

Glomeruläre Erkrankungen mit den Leitsymptomen Proteinurie und Hämaturie

Gezielte genetische Diagnostik in der Nephrologie

Einleitung

Wenn man über die gezielte genetische Diagnostik in der Nephrologie spricht, muss klar zwischen monogenen (primär erblichen) und multifaktoriellen Erkrankungen (mit einer genetischen Beteiligung) unterschieden werden. Genetische Nierenerkrankungen, im Speziellen glomeruläre Erkrankungen (Glomerulopathien), mit einem wichtigen Vertreter wie z. B. dem Alport-Syndrom sind sehr heterogen. Aufgrund dieser Heterogenität und großer klinischer (phänotypischer) Überlappung ist es heutzutage meist essenziell, klinische Verdachtsdiagnosen durch eine genetische Diagnose zu sichern bzw. zu widerlegen.

Genetik

Das Verständnis, wie der Filterapparat genau funktioniert, wurde in den letzten Jahren vor allem durch den großen Erkenntniszuwachs in der Molekulargenetik geprägt. Es werden fortlaufend neue mit Glomerulopathien assoziierte humane Gendefekte identifiziert sowie neue Moleküle entdeckt, die im Filterapparat (v. a. Podozyten) eine unentbehrliche Rolle für die Funktion der Zellen spielen und damit die Entstehung einer fokalen segmentalen Glomerulosklerose (FSGS, siehe Abb. 1) direkt induzieren können. Auf diese Erkrankungsgruppe wollen wir im folgenden Abschnitt genauer eingehen.

Pathomechanismen und daraus abgeleitete Therapie

Folgende zwei Mechanismen liegen diesen Erkrankungen hauptsächlich zugrunde:

- immunologische Veränderungen, die zur Produktion von in der Blutbahn zirkulierenden und die glomeruläre Permeabilität störenden Faktoren führen, oder
- genetische Veränderungen (Mutationen) in Komponenten bzw. assoziierten Signalwegen der glomerulären Filtrationsbarriere.

Die Unterscheidung hat meist unmittelbare Bedeutung für den Patienten bzw. dessen Prognose und Therapie. Patienten mit immunologisch bedingten Formen sprechen meist gut auf immunsuppressive Therapie an und weisen jedoch eine hohe Rezidivrate nach Nierentransplantation (NTx) auf. Patienten mit genetisch bedingter Nierenerkrankung hingegen weisen in der Regel kein Rezidivrisiko nach NTx auf und können somit im Gegensatz zur immunvermittelten Glomerulopathie durch eine erfolgreiche Nierentransplantation „geheilt“ wer-

Das Wichtigste auf einen Blick

- Glomeruläre Erkrankungen sind häufig durch genetische Diagnostik ätiologisch zu klären. Eine Panel-Diagnostik ist dabei zu empfehlen und kosteneffizient.
- Genetisch bedingte Formen sprechen meist nicht auf immunsuppressive Therapie an und sind gekennzeichnet durch fehlende Rekurrenz nach NTx.
- Die Identifikation des betroffenen Gens ermöglicht das Screening und Monitoring hinsichtlich zu erwartender Komorbiditäten organübergreifender Komplikationen, welche sich je nach Entität deutlich voneinander unterscheiden.
- Eine gezielte genetische Beratung mit Angabe von Risiken ist nur mit Kenntnis des Genotyps möglich.
- Das Wissen um die genaue Mutation ist bedeutsam für die Art der Betreuung und Therapie.

den. Zudem ist auf eine oftmals nebenwirkungsreiche immunsuppressive Therapie zu verzichten.

Genetische Diagnostik mittels Next Generation Sequencing (NGS)

Durch die Vorteile der neuen Hochdurchsatz-Sequenzieretechniken (Next Generation Sequencing/NGS wie Multi-Gen Panel oder Whole Exome Sequencing/WES) gewinnt die genetische Diagnostik in der klinischen Betreuung und Patientenversorgung zunehmend an Bedeutung [1].

