen ursächlich. Die SCA17 wird durch eine CAG/CAA-Trinukleotid-Expansion im TBP-Gen verursacht. Der Erkrankungsbeginn kann zwischen der frühen Kindheit und dem mittleren Erwachsenenalter liegen. Extrapyramidale Symptome mit Chorea, Dystonie und Myoklonie treten gehäuft auf. Oft finden sich eine dementielle Entwicklung, psychiatrische Auffälligkeiten und eine Epilepsie.

## Spondyloepiphysäre Dysplasie, verzögerte

→ TRAPPC2

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im TRAPPC2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

V. a. verzögerte spondyloepiphysäre Dysplasie

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Bei der verzögerten spondyloepiphysären Dysplasie (Dysplasia spondyloepiphysaria tarda, SEDT) sind die Körperproportionen und die Körperlänge bei Geburt normal. Ab dem 6. - 8. Lebensjahr entwickelt sich ein dysproportionierter Kleinwuchs mit kurzem Rumpf und fassförmigem Thorax. Oft entwickelt sich eine Osteoarthritis mit Schmerzen insbesondere der großen Gelenke und des Rückens. Am häufigsten findet sich ein X-chromosomal rezessiver Erbgang, so dass i. d. R. nur Jungen betroffen sind. Ursächlich sind hier Mutationen im TRAPPC2-Gen.

## Steroid-5 $\alpha$ -Reduktase-Mangel

→ SRD5A2

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SRD5A2-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung.

**INDIKATION**

V.a. Steroid-5 $\alpha$ -Reduktase-Mangel.

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Enzym Steroid-5 $\alpha$ -Reduktase ist für die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron (DHT) verantwortlich. DHT spielt bei der Entwicklung des männlichen Genitales im Rahmen der Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle. Kinder mit Steroid-5 $\alpha$ -Reduktase-Mangel weisen einen unauffälligen männlichen Karyotyp auf (46,XY). Die klinische Ausprägung am äußeren Genitale kann von weiblich über ein unklares Genitale bis hin zur Hypospadie reichen. Der Hoden ist angelegt, aber nicht deszendiert. Ursächlich für den Steroid-5 $\alpha$ -Reduktase-Mangel sind Mutationen im SR-D5A2-Gen. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv.

## Steroid-11 $\beta$ -Hydroxylase-Mangel

→ CYP11B1

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen durch Sequenzierung des CYP11B1-Gens

**INDIKATION**

Adrenogenitales Syndrom (AGS)

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Unter AGS wird eine Gruppe autosomal rezessiver Krankheitsbilder zusammengefasst, denen ein Defekt der Cortisolbiosynthese zugrunde liegt. Die klassische Form tritt mit einer Häufigkeit von etwa 1:7000 auf, mildere Formen sind wesentlich häufiger. Ein Defekt im 21-Hydroxylase(21-OH)-Gen ist für mehr als 95% der Fälle verantwortlich; seltener ist ein Steroid-11 $\beta$ -Hydroxylase-Mangel oder ein 3-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel.

# Stickler-Syndrom und andere COL2A1-/COL11A1-assoziierte Skeletterkrankungen

→ COL2A1, COL11A1

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen in den Genen COL2A1 und COL11A1 durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA in Stufendiagnostik

## INDIKATION

V. a. Stickler-Syndrom bzw. eine andere COL2A1- / COL11A1-assoziierte Skeletterkrankung. Hierunter fallen unter anderem für 1. COL2A1: Achondrogenesis Typ 2, Hypochondrogenesis, kongenitale Spondyloepiphysäre Dysplasie, Spondyloepimetaphysäre Dysplasie (SEMD) Strudwick Typ, Kniest Dysplasie, Spondyloperipheral Dysplasia, Platyspondyle letale Skelettdysplasie Torrance type (PLSDT), Osteoarthritis mit milder Chondrodysplasie, Autosomal dominante rhegmatogene Netzhautablösung (ARDD), Avaskuläre Nekrose des Femurkopfes, familiär (ANFH); 2. COL11A1 Marshall-Syndrom, Fibrochondrogenesis Typ 1

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Stickler-Syndrom gehört zu den erblichen Bindegewebserkrankungen. Im Vordergrund steht oft die Augensymptomatik mit progressiver Myopie ab der ersten Lebensdekade, Katarakt und Netzhautablösung. Auffällig sind weiterhin eine Mittelgesichtshypoplasie und eine Schwerhörigkeit. Die Betroffenen weisen darüber hinaus vorzeitige Gelenkdegenerationen sowie eine milde epiphysäre Dysplasie und Hypermobilität der Gelenke auf. Über 90% der Patienten mit Stickler-Syndrom weisen eine Mutation in den Genen COL2A1 (häufig) oder COL11A1 (seltener) auf. Der Erbgang ist für diese beiden Gene jeweils autosomal dominant. Mutationen in den Genen COL2A1 und COL11A1 können auch eine Reihe anderer erblicher Skeletterkrankungen bedingen.

# Systemischer Lupus Erythematoses

→ TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im TREX1-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA; Nachweis von Mutationen im RNASEH2A-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA; Nachweis von Mutationen im RNASEH2B-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA; Nachweis von Mutationen im RNASEH2C-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA; Nachweis von Mutationen im SAMHD1-Gen durch PCR, Sequenzierung, MLPA

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. Systemischen Lupus Erythematoses, mit Verdacht auf Aicardi-Goutieres-Syndrom

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Der Systemische Lupus Erythematoses (SLE, siehe auch ANA und AK gegen Doppelstrang-DNS) ist eine chronische, in Schüben verlaufende Autoimmunerkrankung, die Frauen etwa zehnmal häufiger als Männer betrifft und die mit Entzündungen der Haut, der Gelenke, des Herzen, der Lungen, der Nieren und des Nervensystems einhergehen kann. Klinisch imponieren neben Hautsymptomen (Erythembildung im Gesicht, schmetterlingsförmige Hautrötung), Arthralgien (Gelenksschmerzen), Gerinnungsstörungen (z. B. Lupusantikoagulanz und AK gegen Cardiolipin), eine gestörte Funktion innerer Organe sowie allgemeine Krankheitssymptome. Bislang sind die Ursachen für diese unheilbare Erkrankung völlig unklar. Kürzlich wurde ein Gen entdeckt, das mit der SLE-Erkrankung in Verbindung steht. In der Zeitschrift Nature Genetics wurde eine Studie publiziert, an der 417 Lupus-Patienten aus Großbritannien und Deutschland beteiligt waren. TREX1-Gen Mutationen konnten in neun erkrankten Patienten entdeckt werden, bei mehr als 1700 gesunden Probanden waren keine Mutationen auffindbar. Mit dieser Studie konnte erstmals eine einzelne genetische Ursache für SLE identifiziert werden. Mutationen im TREX1-Gen werden auch beim Aicardi-Goutieres-Syndrom (Aicardi-Goutieres-Leukodystrophie), einer neurologischen Erkrankung, sowie dem Chilblain Lupus (diskoider Lupus erythematoses, der sich an kälteexponierten Hautregionen insbesondere bei Akrozyanose manifestiert) nachgewiesen. Das TREX1-Gen liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 3. In einem Teil der Fälle lassen sich auch Mutationen in den Genen für die Ribonuclease H2-Untereinheiten RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C und in dem Gen SAMHD1 nachweisen.

## Teleangiektasie, hereditäre hämorrhagische

→ ENG, ACVRL1, SMAD4

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im ENG-, ACVRL1- und SMAD4-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

**INDIKATION**

Mutationanalyse bei Patienten mit Epistaxis (spontan und wiederholt), mit Teleangiektasien v. a. im Mund-Nasen-Bereich, mit viszeralen Manifestationen v. a. von Lunge, Leber, Hirn und Magen-Darm-Trakt

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT), auch als Rendu-Osler-Weber-Syndrom oder Morbus Osler bekannt, ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung des Gefäßbindegewebes. Das Spektrum der Symptome ist vielgestaltig. Klinisch imponieren Epistaxis, Teleangiektasien im Mund-Nasen-Bereich und arteriovenöse (AV) Fehlbildungen der inneren Organe, vor allem der Lunge, des Gehirns und im Gastrointestinaltrakt. Als Folge der Blutungen kann es zur chronischen Anämie kommen. Unbehandelt können besonders die viszeralen Beteiligungen lebensbedrohend sein. Die Penetranz ist altersabhängig und in der Regel ab dem 40. bis 45. Lebensjahr nahezu vollständig. Die HHT ist auf Mutationen in mindestens drei Genen zurückzuführen, dem Endoglin-Gen (ENG), dem  $\alpha$ 2v-aktin receptor-like kinase 1-Gen (ACVRL1, Synonym: ALK1) und in seltenen Fällen dem SMAD4-Gen. Sowohl Endoglin als auch ACVRL1 spielen als membranständige Bindungsstelle eine wichtige Rolle bei der Signaltransduktion des  $\alpha$ 2v-transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Bei der schweren HHT-Form (Typ 1) liegen Mutationen im ENG-Gen vor. Mutationen im ACVRL1-Gen (Typ 2) sind mit einem mildereren klinischen Verlauf i. d. R. ohne pulmonale Beteiligung assoziiert.

Prävalenzen der wichtigsten Manifestationen bei der HHT:

Epistaxis 78 - 96%

Teleangiektasien >90%

Gastrointestinale Blutung 13 - 44%

Pulmonal-arteriovenöse Malformationen 5 - 50%

Hepatische arteriovenöse Malformationen 8 - 31%

Zerebrovaskuläre Malformationen 1 - 15%

Curaçao-Kriterien (nach Shovlin et al., AM J Med Genet 2000, 6: 66-67)

1. Epistaxis, spontan und rezidivierend
2. Teleangiektasien, Lokalisierung: Lippen, Mundhöhle, Finger, Nase
3. viszerale Manifestation, GI-Blutung, pAVMs, hAVMs, CVMs
4. positive Familienanamnese, ein Verwandter 1. Grades mit Morbus Osler

nach oben genannten Kriterien:

Die Diagnose gilt als „sicher“, wenn  $\geq$  drei Kriterien erfüllt werden,

die Diagnose gilt als „wahrscheinlich“, wenn zwei Kriterien erfüllt werden,

die Diagnose gilt als „unwahrscheinlich“, wenn kein oder ein Kriterium erfüllt wird (modifiziert nach Stuhmann und Argyriou, Med Genet 2006, 18: 324-329).

Legende: GI: gastrointestinal, pAVMs: pulmonale, arteriovenöse Malformationen, hAVMs: hepatisch, arteriovenöse Malformationen, CVMs: zerebrovaskuläre Malformationen

## TERT-Promoter Veränderungen

---

### **MATERIAL**

Paraffinschnitte in Eppendorf-Tubes, Paraffinblock, EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis des TERT-Polymorphismus rs2853669 sowie von C228T und C250T (c.-124C>T, c.-146C>T nach hgvs-Nomenklatur) mittels PCR und Sequenzierung.

