

In Anbetracht der Vielzahl von Genen, die für zystische Nierenerkrankungen in Betracht zu ziehen sind, macht eine NGS-basierte Analyse mittels Multi-Gen-Panel am meisten Sinn. Hiermit lassen sich aufgrund der hohen Abdeckung auch Kopienzahlvarianten (Copy Number Variations, CNVs) der Gene in der Regel sicher nachweisen.

#### Durchführung und Aufklärung des Patienten

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.

#### Abrechnung und Präanalytik

Humangenetische Leistungen sind Kassenleistungen und werden bei gesetzlich Versicherten entsprechend des EBM abgerechnet. Bei Privatpatienten empfehlen wir, eine Kostenübernahmeerklärung der privaten Krankenkassen vorab einzuholen. Ein entsprechender Kostenvoranschlag wird auf Wunsch im Vorfeld erstellt oder spätestens nach Probeneingang an den Patienten verschickt.

Humangenetische Leistungen sind Bestandteil des Kapitels 11 EBM. Aus diesem Grund haben humangenetische Leistungen keinen Einfluss auf den im Kapitel 32 EBM verankerten Wirtschaftlichkeitsbonus.

Diagnostische genetische Untersuchungen bei Patienten mit klinischen Symptomen können von jedem betreuenden Arzt veranlasst werden.

#### Hinweise zur Präanalytik

Probenmaterial	2-5 ml EDTA-Blut
Probentransport	Standardtransport bei Raumtemperatur
Methode	Next Generation Sequencing (NGS)

Autor:  
Prof. Carsten Bergmann, Limbach Gruppe

Literatur:

- Bergmann C, Guay-Woodford LM, Harris PC et al.: Polycystic kidney disease. Nat Rev Dis Primers. 2018; 4 (1): 50.
- Chapman AB, Devuyst O, Eckardt KU et al.: Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney Int. 2015; 88 (1): 17-27.
- Chebib FT, Torres VE: Recent Advances in the Management of Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2018; 13 (11): 1765-1776.
- Cornec-Le Gall E, Torres VE, Harris PC: Genetic Complexity of Autosomal Dominant Polycystic Kidney and Liver Diseases. J Am Soc Nephrol. 2018; 29 (1): 13-23.
- Eisenberger T, Decker C, Hiersche M et al.: An efficient and comprehensive strategy for genetic diagnostics of polycystic kidney disease. PLoS One. 2015; 10 (2): e0116680. Published 2015, Feb 3.
- Cornec-Le Gall E, Audrézet MP, Chen JM et al.: Type of PKD1 mutation influences renal outcome in ADPKD. J Am Soc Nephrol. 2013; 24 (6) 1006-1013.
- Bergmann C, von Bothmer J, Ortiz Brühl N et al.: Mutations in multiple PKD genes may explain early and severe polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2011; 22 (11): 2047-2056.
- Bergmann C.: ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. Pediatr Nephrol 2015; 30: 15-30.
- Burgmaier K, Kilian S, Bammens B et al.: Clinical courses and complications of young adults with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD). Sci Rep. 2019; 9 (1): 7919. Published 2019, May 28.
- Bergmann C: Early and Severe Polycystic Kidney Disease and Related Ciliopathies: An Emerging Field of Interest. Nephron 2019; 141: 50-60.
- Adeva, Magdalena et al.: "Clinical and Molecular Characterization Defines a Broadened Spectrum of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD)." Medicine 85 (2006): 1-21.
- Gansevoort RT, Arici M, Benzing T et al.: Recommendations for the use of tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: a position statement on behalf of the ERA-EDTA Working Groups on Inherited Kidney Disorders and European Renal Best Practice. Nephrol Dial Transplant. 2016; 31 (3): 337-348.

