

Genetische Diagnostik bei Schilddrüsenerkrankungen

Ao. Univ.-Prof. DI Dr.

Sabina Baumgartner-Parzer

sabina.baumgartner-parzer@meduniwien.ac.at

Es besteht kein Interessenskonflikt

Welche SD-Erkrankungen sind genetischer Genese? Wann ist eine genetische Abklärung sinnvoll?

→ Schilddrüsenfunktion

Interindividueller Set point, Rolle Polymorphismen?

→ Kongenitale Hypothyreose

1/3 000 Geburten, Symptomatik

→ FDH-T4 und FDH-T3

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

→ Schilddrüsenhormon-Resistenz (*THRB*)

→ Neoplasien/Tumorsyndrome (FMTC/FNMTC) Hyperparathyreoidismus

Permanente primäre kongenitale Hypothyreose

Dysgenese

Ektopie, Athyreose
Hypoplasie/Hemiagenese



NK2 homebox (*NKX2-1/TFF1*)
(Brain-lung thyroid Syndrom) AR

Forkehead box 1 (*FOXE1/TTF2*)
(Bamforth-Syndrom) AR

Paired box Gen 8 (*PAX8*) AD

TSH-Rezeptor (*TSHR*) AD/AR

Dyshormonogenese

Schilddrüse normal, Struma



Thyroperoxidase (*TPO*)

Thyroglobulin (*TG*)

Pendrin (*PDS, SCL26A4*)
(Pendred Syndrom)

Dual oxidase 2 (*DUOX2*)

Natrium-Jodid-Sympporter (*SCL5A5, NIS*)
(Jod-Transporter-Defekt)

Deiodinase (*IYD*) (Dehalogenase-Defekt)

AR

Neoplasien/Tumorsyndrome

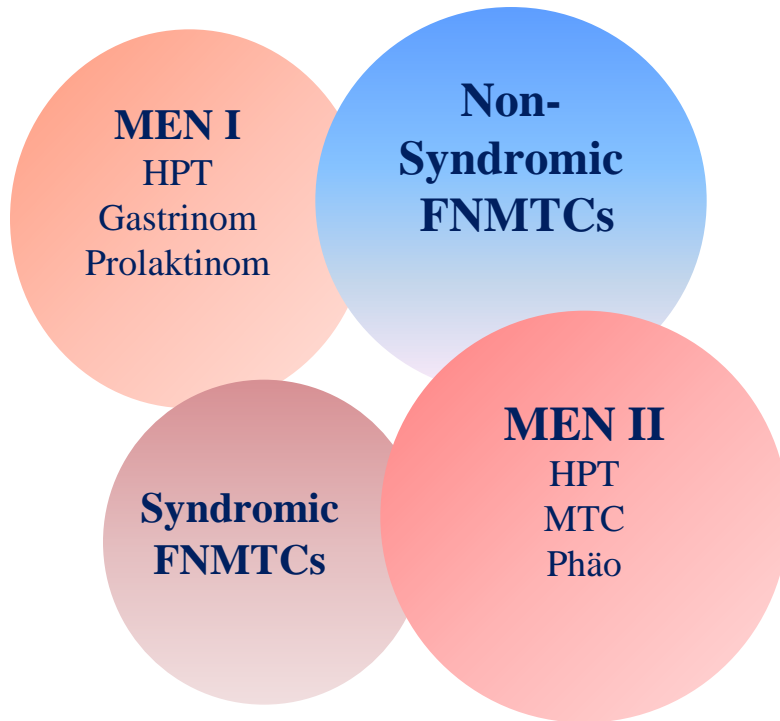
Fam. PHPT / Fam. Schilddrüsenkarzinome

FMTC/MEN2

FNMTC (PTC)