Die Liste der Gene für erbliche Formen aus dem o.g. Formenkreis für Glomerulopathien, FSGS und nephrotisches Syndrom entwickelt sich ständig weiter und besteht derzeit aus 50 bis 100 Genen. Darunter sind auch Veränderungen in unerwarteten Genen, die ein besseres Verständnis für den Pathomechanismus und die Bandbreite des klinischen Spektrums erlauben. Aufgrund der Vielzahl bekannter Gene für die Gruppe der Glomerulo- und Podozytopathien bietet sich eine sog. Multi-Gen-Panel-Diagnostik mittels NGS an, die deutlich schneller und kosteneffizienter als die konventionelle Sequenzierung ist. Ein weiterer großer Vorteil einer breiteren Herangehensweise ist der klinisch zunehmend geschätzte Aspekt der sog. reversen

Phänotypisierung. Dies bedeutet, dass eine vormals geäußerte Verdachtsdiagnose durch die genetische Testung korrigiert und die richtige Diagnose und Einordnung mit allen nachfolgenden Implikationen getroffen werden kann.

Meist folgen die bei erwachsenen Patienten auftretenden Formen einem autosomal-dominanten (AD) Erbgang und weisen somit ein 50%iges Wiederholungsrisiko für Nachkommen auf. Aufgrund variabler Expressivität (Ausprägungsgrad) und inkompletter Penetranz (Durchschlagskraft) der Mutationen sowie des Auftretens von Neumutationen bei Patienten ist die Familienanamnese häufig unauffällig. Im Kindes- und Jugendalter sind meist andere, oftmals einem autosomal-rezessiven (AR) Erbgang folgende Gene betroffen. Im Folgenden soll in erster Linie näher auf einige erblich-genetische Formen des Erwachsenenalters eingegangen werden, die sich meist durch ein langsames Fortschreiten als die kindlichen Formen auszeichnen.

Während die Identifizierung von Mutationen in den Genen *NPHS1* und *NPHS2*, die für Nephritin und Podocin kodieren, eine zentrale Rolle für die glomeruläre Funktion und die Schlitzmembran aufweist, unterstreicht die Identifizierung von Mutationen in Genen, die für Moleküle/Proteine des dynamischen Podozyten-Zytoskeletts kodieren (*ACTN4*, *INF2* und *ANLN*), die Bedeutung eines intakten Podozyten für die physiologische Nierenfunktion (siehe Tabelle).

Mutationen der Kollagen-IV-Gene (*COL4A3-5*) stellen die häufigste genetische Ursache bei Patienten mit familiärer FSGS und anderen Glomerulopathien dar und werden meist erst im Erwachsenenalter diagnostiziert [2, 3]. Diese Mutationen sind ebenfalls für das Alport-Syndrom verantwortlich. Sowohl dominante (*COL4A3* und *COL4A4*) als auch geschlechtsgebunden (*COL4A5*) vererbte Formen der Erkrankung weisen einen hohen Grad an phänotypischer Variabilität mit Hämaturie und ggf. Hörverlust sowie Augenauffälligkeiten auf. Das Alport-Syndrom ist nach der ADPKD die zweithäufigste monogenetische Nierenerkrankung und wahrscheinlich insgesamt stark unterdiagnostiziert, da viele Präsentationen nicht dem o.g. klassischen Muster folgen. Durch ungleichmäßige und zufällige Deaktivierung des zweiten X-Chromosoms können auch weibliche Überträgerinnen (Carrier) der klassischen *COL4A5*-Mutationen signifikant erkranken. Die unterschiedlichen Vererbungsmodi sind in der Praxis aus dem Stammbaum oft nicht ersichtlich, sodass eine Beratung bezüglich Übertragungsrisiko einer molekulargenetischen Sicherung der Diagnose bedarf.

Mutationen im *INF2*-Gen (kodiert für das Protein Inverted Formin 2) wurden bei ca. 10–20% der Patienten mit autosomal-dominanter FSGS/Glomerulopathie und positiver Familienanamnese nachgewiesen [4, 5]. Wie die meisten dominanten Glomerulopathien weisen auch *INF2*-Mutationen eine unvollständige Penetranz

