

# Gene & Kids

Genetik in der Pädiatrie

 eurofins

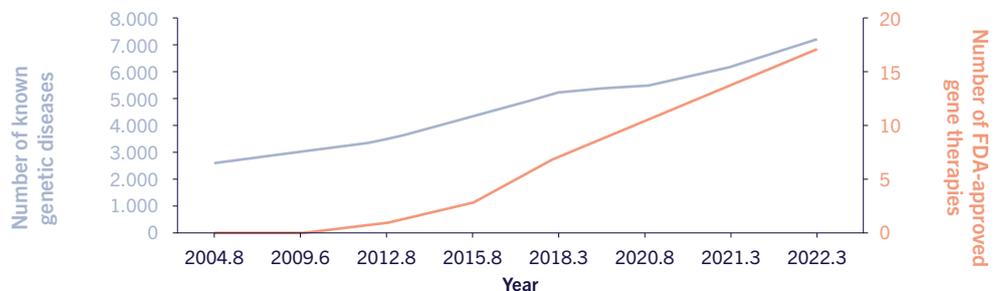
| Humangenetik

## Warum Genetik in der Pädiatrie?

## Genetik in der Pädiatrie

In der Pädiatrie findet sich ein breites Spektrum genetisch bedingter Erkrankungen. Etwa 3% der Kinder werden mit einer genetisch bedingten Erkrankung, Fehlbildung oder Behinderung geboren. Diese reichen von angeborenen strukturellen oder funktionellen Fehlbildungen über komplexe Syndrome bis hin zu seltenen Erkrankungen. Der Pädiatrie kommt daher eine zentrale Rolle bei genetisch bedingten Erkrankungen und der Veranlassung entsprechender humangenetischer Diagnostik zu. Insbesondere die seltenen Erkrankungen sind in den letzten Jahren immer mehr in den Vordergrund gerückt. Von einer seltenen Erkrankung spricht man, wenn maximal 5 von 10.000 Menschen betroffen sind. 80% dieser seltenen Erkrankungen manifestieren sich bereits im Kindes- und Jugendalter.

Der Fortschritt in der genetischen Diagnostik, insbesondere durch die Entwicklung von Hochdurchsatz-Techniken (Next-Generation-Sequencing, NGS), ermöglicht zunehmend eine frühzeitige und sichere Diagnose (Fig. 1). Dies ist von entscheidender Bedeutung für Betroffene und deren Angehörige, da zeitig Behandlungsstrategien eingeleitet werden können. Auch ein Wiederholungsrisiko für die Eltern kann bewertet werden.

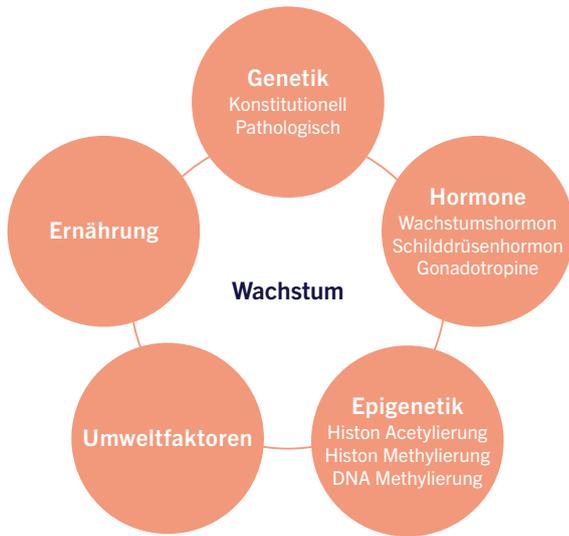


**Figure 1:** Seit dem Aufkommen des Next-Generation-Sequencing hat die Zahl der bekannten genetischen Erkrankungen (blaue Kurve) deutlich zugenommen. Auch die Zahl der zugelassenen Getherapien für genetisch bedingte Erkrankungen, die im Kindesalter beginnen (rote Kurve), ist rapide angestiegen (1).

Als Teil der Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin MVZ GmbH setzen wir unser fundiertes Wissen in allen Fachrichtungen der Medizin, insbesondere in der pädiatrischen Genetik, ein. Wir legen den Fokus auf die Diagnostik von seltenen Erkrankungen in allen Lebensphasen der PatientInnen. Mit unseren zyto- und molekulargenetischen Analysen unterstützen wir mit höchster Präzision und Zuverlässigkeit bereits mehrere interdisziplinäre Kinderintensivstationen, sozialpädiatrische sowie kideronkologische Zentren und schätzen eine enge, kollegiale Zusammenarbeit mit anderen Fachrichtungen

## Die genetische Beratung

Die genetische Beratung legt den Grundstein, um fundierte Entscheidungen über Behandlungsoptionen treffen zu können. Dabei steht der oder die PatientIn selbst im Mittelpunkt. Hierbei verschaffen sich unsere HumangenetikerInnen ein ganzheitliches Bild über den Gesundheitszustand des Kindes und helfen genetische Risiken und den familiären Kontext zu verstehen. Das erfahrene Team der Eurofins Humangenetik steht den betroffenen Familien und den betreuenden Ärztinnen und Ärzten auf dem gesamten Weg, beginnend bei der genetischen Beratung und der Entscheidung über die geeignete genetische Diagnostik, bis hin zur Befundbesprechung zur Seite.