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Aktivierende somatische Mutationen in der Promoterregion des TERT-Gens lassen sich bei verschiedenen Krebserkrankungen nachweisen (u.a. Glioblastome, Blasenkrebs, Schilddrüsenkarzinom). Mutationen in der Promotorregion des Telomerase-Gens (TERT) führen insbesondere auch zum Auftreten von familiären und sporadischen Melanomen. Das Telomerase-Gen ist das am häufigsten mutierte Gen beim Melanom. Bereits metastasierte Tumoren tragen eine Veränderung in mehr als 70 Prozent aller Fälle. Durch die Genveränderung entsteht in der Schalterregion des Telomerase-Gens eine Bindungsstelle für Proteinfaktoren, die das Gen übermäßig aktivieren. Das Vorliegen einer somatischen Promotormutation kann nach Studien einen Prognosemarker für Melanome darstellen. TERT-Mutationen der Keimbahn wurden bislang nur in Einzelfällen bei familiärem Melanom gefunden.

## Tetraamelie

→ WNT3

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im WNT3-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. Tetraamelie

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die autosomal rezessiv erbliche Tetraamelie stellt ein sehr seltenes Fehlbildungssyndrom dar. Neben dem Fehlen aller Extremitäten finden sich auch Fehlbildungen des Kopfes und Gesichts, des Urogenitaltraktes, des Herzens und der Lungen. Die betroffenen Kinder überleben aufgrund des schweren Fehlbildungsspektrums oft die Neonatalperiode nicht. Ursächlich sind Mutationen im WNT3-Gen.

## Thanatophore Dyplasie Typ I / II

→ FGFR3

---

**MATERIAL**

Pränatale Analyse, Material nach Absprache

**VERFAHREN**

1. Stufe: Nachweis einer Mutation in den Codons 248, 249, 370, 371, 373, 555, 650 und 807 des FGFR3-Gens durch PCR und anschließende Sequenzierung (99% der Mutationen bei Thanatophorer Dysplasie), 2. Stufe auf gesonderte Anforderung: Sequenzanalyse des gesamten FGFR3-Gens

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei V. a. eine Thanatophore Dysplasie Typ I / II

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Thanatophore Dysplasie (TD) stellt mit einer Inzidenz von 1 : 20 000 die häufigste Form einer neonatal letalen Skelettdysplasie dar. Charakteristisch im pränatalen Ultraschall sind extrem verkürzte Extremitäten, ein enger Thorax mit kurzen Rippen und bei der TD Typ I die gebogenen Femora. Für die Thanatophore Dysplasie verantwortlich sind Neumutationen im FGFR3-Gen (autosomal dominant).

## Thrombocytopenie Typ 2 (erbliche Form)

→ ANKRD26

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen in der 5'UTR des ANKRD26-Gens mittels PCR und anschließender Sequenzierung

### **INDIKATION**

V. a. Thrombocytopenie Typ 2 (THC2)

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Es sind mehrere Formen genetisch bedingter Thrombocytopenien bekannt. Die Thrombocytopenie Typ 2 (THC2) folgt i. d. R. einem autosomal dominanten Erbgang. Die Thrombocytopenie kann mild bis schwer ausgeprägt sein. Die Blutungstörung ist eher mild. Typischerweise findet sich kein morphologischer oder funktioneller Defekt der Blutplättchen. Ursächlich sind mehrheitlich Mutationen in der 5'UTR des ANKRD26-Gens.

## Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP)

→ ADAMTS13

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im ADAMTS13-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

V. a. genetisch bedingte Thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

ADAMTS13 ist eine Metalloprotease und für den enzymatischen Abbau des von Willebrand-Faktors (vWF) verantwortlich. Ist die Enzymaktivität durch einen Gendefekt oder durch das Enzym

gerichtete Antikörper gestört, so kommt es zur Bildung großer vWF-Multimere. Die Folge ist eine überschießende Plättchenaggregation und Thrombosen insbesondere der kleinen Gefäße. Typisch ist die Kombination aus Thrombozytopenie und hämolytischer Anämie. Hinzu kommen zentralnervöse Störungen. Dieses Krankheitsbild wird als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder Upshaw-Schulman-Syndrom bezeichnet. Die Symptomatik tritt bei der erblichen Form i. d. R. in Episoden auf, die zwischen der Neugeborenenzeit und dem Erwachsenenalter beginnen können. Das klinische Bild ist dem eines hämolytisch-urämischen Syndroms ähnlich. Ursächlich sind Mutationen im ADAMTS13-Gen. Der Erbgang ist i. d. R. autosomal rezessiv.

## Thyroxinbindendes Globulin-Mangel, kongenitaler

→ SERPINA7

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im SERPINA7-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

### **INDIKATION**

V. a. Thyroxinbindendes Globulin-Mangel

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Thyroxinbindende Globulin (TBG) ist eines der wichtigsten Transportproteine insbesondere für T4 aber auch für T3. Bei Patienten mit TBG-Mangel fallen laborchemisch niedrige Werte von T4 und T3 auf. Das TSH ist jedoch normal oder erniedrigt. Das für TBG kodierende SERPINA7-Gen ist X-chromosomal lokalisiert. Bei Männern findet sich eine stärkere Ausprägung als bei Frauen.

## Timothy-Syndrom

→ CACNA1C

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CACNA1C-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

V. a. Timothy-Syndrom

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Patienten mit Timothy-Syndrom vom klassischen Typ (Typ 1) weisen neben einem verlängerten QT-Intervall sowie dem damit verbundenen Risiko für ventrikuläre Tachyarrhythmien verschiedene Fehlbildungen auf. Hierzu gehören Syndactylien der Finger und Zehen sowie Herzfehler (60%) und faziale Auffälligkeiten (85%). Verschiedene neurologische Auffälligkeiten wie eine mentale Retardierung, Autismus und Epilepsie können sich entwickeln. Patienten mit klassischem Typ weisen fast immer die Mutation p.Gly406Arg im CACNA1C-Gen als Neumutation auf. Bei Patienten mit nicht-klassischem Typ (Typ 2) steht die Herzbeteiligung im Vordergrund, Syndactylien müssen nicht vorliegen. Hier werden verschiedene Mutationen des CACNA1C-Gens gefunden.

## TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Fieber (TRAPS, Hibernisches Fieber)

→ TNFRSF1A

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im TNFRSF1A-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit wiederholten, prolongierten Fieberschüben ohne eindeutige Ursache, mit wiederholten kolikartigen Bauchschmerzen und Fieber, mit sekundärer Amyloidose, bei Fieberpatienten mit Hautläsionen (V. a. erythematöse Plaques), mit Myalgien, bei familiärem Mittelmeerfieber, akuten abdominellen Erkrankungen (Appendicitis, Pankreatitis etc.), chronischen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa), Q-Fieber (Rickettsien), Porphyrie, rheumatischem Fieber, Autoimmunerkrankungen, z. B. rheumatoider Arthritis

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS) ist durch rezidivierende, prolongierte Fieberschübe von über 1 Woche Dauer charakterisiert, häufig begleitet von Pro-

blemen des Magen-Darm-Traktes (kolikartige Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen), schmerzhaften roten Ausschlägen (Hautläsionen, in Form von erythematösen Plaques, wanderndes Exanthem), Muskelschmerzen (Myalgien vor allem des Rumpfes und der Arme) und Schwellung der Augenregion (Lidödeme, Konjunktivitis). In Einzelfällen wurden eine kutane Kleinzellvasculitis und Pannikulitis nachgewiesen. Bei einem Teil der Patienten kommt es zur Ausbildung einer Amyloidose. Während der Fieberschübe können neben erhöhten CRP-Werten und einer Neutrophilie eine leichte Komplementaktivierung und ein erniedrigter, löslicher Typ1-TNF-Rezeptor Serumspiegel gemessen werden. IgA und IgD-Spiegel im Serum sind häufig erhöht. Die zur Zeit zuverlässigste Methode zur Diagnose von TRAPS ist die molekulargenetische Analyse des Gens für den Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1 (TNFRSF1A), ein in Monozyten und Granulozyten exprimiertes Membranprotein. Der Erbgang ist in der Regel autosomal dominant. Mutationen im TNFRSF1A-Gen beeinträchtigen bzw. verhindern die Bindung zum Tumornekrosefaktor (TNF). Dies führt zu einer Zunahme der akuten entzündlichen Antwort des Patienten. Die Untersuchung ermöglicht die exakte, auch präsymptomatische Diagnose des TRAPS und liefert eine zuverlässige Bestätigung des klinischen Verdachts, sodass eine adäquate Therapie eingeleitet werden kann.

## Townes-Brocks-Syndrom (TBS)

→ SALL1

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Sequenzierung des SALL1-Gens

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei v. a. ein TBS-Syndrom, zur Differentialdiagnose bei Fehlbildungen des Anus, der Ohren und der Finger

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das Townes-Brocks-Syndrom (TBS) ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch anale Fehlbildungen, Fehlbildungen des äußeren Ohrs, Anomalien der Finger und Schwerhörigkeit. Bei betroffenen Patienten können zusätzlich auch Fehlbildungen der Füße, der Nieren und des Herzens auftreten. Ursache des Townes-Brocks-Syndrom sind Mutationen des für einen Transkriptionsfaktor codierenden SALL1-Gens.

# TPMT

## (Thiopurin-S-Methyltransferase Defizienz)

→ Azathioprin, Mercaptopurin

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Stufe 1: Standarddiagnostik: Genotypisierung des TPMT-Gens mittels Sequenzierung hinsichtlich der Defektallele \*2, \*3A, \*3B und \*3C (entsprechend der Mutationen c.238G>C (rs1800462), c.460G>A (rs1800460) und c.719A>G (rs142345)), Stufe 2: auf gesonderte Anforderung: Nachweis von Mutationen im gesamten kodierenden Bereich des TPMT-Gens durch PCR und anschließende Sequenzierung.

### INDIKATION

Genotypisierung TPMT vor Gabe von Azathioprin oder Mercaptopurin zur Vermeidung schwerer Nebenwirkungen

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Thiopurin-S-Methyltransferase (TPMT) katalysiert die S-Methylierung von Thiopurinen und ist damit an der Inaktivierung toxischer Substanzen wie Mercaptopurin, Azathioprin und Thioguanin zentral beteiligt. Bestimmte Varianten des TPMT-Gens führen zu einer verringerten Aktivität des Proteins, die normalerweise nicht krankheitsrelevant ist. Bei Gabe thiopurinhaltiger Medikamente zeigen TPMT-defiziente Patienten jedoch eine starke Intoleranzreaktion aufgrund einer toxischen Akkumulation von Thioguanin-Nukleotiden in hämatopoetischen Geweben. Folge ist eine Myelosuppression, die letal sein kann. Etwa 5% der Bevölkerung tragen zumindest ein defizientes Allel. Bei einer TPMT-Defizienz liegen in der europäischen Bevölkerung in bis zu 95% der Fälle die Allelvarianten TPMT\*2, \*3A, \*3B oder \*3C vor. Die Bestimmung des TPMT-Genotyps wird von der Zulassungsbehörde und den entsprechenden Fachinformationen vor einer Therapie mit dem Immunsuppressivum Azathioprin und dem Chemotherapeutikum Mercaptopurin empfohlen. Für Träger eines defizienten Allels (z. B. \*1/\*3A) wird eine verringerte Dosis empfohlen, für Träger zweier defizienter Allele (\*3A/\*3A) eine stark verringerte Dosis. Dosierempfehlungen für die einzelnen Genotypen steht hier z. B. die Datenbank PharmGKB ([www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)) zur Verfügung.