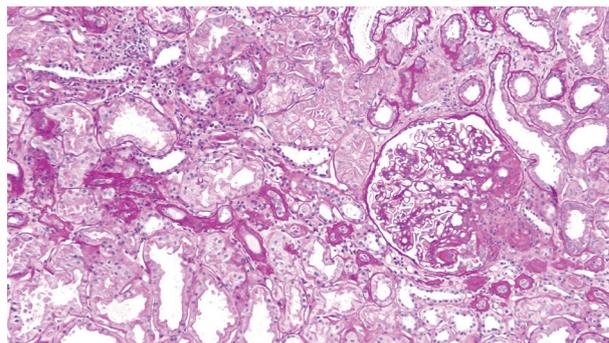


Abb. 1. Gewebeveränderungen bei fokaler segmentaler Glomerulosklerose (FSGS)

und große variable Expressivität auf. Bei einigen Patienten treten ergänzend periphere sensomotorische Symptome im Sinne einer Charcot-Marie-Tooth (CMT) Neuropathie auf. Es ist bekannt, dass *INF2*-Mutationen die Myelinisierung beeinträchtigen und zu Neuropathien führen können.

TRPC6-Genmutationen sind für ca. 5% der AD-Podozytopathien verantwortlich [6]. Betroffene Patienten weisen im dritten oder vierten Lebensjahrzehnt eine Proteinurie im nephrotischen Bereich auf und entwickeln meist innerhalb von 10 Jahren nach Ausbruch eine terminale Niereninsuffizienz. *TRPC6* (Transient Receptor Potential Channel 6) ist ein kationischer Kanal, der den Kalziumeintritt in die Zellen vermittelt und an der Mechanosensorik beteiligt ist. Diese Entdeckung deutete unerwartet auf eine direkte Implikation des Kalziumsignals in der Pathogenese der FSGS hin. *TRPC6* wird am Podozytenschlitzdiaphragma exprimiert und interagiert dort mit Podocin und Nephritin.

ACTN4 war eines der ersten lokalisierten Gene für AD-Podozytopathien und implizierte somit früh die Bedeutung des Zytoskeletts bei dieser Art von Erkrankungen. *ACTN4*-Mutationen sind ebenfalls für ca. 5% aller AD-Podozytopathien verantwortlich [7]. Die Patienten zeigen typischerweise eine Proteinurie im Teenageralter oder später und erreichen eine terminale Niereninsuffizienz im Alter von durchschnittlich 50 Jahren. *ACTN4* kodiert das Aktin-bindende Protein α -Aktinin-4, das in Podozyten hoch exprimiert wird.

PAX2-Mutationen bei Patienten mit AD-FSGS wurden meist im 2. bis 4. Lebensjahrzehnt diagnostiziert [8]. Mutationen in diesem Gen waren bisher primär dafür bekannt, kongenitale Anomalien der Niere und Harnwege (CAKUT) sowie das papillärenale Syndrom (Nierenhypodysplasie und Sehnervenkolobom) zu verursachen. *PAX2* ist ein Transkriptionsfaktor, der während der Entwicklung der Niere sowie der otischen und optischen Vesikel und des Hinterhirns exprimiert wird.

Bei über der Hälfte der Erwachsenen afrikanischer bzw. afroamerikanischer Herkunft ist die FSGS durch Trägerschaft einer *APOL1*-Risikovariante auf beiden elterlichen Genkopien mitbedingt [9].

Warum ist es wichtig, die zugrundeliegende genetische Diagnose zu kennen?

- Eine genaue genetische Beratung des Patienten und ggf. seiner Familie mit Erläuterung des zu erwartenden klinischen Verlaufs, Erkrankungsspektrums und Wiederholungsrisikos ist nur möglich, wenn die zugrundeliegende genetische Ursache bekannt ist.
- Die neue Methodik des Next Generation Sequencing (NGS) bietet deutliche Vorteile in Bezug auf Kosten, Effizienz und Aussagekraft der Diagnostik.
- Die NGS-Analytik für heterogene Erkrankungen hat in der Routine die klassische Stufendiagnostik („Gen für Gen“-Analyse) abgelöst.
- Genetische Diagnostik führt gerade bei jungen Patienten meist zu einer klareren Einschätzung der Erkrankung und einer verbesserten klinischen Betreuung (inklusive frühzeitiger Detektion und Monitoring von beeinflussenden Komplikationen).
- Das Wissen um die zugrundeliegende Mutation hat bei einer zunehmenden Zahl genetischer Erkrankungen direkte Konsequenzen für das therapeutische Vorgehen und ist im Rahmen von Transplantationen für die Prognose und das Rezidivrisiko bedeutsam.