## Kinderendokrinologie

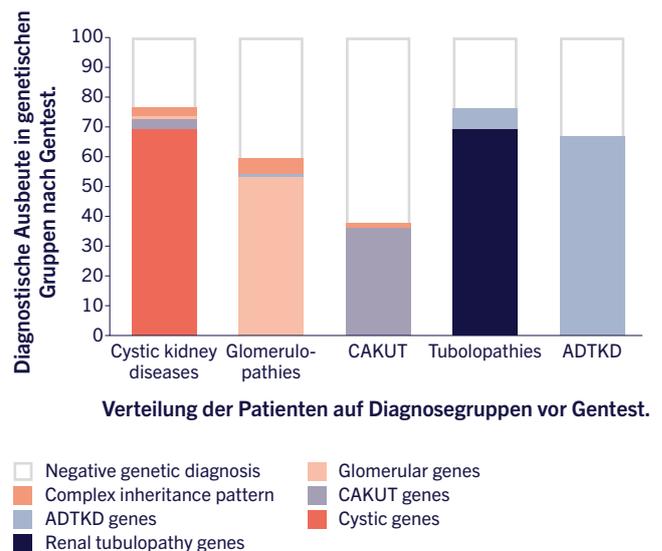
Hormone regulieren als Botenstoffe verschiedene Körperfunktionen und haben erheblichen Einfluss auf die Entwicklung von Kindern und Jugendlichen. Die Ursachen für Störungen des Hormonhaushalts sind vielseitig, so können hormonellen Erkrankungen beispielsweise monogenetische Veränderungen zu Grunde liegen. So wird beispielsweise bei angeborenen Stoffwechselstörungen durch Whole-Exome-Sequencing (WES) eine hohe Diagnoserate von 40 – 70 % erreicht (2). Einige weitere Beispiele für monogenetisch bedingte Erkrankungen auf dem Gebiet der Kinderendokrinologie sind:

- Wachstumsstörungen (Klein- und Großwuchs)
- Skelettdysplasien
- Stoffwechselstörungen
- Kongenitale Hypothyreose
- Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY)
- Nebennierenerkrankungen (z. B. Adrenogenitales Syndrom (AGS), Cushing-Syndrom etc.)
- Störungen der Hypophyse (z. B. Wachstumshormonmangel, Diabetes insipidus centralis, Panhypopituitarismus etc.)
- Genetische Syndrome mit Hormonstörungen (z. B. Ullrich-Turner-Syndrom inkl. SHOX-Mutationen, Noonan-Syndrom, Prader-Willi-Syndrom etc.)
- Adipositas
- Störung der sexuellen Differenzierung (DSD)

## Kidnephrologie

Angeborene Erkrankungen der Nieren und ableitenden Harnwege, von Fehlbildungen bis zu Stoffwechselerkrankungen, stellen neben den erworbenen nephrologischen Erkrankungen einen wichtigen Bestandteil der Kidnephrologie dar. Die durchschnittliche diagnostische Ausbeute durch WES bzw. Whole-Genome-Sequencing (WGS) beträgt bei pädiatrischen Nierenerkrankungen 23 – 32 % (2), wobei es je nach Erkrankungsgruppe Unterschiede gibt. Unter monogenetisch bedingte Erkrankungen auf dem Gebiet der Kidnephrologie fallen beispielsweise:

- Polyzystische Nierenerkrankung (PKD)
- Nephrotisches Syndrom
- Diabetes insipidus renalis
- Bartter Syndrom
- Renal-tubuläre Azidose
- Hereditäre Nephrolithiasis
- CAKUT („congenital anomalies of the kidney and urinary tract“)



CAKUT: congenital anomalies of the kidney and urinary tract.  
ADTKD: autosomal dominant tubulointerstitial kidney disease.

**Fig. 2:** Genetische Diagnoserate bei früh einsetzenden Nierenerkrankungen. (6)

## Neuropädiatrie

Auch auf dem Gebiet der Neuropädiatrie stellen humangenetische Analysen heutzutage einen wichtigen Bestandteil der Diagnostik dar. So kann bei Epilepsien durch WES/WGS eine Diagnose-rate von etwa 25% erreicht werden. Bei neuromuskulären Erkrankungen beträgt die diagnostische Ausbeute gar 49–83% (2). Darüber hinaus kann eine genetische Diagnostik auch bei weiteren, unten genannten neuropädiatrischen Erkrankungen zur Diagnosefindung beitragen.

