

# Genetische Diagnostik des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms (aHUS)

## Komplement-vermittelte thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS oder komplement-vermitteltes HUS) ist eine Form der thrombotischen Mikroangiopathien (TMA) und durch den Symptomkomplex Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie und akutes Nierenversagen charakterisiert. Die Überlappung der klinischen Symptome der verschiedenen TMA-Formen, die genetische Heterogenität sowie die Komplexität der zugrunde liegenden Pathomechanismen machen die Diagnostik von aHUS zu einer großen Herausforderung (1).

### Klinische Manifestation von aHUS ist vielschichtig und selten wie im Lehrbuch

Die Entstehung von aHUS ist multifaktoriell und höchst individuell. Verschiedene genetische und nicht genetische Risikofaktoren können Auslöser (Trigger) für die Entwicklung eines aHUS sein. Neben dem Vorliegen einer oder mehrerer sich gegenseitig verstärkender Veränderungen in Genen des alternativen Komplementweges ist für die Manifestation der Erkrankung immer ein zusätzlicher Auslöser wie z. B. eine Schwangerschaft, Infektion (z. B. COVID-19) oder ein medikamentöser Einfluss erforderlich (Multi-Hit-Hypothese) (2) (Abb. 1). Deswegen ist trotz vorliegender genetischer Prädisposition das Erkrankungsrisiko innerhalb einer Familie sehr unterschiedlich. Verschiedene genetische Formen von aHUS sind mit unterschiedlichen klinischen Verläufen verbunden, weshalb die genetische Testung für Beurteilung und Therapieplanung von besonderer Relevanz ist (3).

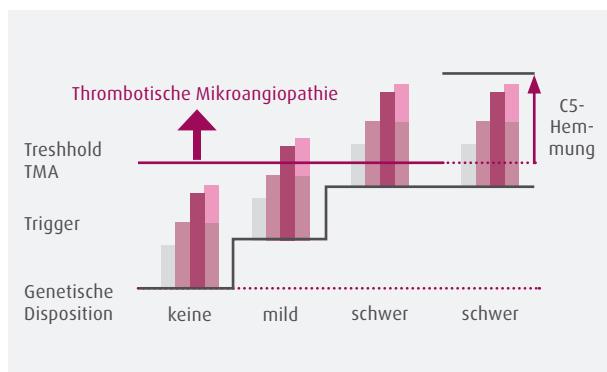


Abb. 1: Schematische Darstellung der Multiple-Hit-Hypothese bei aHUS (nach Riedl et al., 2014). Details s. Text.

### Der Mehrwert einer genetischen aHUS-Diagnostik

Die Kenntnis der zugrunde liegenden genetischen Ursache

- schafft eine wichtige Grundlage für die Abschätzung des Krankheitsverlaufs und des Erfolgs einer Transplantation (6). Prognose und Rezidivrisiko unterscheiden sich je nach genetischer Form erheblich.
- ist essenziell für Therapieauswahl und -steuerung, z. B. durch Gabe monoklonaler C5-Antikörper (5).
- ist ausschlaggebend bei der Planung von Lebendnierenspenden, um Verwandte mit genetischer Prädisposition für aHUS zu identifizieren.

### Genetische Testung von aHUS ist anspruchsvoll und komplex

Die für aHUS charakteristische unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems wird in der Regel durch genetische Veränderungen in Genen der Komplementkaskade verursacht. Neben Einzelnsukleotidveränderungen (*single nucleotide variants*, SNVs) und Kopienzahlveränderungen (*copy number variants*, CNVs) in den ursächlichen Genen können zudem auch Hybridgene (komplexe Umbauten mehrerer Gene) für die Entstehung verantwortlich sein. Darüber hinaus wurden bestimmte Haplotypen beschrieben, also spezifische Kombinationen genetischer Varianten, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind. Ausgeprägte Sequenzhomologien im RCA-Gencluster (Regulator of Complement Activation), das die chromosomale Hauptregion für ursächliche Veränderungen bei aHUS darstellt, machen die molekulargenetische Diagnostik sehr herausfordernd (4).

Für die korrekte Auswertung und Interpretation der molekulargenetischen Daten ist essenziell:

- Speziell auf die komplexen zu analysierenden Regionen angepasste Verfahren, wie das eigens in unserem Labor maßgeschneidert entwickelte Next-Generation-Sequencing (NGS)-Genpanel für aHUS und verwandte Erkrankungen.
- Ein tiefes medizinisch-wissenschaftliches Verständnis der zugrunde liegenden Pathomechanismen.
- Ein hohes Maß an Erfahrung zur Auswertung der molekulargenetischen Daten und Vermeidung möglicher Fallstricke.



## Fallbeispiel – Patientin mit aHUS

### Anamnese und klinischer Befund:

- 23-jährige Patientin mit hämolytischer Anämie, Fragmentozyten, Thrombozytopenie, akutem Nierenversagen
- Der behandelnde Arzt erhebt den V. a. aHUS und fordert eine genetische NGS-Diagnostik an (Multi-Gen-Panel auf dem Anforderungsbogen ankreuzen).