Bildnachweis: Prof. Carsten Bergmann

Stand: Februar/2020

Ihr Ansprechpartner:  
Prof. Dr. med. Carsten Bergmann  
Facharzt für Humangenetik  
E-Mail: carsten.bergmann@medgen-mainz.de  
Telefon: +49 6131 27661-0

Herausgeber: © Limbach Gruppe SE – 02/2020\_V1

# Zystennieren

## Gezielte genetische Diagnostik in der Nephrologie

#### Zystennieren – wen die Erkrankung betrifft

Zysten in den Nieren können in jedem Lebensalter auftreten. Während wenige einzelne Zysten bei älteren Menschen einen häufigen und meist harmlosen Zufallsbefund darstellen, sind mehrere Zysten ernst zu nehmen und gehen häufig mit Verlust der Nierenfunktion und klinisch relevanten Veränderungen auch anderer Organe einher. Die Nomenklatur ist oftmals verwirrend, die genaue und richtige Einordnung der Entität aber gerade in Hinblick auf therapeutische Optionen essenziell. Die Genetik spielt hierbei eine zunehmend wichtige Rolle.

#### Zystische Nierenerkrankungen – eine klinisch und genetisch bunte Erkrankungsgruppe

Zystennieren zählen mit weltweit mehr als 10-15 Millionen Patienten zu den häufigsten Erbkrankheiten [1]. Die wichtigsten Formen umfassen die polyzystischen Nierenerkrankungen (PKD, vom Engl. Polycystic Kidney Disease), die sehr häufige autosomal-dominante Form ADPKD und die seltenere autosomal-rezessiv erbliche ARPKD. Fließende Übergänge existieren zur Gruppe der rezessiven Nephronophthisen (NPHP) und autosomal dominanten tubulointerstitiellen Nierenerkrankungen (ADTKD), die weithin in ihrer Häufigkeit unterschätzt werden. Zystische Nierenveränderungen können außerdem bei verschiedenen Tumor-Erkrankungen (z. B. tuberöse Sklerose, Von-Hippel-Lindau-Syndrom oder Birt-Hogg-Dubé-Syndrom) oder anderen syndromalen Entitäten ggf. auch ohne extrarenale Symptome auftreten. Gemeinsame Ursache der meisten Zystennieren-Formen ist eine Fehlfunktion der Zilien, kleiner antennenartiger Ausstülpungen auf der Oberfläche der Zellen im Körper, die einen intensiven Informationsaustausch zwischen den Zellen erlauben und z. B. für die Kontrolle des Zellzyklus entscheidend sind, was auch die Nähe zu manchen Tumor-Erkrankungen erklärt.

#### Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)

Die ADPKD ist die häufigste genetische Nierenerkrankung beim Menschen. In Deutschland sind mindestens 60.-80.000 Menschen betroffen, allein die ADPKD ist Grund für bis zu 10% aller Fälle mit terminaler Nierenerkrankung [1, 2].

#### Das Wichtigste auf einen Blick

- Zystische Nierenerkrankungen sind fast immer durch genetische Diagnostik ätiologisch zu klären. Eine Panel-Diagnostik ist dabei sinnvoll und kosteneffizient.
- Diagnostische genetische Untersuchungen bei Patienten mit klinischen Symptomen können von jedem betreuenden Arzt veranlasst werden.
- Humangenetische Leistungen sind Bestandteil des Kapitels 11 EBM. Aus diesem Grund haben humangenetische Leistungen keinen Einfluss auf den im Kapitel 32 EBM verankerten Wirtschaftlichkeitsbonus.
- Die Identifikation des betroffenen Gens ermöglicht das Screening und Monitoring hinsichtlich zu erwartender Komorbiditäten organübergreifender Komplikationen, welche sich je nach Entität deutlich 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.
- Für Patienten mit ADPKD gehört die genetische Diagnostik mit zur zeitgemäßen Therapieevaluation für Tolvaptan.

#### Nierenbeteiligung

Die ADPKD ist durch multiple bilaterale Zysten in deutlich vergrößerten Nieren gekennzeichnet. Die Zysten entstehen entlang des gesamten Nephrons und imponieren daher typischerweise im gesamten Nierenparenchym. Das proliferative Wachstum der Nierenzysten mit umgebender Fibrose ersetzt Stück für Stück das gesunde Nierengewebe und führt zu massiver Vergrößerung der Nieren mit Schmerzen, Einblutungen und Infektionen der Zysten. Die Nieren können dies jedoch bis zu einem gewissen Schädigungsgrad kompensieren, sodass klinische Symptome gewöhnlich erst im Erwachsenenalter auftreten. Die Variabilität der klinischen Verläufe selbst innerhalb einer Familie kann allerdings erheblich sein. So zeigen einige Patienten bereits im Kindesalter oder schon vorgeburtlich klini-