# Treacher-Collins-Syndrom

→ TCOF1

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen des TCOF1-Gens durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

V. a. Treacher-Collins-Syndrom

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Treacher-Collins-Syndrom geht mit einer Entwicklungsfehlbildung insbesondere des Gesichtsbereichs einher. Typisch sind eine Hypoplasie von Jochbein und Unterkiefer, Fehlbildungen des äußeren Ohres, Kerbung des Unterlids und Fehlen der unteren Wimpern. Etwa die Hälfte der Betroffenen hat eine Schallleitungsschwerhörigkeit. Die Intelligenz ist normal. Mehr als 90% der Fälle beruhen auf Mutationen im TCOF1-Gen. Der Erbgang ist autosomal dominant. Bei etwa 60% liegt jedoch eine Neumutation vor.

# Trimethylaminurie (Fish-Odor-Syndrom)

→ FMO3

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im FMO3-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit einem unangenehmen Körpergeruch, der dem von verdorbenem Fisch ähnelt, mit erhöhten TMA-Spiegeln im Urin, bei V. a. ein Hyperchylomikronämie-Syndrom

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Trimethylaminurie ist eine autosomal rezessiv vererbte oder sporadisch auftretende Stoffwechselstörung mit einem unangenehmen Körpergeruch, der dem von verdorbenem Fisch ähnelt. I. d. R. manifestiert sich die Trimethylaminurie von Geburt an, wenn trimethylamin (TMA)-haltige Nahrung

wie z. B. Cholin, Lecithin oder Carnitin aufgenommen wird. Die Patienten scheiden große Mengen von freiem TMA in Schweiß, Speichel, Urin, Atem und Vaginalsekret aus. Als Folge eines gestörten TMA-Stoffwechsels kann auch eine chronische Leberinsuffizienz Ursache einer Trimethylaminurie sein. Wegweisend für die Diagnose ist die quantitative Bestimmung des freien TMA im Urin. Die Therapie der Trimethylaminurie besteht vor allem aus diätetischen Maßnahmen wie der Vermeidung oder dem eingeschränkten Verzehr von trimethylamin (TMA)-haltiger Nahrung (z. B. Meeresfische, Erbsen, Leber und Eier). Kurzzeitige Antibiotika- oder Laktulose- Behandlungen können den Körpergeruch ebenfalls verringern (siehe: [www.Orphanet.net](http://www.Orphanet.net)). Verursacht wird die Trimethylaminurie durch Mutationen im Gen für die Flavin-abhängige Monooxygenase-3 (FMO3). Das Enzym metabolisiert das übelriechende TMA zu geruchlosem Trimethylamin-N-Oxid.

## Tuberöse Sklerose

→ TSC1, TSC2

---

### **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

### **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im TSC1- und TSC2-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

### **INDIKATION**

Mutationsanalyse bei geistiger Retardierung, fazialen Angiofibromen, hypomelanotischen Flecken (Anzahl >3), kardialen Rhabdomyomen, renalen Angiomyolipomen, kortikalen Dysplasien, Gliomen

### **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die tuberöse Sklerose (TS) ist eine komplexe Systemerkrankung mit tumorartigen Veränderungen in fast allen Organen und hoher phänotypischer Variabilität. Charakteristisch sind multiple lokal-begrenzte Hamartome, die sich am häufigsten als faziale Angiofibrome, Gliome, kardiale Rhabdomyome oder auch renale Angiomyolipome manifestieren. Epileptische Anfälle, Störungen der Herzfunktion, geistige Retardierung und lebensbedrohliche Nierenblutungen können die Folge sein. Die tuberöse Sklerose ist ein autosomal dominantes Erbleiden mit inkompletter Penetranz und kann mit schwersten geistigen und körperlichen Behinderungen einhergehen, wird aber auch an klinisch unauffälligen Personen beobachtet. Bei etwa 75% aller Patienten liegt eine Neumutation vor. Eine tuberöse Sklerose wird durch Mutationen in den Genen TSC1 und TSC2 verursacht.

# Tyrosinämie

→ FAH

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im FAH-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. Tyrosinämie

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Tyrosinämie Typ I ist eine autosomal rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung, die durch einen enzymatischen Mangel an Fumarylazetoacetatthydrolase (Fumarylacetoacetase) bedingt ist. Betroffene Patienten akkumulieren Tyrosin und dessen Abbauprodukte (v. a. Succinylaceton). Klinisch imponieren eine rasch progrediente Hepatopathie bis hin zum akuten Leberversagen in den ersten Lebenswochen und eine generalisierte renale Tubulopathie.

Akute Verlaufsformen treten im Säuglingsalter auf, die seltenere subakute / chronische Form manifestiert i. d. R. nach dem 6. Lebensmonat mit Gedeihstörung, Hepatomegalie mit beeinträchtigter Bildung der Gerinnungsfaktoren, progressiver Hepatopathie bis hin zur Leberzirrhose, tubulärer Dysfunktion der Niere mit hypophosphatämischer Rachitis und Porphyrurie-ähnlichen neurologischen Attacken (Hemmung der Delta-Aminolävulinsäure-Dehydratase durch Succinylaceton). Für die Tyrosinämie Typ I verantwortlich ist das FAH-Gen.

# T-Zellrezeptor-Rearrangement

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## INDIKATION

Differentialdiagnose reaktiver und neoplastischer lymphoproliferativer Prozesse bei Verdacht auf T-CLL, kutanes T-Zell-Lymphom, Sezary-Syndrom, Mycosis fungoides

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Molekulargenetische Untersuchung eines klonalen Rearrangements der TCR-Gamma-Kette über PCR. Der Nachweis eines klonalen Rearrangements ist charakteristisch für neoplastische lymphoproliferative Prozesse.

# Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 1

→ CYP27B1

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im CYP27B1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

**INDIKATION**

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. eine Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 1, mit verminderten 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Werten im Serum

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Die Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 1 (VDDR-1, Vitamin-D-abhängiger 1-Alpha-Hydroxylase-Mangel, Vitamin D-Dependent Rickets Type 1) ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung und charakterisiert durch das frühe Auftreten einer Rachitis mit Hypocalcämie. Die VDDR-1 ist von der häufigen Calciummangel-Rachitis und der seltenen Phosphatmangel-Rachitis, die durch einen zumeist vererbten übermäßigen Phosphatverlust über die Nieren verursacht wird, zu unterscheiden. Klinisch imponieren neben Wachstumsstörungen mit Verformungen der Knochen, Auftreibungen an den Wachstumsfugen, Muskelschwäche, Hypocalcämie und ein sekundärer Hyperparathyreoidismus. Die Therapie besteht in einer Substitution von Vitamin D, gegebenenfalls zusätzlich von Calcium oder Phosphat. Verursacht wird die VDDR-1 durch einen Mangel an 25-Hydroxyvitamin-D 1-Alpha-Hydroxylase in der Niere. 1-Alpha-Hydroxylase katalysiert die Umwandlung und Aktivierung des Prohormon 25-(OH)-Vitamin D zu 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D. Betroffene Patienten zeigen normale Konzentrationen von 25-Hydroxycholecalciferol, aber deutlich verminderte 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Werte im Serum. Die alkalische Phosphatase ist erhöht. Verursacht wird die VDDR-1 durch Mutationen im CYP27B1-Gen. Durch die molekulargenetische Untersuchung werden etwa 95% der beschriebenen Mutationen erfasst.

# Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 2

→ VDR

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im VDR-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. eine Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 2

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Die Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 2 (VDDR-2, Vitamin D-Dependent Rickets Type 2) ist eine seltene, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung und charakterisiert durch das frühe Auftreten einer Vitamin-D-Therapie resistenten Rachitis. In der Mehrzahl der Fälle wird die VDDR-2 durch Mutationen im Vitamin-D-Rezeptor-Gen (VDR-Gen) verursacht. Die VDDR-2 ist von der Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ 1, der häufigen Calciummangel-Rachitis und der seltenen Phosphatmangel-Rachitis (siehe hypophosphatämische Rachitis), die durch einen zumeist vererbten übermäßigen Phosphatverlust über die Nieren verursacht wird, zu unterscheiden. Bei der VDDR-2 können die Vitamin-D-Metabolite nicht über den Vitamin-D-Rezeptor wirken. Die 1,25-Dihydroxycholecalciferol-Werte ( $1,25\text{-(OH)}_2\text{-Vitamin D}$ ) im Serum sind im Gegensatz zur VDDR-1 erhöht. Verursacht wird die VDDR-2 durch Mutationen im VDR-Gen.

# Von-Hippel-Lindau-Syndrom

→ VHL

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im VHL-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Patienten mit V. a. von Hippel-Lindau-Syndrom

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL, Retino-cerebelläre Angiomatose, Retino-Zerebelläre Angiomatose) ist eine seltene, erbliche Tumorerkrankung und gehört zu den sogenannten Phakomatosen. Charakteristisch für das von Hippel-Lindau-Syndrom ist das Auftreten von Phäochromozytomen, Hämangioblastomen (Hamartom) und Klarzell-Nierentumoren. In 10 bis 15% aller Fälle liegt einem Phäochromozytom ein VHL-Syndrom zugrunde. Für das von Hippel-Lindau-Syndrom verantwortlich ist das VHL-Tumorsuppressor-Gen. Der Erbgang ist autosomal dominant.

## Von-Willebrand-Syndrom

→ VWF

---

**MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

**VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im VWF-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA zum Nachweis größerer Deletionen oder Duplikationen

**INDIKATION**

V. a. von-Willebrand-Syndrom

**INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Das von-Willebrand-Syndrom ist eine angeborene Blutungsstörung und beruht auf einem Defekt oder einer Defizienz des von-Willebrand-Faktors. Der Schweregrad der Erkrankung kann sehr variabel sein und wird entsprechend in die Typen 1 - 3 unterteilt. Das von-Willebrand-Syndrom Typ 1 ist mit 70% der Fälle am häufigsten und geht mit milden mukokutanen Blutungen einher. Der Typ 2 betrifft etwa ein Viertel der Fälle und geht mit einer milden bis moderaten Blutungsneigung einher. Der Untertyp 2N kann jedoch stärker ausgeprägt sein und einer milden Hämophilie A ähneln. Das von-Willebrand-Syndrom Typ 3 ist mit unter 5% der Fälle selten und geht mit schweren mukokutanen und muskuloskelettalen Blutungen einher. Der Erbgang des von-Willebrand-Syndroms kann autosomal dominant oder autosomal rezessiv sein, wobei die milden Formen eher dominant vererbt werden und die schweren Formen eher rezessiv.

