

Was bringt Genetik in der Praxis?

Genetische Diagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen

**Ao. Univ.-Prof. DI Dr.
Sabina Baumgartner-Parzer**
sabina.baumgartner-parzer@meduniwien.ac.at

Es bestehen keine Interessenskonflikte

Genetische Diagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen

→ Schilddrüsenfunktion

Interindividueller Set point, Rolle Polymorphismen?

→ Kongenitale Hypothyreose

1/3 000 Geburten, Neugeborenen-Screening, Symptomatik

→ FDH-T4 und FDH-T3

1/10 000, abhängig von ethnischer Gruppe, dominanter Erbgang, Hispanics 1-1,8%, Frankreich 0,08%, Japan selten

→ Neoplasien/Tumorsyndrome

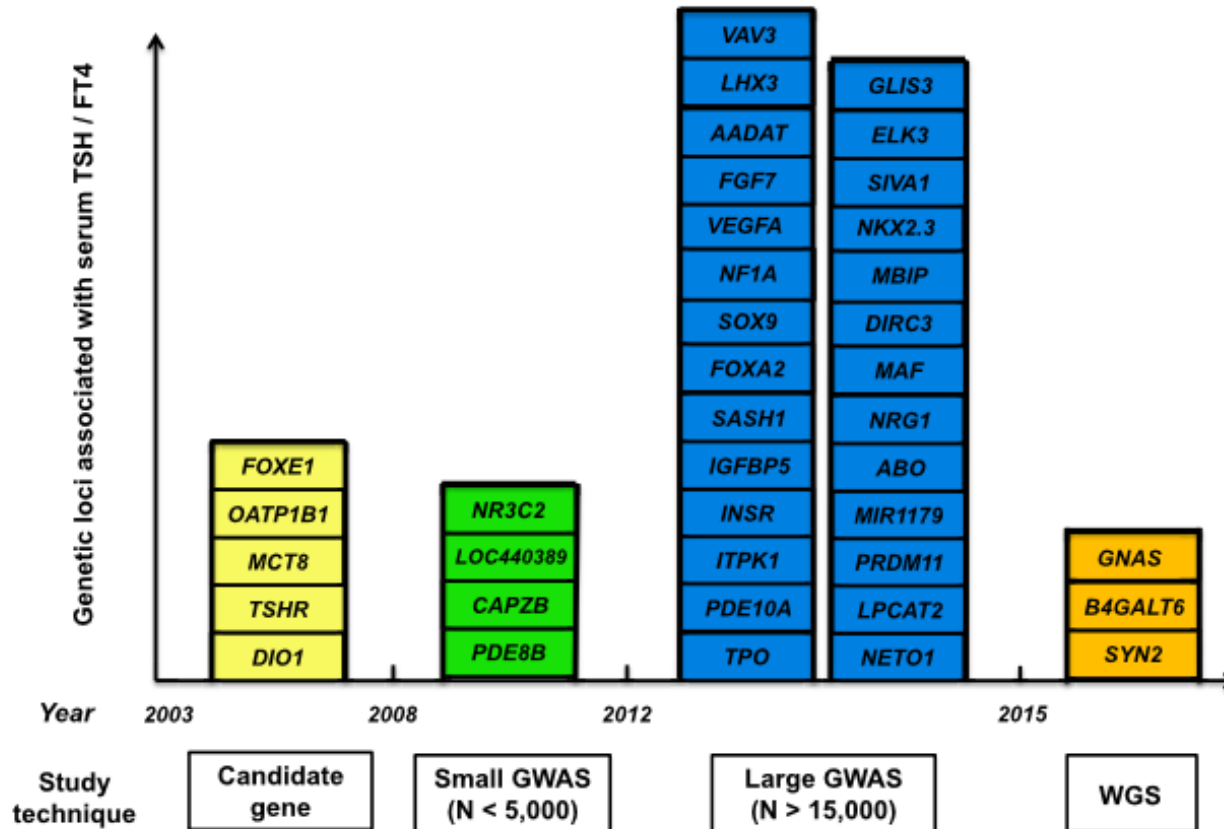
Hyperkalzämie/Hyperparathyreoidismus

→ „Paperwork“

Genetische Analysen betreffend Schilddrüsenfunktion?