Nicht syndromisch

Syndromisch



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

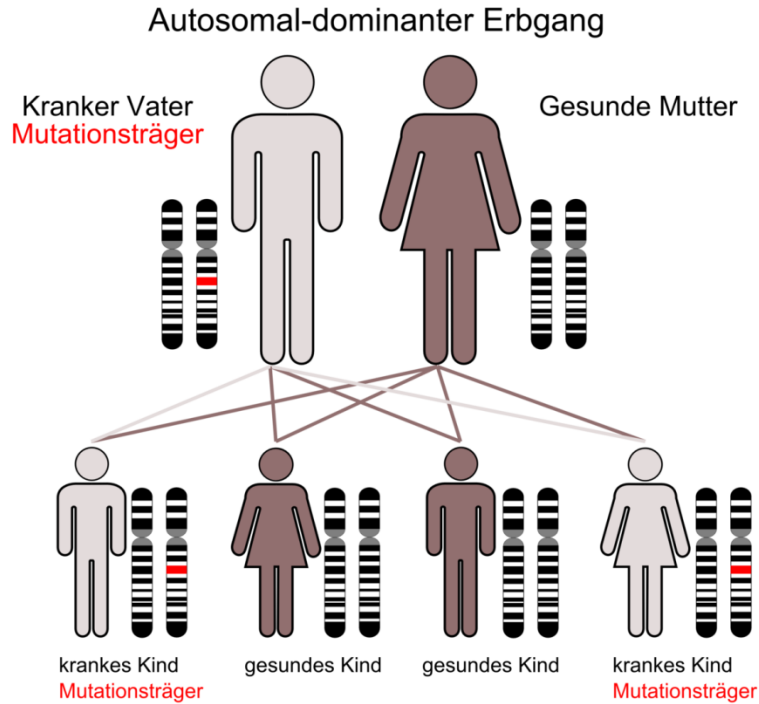
➔ **Molekulargenetik!**

Endocrine Tumor Syndromes

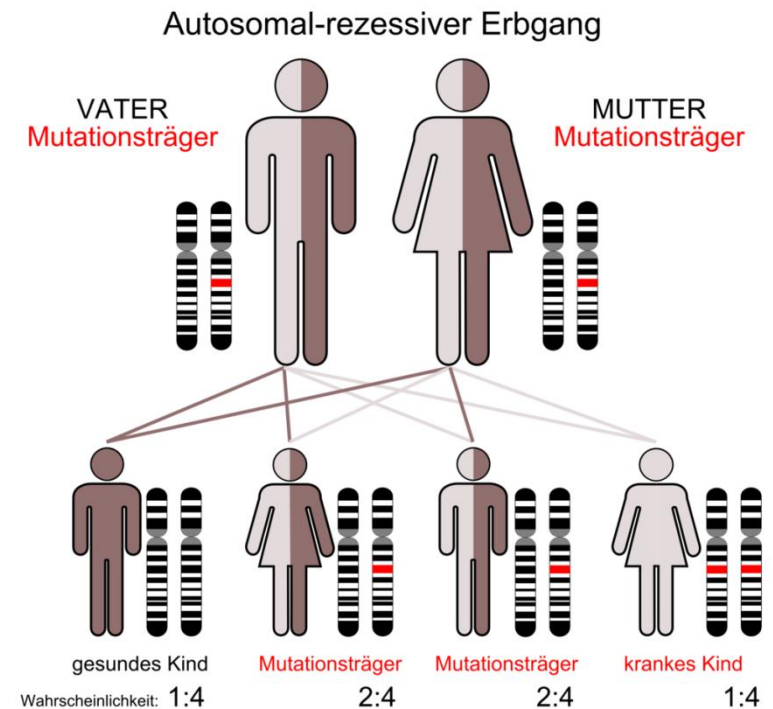
Genetic aberrations and mode of inheritance

Syndrome	Gene mutation (%)	Gene/activity	Mode of inheritance
MEN1	70-90	MEN1 Chr 11q13	AD
MEN2 /FMTC	90	RET Chr 10q11.2	AD
MEN4	Rare	CDKN1B Chr 12p13	AD
Familial isolated HPT	20	MEN1, HRPT2, CaSR, ?	AD
Familial papillary thyroid carcinoma with papillary renal cell neoplasia		PRN 1q21	Unknown
Werner Syndrom	18	WRN 8p11-p12	AR

Was muss ich wissen?



- **Monogene Erkrankung**
- **Erbgang (AD/AR)**



- **Syndrom/Phänotyp**
- **Mitochondrial**
- **Imprinted**

Wann ist eine genetische Abklärung sinnvoll?

Indexpatient

- Diagnosestellung (z.B. MTC)
- Therapeutische Konsequenz
- OP-Planung, Präventions-/Screening-Programm
- Familienplanung

Verwandte – Eltern

- „de novo“ – versus „geerbt“

Verwandte – (Geschwister) – Kinder

Partner

- autosomal rezessiver Erbgang

Wie erfolgt die genetische Untersuchung? Wer kann eine Beratung durchführen? Datenschutz?