# Weill-Marchesani-Syndrom

→ FBN1

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im FBN1-Gen durch PCR, Sequenzierung und MLPA

## INDIKATION

Mutationsanalyse bei Kleinwuchs, kurzen Fingern, Gelenksteifheit, Linsenektopie, Kugellinse (Spähhophakie), Mikrophakie, Brachycephalie, Brachydaktylie, Herzfehlbildung

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Das Weill-Marchesani-Syndrom ist ein Marfan-ähnliches Syndrom und wird durch Mutationen im FBN1-Gen ausgelöst. Das Weill-Marchesani-Syndrom ist in seiner Auswirkung eher das Gegenteil vom klassischen Marfan-Syndrom. Klinisch imponieren Kleinwuchs, kurze Finger, Gelenksteifheit aber auch eine Linsenektopie. Der Erbgang kann sowohl autosomal dominant als auch autosomal rezessiv sein.

# Wilms-Tumor

→ WT1

---

## MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

## VERFAHREN

Nachweis von Mutationen im WT1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung sowie MLPA.

## INDIKATION

Abklärung einer konstitutionellen genetischen Ursache bei Wilms-Tumor.

## INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Der Wilms-Tumor ist der häufigste Nierentumor im Kindesalter und geht aus embryonalem Gewebe hervor. Die Erkrankung tritt in der Regel bereits im frühen Kindesalter auf. Obwohl das Tumorstadium rasch fortschreitend ist und es häufig zu Metastasierungen kommt, ist die Prognose unter Be-

handlung meist sehr gut. Der Wilms-Tumor kann eine oder beide Niere betreffen. Die Mehrheit der Fälle tritt sporadisch auf, nur etwa 1% der Fälle familiär mit dann autosomal-dominantem Erbgang. Hier finden sich Mutationen im WT1-Gen. Der Wilms-Tumor kann isoliert auftreten oder im Rahmen eines übergeordneten Syndroms. Zu den Syndromen, die mit einem erhöhten Risiko für einen Wilms-Tumor einhergehen gehören das Denys-Drash-Syndrom und das Frasier-Syndrom. Beide Syndromen beruhen auf Mutationen im WT1-Gen und fallen oft durch eine Störung der sexuellen Differenzierung auf. Wilms-Tumore finden sich mit erhöhter Frequenz auch beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom (Methylierungsvarianten auf Chromosom 11) und dem WAGR-Syndrom (Deletion 11p13).

## Wiskott-Aldrich-Syndrom

→ WAS

---

### MATERIAL

2 ml EDTA-Blut

### VERFAHREN

Nachweis von Mutationen durch Sequenzierung des WAS-Gens und MLPA

### INDIKATION

Mutationsanalyse zur Differentialdiagnose bei Thrombocytopenie, Ekzemen, rezidivierenden Infektionen, Bestätigung der klinischen Diagnose, Identifizierung von Familienmitgliedern mit Krankheitsrisiko

### INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG

Mutationen im WAS-Gen sind mit drei Krankheitsbildern assoziiert: Wiskott-Aldrich Syndrom (WAS), X-chromosomale Thrombocytopenie (XLT), X-chromosomale schwere erbliche Neutropenie (XLN). Das schwerste Krankheitsbild, das Wiskott-Aldrich Syndrom, ist charakterisiert durch eine Thrombocytopenie mit kleinen Plättchen, Ekzemen und einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen. Zusätzlich besteht ein Risiko für Autoimmunerkrankungen und auch für Lymphome. Patienten mit X-chromosomal vererbter Thrombocytopenie weisen eine Thrombocytopenie und milde oder keine Ekzeme oder Immundefekte auf. Patienten mit XLN haben eine persistierende Neutropenie und periodisch auftretende Infektionen.

# Wolfram-Syndrom

→ WFS1

---

## **MATERIAL**

2 ml EDTA-Blut

## **VERFAHREN**

Nachweis von Mutationen im WFS1-Gen durch PCR und anschließende Sequenzierung, Deletions- / Duplikationsanalyse mittels MLPA

## **INDIKATION**

V. a. Wolfram-Syndrom oder WFS1-assoziierte Schwerhörigkeit

## **INFORMATIONEN ZUR ERKRANKUNG**

Patienten mit Wolfram-Syndrom entwickeln typischerweise bis zum 16. Lebensjahr eine Optikusatrophie und einen Diabetes mellitus. Im weiteren Verlauf kommen eine Innenohrschwerhörigkeit und weitere neurologische Auffälligkeiten wie Ataxie, periphere Neuropathie, psychiatrische Erkrankungen und Demenz hinzu. Die mittlere Lebenserwartung ist reduziert. Ursächlich sind homozygot oder compound-heterozygot vorliegende Mutationen im WFS1-Gen (autosomal rezessiver Erbgang). Heterozygote Träger einer WFS1-Mutation können das milder verlaufende Wolfram-like-Syndrom oder eine nicht-syndromale Schwerhörigkeit im Tieftonbereich entwickeln (LFSNHL).

# INDEX



3-Beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel .....	<b>22</b>
4G/5G-Polymorphismus (rs1799768) .....	<b>224</b>
5-Fluorouracil .....	<b>89</b>
17-Alpha-Hydroxylase-Mangel .....	<b>22</b>
21-Hydroxylase-Defizienz.....	<b>31</b>
46,XY-Gonadendysgenese.....	<b>23</b>
NR5A1-assoziierte.....	<b>23</b>

## A

Aarskog-Scott-Syndrom.....	<b>24</b>
ABCA1.....	<b>124</b>
ABCB1.....	<b>221</b>
ABCB4.....	<b>69</b>
ABCB11.....	<b>69</b>
ABCC2.....	<b>90</b>
ABCC8.....	<b>87, 137</b>
ABCC9.....	<b>62</b>
Abetalipoproteinämie .....	<b>25</b>
ACADM.....	<b>178</b>
Achondroplasie .....	<b>26</b>
Aceruloplasminämie .....	<b>27</b>
ACVRL1 .....	<b>266</b>
ADAMTS13.....	<b>270</b>
Adiponectin Defizienz.....	<b>28</b>
ADIPOQ .....	<b>28</b>
Adipositas	
Leptin- und Leptin-Rezeptor-Gen.....	<b>28</b>
Melanocortin-4-Rezeptor-Gen .....	<b>29</b>
Proconvertase-Gen.....	<b>30</b>
Proopiomelanocortin-Gen .....	<b>30</b>
adPEO .....	<b>210</b>
ADRB2.....	<b>221</b>
Adrenogenitales Syndrom (AGS) .....	<b>31</b>
AFP .....	<b>32</b>
Agammaglobulinämie, X-chromosomale ...	<b>32</b>
AGXT .....	<b>139</b>
AICDA.....	<b>136</b>
AIP .....	<b>151</b>
AIRE .....	<b>50</b>
Akne.....	<b>216</b>
Akrodermatitis enteropathica.....	<b>33</b>
ALAD .....	<b>227</b>
Alagille-Syndrom .....	<b>34</b>
ALAS2 .....	<b>40, 232</b>
Albright hereditäre Osteodystrophie .....	<b>35</b>
ALDOB.....	<b>108</b>
ALG6.....	<b>66</b>
Alpers-Syndrom .....	<b>35</b>
Alpha-1-Antitrypsin-Mangel .....	<b>36</b>
Alpha-1-Fetoprotein (Schwangerschaft) ...	<b>32</b>
ALPL .....	<b>150</b>
Alport-Syndrom.....	<b>37</b>
Aminoglykosid-induzierte Ototoxizität .....	<b>38</b>
Amyloidose, hereditäre .....	<b>39</b>
Anämie, X-chromosomale sideroblastische	<b>40</b>
Androgeninsensitivität, komplette / partielle / milde .....	<b>41</b>
Angelman-Syndrom (AS).....	<b>41</b>
Angioödem, hereditäres .....	<b>42</b>
ANGPTL3.....	<b>25</b>
ANKRD26 .....	<b>270</b>
Antiarrhythmika.....	<b>78</b>

# Index

- Antidepressiva..... **75, 78**  
Antidiabetika ..... **77**  
Antipsychotika..... **78**  
Antithrombin (AT)..... **43**  
APC..... **160**  
APC-Resistenz ..... **99**  
APOA1..... **39, 44, 124**  
APOA2..... **39, 44**  
APOA5..... **138**  
APOB..... **25, 45, 132**  
APOC2 ..... **138**  
ApoE ..... **46**  
APOE4-Allel ..... **190**  
Apolipoprotein-  
    A1-Defizienz ..... **44**  
    A2-Defizienz ..... **44**  
    (a) Polymorphismen..... **47**  
    B-Defizienz ..... **45**  
    E-Genotypisierung..... **46**  
APP ..... **190**  
AQP2..... **85**  
AR..... **41, 204**  
arPEO ..... **211**  
ARPKD..... **225**  
Arrhythmogene rechtsventrikuläre  
    Kardiomyopathie..... **48**  
ARSB..... **200**  
Arterial-Tortuosity-Syndrom..... **48**  
ARX..... **93**  
AS..... **41**  
AT ..... **43**  
Ataxie, Friedreich (FRDA)..... **49**  
ATN1 ..... **83**  
atopische Dermatitis ..... **154**  
ATP2A2..... **192**  
ATP2C1 ..... **194**  
ATP7A ..... **176, 209**  
ATP7B ..... **197**  
ATP8B1 ..... **69**  
ATXN1 ..... **258**  
ATXN2 ..... **259**  
ATXN3 ..... **260**  
Autoimmun-Polyendokrinopathie-Candidia-  
    sis-Ektodermale-Dystrophie-Syndrom .. **50**  
AVP ..... **86**  
AVPR2 ..... **85**  
Azathioprin..... **274**  
AZF ..... **51**  
Azoospermiefaktor..... **51**
- ## B
- Barth-Syndrom..... **51**  
BCHE..... **144**  
BCR-ABL1-Translokation..... **168**  
BCS1L..... **54, 119, 161**  
Beta-Blocker ..... **78**  
Beta-Thalassämie..... **52**  
Beta-Ureidopropionase-Mangel ..... **53**  
Birt-Hogg-Dube-Syndrom ..... **54**  
Björnstad-Syndrom..... **54**  
BLK ..... **189**  
Blutungsneigung, leichte bis moderate..... **55**  
BMP15..... **234**

BMPR1A.....	<b>157</b>
BOR.....	<b>55</b>
BRAF.....	<b>67, 168, 208</b>
Branchio-Oto-Renales-Syndrom (BOR).....	<b>55</b>
BRCA1.....	<b>57</b>
BRCA2.....	<b>57</b>
BrS.....	<b>56</b>
Brugada-Syndrom (BrS).....	<b>56</b>
Brustkrebs, erblicher (erweiterte Diagnostik).....	<b>58</b>
Brust- und Eierstockkrebs, erblicher.....	<b>57</b>
BTK.....	<b>32</b>
B-Zellrezeptor-Rearrangement.....	<b>59</b>