- Angeborene Hirnfehlbildungen (z. B. Balkenagenesie, Dandy-Walker-Malformation, Enzephalozele, Hydrozephalus etc.)
- Retardierung und Dismorphiesyndrom
- Komplizierte Epilepsien (z. B. epileptische Enzephalopathie, familiäre nächtliche Frontallappenepilepsie, benigne familiäre Neugeborenenkrämpfe, Dravet Syndrom etc.)
- Neuromuskuläre Erkrankungen (z. B. Muskeldystrophien, hereditäre sensomotorische Neuropathie, Myopathien etc.)



Langjährige  
Erfahrung in der  
syndromologischen  
Diagnostik

---

## Kinder- und Jugendpsychiatrie

Genetische Analysen sind ebenfalls ein wichtiger Bestandteil in der Diagnostik verschiedener Erkrankungen auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendpsychiatrie. Bei Entwicklungsverzögerungen kann beispielsweise in etwa 34% der Fälle durch WES eine Diagnose gestellt werden (2). Genetische Untersuchungen werden z. B. bei der Diagnostik folgender Erkrankungen auf dem Gebiet der Kinder- und Jugendpsychiatrie eingesetzt:

- Autismus-Spektrum-Störungen
- Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS)
- Psychomotorische Entwicklungsstörungen
- Rett Syndrom
- Fragiles-X Syndrom

## Neuromuskuläre Erkrankungen: Kasuistik

Eine 14-jährige Patientin stellte sich initial bei Verdacht auf syndromale Erkrankung in unserer humangenetischen Beratung vor. Aufgrund einer ausgeprägten Skoliose, Myopie, Gedeihstörung und für eine Bindegewebserkrankung typischen Symptome wurde eine Whole Exome Sequencing initiiert. Zwischenzeitlich wurden bei der Patientin laborchemisch erhöhte Werte der Creatinkinase festgestellt und die Diagnostik nach Rücksprache mit dem behandelnden Neuropädiater um die Fragestellung einer Myopathie erweitert. Hierbei erfolgte eine Vervollständigung der Diagnostik um eine Analyse von Exon 1 des SELENON-Gens mittels Sanger-Sequenzierung, da dieses Exon nicht oder nur ungenügend durch die mittels Next-Generation-Sequencing erfolgte Exomdiagnostik abgedeckt wird.

Biallelische, pathogene Veränderungen im SELENON-Gen (ehemals SEPN1-Gen) werden mit der autosomal-rezessiven rigid spine Muskeldystrophie assoziiert (4). Durch die erfolgte Sanger-Sequenzierung konnte bei der Patientin eine pathogene, homozygote Veränderung im SELENON-Gen nachgewiesen werden, die als ursächlich für die klinischen Auffälligkeiten der Patientin anzusehen ist.

**Dieses Fallbeispiel zeigt eindrücklich, wie wichtig eine gute interdisziplinäre Zusammenarbeit und Kommunikation zwischen behandelnden PädiaterInnen und HumangenetikerInnen ist und wie dadurch der Weg zur Diagnose gemeinsam gemeistert werden kann.**

## Die Auswirkungen präziser genetischer Diagnosen auf das klinische Management und Patientenoutcome

Mittels WES bzw. WGS kann je nach Literaturangabe eine allgemeine Diagnoserate von 21 – 80% erreicht werden. Es liegt nahe, dass sich eine genaue genetische Diagnosestellung häufig auf die weitere Behandlung des Patienten auswirkt. So findet bei 42 – 78% der Patienten eine Anpassung des klinischen Managements statt, mit dem Ziel eines besseren Outcomes bei dem Patienten und dessen Familienangehörigen (2). Die unten genannte Tabelle veranschaulicht beispielhaft, welche Konsequenzen sich durch eine genetische Diagnosestellung ergeben können.