sche Zeichen. Kürzlich konnte ein genetisches Prinzip für diese frühen und schweren Formen der Zystennieren beschrieben werden, welches auch das hohe Wiederholungsrisiko in diesen Familien erklärt. Viele Patienten haben bereits früh eine arterielle Hypertonie mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko. Im Rahmen der HALT-PKD Studie konnte gezeigt werden, dass die konsequente Blutdruckeinstellung mittels ACE-Hemmer zu einer Verlangsamung des Anstiegs des Nierengesamtvolumens führt, welches als Surrogat-Parameter für den Krankheitsverlauf eingesetzt werden kann [3]. Die Hälfte der Patienten wird vor dem 60. Lebensjahr terminal niereninsuffizient.

#### Extrarenale Manifestationen

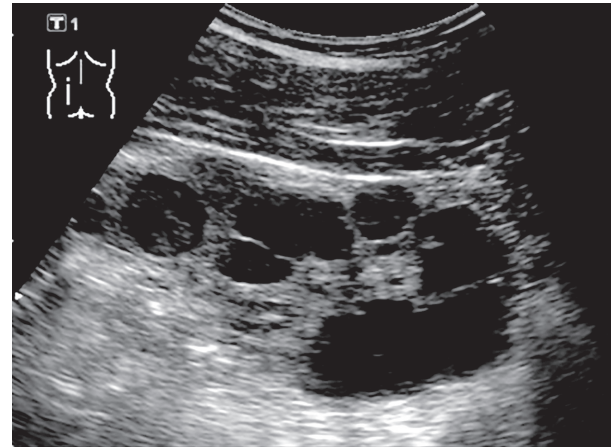
Die ADPKD ist nicht nur eine Nieren-, sondern eine Multisystemerkrankung und kann in diesem Sinne auch andere Organe (z. B. Leber und Herz) sowie das Verdauungs- und Gefäßsystem betreffen und zu Hernien führen. Zysten der Leber sind die häufigste extrarenale Manifestation (Frauen häufiger betroffen), klinisch verhalten diese sich zumeist benigne und führen zu keinen größeren Komplikationen. Zysten in anderen epithelialisierten Organen und Divertikulose sind ebenfalls recht häufig. Kardiovaskuläre Komplikationen der ADPKD sind gefürchtet. Während die Diagnose eines Mitralklappenprolaps zwar häufig (jeder 4. ADPKD-Patient), jedoch klinisch meist unbedeutend ist, stellen die bei knapp 10 % vorliegenden zerebralen Aneurysmen eine potenziell lebensbedrohliche Manifestation mit Gefahr der Hirnblutung dar. Goldstandard für die Detektion zerebraler Aneurysmen ist die MR-Angiographie, die bei Risikopersonen (v. a. bei positiver Familienanamnese für intrakranielle Aneurysmata/Blutungen und bei Ausübung von Risikoberufen, z.B. Pilot) erfolgen sollte. Von einem breiten Massenscreening aller ADPKD-Patienten ist jedoch Abstand zu nehmen. Eine differenzierte Betrachtungsweise mit umfassender Erläuterung der Pros und Contras sowie möglicher Konsequenzen für den Patienten sollte vor Untersuchung erfolgen.

#### Diagnostik

Zur diagnostischen Abklärung der ADPKD wird als erster Schritt eine Ultraschalluntersuchung des Bauchraumes empfohlen. Die rein klinische Abgrenzung der verschiedenen Entitäten voneinander kann im Einzelfall jedoch schwierig bzw. unmöglich sein. Neben Informationen zu Familiengeschichte, Klinik und weiteren Symptomen kommt daher dem frühen Einsatz genetischer Diagnostik im Rahmen einer Risikostratifizierung der Patienten und medikamentöser therapeutischer Optionen zunehmende Bedeutung zu.

#### Genetik

Die ADPKD wird im Wesentlichen durch Veränderungen in den Genen *PKD1* und *PKD2* verursacht, in den letzten Jahren konnten aber noch weitere Gene für ADPKD oder ADPKD-ähnliche Phänotypen identifiziert werden



Ultraschallaufnahme einer Zystenniere bei einem ADPKD-Patienten

(z. B. *GANAB*, *DNAJB11*). Insgesamt mehr als 100 Gene sind mittlerweile als Ursache für zystische Nierenerkrankungen bekannt. Mehr als 95 % aller ADPKD-Fälle lassen sich mittlerweile genetisch klären [4].

