

Genetische Diagnostik des atypischen hämolytisch-urämischen Syndroms

aHUS, komplement-vermitteltes HUS

Das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS oder komplement-vermitteltes HUS) ist neben der thrombotisch-thrombozytopenischen Purpura (TTP) und dem hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS) eine von drei klassischen Formen der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) und durch den Symptomkomplex Thrombozytopenie, mikroangiopathische hämolytische Anämie und akutes Nierenversagen charakterisiert. Ätiologisch abzugrenzen ist aHUS vom typischen HUS, welches durch Bakterientoxine (z. B. Shigatoxin) nach Infektionen (v. a. durch Shigellen oder Salmonellen) verursacht wird. Die klinische Überschneidung der Symptome zwischen den verschiedenen Formen der TMA sowie die Komplexität der zugrunde liegenden Pathomechanismen machen die Diagnostik von aHUS zu einer großen Herausforderung.

Die Manifestation von aHUS ist vielschichtig

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, Transplantation oder eine andere Erkrankung (z. B. COVID-Infektion) erforderlich. Deswegen ist trotz vorliegender genetischer Prädisposition das Erkrankungsrisiko innerhalb einer Familie sehr unterschiedlich. Patient*innen mit einem zugrunde liegenden Komplementdefekt haben ein erhöhtes Risiko, ein aHUS zu entwickeln. Verschiedene genetische Formen von aHUS sind mit unterschiedlichen klinischen Verläufen verbunden, weswegen die genetische Testung bei atypischem HUS für Beurteilung und Therapieplanung von besonderer Relevanz ist.

Genetische Testung von aHUS ist sehr anspruchsvoll

Die für aHUS charakteristische unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems wird in vielen Fällen zunächst durch genetische Veränderungen in Genen der Komplementkaskade verursacht. Neben einfachen Einzelnukleotidveränderungen (*single nucleotide variants, SNVs*) und Kopienzahlveränderungen

(*copy number variants, CNVs*) in den ursächlichen Genen können zudem auch Hybridgene für die Entstehung des atypischen HUS verantwortlich sein. Darüber hinaus wurden bestimmte Haplotypen beschrieben, also spezifische Kombinationen genetischer Normvarianten, die mit einem erhöhten Erkrankungsrisiko assoziiert sind. Primär sind Veränderungen in Genen des alternativen Komplementweges, vor allem der Komplementregulator Faktor H (CFH), und die hierzu homologen Gene des Regulator of Complement Activation (RCA)-Genclusters *CFHR 1-5*, als auch Faktor I, Thrombomodulin und die Komponenten der zentralen C3-Konvertase und Faktor B ursächlich für die Entstehung eines atypischen HUS. Ausgeprägte Sequenzhomologien im RCA-Gencluster bewirken häufige Rekombinationsereignisse in dieser Region, die unter anderem durch die Expression pathogener Hybridproteine zur Hyperaktivierung des alternativen Komplementweges und klinischen Manifestation eines aHUS führen können.

Aufgrund der hohen Sequenzhomologie des RCA ist die molekulargenetische Diagnostik sehr herausfordernd. Für die korrekte Auswertung und Interpretation der molekulargenetischen Ergebnisse sind speziell auf diese komplexe Region angepasste Verfahren und ein hohes Maß an Erfahrung erforderlich. Das Verständnis der zugrunde liegenden Dysregulation des Komplementsystems als Pathomechanismus ist essenziell, um eine hochwertige Interpretation der Daten zu gewährleisten. Wir verwenden ein eigens entwickeltes Next Generation Sequencing (NGS)-Genpanel für aHUS und verwandte Erkrankungen, das unter anderem spezifisch auf die homologe Struktur des RCA-Genclusters abgestimmt ist und den zuverlässigen und spezifischen Nachweis komplexer genomischer Rearrangements, die zu pathogenen Hybridproteinen führen, gewährleistet. Durch die detaillierte Charakterisierung vorliegender Hybridgene ermöglicht unser Verfahren ein besseres Verständnis für Entstehungsmechanismen solcher Veränderungen.

Der Mehrwert unserer aHUS-Diagnostik

Die Kenntnis der zugrunde liegenden genetischen Ursache ist für die richtige klinische Versorgung bei aHUS von enormer Bedeutung. Prognose und

Rezidivrisiko unterscheiden sich erheblich – so verursacht aHUS bei Patient*innen mit einer *CFH*-Mutation in sehr vielen Fällen ein Transplantatversagen, während Transplantationen bei anderen genetischen Veränderungen ein deutlich geringeres Rezidivrisiko haben.

Eine genetische Untersuchung ist

- essenziell für Therapieauswahl und -steuerung, z. B. durch die Gabe molekularer C5-Antikörper
- wichtige Grundlage für die Abschätzung des Krankheitsverlaufs und des Erfolgs einer Transplantation
- ausschlaggebend bei der Planung von Lebendnierenpenden durch Verwandte von Betroffenen, um Verwandte mit genetischer Prädisposition für aHUS zu identifizieren

Unsere speziell an die Anforderungen von aHUS angepassten genetischen Analysen und die Zusammenarbeit unserer erfahrenen Wissenschaftler*innen, Fachärzte und Fachärztinnen für Humangenetik sind entscheidend für eine valide und verlässliche Interpretation der Daten.

Aufklärung und Einwilligung von Patient*innen

Diagnostische genetische Untersuchungen können prinzipiell von jedem Arzt/Ärztin nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Patient*innen veranlasst werden. Eine gesonderte Qualifikation ist nicht notwendig. Eine Überweisung in unsere fachärztliche humangenetische Sprechstunde ist aber natürlich jederzeit möglich.

aHUS bei 23-jähriger Frau – Fallbeispiel

Anamnese und klinischer Befund:

- 23-jährige Patientin mit hämolytischer Anämie, Fragmentozyten, Thrombopenie, AKI III, *ADAMTS13* normal
- Der behandelnde Arzt erhebt den V.a. aHUS und fordert eine genetische Diagnostik an.

Genetische Analyse und Diagnosestellung

- Aus EDTA-Blut isolierte DNA der Patientin wird mittels 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.

Autoren: Dr. rer. nat. Nadine Bachmann, Dr. rer. nat. Lisa Kruszynski-Bischof, Prof. Dr. med. Carsten Bergmann, Medizinische Genetik Mainz
Stand: April/2022

- 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 pathologischen diagnostischen Befundes eine fachärztliche genetische Beratung.
- 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.

Abrechnung und Präanalytik

Humangenetische Leistungen sind Kassenleistungen und werden bei gesetzlich Versicherten entsprechend des EBM abgerechnet. Bei Privatversicherten sollte vorab eine Kostenübernahmeerklärung eingeholt werden. Einen Kostenvoranschlag erstellen wir spätestens nach Probeneingang. Humangenetische Leistungen haben keinen Einfluss auf den im Kapitel 32 EBM verankerten Wirtschaftlichkeitsbonus. Für eine genetische Diagnostik benötigen wir 2 bis 5 ml EDTA-Blut (bei Kindern 1 ml). Der Transport erfolgt ungekühlt mit der normalen Post in einem gepolsterten Umschlag. Eilige Proben bitten wir vorab formlos anzukündigen.

Ihre Ansprechpartnerin:
Dr. rer. nat. Nadine Bachmann
Leitung Befundung | Marketing
Nadine.Bachmann@medgen-mainz.de
Telefon: +49 6131 27661-0