Durchführung der diagnostischen genetischen Untersuchung

Diagnostische genetische Untersuchungen, die bei Patienten und Patientinnen mit klinischen Symptomen durchgeführt werden, können von jedem betreuenden Arzt nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung des Patienten (z. B. Einverständniserklärung auf dem Anforderungsschein des Labors) veranlasst werden. Eine gesonderte Qualifikation oder Fortbildung ist nicht notwendig.

Autor:

Prof. Dr. med. Carsten Bergmann, Limbach Gruppe

Literatur:

1. Lennon R, Torban E, Braun F et al.: From podocyte biology to novel cures for glomerular disease. *Kidney Int* 2019; 96 (4): 850–861.
2. Malone AF, Phelan PJ, Hall G et al.: Rare hereditary COL4A3/COL4A4 variants may be mistaken for familial focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2014; 86 (6): 1253–1259.
3. Moriniere V, Dahan K, Hilbert P et al.: Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 (12): 2740–2751.
4. Brown EJ, Schlöndorff JS, Becker DJ et al.: Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2010; 42: 72–76
5. Boyer O, Nevo F, Plaisier E et al.: INF2 mutations in Charcot-Marie-Tooth disease with glomerulopathy. *N Engl J Med* 2011; 365 (25): 2377–2388.
6. Santin S, Ars E, Rossetti S et al.: TRPC6 mutational analysis in a large cohort of patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (10): 3089–3096.
7. Weins A, Kenlan P, Herbert S et al.: Mutational and biological analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (12): 3694–3701.
8. Barua M, Stellacci E, Stella L et al.: Mutations in PAX2 associate with adult-onset FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 (9): 1942–1953.
9. Datta S, Kataria R, Zhang JY et al.: Kidney Disease-Associated APOL1 Variants Have Dose-Dependent, Dominant Toxic Gain-of-Function. *JASN* 2020; 31 (9): 2083–2096.

Stand: Februar/2021

Abrechnung und Präanalytik

Humangenetische Leistungen sind Kassenleistungen und werden bei gesetzlich Versicherten entsprechend dem EBM abgerechnet.

Bei Privatpatienten empfehlen wir, eine Kostenübernahmeerklärung der privaten Krankenkassen vorab einzuholen. Die meisten privaten Kassen tragen die Kosten für eine genetische Untersuchung. Ein entsprechender Kostenvoranschlag wird auf Wunsch im Vorfeld erstellt oder spätestens nach Probeneingang an den Patienten verschickt.

Humangenetische Leistungen, wie genetische Diagnostik und Beratung, haben keinen Einfluss auf den Wirtschaftlichkeitsbonus.

Hinweise zu Präanalytik

Probenmaterial	2–5 ml EDTA-Blut
Probentransport	Standardtransport bei Raumtemperatur

Ihr Ansprechpartner:
Prof. Dr. med. Carsten Bergmann
 Facharzt für Humangenetik
 Medizinische Genetik Mainz
 Limbach Genetics
 Haifa-Allee 38 | 55128 Mainz
 E-Mail: carsten.bergmann@medgen-mainz.de
 Telefon: +49 6131 27661-0

Für Sie vor Ort

Laboratorien

Aachen

MVZ Labor Limbach Aachen
www.labor-aachen.de

Berlin

MDI Limbach Berlin
www.mdi-limbach-berlin.de

Cottbus

MVZ Gemeinschaftslabor Cottbus
www.labor-cottbus.de

Dessau

MVZ Medizinische Labore Dessau Kassel
Labor Dessau
www.laborpraxis-dessau.de

Dortmund

MVZ Labor Dortmund
Dr. Niederau und Kollegen
www.labor-dortmund.de

Dresden

MVZ Labor Limbach Dresden
www.labordresden.de

Erfurt

MVZ Labor Limbach Erfurt
www.labor-erfurt.de

Essen

MVZ Labor Eveld & Kollegen
www.labor-eveld.de

Frankfurt

MVZ Labor Limbach Frankfurt GmbH

Frankfurt

Laborarztpraxis Dres. Walther, Weindel
und Kollegen MVZ
www.laborarztpraxis.de

Freiburg

MVZ Clotten
Labor Dr. Haas, Dr. Raif & Kollegen
www.labor-clotten.de

Hannover

MVZ Medizinisches Labor Hannover
www.mlh.de

Hannover

MVZ Labor Limbach Hannover
www.labor-limbach-hannover.de

Heidelberg

MVZ Labor Dr. Limbach & Kollegen
www.labor-limbach.de

Hofheim

MVZ Medizinisches Labor Main-Taunus
www.labor-hofheim.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen
www.laborvolkmann.de