### Quellen:

- 1) <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/approved-cellular-and-gene-therapy-products>
- 2) Ni-Chung et al., Pediatrics and Neonatology 64 (2023) S30eS34, The incorporation of next-generation sequencing into pediatric care
- 3) Maron et al., JAMA. 2023 Jul 11;330(2):161-169, Rapid Whole-Genomic Sequencing and a Targeted Neonatal Gene Panel in Infants with a Suspected Genetic Disorder
- 4) Bouman et al., J Neuromuscul Dis. 2023;10(6):1055-1074. SELENON-Related Myopathy Across the Life Span, a Cross-Sectional Study for Preparing Trial Readiness
- 5) Robert et al., Clinical Kidney Journal, Volume 17, Issue 1, January 2024, sfad099, Beyond the kidney biopsy: genomic approach to undetermined kidney diseases
- 6) Nephrol Dial Transplant (2022) 37: 687-696, doi: 10.1093/ndt/gfab019, Advance Access publication 3 February 2021

| Erkrankung                       | Gen           | Klinisches Vorgehen  |
|----------------------------------|---------------|--|
| Neurofibromatose Typ 1           | <i>NF1</i>    | Regelmäßige ophthalmologische Untersuchungen, Entwicklungsdiagnostik, regelmäßige Blutdruckmessungen, cMRT-Bildgebung  |
| Alagille-Syndrom 1               | <i>JAG1</i>   | Kardiale und renale Untersuchungen, Lipidstatus, Vermeidung von: Lebertransplantation  |
| Osteogenesis imperfecta Typ I-IV | <i>COL1A1</i> | Regelmäßige orthopädische, audiologische und zahnmedizinische Untersuchungen<br>Therapie: Bisphosphonate<br>Vermeidung von: Leistungssportarten sowie erhöhter Aufnahme von Calcium und Vitamin D durch Nahrungsergänzungsmittel und Sonnenexposition  |
| Primärer Coenzym Q10-Mangel 7    | <i>COQ4</i>   | Regelmäßige neurologische Untersuchungen, Urinanalyse (bzgl. Proteinurie), EKG, ophthalmologische Therapie: Coenzym Q10  |
| Glykogenose Typ Ia               | <i>G6PC</i>   | Regelmäßige sonografische bzw. MRT-Untersuchungen der Leber, regelmäßige Bestimmung der Leberwerte und des großen Blutbilds<br>Diätetische Maßnahmen: Gabe von Maisstärke und häusliche Blutzuckermessungen<br>Vermeidung von: EMG, Muskelbiopsie, Leberbiopsie, Biopsie des Nervus suralis, Messung der Nervenleitgeschwindigkeit |
| Noonan-Syndrom 1                 | <i>PTPN11</i> | Sonografische Untersuchungen der Nieren, regelmäßige kardiologische Untersuchungen mit EKG, Überwachung von Wachstum und Entwicklung   |



Klinische und genetische Diagnostik  
Hand in Hand

## Wie wir Sie in der genetischen Diagnostik unterstützen können

Wir sehen uns als Ihr Partner und möchten Sie bei der Planung von genetischer Diagnostik unterstützen und sicherstellen, dass dieser Prozess reibungslos und effizient verläuft.

1

### **Anforderung der Diagnostik:**

Bei eindeutiger Indikation können FachärztInnen die genetische Diagnostik bei uns anfordern. Dies kann in Absprache mit unseren ärztlichen KollegInnen erfolgen. Gesetzliche Krankenkassen übernehmen die vollen Kosten der genetischen Diagnostik im ambulanten Bereich bei gegebener Indikation, ohne Ihr Laborbudget zu belasten. Auf Wunsch senden wir ein Probeentnahme-Set und den Probenbegleitschein.

2

### **Probeentnahme und Versand:**

Die Probeentnahme kann in der eigenen Praxis oder dem SPZ erfolgen. Die Probe wird an unser Labor in München versandt. Wir stellen sicher, dass die Probe ordnungsgemäß ankommt und bearbeitet wird.

3

### **Ergebnisbereitstellung:**

Abschließend erhalten Sie einen Befundbericht über das Ergebnis der angeforderten Diagnostik. Unser erfahrenes Team der Humangenetik steht für Rückfragen zur Verfügung. Bei komplexen Fragestellungen können PatientInnen zur humangenetischen Sprechstunde in München oder Augsburg überwiesen werden.

**Bitte zögern Sie nicht, sich mit uns in Verbindung zu setzen, wenn Sie Fragen haben. Unsere Fachärztinnen und Fachärzte für Humangenetik stehen Ihnen gerne zur Verfügung.**

**Genetik in der Pädiatrie**  
**Ein gemeinsames Ziel –**  
**präzise & sichere Diagnose**

Als Eurofins Humangenetik legen wir den Fokus auf die Diagnostik von familiären Tumoren und vererbten Erkrankungen in allen Lebensphasen der Patientinnen sowie Patienten, insbesondere auch bei seltenen Erkrankungen.

**Kontaktieren Sie gerne unsere**  
**humangenetische ExpertInnen.**  
**Hotline: +49 (0) 89-130744-22**

Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin MVZ GmbH  
Friends Tower I  
Friedenheimer Brücke 19, 80639 München  
Tel. +49 (0) 89-130744-0  
Fax +49 (0) 89-130744-99  
molekulargenetik@praenatal-medizin.de  
www.praenatal-medizin.de

 **eurofins** | **Humangenetik**