In ca. 80 % der Fälle liegen der ADPKD Mutationen im *PKD1*-Gen zugrunde. Durch seine Größe und Komplexität (mit mehreren homologen Pseudogenen) ist das Gen mit konventionellen Sequenziermethoden nur mit großem Aufwand zu untersuchen. Zudem ist eine Einzelgen-Analyse oft nicht ausreichend, da eine Reihe anderer Gene und Differenzialdiagnosen in Frage kommen und untersucht werden sollten. Moderne Hochdurchsatzverfahren (Next Generation Sequencing, NGS) ermöglichen eine kosteneffiziente Analytik aller in Frage kommenden Gene. Gerade bei der ADPKD ist jedoch darauf zu achten, eine gezielte, auf Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse speziell entwickelte NGS-Panelanalyse (targeted NGS, Multi-Gen-Panel) durchzuführen. Eine unselektierte Untersuchung des gesamten Exoms (WES) ist nicht zielführend, da diese Lücken aufweist und zu fehlerhaften Ergebnissen führt. Die Vielzahl verschiedener Mutationen und das Fehlen klassischer ‚Hot Spots‘ erfordern eine hohe Expertise bei der Durchführung der genetischen Analyse und Befundinterpretation [5].

Ogleich dominant erblich, ist die Familienanamnese etwa in jedem 4. Fall unauffällig, was meist durch eine erst beim Patienten neu entstandene (*de novo*) Mutation zu erklären ist. Der Rest der Familie kann in diesem Fall entlastet werden und es besteht kein erhöhtes Risiko für die Erkrankung. Die Patienten selbst haben jedoch, wie bei autosomal dominanten Erkrankungen üblich, ein 50%iges Wiederholungsrisiko für ihre eigenen Nachkommen. Eine andere Erklärung für eine negative Familienanamnese der Zystennieren ist ein anderes zugrunde liegendes Gen mit anderem Erbgang (z.B. X-chromosomal oder autosomal rezessiv, siehe Differenzialdiagnosen), was mit gänzlich anderen Wiederholungsrisiken für Paare und Nachkommen einhergeht und im Rahmen einer genetischen Beratung ausführlich mit den Ratsuchenden erörtert wird.

#### Genotyp-Phänotyp-Korrelationen

Varianten im *PKD2*-Gen führen insgesamt gegenüber *PKD1*-Varianten zu einem deutlich milderen klinischen Verlauf. Das mittlere Alter zum Beginn eines Nierenersatzverfahrens ist bei Patienten mit *PKD2*-Varianten mit 79,9 Jahren gegenüber Patienten mit *PKD1*-Varianten mit 58,1 Jahren deutlich höher [6]. Aber nicht nur das betroffene Gen, sondern auch die Art der Mutation korreliert signifikant mit der absoluten Nierenüberlebenszeit. So hängt der klinische Verlauf innerhalb des *PKD1*-Gens davon ab, ob eine Mutation einen Kettenabbruch des zu synthetisierenden Proteins bedingt oder nicht. Trunkierende Varianten zeigen einen deutlich rascheren Verlust der Nierenfunktion als nicht trunkierende *PKD1*-Varianten. ADPKD-Patienten mit *GANAB*-Mutationen haben erfreulicherweise eine deutlich langsamere Progression der Nierenerkrankung bei häufig eher und schwerer ausgeprägter Leberbeteiligung [1]. Besonders schwere Verlaufsformen der ADPKD sind teilweise durch zusätzliche Mutationen in anderen „Zystengenen“ zu erklären [7].