→ Schilddrüsenfunktion

- 40-65% inter-individuelle Variation von TSH und FT4 „genetisch“



Medici M et al: Best Practice & Research Clin Endocrinol Metab 2017

Genetische Diagnostik – Was kann welche Methodik?

- **Sanger-Sequenzierung - Einzelgenanalyse**
Exons und Exon/Intron-Übergänge
- **MLPA** (Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification)
Deletionen, Duplikationen, bestimmte bekannte Mutationen
- **Gen-Panel-Diagnostik:** Gleichzeitige Sequenzierung mehrerer ausgewählter Gene
- **GWAs** (Genomewide Association studies): Große Anzahl von SNPs in großer Anzahl von Personen untersucht
- **Ultratiefe Sequenzierung** (Deep Sequencing) einzelner Gene (z.B. mit einer -1.000-fachen Coverage) zum Nachweis von geringgradigen **Mosaiken** (5%), welche einen milden Phänotyp verursachen können, zum Nachweis von klinisch relevanten Minoritäten (somatische Mutationen) im Tumorgewebe
- **Exom-Sequenzierung** (Whole Exome [WES] oder Clinical Exome [CES]) bei klinisch und genetisch sehr heterogenen Krankheitsbildern wie z.B. mentale Retardierung.

Permanente primäre kongenitale Hypothyreose

Dysgenese (85%)



Ektopie (70%)

Athyreose (25%)

Hypoplasie/Hemiagenese (5%)

Dyshormonogenese (15%)



Normale Schilddrüse

Struma

Transiente primäre kongenitale Hypothyreose

Jodmangel

Akuter Jodexzess

Maternale SD-Ak od Thyreostatika

Zentrale kongenitale Hypothyreose (1:16 000)

Permanente primäre kongenitale Hypothyreose

Dysgenese

Ektopie, Athyreose
Hypoplasie/Hemiagenese



NK2 homebox (*NKX2-1/TFF1*)
Forkehead box 1 (*FOXE1/TTF2*)
Paired box Gen 8 (*PAX8*)
TSH-Rezeptor (*TSHR*)

Dyshormonogenese

Schilddrüse normal, Struma



Thyroperoxidase (*TPO*)
Thyroglobulin (*TG*)
Pendrin (*PDS, SCL26A4*)
Dual oxidase 2 (*DUOX2*)
Natrium-Jodid-Symporter (*SCL5A5, NIS*)
Deiodinase (*IYD*)

Familiäre Dysalbuminämische Hyperthyroxinämie und Hypertriiodothyroninämie

FDH-T4

FDH-T3

Gebundenes Hormon ↑

Freies Hormon ↓

TBG normal ↓

TSH-Anstieg ↓

Klinisch euthyreot

Mutationen im humanen Serum Albumin Gen (*ALB*)

p.(Arg218His/Pro/Ser)
p.(Arg222Ile)

p.(Leu66Pro)

Gefahr der Falschbehandlung!

Differentialdiagnostik!