Genetische Analysen am Menschen zu medizinischen Zwecken
Unterscheidung: **Bestehende Erkrankung** und **Prädisposition**

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, DNA-Abschn.

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

Wie erfolgt die genetische Untersuchung?

Wer kann eine Beratung durchführen?

Datenschutz?

- „Einwilligung und Beratung“ (§ 69 Abs. 1 GTG) für alle **Typ 2-, 3- oder 4** sowie auch für **pränatale** genetische Untersuchungen
- **Schriftliche Bestätigung** auf Basis einer Aufklärung zu Wesen, Tragweite und Aussagekraft **durch den die Genanalyse veranlassenden FA vor der Analyse**
- Eine umfassende **Beratung nach der Analyse durch den FA**, die auch das Anbieten einer weiterführenden (psychosozialen) Betreuung miteinschließt.
- Beratungen dürfen **nicht direktiv** erfolgen und sind mit einem individuellen Beratungsbrief an den Ratsuchenden abzuschließen, in dem die wesentlichen Inhalte in verständlicher Weise zusammengefasst sind.
- **Recht** des Ratsuchenden, jederzeit mitteilen zu können, dass er das **Ergebnis nicht erfahren** möchte.
-  **Einverständnis** des Ratsuchenden, dass der **genetische Befund (Typ 2 und Typ 3)** in der Krankengeschichte dokumentiert werden darf.
- **Typ 4 Befunde müssen immer gesondert aufbewahrt werden.**

Wie verlässlich ist die Aussage einer genetischen Analyse?

Limitationen –

Methodik – Auswahl Methodik – Bioinformatik – Datenbanken - Interpretation

- **Sanger-Sequenzierung- Einzelgenanalyse**
 - 98% Analytische Sensitivität, **Allel-Dropout**, – Deletionen/Duplikationen nicht erfasst
- **MLPA** (Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification)
 - **Deletionen, Duplikationen, bestimmte bekannte Mutationen**
 - **Sonden in Kits ändern sich** – Cave!
- **Gen-Panel-Diagnostik**,
 - gleichzeitige Sequenzierung mehrerer ausgewählter Gene
 - **welche Gene enthält das Panel?**
- **NGS - Exome- Clinical Exome- Coverage?/ Introns?/ Promotor etc. ?**
- **Ultratiefe Sequenzierung** (Deep Sequencing) einzelner Gene (z.B. mit einer - 1.000-fachen Coverage) zum Nachweis eines geringgradigen **Mosaiks** (5%),

Worauf müssen wir achten, um falsche Befunde zu vermeiden?

Genetische Analyse (am Menschen) sind Laboranalysen, mit **Aussagen** über konkrete Eigenschaften hinsichtlich

- *Anzahl, Struktur oder Sequenz von Chromosomen*
- *Genen oder DNA – Abschnitten*
- *konkrete chemische Modifikationen von DNA*

und damit nach dem Stand von Wissenschaft und Technik Aussagen über

- *Überträgerstatus, Krankheitsrisiko, vorliegende Krankheit, Krankheits- oder Therapieverlauf*

- **Richtiges Probenmaterial**
- **Vererbungsmodus (AR/AD)**
- **Adäquate Analyse – Gen, Genbereich, Methodik, Limitationen**
- **Adäquate Interpretation**

Wie verlässlich ist die Aussage einer genetischen Analyse?

Class	Description	Klassifikation von Sequenzvarianten	Probability of being Pathogenic
C5	Definitely Pathogenic		>0.99
C4	Likely Pathogenic		0.95 – 0.99
C3	Uncertain		0.05 – 0.949
C2	Likely Not Pathogenic or of Little Clinical Significance		0.001 – 0.049
C1	Not Pathogenic or of No Clinical Significance		<0.001

Wo kann man eine genetische Untersuchung durchführen?

- **Humangenetik MedUni (Wien, Innsbruck, Graz,)**
- **Genetische Labore (AKH Wien, Hanusch, Linz,....)**
- **Info - ÖGES-Homepage, Ministerium**

**Vielen Dank
für Ihre Aufmerksamkeit!**