#### Differenzialdiagnosen mit ADPKD-ähnlichen Phänotypen

##### *HNF1B*, *GANAB* und *DNAJB11*

Eine wichtige Differenzialdiagnose betrifft Veränderungen des *HNF1B*-Gens, die klinisch recht häufig wie Zystennieren imponieren. Wie wichtig die richtige genetische Einordnung ist, zeigt sich an diesem Beispiel sehr deutlich. Potenziell weitere klinische Komplikationen bei *HNF1B*-Mutationen sind Auffälligkeiten der ableitenden Harnwege und Bauchspeicheldrüse (ggf. exokrine Insuffizienz, meist aber endokrin mit Diabetes mellitus), Fehlbildungen des weiblichen inneren Genitals, erhöhte Leberenzyme und Harnsäure (Gicht). Darüber hinaus sind vor allem bei größeren Deletionen, die das *HNF1B*-Gen umfassen, auch Entwicklungsverzögerungen und neuropsychiatrische Auffälligkeiten beschrieben. Der Erbgang ist dominant, aber ungefähr die Hälfte aller *HNF1B*-Mutationen entsteht *de novo* im Sinne einer Neumutation, womit praktisch kein erhöhtes Wiederholungsrisiko für Paare mit weiterem Kinderwunsch besteht und die Familien entlastet werden können [8].

In der jüngsten Vergangenheit ist deutlich geworden, dass die ADPKD deutliche klinische und zellbiologische Überlappungen zur Gruppe der autosomal dominanten polyzystischen Lebererkrankungen (ADPLD) und autosomal dominanten tubulointerstitiellen Nierenerkrankungen (ADTKD) aufweist. Besonders *GANAB*- und *DNAJB11*-Mutationen können oftmals leicht mit einer ADPKD verwechselt werden.

#### Familiäre Tumorsyndrome und andere Ziliopathien können wie ADPKD imponieren

Familiäre Tumorsyndrome wie die Von-Hippel-Lindau-Erkrankung, tuberöse Sklerose oder das Birt-Hogg-Dubé-Syndrom können klinisch wie eine ADPKD

erscheinen und sind aufgrund des unterschiedlichen klinischen Verlaufs und anderer Therapieoptionen wichtig zu differenzieren.

Weitere syndromale Ziliopathien können durchaus auch wie isolierte Zystennieren imponieren. Dabei ist auf Frauen mit einer Mutation im X-chromosomalen *OFD1*-Gen zu achten, die aufgrund des geschlechtsgebundenen Erbgangs klinisch wie ADPKD-Patientinnen erscheinen, deren männliche Nachkommen aber häufig tot und/oder mit schwersten Auffälligkeiten im Sinne eines oro-fazio-digitalen Syndroms geboren werden. Auch die ARPKD ist eine Zilienerkrankung und kann mit einer ADPKD verwechselt werden. Im Gegensatz zur ADPKD ist die ARPKD typischerweise eine pädiatrische Erkrankung. Wichtig für den Erwachsenenephrologen zu wissen ist jedoch, dass das klinische Spektrum der ARPKD sehr viel breiter ist und auch erwachsene Patienten mit einer ARPKD recht mild betroffen sein können [9, 10, 11]. Eine relevante Zahl an Patienten erreicht das Erwachsenenalter mit noch erhaltener Nierenfunktion und bedarf daher der Aufmerksamkeit des Nephrologen. Mit fortschreitendem klinischen Verlauf, Bildung größerer Zysten und zunehmender interstitieller Fibrose ähnelt die Nierenstruktur mehr und mehr derjenigen bei ADPKD. Hepatobiliäre Komplikationen infolge der obligat vorliegenden kongenitalen Leberfibrose können das klinische Bild insbesondere bei älteren Patienten dominieren und der fortschreitende Pfortaderhochdruck kann zu konsekutiven Komplikationen wie Hypersplenismus und Ösophagusvarizen führen. Die meisten Patienten weisen Veränderungen des *PKHD1*-Gens auf, trunkierende Mutationen zeigen auch hier meist schwerere Verläufe. Die letzten Jahre haben auch für die ARPKD eine größere Heterogenität und die Identifizierung weiterer Gene zu Tage gebracht [1].

#### Welche Patienten sollen untersucht werden?

- Indikation zur genetischen Testung auf ADPKD:
- Junge Patienten mit frühem Krankheitsbeginn
  - Patienten mit unklarer Differenzialdiagnose, nicht eindeutiger Bildgebung, unklaren Befunden
  - Patienten mit negativer Familienanamnese
  - Patienten zur Tolvaptan-Therapie-Evaluation [12]
  - Evaluation eines jungen Spenders vor Lebendniere-Transplantation
  - Erwachsene mit Wunsch nach Präimplantationsdiagnostik
  - Bei bestehendem Kinderwunsch und Wunsch nach Risikoberatung