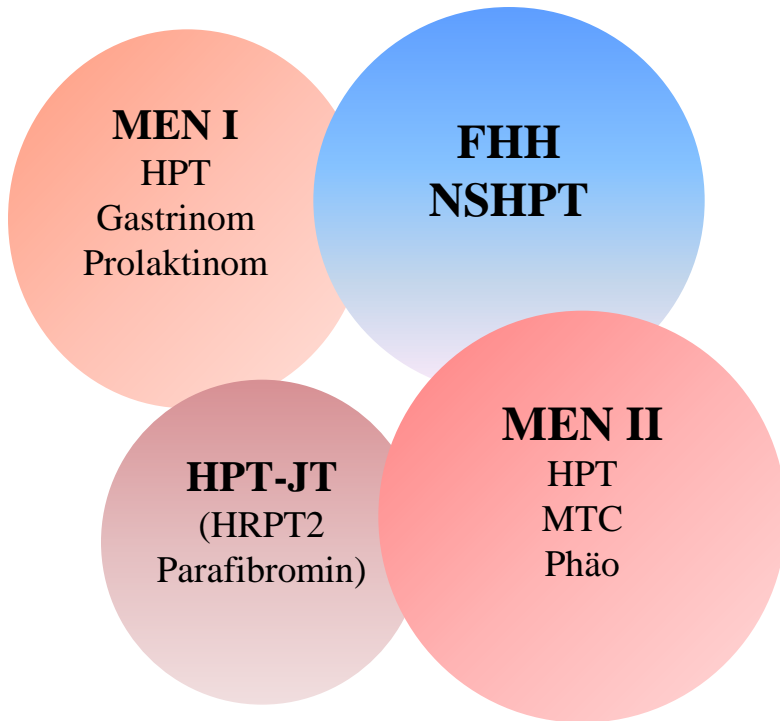
Sequenzierung *ALB*, Familienanalyse (AD)

Hyper-/Hypokalzämie

Hyper-/Hypoparathyreoidismus

Neoplasien/Tumorsyndrome

☞ **Tumorhyperkalzämie**



- **Spezielle Symptomatik**
- **Junges Manifestationsalter**
- **Rezidive, persistierend**