## C

C3.....	<b>122</b>
C10orf2.....	<b>84, 210, 249</b>
C807T.....	<b>160</b>
Cabezas-Syndrom.....	<b>59</b>
CACNA1A.....	<b>261</b>
CACNA1C.....	<b>271</b>
CADASIL.....	<b>60</b>
CAIS.....	<b>41</b>
CALR.....	<b>60, 205</b>
Calreticulin Mutationen bei myeloproliferativer Erkrankung.....	<b>60</b>
Campomele Dysplasie mit oder ohne Geschlechtsumkehr.....	<b>61</b>
Cantu-Syndrom.....	<b>62</b>
Carbamazepin.....	<b>128</b>
Carney-Komplex.....	<b>62</b>

Carnitin-Palmitoyltransferase-II-Mangel.....	<b>63</b>
CASR.....	<b>131, 141, 144, 146</b>
CBAVD.....	<b>72</b>
CD19.....	<b>145</b>
CD40.....	<b>136</b>
CD40LG.....	<b>136</b>
CD46.....	<b>122</b>
CDC73.....	<b>140</b>
CDG-Syndrom.....	<b>66</b>
CDG-Ia.....	<b>64</b>
CDG-Ib.....	<b>65</b>
CDG-Ic.....	<b>66</b>
CDG-IIc.....	<b>66</b>
CDH1.....	<b>172</b>
CDKL5.....	<b>94</b>
CDKN1B.....	<b>203</b>
CDKN2A.....	<b>175</b>
CF.....	<b>81</b>
CFB.....	<b>122</b>
CFC-Syndrom.....	<b>67</b>
CFH.....	<b>122</b>
CFI.....	<b>122</b>
CFTR.....	<b>72, 81, 215</b>
CHARGE-Syndrom.....	<b>68</b>
CHD7.....	<b>68</b>
CHEK2.....	<b>58</b>
Cholestase, progressive familiäre intrahepatische.....	<b>69</b>
Chondrodysplasie Typ Jansen und Typ Blomstrand.....	<b>70</b>
Chronisch-Infantiles-Neuro-Cutaneo- Artikuläres-Syndrom.....	<b>70</b>

# Index

Chylomikronen-Retentions-Krankheit .....	<b>72</b>	CYP2C8 .....	<b>221</b>
CINCA .....	<b>70</b>	CYP2C9 Pharmakogenetik .....	<b>77</b>
CML .....	<b>168</b>	CYP2C9 / VKORC1 .....	<b>76</b>
CMT1 .....	<b>127</b>	CYP2C19 Pharmakogenetik .....	<b>75</b>
CMT2 .....	<b>128</b>	CYP2D6 Pharmakogenetik .....	<b>78</b>
COL1A1 .....	<b>214</b>	CYP2E1 .....	<b>221</b>
COL1A2 .....	<b>214</b>	CYP3A4 .....	<b>221</b>
COL2A1 .....	<b>265</b>	CYP3A5 Pharmakogenetik .....	<b>79</b>
COL2A1-/COL11A1-assoziierte Skeletterkrankungen .....	<b>265</b>	CYP4F2 .....	<b>221</b>
COL3A1 .....	<b>92</b>	CYP7A1 .....	<b>132</b>
COL4A5 .....	<b>37</b>	CYP11B1 .....	<b>264</b>
COL11A1 .....	<b>265</b>	CYP17A1 .....	<b>22</b>
COMT .....	<b>221</b>	CYP21A2 .....	<b>31</b>
Congenitale Bilaterale Aplasie des Vas Deferens .....	<b>72</b>	CYP27B1 .....	<b>278</b>
Cowden-Syndrom .....	<b>73</b>	Cystinurie .....	<b>80</b>
CP .....	<b>27</b>	Cystische Fibrose .....	<b>81</b>
CPA1 .....	<b>215</b>		
CPOX .....	<b>229</b>	<b>D</b>	
CPT2 .....	<b>63</b>	Danon-Krankheit .....	<b>82</b>
CPT II-Mangel .....	<b>63</b>	Darier'sche Krankheit .....	<b>192</b>
CPVT .....	<b>158</b>	DCM .....	<b>88</b>
Crigler-Najjar-Syndrom .....	<b>74</b>	Deletion 22q11 .....	<b>87</b>
CTRC .....	<b>215</b>	Demenz .....	<b>107</b>
CUL4B .....	<b>59</b>	Dentatorubrale-pallidolysiale Atrophie .....	<b>83</b>
CVID .....	<b>74</b>	Denys-Drash-Syndrom .....	<b>83</b>
CVID 2 .....	<b>74</b>	Depletionssyndrom, mitochondriales .....	<b>84</b>
CYP1A1 .....	<b>221</b>	DFNB1 .....	<b>250</b>
CYP1A2 .....	<b>221</b>	DFNX2 .....	<b>251</b>
CYP1B1 .....	<b>221</b>	DGUOK .....	<b>84</b>
CYP2B6 .....	<b>221</b>	DHCR7 .....	<b>256</b>

Diabetes	
insipidus renalis .....	<b>85</b>
insipidus zentralis .....	<b>86</b>
mellitus, permanenter neonataler .....	<b>87</b>
DiGeorge-Syndrom .....	<b>87</b>
Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-Defizienz .....	<b>89</b>
Dilatative Kardiomyopathie .....	<b>88</b>
DLAT .....	<b>241</b>
DLD .....	<b>241</b>
DMP1 .....	<b>148</b>
DOCK8 .....	<b>135</b>
DPYD .....	<b>89</b>
Dravet-Syndrom und andere SCN1A-assoziierte Erkrankungen .....	<b>90</b>
DRPLA .....	<b>83</b>
DSG2 .....	<b>48</b>
DSP .....	<b>48</b>
Dubin-Johnson-Syndrom .....	<b>90</b>
DUOX2 .....	<b>152</b>
DUOXA2 .....	<b>152</b>
Dysfibrinogenämie .....	<b>91</b>
Dyskeratosis follicularis .....	<b>192</b>
<b>E</b>	
ECHS1 .....	<b>91</b>
ECHS1-assoziierte mitochondriale Enzephalopathie .....	<b>91</b>
EDNRB .....	<b>195</b>
Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV (vaskulärer Typ) .....	<b>92</b>
EIF2AK3 .....	<b>87</b>
Eisenmangelanämie, hereditäre therapieresistente .....	<b>93</b>
ENG .....	<b>266</b>
Enzephalopathie .....	<b>91</b>
EPCAM .....	<b>95</b>
Epileptische Enzephalopathie	
Typ 1 .....	<b>93</b>
Typ 2 .....	<b>94</b>
Typ 9 .....	<b>95</b>
EPOR .....	<b>226</b>
Erblicher Darmkrebs ohne Polyposis .....	<b>95</b>
Ersttrimester-Screening .....	<b>97</b>
ESCO2 .....	<b>246</b>
Exon 12 .....	<b>209</b>
EXT1 .....	<b>159</b>
EXT2 .....	<b>159</b>
EYA1 .....	<b>55</b>
<b>F</b>	
F2 .....	<b>98</b>
F5 .....	<b>99, 100</b>
F7 .....	<b>100</b>
F9 (Hämophilie B) .....	<b>101</b>
F10 .....	<b>101</b>
F11 .....	<b>102</b>
F13A1 .....	<b>103</b>
F13B .....	<b>103</b>
FAH .....	<b>277</b>

# Index

Faktor	
II-Mangel .....	<b>98</b>
IX-Mangel .....	<b>101</b>
V-HR2 .....	<b>99</b>
VII-Mangel .....	<b>100</b>
V-Leiden-Mutation.....	<b>99</b>
V-Mangel.....	<b>100</b>
XIII-Mangel .....	<b>103</b>
XII-Mangel .....	<b>103</b>
XI-Mangel.....	<b>102</b>
X-Mangel.....	<b>101</b>
Fallot-Tetralogie und weitere Herzfehler ..	<b>104</b>
FAM111A .....	<b>159</b>
familiäre adenomatöse Polyposis coli.....	<b>160</b>
Fanconi-Bickel-Syndrom .....	<b>104</b>
FBN1 .....	<b>173, 281</b>
FBP1 .....	<b>107</b>
FECH .....	<b>229</b>
FGA.....	<b>39, 91</b>
FGB.....	<b>91</b>
FGD1 .....	<b>24</b>
FGF23 .....	<b>147</b>
FGFR3 .....	<b>26, 145, 269</b>
FGG.....	<b>91</b>
FH .....	<b>167</b>
FHH.....	<b>131</b>
FIGLA .....	<b>235</b>
FIPA.....	<b>151</b>
Fish-Odor-Syndrom .....	<b>275</b>
FLCN.....	<b>54</b>
FLG .....	<b>154</b>
FM03 .....	<b>275</b>
FMR1 .....	<b>105</b>
FMR1-assoziierte Erkrankungen .....	<b>105</b>
FMTC .....	<b>202</b>
FOXE1 .....	<b>153</b>
FOXG1 .....	<b>245</b>
FOXP3.....	<b>87, 155</b>
Fragiles X-Syndrom .....	<b>105</b>
Frasier-Syndrom.....	<b>106</b>
FRDA.....	<b>49</b>
Frontotemporale Demenz.....	<b>107</b>
Fruktose-1,6-Bisphosphatase-Mangel ....	<b>107</b>
Fruktose-Intoleranz, hereditäre .....	<b>108</b>
FSHB.....	<b>109</b>
FSHB Polymorphismus rs10835638.....	<b>109</b>
FSHR .....	<b>109</b>
FSH-Rezeptor-Defizienz .....	<b>109</b>
FTL.....	<b>133</b>
FXN.....	<b>49</b>
<b>G</b>	
G6PC.....	<b>117</b>
G6PD.....	<b>114</b>
G20210A.....	<b>239</b>
Galaktokinase-mangel.....	<b>110</b>
Galaktosämie .....	<b>110</b>
GALK1 .....	<b>110</b>
GALT .....	<b>110</b>
Gastrointestinale Stromatumore (GIST)....	<b>111</b>
GATA4 .....	<b>104</b>
GATA6 .....	<b>104, 215</b>