### Genetische Analyse und Diagnosestellung:

- Aus EDTA-Blut isolierte DNA der Patientin wird mittels spezifisch angepasstem NGS-Genpanel für aHUS untersucht. Aufgrund der Akutheit der Symptomatik wird die Diagnostik mit hoher Dringlichkeit im Labor durchgeführt.
- Es erfolgt eine spezialisierte Dateninterpretation durch unsere ärztlichen und wissenschaftlichen Experten.
- Bei der Patientin wird die pathogene heterozygote Variante c.3565C>T p.(Leu1189Phe) im *CFH*-Gen nachgewiesen.
- Zudem wurde eine homozygote Deletion der Gene *CFHR1* und *CFHR3* detektiert, die mit der Entwicklung von CFH-Autoantikörpern assoziiert ist und bei ca. 90 % der Patient\*innen mit DEAP-HUS (Deficiency of CFHR [complement factor H-related] plasma proteins and Autoantibody-Positive form of Hemolytic Uremic Syndrome) vorliegt.
- Zusammenfassend kann ein aHUS bei der Patientin molekulargenetisch bestätigt werden.
- Zur Abklärung eines autoimmun-bedingten aHUS empfehlen wir eine serologische Bestimmung der CFH-Autoantikörper.
- Der ausführliche Befund wird nach wenigen Tagen an den behandelnden Kliniker übermittelt. Die Therapie der Patientin kann individuell angepasst und eine effektive Therapie mit einem Anti-C5-Antikörper eingeleitet werden. Der behandelnde Arzt empfiehlt der Patientin aufgrund des Befundes eine fachärztliche genetische Beratung.

#### Autoren:

Prof. Dr. med. Carsten Bergmann, Medizinische Genetik Mainz

#### Referenzen:

- 1) Noris M, Bresin E, Mele C et al.: Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. In: GeneReviews® (eds. Pagon, R et al.), University of Washington, Seattle (1993).
- 2) Riedl M, Fakhouri F, Le Quintrec M et al.: Spectrum of complement-mediated thrombotic microangiopathies: pathogenetic insights identifying novel treatment approaches. Semin Thromb Hemost. 40 (4): 444–64 (2014).
- 3) Knoop M, Haller H & Menne J: Humangenetik beim atypischen hämolytisch-urämischen Syndrom – Rolle in Diagnostik und Therapie. Der Internist 59, 799–804 (2018).
- 4) Skerka C, Chen Q, Fremaux-Bacchi V & Roumenina LT: Complement factor H related proteins (CFHRS). Mol Immunol. 56, 170–180 (2013).
- 5) Raina R, Krishnappa V, Blaha T et al.: Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: An Update on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. Ther Aphér Dial. 23 (1): 4–21 (2019).
- 6) Zuber J, Frimat M, Caillard S et al.: Use of Highly Individualized Complement Blockade Has Revolutionized Clinical Outcomes after Kidney Transplantation and Renal Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. J Am Soc Nephrol. 30 (12): 2449–2463 (2019).

Stand: Oktober/2022

- Es erfolgt eine erweiterte Befunderläuterung im Rahmen einer genetischen Sprechstunde bei einem Facharzt für Humangenetik. Hierbei wird die Patientin u. a. über Wiederholungsrisiken innerhalb der Familie sowie die Möglichkeit der gezielten Testung weiterer Familienmitglieder informiert.

## Beauftragung einer aHUS-Diagnostik

### Aufklärung und Einwilligung von Patient\*innen

Diagnostische genetische Untersuchungen können von jedem/r Arzt/Ärztin nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Patient\*innen veranlasst werden (s. Anforderungsschein). Eine gesonderte Qualifikation, wie die fachgebundene genetische Beratung, ist nicht notwendig. Eine Überweisung in unsere fachärztliche humangenetische Sprechstunde ist aber jederzeit möglich (auch Videosprechstunde ist möglich).

### Präanalytik und Abrechnung

- 2–5 ml EDTA-Blut (bei Kindern 1 ml)
- Transport ungekühlt mit der normalen Post in einem gepolsterten Umschlag möglich
- Formlose Vorankündigung besonders eiliger Proben zur besseren Laborplanung
- Bitte Verdachtsdiagnose zusammen mit den wichtigsten klinischen Informationen auf Anforderungsschein vermerken, um ein aHUS-Multi-Gen-Panel mittels NGS zu initiieren.
- Humangenetische Leistungen sind gewöhnliche Kassenleistungen und werden bei gesetzlich Versicherten entsprechend des EBM (Kapitel 11) abgerechnet. Somit haben humangenetische Leistungen keinen Einfluss auf den im Labor-Kapitel 32 des EBM verankerten Wirtschaftlichkeitsbonus.
- Bei Privatversicherten sollte vorab eine Kostenübernahmeverklärung eingeholt werden. Einen Kostenvoranschlag erstellen wir spätestens bei Probeneingang und unterstützen gerne bei der Antragstellung.



Hier finden Sie unsere  
Anforderungsscheine als Download.

Ihr Ansprechpartner  
**Prof. Dr. med. Carsten Bergmann**  
Facharzt für Humangenetik  
Ärztlicher Leiter  
Medizinische Genetik Mainz  
Limbach Genetics



Medizinische Genetik Mainz