➔ **Molekulargenetik!**

Hyperkalzämie

Familiäre (erbliche) Formen

Keine OP

NSHPT

FHH1



FHH3

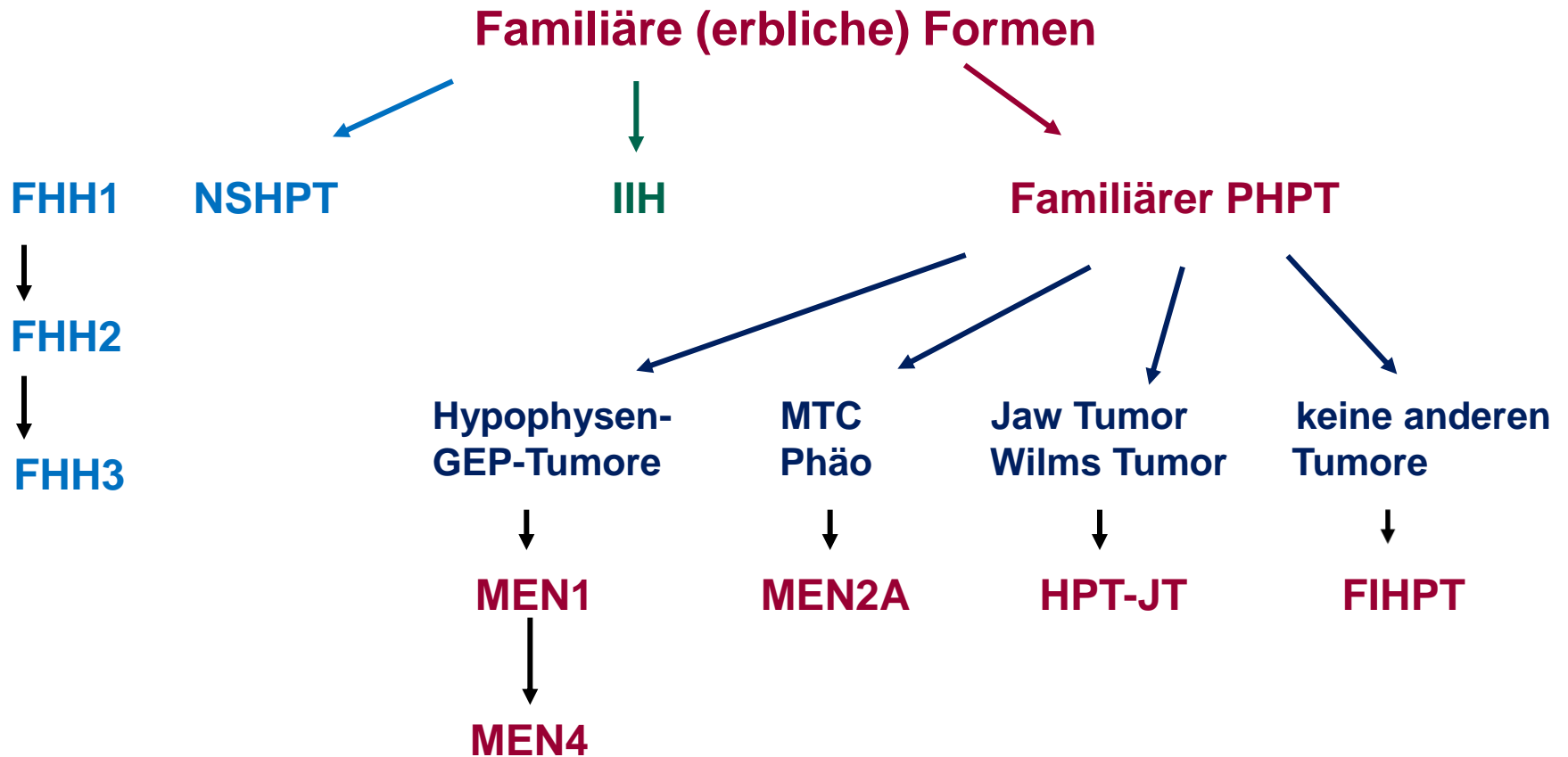


FHH2

Tumorsyndrome HPT

Hyperkalzämie / Hyperparathyreoidismus

1-2% der Bevölkerung, Häufigkeit steigt mit Lebensalter
Frauen 3-4 mal häufiger betroffen als Männer



Hyperkalzämie - PHPT - MEN2

	FMTC	MEN2A	MEN2B
MTC	100%	>95%	>95%
Phäochromocytom	-	40-60%	+
PHPT *	-	20-40%	selten
Ganglioneurom	-	-	+
Musculoskeletale Abn.	-	-	+

* bei MEN2 meist milder als bei MEN1, häufig bei *RET*-Protoonkogen bei Codon 634 Mutation

- ***RET*-Protoonkogen – Genotypisierung – was bringt das?**
- **Diagnostisch für FMTC bzw. MEN2**
- **Information über Krankheitsverlauf / Symptomatik**
- **Empfehlung Therapie (ATA-Kriterien)**
- **Prävention bei positiv getesteten Familienmitgliedern**
- **Identifikation von Nicht-Mutationsträgern (Erleichterung, Kostenersparnis)**
- **Identifikation von Phänokopien**

Genanalyse bei autosomal dominantem Erbgang

(MEN1/2/4, HPT-JTS, FHH1-3, FDH-T3/T4)

- **IndexpatientIn**
- Es liegt eine heterozygote pathogene Keimbahnvariante vor
- Kinder sind mit **50%** Wahrscheinlichkeit ebenfalls **Anlageträger** der pathogenen Variante (Mutation)
- Ob die Kinder bei Vorliegen der Mutation erkranken, hängt von der Penetranz ab

- Vater oder Mutter sind Träger der Mutation: **50%** Wahrscheinlichkeit, dass auch **Geschwister** der IndexpatientIn Anlageträger sind, Familienanalyse sinnvoll

- **De novo** Mutation bei der IndexpatientIn: kein erhöhtes Risiko für Geschwister, **50%** Risiko für Kinder bleibt

Familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH1)