GBA.....	<b>194</b>
GCK.....	<b>87, 137, 181</b>
GDNF.....	<b>195</b>
Generalisierte pustulöse Psoriasis.....	<b>112</b>
Gerstmann-Sträussler-Syndrom .....	<b>112</b>
GIST .....	<b>111</b>
Gitelman-Syndrom.....	<b>113</b>
GJB1 .....	<b>127</b>
GJB2 (Connexin 26).....	<b>250</b>
GJB6 (Connexin 30).....	<b>250</b>
GLA (Alpha-Galaktosidase-Mangel).....	<b>193</b>
Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase- Mangel .....	<b>114</b>
GLUD1.....	<b>137</b>
Glukose-Galaktose-Malabsorbtion .....	<b>115</b>
Glukosetransporterprotein-1-Syndrom ....	<b>116</b>
Glukosurie, renale.....	<b>117</b>
GLUT1-Defekt .....	<b>116</b>
Glykogenose	
Typ 1a und Typ 1b.....	<b>117</b>
Typ 5 (McArdle-Krankheit).....	<b>118</b>
GNAS .....	<b>35, 174</b>
GNS.....	<b>200</b>
GP1BA.....	<b>130</b>
GP6.....	<b>55</b>
GPIHBP1 .....	<b>138</b>
GRACILE-Syndrom.....	<b>119</b>
GRN .....	<b>107</b>
GSTM1 .....	<b>221</b>
GSTP1 .....	<b>221</b>
GSTT1 .....	<b>221</b>

## H

HADHA .....	<b>165</b>
Hageman-Faktor .....	<b>103</b>
Hämochromatose	
juvenile.....	<b>120</b>
Typ 1 .....	<b>119</b>
Typ 2a / 2b .....	<b>120</b>
Typ 3.....	<b>121</b>
Typ 4.....	<b>122</b>
Hämoglobin Delta-Kette .....	<b>123</b>
Hämolytisch-Urämisches Syndrom, familiäres / atypisches .....	<b>122</b>
HAMP .....	<b>120</b>
HBB.....	<b>52, 254</b>
HBD.....	<b>123</b>
HBD-Defekt.....	<b>123</b>
HCM.....	<b>143</b>
HCV-Clearance - IL28B.....	<b>124</b>
HDL-Mangel, familiärer .....	<b>124</b>
Hereditäre motorisch sensible Neuropathie (HMSN), X-gekoppelte ....	<b>127</b>
Hereditäre motorisch sensible Neuropathie Typ 2.....	<b>128</b>
Hereditäre motorisch sensorische Neuropathie Typ 1 .....	<b>125</b>
Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Drucklähmungen .....	<b>126</b>
Herzfehler .....	<b>104</b>
HESX1 .....	<b>152</b>
HFE .....	<b>119</b>
HFE2 .....	<b>120</b>
Hibernisches Fieber.....	<b>272</b>

# Index

- HIDS..... **135**  
HLA-B\*1502, HLA-A\*3101  
    Pharmakogenetik..... **128**  
HMBS..... **226**  
HMSN..... **127**  
HMSN2..... **128**  
HNF1A (= TCF1)..... **182**  
HNF1B..... **87**  
HNF1B (=TCF2)..... **184**  
HNF4A..... **137, 180**  
HNPPC ..... **95**  
HNPP..... **126**  
HPA 1-5..... **130**  
HRPT2..... **140**  
HSD3B2..... **22**  
HTT ..... **130**  
Huntington-Krankheit..... **130**  
Hypercalcämie,  
    familiäre hypocalciurische ..... **131**  
Hypercalciurie ..... **149**  
Hypercholesterinämie, familiäre..... **132**  
Hyperferritinämie-Katarakt-Syndrom ..... **133**  
Hyperhomocysteinämie..... **134**  
Hyper-IgD-Syndrom ..... **135**  
Hyper-IgE-Syndrom ..... **135**  
Hyper-IgM-Syndrom ..... **136**  
Hyperinsulinismus, familiärer..... **137**  
Hyperlipidämie Typ 1  
    häufige Form ..... **171**  
    selteneren Formen ..... **138**  
Hyperoxalurie Typ 1 ..... **139**  
Hyperparathyreoidismus  
    CDC73-assoziiertes (HRPT2) ..... **140**  
    primärer, schwerer neonataler ..... **141**  
Hyperthyreose, familiäre / kongenitale ... **141**  
Hypertriglyzeridämie ..... **142**  
Hypertrophe Kardiomyopathie (HCM)..... **143**  
Hypobetalipoproteinämie..... **25**  
Hypocalcämie, autosomal dominante ..... **144**  
Hypocholinesterasämie ..... **144**  
Hypochondroplasie ..... **145**  
Hypogammaglobulinämie ..... **145**  
Hypoparathyreoidismus, familiär isolierter **146**  
Hypophosphatämie  
    autosomal dominant ..... **147**  
    autosomal rezessiv ..... **148**  
    X-chromosomal dominant ..... **148**  
Hypophosphatämische Rachitits mit  
    Hypercalciurie..... **149**  
Hypophosphatasie ..... **150**  
Hypophysenadenome, familiär isolierte ... **151**  
Hypophysenhormon-Mangel,  
    HESX1-assoziiertes ..... **152**  
Hypothyreose  
    kongenitale mit Struma..... **152**  
    kongenitale ohne Struma ..... **153**  
**I**  
Ichthyosis vulgaris ..... **154**  
IDS ..... **199**  
IDUA..... **198**  
IFITM5 ..... **214**

IFNL3 .....	<b>124</b>
IL6R-Polymorphismus rs4537545 .....	<b>191</b>
IL36RN .....	<b>112</b>
INS .....	<b>87, 188</b>
IPEX / XLAAD-Syndrom .....	<b>155</b>
IRIDA .....	<b>93</b>
ITGA2 .....	<b>130, 160</b>
ITGA2B .....	<b>130</b>
ITGB3 .....	<b>130</b>
ITPA .....	<b>221</b>
ITPA-Genotypisierung .....	<b>156</b>
IYD .....	<b>152</b>

## J

JAG1 .....	<b>34</b>
JAK2 .....	<b>205</b>
Jervell-Lange-Nielsen-Syndrom .....	<b>156</b>
Juvenile Polyposis .....	<b>157</b>

## K

Kardiomyopathie	
Arrhythmogene rechtsventrikuläre ....	<b>48</b>
Dilatative .....	<b>88</b>
Hypertrophe .....	<b>143</b>
Katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie .....	<b>158</b>
KCNE1 .....	<b>156, 246</b>
KCNE2 .....	<b>246</b>
KCNH2 .....	<b>246</b>
KCNJ11 .....	<b>87, 137</b>
KCNQ1 .....	<b>156, 246</b>

Kennedy-Erkrankung .....	<b>204</b>
Kenny-Caffey-Syndrom Typ 2 .....	<b>159</b>
KIT .....	<b>111, 223</b>
KLF11 .....	<b>186</b>
KLKB1 .....	<b>234</b>
Knochenexostosen .....	<b>159</b>
Kollagenrezeptor (C807T) .....	<b>160</b>
Kolonkarzinom mit Polyposis .....	<b>160</b>
Komplex-3-Mangel, mitochondrialer .....	<b>161</b>
Kongenitale lipide	
Nebennierenhyperplasie .....	<b>162</b>
KRAS .....	<b>67, 208</b>

## L

Laktose-Intoleranz	
neonatale .....	<b>163</b>
primäre adulte .....	<b>164</b>
LAMP2 .....	<b>82</b>
Langketten-3-Hydroxyacyl-CoA- Dehydrogenase-Mangel .....	<b>165</b>
LCAT .....	<b>124</b>
LCHAD .....	<b>165</b>
LCT .....	<b>163, 164</b>
LDLR .....	<b>132</b>
LDLRAP1 .....	<b>132</b>
Legius-Syndrom .....	<b>165</b>
Leigh-Syndrom .....	<b>166</b>
Leiomyomatose, familiäre .....	<b>167</b>
LEOPARD-Syndrom .....	<b>168</b>
LEP .....	<b>28</b>
LEPR .....	<b>28</b>
Leukämie, chronisch myeloische .....	<b>168</b>

# Index

Leukodystrophie .....	<b>224</b>	MDS .....	<b>84</b>
Leydigzell-Hypoplasie .....	<b>169</b>	MECP2 .....	<b>244</b>
LHCGR.....	<b>169</b>	MEFV.....	<b>179</b>
Liddle-Syndrom.....	<b>240</b>	Melanom, familiäres malignes.....	<b>175</b>
Li-Fraumeni-Syndrom.....	<b>170</b>	MELAS-Syndrom.....	<b>175</b>
Lipoproteinlipase-Defizienz.....	<b>171</b>	MEN1 .....	<b>201</b>
LMF1 .....	<b>138</b>	MEN2A.....	<b>202</b>
LMNA .....	<b>88</b>	MEN2B.....	<b>202</b>
Loeys-Dietz-Syndrom .....	<b>171</b>	Menkes-Syndrom.....	<b>176</b>
Long-QT-Syndrom .....	<b>156, 246</b>	Mercaptopurin.....	<b>274</b>
LPA .....	<b>47</b>	Mevalonatkinase-Defizienz.....	<b>177</b>
LPL .....	<b>171</b>	Mevalonazidurie .....	<b>177</b>
LRRK2 .....	<b>217</b>	MFN2 .....	<b>128</b>
Lupus Erythematodes .....	<b>265</b>	Mitochondriale DNA, Komplettsequenzierung.....	<b>178</b>
Lynch-Syndrom .....	<b>95</b>	Mittelketten-Acyl-CoA-Dehydrogenase- Defizienz .....	<b>178</b>
LYZ.....	<b>39</b>	Mittelmeerfieber, familiäres.....	<b>179</b>

## M

Machado-Joseph-Erkrankung .....	<b>260</b>	MODY	
Magenkarzinom, familiäres diffuses.....	<b>172</b>	Typ 1.....	<b>180</b>
MAIS .....	<b>41</b>	Typ 2.....	<b>181</b>
MAP2K1 .....	<b>67, 208</b>	Typ 3.....	<b>182</b>
MAP2K2 .....	<b>67</b>	Typ 4.....	<b>183</b>
MAPT .....	<b>107</b>	Typ 5.....	<b>184</b>
Marfan-Syndrom .....	<b>173</b>	Typ 6.....	<b>185</b>
MASS-Syndrom.....	<b>173</b>	Typ 7.....	<b>186</b>
MAX.....	<b>220</b>	Typ 9.....	<b>187</b>
MC4R.....	<b>29</b>	Typ 10.....	<b>188</b>
MCAD.....	<b>178</b>	Typ 11.....	<b>189</b>
McArdle-Krankheit.....	<b>118</b>	Morbus Alzheimer, familiär.....	<b>190</b>
McCune-Albright-Syndrom.....	<b>174</b>	Morbus Alzheimer, Risikoallele.....	<b>190</b>