Kassel

MVZ Medizinische Labore Dessau Kassel
Labor Kassel
www.labor-kassel.de

Leipzig

MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen
www.labor-leipzig.de

Ludwigsburg

MVZ Labor Ludwigsburg
www.mvz-labor-lb.de

Mainz

Medizinische Genetik Mainz
www.medgen-mainz.de

Mönchengladbach

MVZ Dr. Stein + Kollegen
www.labor-stein.de

München

MVZ Labor Limbach München
www.labor-limbach-muenchen.de

Münster

MVZ Labor Münster
Dr. Löer, Prof. Cullen und Kollegen
www.labor-muenster.de

Nürnberg

MVZ Labor Limbach Nürnberg
www.labor-limbach-nuernberg.de

Passau

MVZ Labor Passau
www.labor-passau.de

Ravensburg

MVZ Labor Ravensburg
www.labor-gaertner.de

Rosenheim

Medizinisches Labor Rosenheim MVZ
www.medlabor.de

Schweinfurt

MVZ Labor Schweinfurt
www.laboraerzte-schweinfurt.de

Schwerin

Labor MVZ Westmecklenburg
www.labor-schwerin.de

Stralsund

MVZ Labor Limbach
Vorpommern-Rügen
www.labor-stralsund.de

Suhl

MVZ Gemeinschaftslabor Suhl
Dr. Siegmund & Kollegen
www.labor-suhl.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm
www.humangenetik-ulm.de

Klinische Zentren

Freiburg

Infektionsmedizin Freiburg
Zweigpraxis MVZ Clotten
www.infektionsmedizin-freiburg.de

Füssen

MVZ Limbach Füssen
Zentrum für Nieren- und Hochdruckkrankheiten
www.nierenzentrum-fuessen.de

Hamburg

MVZ Praxis im Chilehaus
Praxis für Innere Medizin, Endokrinologie,
Andrologie, Kinder- und Jugendmedizin
und Pädiatrische Endokrinologie
www.praxis-chilehaus.de

Hamburg

MVZ für Rheumatologie und Autoimmunmedizin
www.rheuma-hh.de

Langenhagen

Kinderwunschzentrum Langenhagen-Wolfsburg MVZ
Praxis für Reproduktionsmedizin, Endometriose
und Pränatalmedizin
www.kinderwunsch-langenhagen.de

Leipzig

MVZ Stoffwechselmedizin
www.stoffwechselmedizin-leipzig.de

Leipzig

Praxis für Klinische Transfusionsmedizin
und Immundefizienz
www.labor-leipzig.de

Leipzig

Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
www.gerinnungspraxis-leipzig.de

Magdeburg

MVZ Limbach Magdeburg
Zentrum für Blutgerinnungsstörungen
und Gefäßkrankheiten
www.gerinnungszentrum-md.de

Münster

MVZ Gynäkologie und Hormonzentrum
www.hormonzentrum-muenster.de

Wuppertal

MVZ Limbach Wuppertal
Praxis für Endokrinologie und Rheumatologie
www.endokrinologie-wuppertal.de

Humangenetische Beratung

Berlin

MVZ Humangenetik Limbach Berlin
www.mvz-humangenetik-limbach-berlin.de

Frankfurt

MVZ Humangenetik Berner Straße GmbH
www.laborarztpraxis.de/startseite/humangenetik

Ingolstadt

MVZ Humangenetik Ulm | Standort Ingolstadt
www.humangenetik-ulm.de

Karlsruhe

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen
www.laborvolkmann.de

Leipzig

Praxis für Humangenetik
www.genetik-praxis.de

Mainz

Medizinische Genetik Mainz
www.medgen-mainz.de

München

MVZ Humangenetik München
www.genetik-muenchen.de

Passau

MVZ Humangenetik Ulm | Standort Passau
www.humangenetik-ulm.de

Ulm

MVZ Humangenetik Ulm
www.humangenetik-ulm.de

Limbach Gruppe SE

Im Breitspiel 15 | 69126 Heidelberg
info@limbachgruppe.com | www.limbachgruppe.com