- **meist milde** (< 3.0 mmol/L) **Hyperkalzämie**
- **nicht adäquat supprimierte PTH-Spiegeln** (10-20% der Patienten)
- **manchmal milde Hypermagnesiämie**
- **Ca/Creatinin-Clearance $< 0,01$** (bei 65% der FHH Patienten zutreffend, 4% falsch als FHH diagnostiziert, 20% FHH-Patienten mit höherer Clearance-Ratio)
- **oft asymptomatisch; aber auch Chondrokalzinose, Pankreatitis, Gallensteine**
- - ➡ **Differentialdiagnose wichtig!**
 - ➡ **Keine Sanierung durch OP!**
- ➡ **Schwangere mit FHH identifizieren** (Cave: Neugeborene)

FHH1 - Genetik

- **Autosomal dominant (1:16 000 – 1:78 000), Penetranz 100%**
- **Sequenzanalyse CaSR - Inaktivierende (Loss of function) Mutationen**

- **CaSR-Mutationen in ca 65% der FHH-Familien nachweisbar**
- **7% der PHPT Patienten haben CaSR-Mutationen**
- **15% nicht erfolgreicher Operationen – CaSR-Mutationen**
- **ca 10% der FIHPT Familien haben CaSR-Mutationen**
- **FHH Patienten ohne CaSR-Mutation auf AP2S1-Mutation (FHH3) untersuchen, < 5% GNA-11 Mutationen (FHH2)**

☞ **Hauptzweck des genetischen Tests – Ausschluss FHH!**

☞ **Genotypisierung der Partner von FHH-PatientInnen !**

Neonataler schwerer Hyperparathyreoidismus (NSHPT)

- **schwere (> 3.5 mmol/L) Hyperkalzämie**
- **Erheblicher Hyperparathyreoidismus** (PTH 5-10fach erhöht)
- **Frühe Manifestation** (im ersten Lebensjahr)
- **Atemnot, Muskelhypotonie, Thoraxdeformation, mangelhafte Mineralisation der Knochen, multiple Knochenbrüche**
- **Prävalenz schwer abschätzbar**
- **Kontrolle der Hyperkalzämie durch intensivierete Therapie bzw. durch totale Parathyreoidektomie**

- **Homozygote (heterozygote) inaktivierende CaSR-Mutationen – autosomal rezessiv (autosomal dominant); auch dominant negative Mutationen**
- **Begrenztes Wissen Genotyp/Phänotyp**

CaSR- assoziierte (Ca²⁺)Erkrankungen

Abnormalität/Erkrankung	Mutationen	Vererbung	Serum Ca ²⁺	Harn Ca ²⁺
Loss-of-function Mutationen				
Familiäre Hypokalziurische Hyperkalziämie (FHH)	Inaktivierend	AD	↑	↓
Neonataler schwerer Hyperparathyreoidismus (NSHPT)	Inaktivierend	AR/AD	↑↑	⊥, ↑ oder ↓
Primärer Hyperparathyreoidismus (PHPT)	Inaktivierend	AD/AR	↑	⊥ oder ↑
Gain-of-function Mutationen				
Autosomal Dominante Hypokalziämie (ADH)	Aktivierend	AD	↓	⊥ oder ↑
Bartter Syndrom Typ V	Aktivierend	AD	↓	⊥ oder ↑
CaSR Autoantikörper				
Autoimmune Hypokalziurische Hyperkalziämie (AHH)	⊥		↑	↓
Auotimmuner Hypoparathyreoidismus (AH)	⊥		↓	Unbekannt

AD autosomal dominant, **AR** autosomal rezessiv

Idiopathische Infantile Hyperkalzämie (IIH, Lightwood Syndrom)

- **Manifestation im Kindesalter (6.-12. Lebensmonat)**
 - **Hyperkalzämie, supprimierte PTH-Spiegel, Hyperkalziurie**
 - **Gedeihstörungen, Erbrechen, Nephrokalzinose und Nierensteine**