Morbus Castleman, Suszeptibilität .....	<b>191</b>
Morbus Crohn, Disposition .....	<b>191</b>
Morbus Darier .....	<b>192</b>
Morbus Fabry .....	<b>193</b>
Morbus Gaucher .....	<b>194</b>
Morbus Günther .....	<b>228</b>
Morbus Hailey-Hailey .....	<b>194</b>
Morbus Hirschsprung .....	<b>195</b>
Morbus Hunte .....	<b>199</b>
Morbus Hurler .....	<b>198</b>
Morbus Maroteaux-Lamy .....	<b>200</b>
Morbus Meulengracht .....	<b>196</b>
Morbus Sanfilippo .....	<b>200</b>
Morbus Scheie .....	<b>198</b>
Morbus Wilson .....	<b>197</b>
Mowat-Wilson-Syndrom .....	<b>198</b>
MPI .....	<b>65</b>
MPL .....	<b>205</b>
MPV17 .....	<b>84</b>
MPZ .....	<b>125, 127, 128</b>
MSH2 .....	<b>95</b>
MSH6 .....	<b>95</b>
MT-ATP6 .....	<b>166</b>
MTHFR .....	<b>134</b>
MTHFR-Mutation C677T .....	<b>134</b>
MT-ND1 .....	<b>213</b>
MT-ND4 .....	<b>213</b>
MT-ND6 .....	<b>213</b>
MTRNR1 .....	<b>38</b>
MTTL1 .....	<b>175</b>
MTPP .....	<b>25</b>

Mukopolysaccharidose	
Typ 1	
(Morbus Hurler, Morbus Scheie) .....	<b>198</b>
Typ 2 (Morbus Hunter) .....	<b>199</b>
Typ 3 (Morbus Sanfilippo) .....	<b>200</b>
Typ 6 (Morbus Maroteaux-Lamy) ...	<b>200</b>
Mukoviszidose .....	<b>81</b>
Multiple Endokrine Neoplasie	
Typ 1 .....	<b>201</b>
Typ 2 A/B FMTC .....	<b>202</b>
Typ 4 .....	<b>203</b>
Muskelatrophie	
bulbo-spinale (SBMA) .....	<b>204</b>
spinale (SMA) .....	<b>204</b>
MUTYH .....	<b>160</b>
MVK .....	<b>135, 177</b>
MYBPC3 .....	<b>88, 143</b>
Myeloproliferative Neoplasien,	
BCR-ABL1-negative .....	<b>205</b>
MYH7 .....	<b>88, 143</b>
Myoklonus-Dystonie-Syndrom .....	<b>206</b>

## N

NAGLU .....	<b>200</b>
NARP .....	<b>166</b>
NAT2 .....	<b>221</b>
Nebennierenhyperplasie .....	<b>162</b>
NEUROD1 .....	<b>185</b>
Neurodermitis .....	<b>154</b>
Neuroferritinopathie .....	<b>133</b>
Neurofibromatose vom Typ 1 und 2 .....	<b>207</b>

# Index

## Neuropathie

- Hereditäre mit Neigung zu  
Drucklähmungen..... **126**
- Hereditäre motorisch sensorische,  
Typ 1..... **125**
- Heteriditäre motorisch sensible  
(HMSN), X-gekoppelte ..... **127**
- NF1 ..... **207, 220**
- NF2 ..... **207**
- NGLY1 ..... **207**
- NKX2-1 ..... **153**
- NKX2-5 ..... **104**
- NLRP3..... **70**
- NOD2 ..... **191**
- Noonan-Syndrom ..... **208**
- NOTCH2 ..... **34**
- NOTCH3 ..... **60**
- NPM1 ..... **209**
- NR5A1..... **23**
- NRAS..... **208**
- NSD1..... **257**

## O

- OI ..... **214**
- OMENN-Syndrom ..... **252**
- OPA1 ..... **212**
- Ophthalmoplegie
  - autosomal dominante progressive  
externe (adPEO) ..... **210**
  - autosomal rezessive progressive  
externe (arPEO) ..... **211**

## Optikusatrophie

- autosomal dominant ..... **212**
- Lebersche..... **213**
- Osteodystrophie ..... **35**
- Osteogenesis imperfecta (OI)..... **214**
- Ototoxizität..... **38**

## P

- P2RY12 ..... **55**
- PAH..... **222**
- PAI-1 ..... **224**
- PAIS ..... **41**
- PALB2 ..... **58**
- Pankreasagenesie, kongenitale ..... **215**
- Pankreatitis, genetisch bedingte ..... **215**
- PAPA-Syndrom (Pyogene Arthritis,  
Pyoderma gangraenosum, Akne)..... **216**
- PARK2 ..... **217**
- Parkinson, monogene Formen ..... **217**
- PAX2 ..... **243**
- PAX4 ..... **187**
- PAX8 ..... **153**
- PCDH19 ..... **95**
- PCR-Schnelltest (Trisomie 13, 18, 21) .... **218**
- PCSK1 (Proprotein Convertase  
Subtilisin / Kexin type 1)..... **30**
- PCSK9..... **132**
- PDE11A..... **62**
- PDHA1 ..... **241**
- PDHB..... **241**
- PDHX..... **241**

PDX1 .....	<b>87, 215</b>	PMS2 .....	<b>95</b>
PDX1 (=IPF1) .....	<b>183</b>	POF .....	<b>234</b>
Pendred-Syndrom .....	<b>219</b>	POLG.....	<b>35, 210, 211, 249</b>
periodisches Fiebersyndrom .....	<b>135</b>	POLG1 .....	<b>84</b>
Peutz-Jeghers-Syndrom .....	<b>219</b>	POLG2.....	<b>210</b>
PFIC .....	<b>69</b>	POLR3A.....	<b>224</b>
Phäochromozytom / Paragangliom, hereditäres .....	<b>220</b>	POLR3B.....	<b>224</b>
Pharmakogenetik		Polyposis .....	<b>157, 160</b>
CYP2C9.....	<b>77</b>	intestinalis II.....	<b>219</b>
CYP2C19.....	<b>75</b>	Polyzystische Nierenerkrankung, autosomal rezessive (ARPKD) .....	<b>225</b>
CYP2D6.....	<b>78</b>	Polyzythämie, familiäre primäre .....	<b>226</b>
CYP3A5.....	<b>79</b>	POMC.....	<b>30</b>
HLA-A*3101 .....	<b>128</b>	Porphyrie	
HLA-B*1502 .....	<b>128</b>	akute intermittierende.....	<b>226</b>
SLC01B1.....	<b>255</b>	ALAD-Mangel .....	<b>227</b>
Pharmakogenetische Sonder- untersuchungen .....	<b>221</b>	Congenitale Erythropoetische, Morbus Günther .....	<b>228</b>
Phenprocoumon .....	<b>77</b>	Erythropoetische .....	<b>229</b>
Phenprocoumon (Marcumar) .....	<b>76</b>	hereditäre Koproporphyrrie.....	<b>229</b>
Phenylketonurie.....	<b>222</b>	Porphyria cutanea tarda.....	<b>230</b>
Phenytoin.....	<b>77</b>	Porphyria variegata.....	<b>231</b>
PHEX .....	<b>148</b>	X-chromosomal dominante Protoporphyrrie .....	<b>232</b>
Piebaldismus .....	<b>223</b>	POU3F4 .....	<b>251</b>
PINK1 .....	<b>217</b>	PPOX.....	<b>231</b>
PKHD1.....	<b>225</b>	Prader-Willi-Syndrom (PWS).....	<b>233</b>
PKLR .....	<b>242</b>	Präkallikrein .....	<b>234</b>
PKP2 .....	<b>48</b>	Prämature ovarielle Insuffizienz	
Plasminogenaktivator-Inhibitor 1 (PAI-1).....	<b>224</b>	NOBOX-assoziierte .....	<b>236</b>
PMM2 .....	<b>64</b>		
PMP22-Deletion.....	<b>126</b>		
PMP22-Duplikation .....	<b>125</b>		

# Index

Prämature ovarielle Insuffizienz (POF)	
BMP15-Defekt .....	<b>234</b>
FIGLA-Defekt .....	<b>235</b>
Prion-Protein assoziierte Erkrankungen...	<b>112</b>
PRKAR1A.....	<b>62</b>
PRNP .....	<b>112</b>
PROC .....	<b>236</b>
PROS1.....	<b>237</b>
Protein C.....	<b>236</b>
Protein-Z-abhängiger Protease	
Inhibitor-Defekt.....	<b>238</b>
Protein-Z-Mangel .....	<b>238</b>
Prothrombin-Mutation.....	<b>239</b>
Protonenpumpenhemmer.....	<b>75</b>
PROZ.....	<b>238</b>
PRSS1 .....	<b>215</b>
PSEN1 .....	<b>190</b>
PSEN2.....	<b>190</b>
Pseudohyperaldosteronismus.....	<b>240</b>
Pseudohypoaldosteronismus Typ 1 .....	<b>241</b>
PSTPIP1 .....	<b>216</b>
PTEN .....	<b>73</b>
PTF1A .....	<b>215</b>
PTH.....	<b>146</b>
PTH1R.....	<b>70</b>
PTPN11 .....	<b>168, 208</b>
PWS.....	<b>233</b>
PYGM .....	<b>118</b>
Pyoderma gangraenosum .....	<b>216</b>
Pyogene Arthritis .....	<b>216</b>
Pyruvatdehydrogenase-Mangel .....	<b>241</b>
Pyruvatkinase-Mangel .....	<b>242</b>

## R

Rachitis .....	<b>149, 278, 279</b>
RAD51C .....	<b>58</b>
RAD51D .....	<b>58</b>
RAF1 .....	<b>168, 208</b>
RAG1.....	<b>252</b>
RAG2.....	<b>252</b>
RAI1 .....	<b>256</b>
Renales-Kolobom-Syndrom.....	<b>243</b>
RET .....	<b>195, 202, 220</b>
Retinoschisis, juvenile, X-chromosomal...	<b>243</b>
Rett-Syndrom.....	<b>244</b>
kongenitales .....	<b>245</b>
RIT1 .....	<b>208</b>
RNASEH2A .....	<b>265</b>
RNASEH2B .....	<b>265</b>
RNASEH2C .....	<b>265</b>
Roberts-Syndrom .....	<b>246</b>
Romano-Ward-Syndrom .....	<b>246</b>
RRM2B.....	<b>84</b>
RS1 .....	<b>243</b>
RYR2 .....	<b>158</b>

## S

Saccharase-Isomaltase-Defizienz,	
kongenitale .....	<b>247</b>
Saethre-Chotzen-Syndrom .....	<b>248</b>
SALL1 .....	<b>273</b>
SAMHD1.....	<b>265</b>
SAR1B.....	<b>72</b>

SBDS.....	<b>253</b>	SGCD .....	<b>114</b>
SBMA.....	<b>204</b>	SGCE.....	<b>206</b>
SCA1.....	<b>258</b>	SGCG .....	<b>114</b>
SCA2.....	<b>259</b>	SGLT1-Defekt.....	<b>115</b>
SCA3.....	<b>260</b>	SGLT2-Defekt.....	<b>117</b>
SCA6.....	<b>261</b>	SGSH.....	<b>200</b>
SCA7 .....	<b>261</b>	SHOX.....	<b>252</b>
SCA17.....	<b>262</b>	SHOX-assoziiertes Kleinwuchs.....	<b>252</b>
Schilddrüsenhormon-Resistenz .....	<b>250</b>	Shwachman-Diamond-Syndrom.....	<b>253</b>
Schwerhörigkeit		SI .....	<b>247</b>
erbliche nicht-syndromale.....	<b>250</b>	Sichelzellanämie.....	<b>254</b>
X-gekoppelt .....	<b>251</b>	Simvastatin .....	<b>255</b>
SCID.....	<b>252</b>	SIX1 .....	<b>55</b>
SCN1A.....	<b>90</b>	SLC2A1 .....	<b>116</b>
SCN1A-assoziierte Erkrankungen .....	<b>90</b>	SLC2A2 .....	<b>104</b>
SCN5A.....	<b>56, 88, 246</b>	SLC2A10 (GLUT10-Defekt) .....	<b>48</b>
SCNN1A .....	<b>241</b>	SLC3A1 .....	<b>80</b>
SCNN1B .....	<b>240, 241</b>	SLC5A1 .....	<b>115</b>
SCNN1G .....	<b>240, 241</b>	SLC5A2.....	<b>117</b>
SDHA.....	<b>220</b>	SLC7A9.....	<b>80</b>
SDHAF2.....	<b>220</b>	SLC12A3.....	<b>113</b>
SDHB.....	<b>73, 220</b>	SLC25A4 .....	<b>210</b>
SDHC .....	<b>220</b>	SLC26A4 .....	<b>152, 219</b>
SDHD .....	<b>73, 220</b>	SLC34A3.....	<b>149</b>
SERPINA1 .....	<b>36</b>	SLC35C1 .....	<b>66</b>
SERPINA7 .....	<b>271</b>	SLC37A4.....	<b>117</b>
SERPINA10.....	<b>238</b>	SLC39A4 (Zink-Mangel-Typ) .....	<b>33</b>
SERPINC1 .....	<b>43</b>	SLC40A1 .....	<b>122</b>
SERPING1.....	<b>42</b>	SLC01B1 Pharmakogenetik.....	<b>255</b>
SGCA.....	<b>114</b>	SLO .....	<b>256</b>
SGCB.....	<b>114</b>	SMA .....	<b>204</b>

# Index

SMAD4.....	<b>157, 266</b>
Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLO).....	<b>256</b>
Smith-Magenis-Syndrom.....	<b>256</b>
SMN1.....	<b>204</b>
SMN2.....	<b>204</b>
SNCA.....	<b>217</b>
SORL1-Polymorphismen.....	<b>190</b>
SORT1.....	<b>132</b>
SOS1.....	<b>208</b>
Sotos-Syndrom.....	<b>257</b>
SOX9.....	<b>61</b>
SPAST.....	<b>258</b>
Spastische Paraplegie Typ 4.....	<b>258</b>
SPINK1.....	<b>215</b>
Spinocerebelläre Ataxie	
Typ 1 (SCA1).....	<b>258</b>
Typ 2 (SCA2).....	<b>259</b>
Typ 3 (SCA3, Machado-Joseph-Erkrankung).....	<b>260</b>
Typ 6 (SCA6).....	<b>261</b>
Typ 7 (SCA7).....	<b>261</b>
Typ 17 (SCA17).....	<b>262</b>
Spondyloepiphysäre Dysplasie, verzögerte.....	<b>263</b>
SPRED1.....	<b>165</b>
SRD5A2.....	<b>263</b>
SRY.....	<b>23</b>
STAR.....	<b>162</b>
STAT1.....	<b>155</b>
STAT3.....	<b>135</b>
Steroid-5 $\alpha$ -Reduktase-Mangel.....	<b>263</b>
Steroid-11 $\beta$ -Hydroxylase-Mangel.....	<b>264</b>

Stickler-Syndrom.....	<b>265</b>
STK11.....	<b>219</b>
SUCLA2.....	<b>84</b>
SUCLG1.....	<b>84</b>
SULT1A1.....	<b>221</b>
SURF1.....	<b>166</b>
Systemischer Lupus Erythematoses.....	<b>265</b>

## T

Tachykardie.....	<b>158</b>
Tacrolimus.....	<b>79</b>
TAZ.....	<b>51</b>
TBP.....	<b>262</b>
TBS.....	<b>273</b>
TBXA2R.....	<b>55</b>
TCOF1.....	<b>275</b>
Teleangiektasie, hereditäre hämorrhagische.....	<b>266</b>
TERT-Promoter Veränderungen.....	<b>268</b>
Tetraamelie.....	<b>268</b>
TFR2.....	<b>121</b>
TGFBR1.....	<b>171</b>
TGFBR2.....	<b>171</b>
Thalassämie.....	<b>52</b>
Thanatophore Dyplasie Typ I / II.....	<b>269</b>
THBD.....	<b>122</b>
Thiopurin-S-Methyltransferase Defizienz.....	<b>274</b>
THRA.....	<b>153</b>
THRB.....	<b>250</b>
Thrombocytopenie Typ 2 (erbliche Form).....	<b>270</b>

Thrombotisch-thrombozytopenische  
Purpura ..... **270**

Thyroxinbindendes Globulin-Mangel,  
kongenitaler ..... **271**

Timothy-Syndrom ..... **271**

TK2 ..... **84**

TMEM127 ..... **220**

TMPRSS6 ..... **93**

TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches  
Fieber ..... **272**

TNFRSF1A ..... **272**

TNFRSF13B (TACI-Mangel) ..... **74**

TNNI3 ..... **143**

TNNT2 ..... **88, 143**

Townes-Brocks-Syndrom (TBS) ..... **273**

TP53 ..... **170**

TPM1 ..... **88**

TPMT ..... **274**

TPO ..... **152**

TRAPPC2 ..... **263**

TRAPS ..... **272**

Treacher-Collins-Syndrom ..... **275**

TREX1 ..... **265**

TRHR ..... **153**

Trimethylaminurie ..... **275**

Trisomie 13, 18, 21 ..... **218**

TSC1 ..... **276**

TSC2 ..... **276**

TSHB ..... **153**

TSHR ..... **141, 153**

TTP ..... **270**

TTR ..... **39**

Tuberöse Sklerose ..... **276**

TWIST1 ..... **248**

TYK2 ..... **135**

TYMP ..... **84**

Tyrosinämie ..... **277**

T-Zellrezeptor-Rearrangement ..... **277**

## U

UGT1A1 ..... **74, 196**

UNG ..... **136**

UPB1 ..... **53**

Ureidopropionase-Mangel ..... **53**

UROD ..... **230**

UROS ..... **228**

## V

Variables Immundefektsyndrom ..... **74**

Vas Deferens ..... **72**

VDR ..... **279**

VHL ..... **220, 279**

Vitamin-D-abhängige Rachitis  
Typ 1 ..... **278**  
Typ 2 ..... **279**

Von-Hippel-Lindau-Syndrom ..... **279**

VWF ..... **280**

## W

WAS ..... **282**

Weill-Marchesani-Syndrom ..... **281**

WFS1 ..... **283**

# Index

Wilms-Tumor .....	<b>281</b>
Wiskott-Aldrich-Syndrom .....	<b>282</b>
WNT3 .....	<b>268</b>
Wolfram-Syndrom .....	<b>283</b>
WT1 .....	<b>83, 106, 281</b>

## X

X-chromosomale mentale Retardierung ....	<b>59</b>
--	-----------

## Z

ZEB2 .....	<b>198</b>
------------	------------





# LABOR LADEMANNBOGEN

## MEDIZINISCHE EXPERTISE

### Humangenetik

Labor Lademannbogen MVZ GmbH  
Professor-Rüdiger-Arndt-Haus  
Lademannbogen 61-63  
22539 Hamburg  
www.labor-lademannbogen.de  
Tel.: (040) 53805 0  
Fax: (040) 53805 843

Krankenkasse bzw. Kostenträger	
Name, Vorname des Versicherten	geb. am
Kassen-Nr.	Statut
Vericherten-Nr.	
Vertragsarzt-Nr.	VK, gültig bis Datum

- Praxisstempel -
-------------------

## Einwilligungserklärung gemäß Gendiagnostikgesetz (GenDG)

- Ich habe eine ausführliche Aufklärung zu genetischen Untersuchungen erhalten und verstanden. Mit meiner Unterschrift gebe ich meine Einwilligung zu der geplanten genetischen Untersuchung sowie zu der dafür erforderlichen Probenentnahme (Blut-/Gewebeentnahme). Mit meiner nachstehenden Unterschrift bestätige ich, dass
- ich von meinem behandelnden Arzt über Aussagekraft und Konsequenzen der unten genannten Untersuchung aufgeklärt wurde,
  - mir ausreichend Bedenkzeit vor Einwilligung in die unten genannte Untersuchung eingeräumt wurde,
  - ich diese Einwilligung jederzeit widerrufen kann, die Untersuchung abgebrochen und nur die bis dahin erbrachte Leistung abgerechnet wird,
  - ich mit der erforderlichen Entnahme von Untersuchungsmaterial einverstanden bin.

Angabe der gewünschten Untersuchung(en)

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass durch das GenDG eine sofortige Vernichtung des Probenmaterials nach der Untersuchung vorgeschrieben ist. Mit der Aufbewahrung des Probenmaterials zum Zweck einer ggf. erforderlichen oder gewünschten Überprüfung des Ergebnisses bzw. weiterführender genetischer Untersuchung zur Diagnosefindung bin ich einverstanden.

Mit der Aufbewahrung des Probenmaterials für laboranalytische Qualitätskontrollmaßnahmen oder wissenschaftliche Zwecke bin ich einverstanden.

Mit der Mitteilung der Untersuchungsergebnisse an meine(n) mit behandelnde(n) Ärztin/Arzt bin ich einverstanden.

Mit der Weiterleitung des Untersuchungsauftrags an ein spezialisiertes medizinisches Kooperationslabor bin ich einverstanden.

Verbleibendes Untersuchungsmaterial überreigne ich gemäß § 950 BGB dem Labor, welches die Untersuchung durchgeführt hat.

*(Nicht Zutreffendes bitte streichen)*

Ort/Datum (Unterschrift der(s) anwesende(n) Ärztin/Arztes) (Unterschrift des Patienten / gesetzlicher Vertreter)

**Das Labor Lademannbogen beteiligt sich an der Qualitätssicherung des Berufsverbandes Deutscher Humangenetiker e.V. für zytogenetische, molekularzytogenetische und molekulargenetische Untersuchungen, an dem European Molecular Quality Network (EMQN), an der Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien e.V. und an der biochemischen Qualitätssicherung in England (UKNEQAS).**

Labor Lademannbogen MVZ GmbH

Professor-Rüdiger-Arndt-Haus · Lademannbogen 61 – 63 · 22339 Hamburg · Telefon/-fax (040) 5 38 05-0/-125 · www.labor-lademannbogen.de  
Geschäftsführer Priv.-Doz. Dr. T. Brinkmann · Ärztlicher Leiter Dr. med. A. Lämmel · Handelsregister HRB 108320, Amtsgericht Hamburg  
USt-IdNr. DE 267 981 794 · Bankverbindung Commerzbank, IBAN DE96 2004 0000 0420 0226 00, BIC COBADE33XXX