(Schwere Formen mit facialer Dismorphie, Kleinwuchs, hypoplast.Zähnen, kardiovask. Fehlbildungen sehr selten)
 - **Steigende Anzahl von PatientInnen durch steigende VitD-Supplementierung**
 - **Mutationen im *CYP24A1*-Gen führen zu einer Störung des Vitamin D3 Stoffwechsels**
 - **Vererbung – autosomal rezessiv**
-
- ☞ **Differentialdiagnose wichtig!**
 - ☞ **Therapie – Kalziumarme Diät und Vermeidung von VitD-Supplementierung!**

Hypokalzämie

- Hypoparathyreoidismus
- Pseudohypoparathyreoidismus
- Störungen im Vitamin D Stoffwechsel
- Autosomal dominante Hyperkalziurische Hypokalzämie (ADHH)
- Bartter Syndrom Typ V
- Autoimmuner Hypoparathyreoidismus (AH)

Genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken

Unterscheidung: **Bestehende Erkrankung** und **Prädisposition**
(§ 65 Abs. 1 GTG)

Wichtig für Klassifizierung der Befunde durch den behandelnden Arzt!

Typ 1

- Feststellung einer bestehenden Erkrankung
- Vorbereitung einer Therapie oder Kontrolle eines Therapieverlaufes
- Konkrete **somatische** Veränderung - Anzahl, Struktur, Sequenz von Chr., Genen, etc.

Typ 2

- Feststellung einer bestehenden Erkrankung, auf **Keimbahnmutation** beruhend

Genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken

Unterscheidung: Bestehende Erkrankung und Prädisposition (65 Abs. 1 GTG)

Typ 3

- Feststellung einer **Prädisposition** für eine Krankheit
- **Veranlagung** für **möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung**
- Feststellung eines **Überträgerstatus**
- nach dem Stand von Wissenschaft und Technik **Prophylaxe oder Therapie möglich**

Typ 4

- Feststellung einer **Prädisposition** für eine Krankheit
- **Veranlagung** für **möglicherweise zukünftig ausbrechende genetisch bedingte Erkrankung**
- Feststellung eines Überträgerstatus
- nach dem Stand von Wissenschaft und Technik **keine Prophylaxe oder Therapie** möglich

Umgang mit genetischen Befunden

Typ 4

Dürfen nur **gesondert aufbewahrt** oder **gespeichert** werden

Typ 2 und Typ 3

- **Widerspruch** des Patienten betreffend Dokumentation in Arztbriefen und Krankenakte – ebenfalls **gesonderte Aufbewahrung bzw. Speicherung**
- **Zustimmung** des Patienten: **Dokumentation in Arztbriefen und Krankengeschichte zulässig**
- **Elektronische Krankenakte!**
- **Einverständniserklärung nicht nur für Durchführung der Analyse, sondern auch für Umgang mit Befunden!**

Klassifizierung der Befunde

- Der **behandelnde Arzt** ist für die Klassifizierung der Befunde gemäß GTG verantwortlich
- Die **Klassifizierung** bestimmt die Art der Dokumentation betreffend Krankenakte!

Was bringt Genetik in der Praxis?

➔ Verbesserte Diagnostik

- Syndrome, fam. versus sporadisch, etc., Wiederholungsrisiko

➔ Verbesserte Therapie / Prävention

- Gezieltes Screening, OP-Indikation, etc.

➔ Identifikation von Nicht-Mutationsträgern

- Erleichterung, Wegfallen- Screening, Identifikation Phänokopien, etc.

➔ Notwendigkeit „Fortbildung/Wissen“

- Anforderung, „Lesen“ und Klassifizierung genetischer Befunde, etc.

➔ mehr Administration / Datenschutz

- Einverständniserklärung, Dokumentation - Krankengeschichte, etc.