



■ **Genetische Testung bei  
zystischen Nierenerkrankungen  
(„Zystennieren“)**

Zysten sind flüssigkeitsgefüllte Hohlräume, die das Nierengewebe verdrängen. Zystische Nierenerkrankungen stellen die häufigste genetische Ursache für Nierenversagen und Dialysepflichtigkeit dar.

**PKD1-Sequenzierung (Dauer 4 - 8 Wochen)** bei V. a. ADPKD.

**PKD2-Analyse (2-4 Wochen)** bei milder Klinik bzw. nach Ausschluss einer PKD1-Mutation.

■ **Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)**

Die ADPKD mit Mutationen im **PKD1-** oder **PKD2-Gen** ist mit einer Prävalenz von 1/400-1.000 eine der häufigsten Erbkrankheiten; weltweit sind ca. 12,5 Millionen Menschen betroffen. Die fortschreitende Zystenbildung und das Größenwachstum der Nieren gehen oft mit Zysten der Leber sowie in ca. 10 % der Fälle mit intrakranialen Aneurysmen einher. PKD1 macht ca. 80 % aller Fälle aus und führt zu einem schwereren klinischen Verlauf mit einem durchschnittlichen Alter bei Nierenversagen von 54 Jahren (im Vgl. zu 74 Jahren bei PKD2).

**Frühmanifestationen der ADPKD**

Etwa 2 % der Patienten zeigen einen sehr frühen und schweren, u. U. pränatalen Verlauf. Das Wiederholungsrisiko betroffener Familien für diese schwere, frühmanifeste Form ist deutlich erhöht.

■ **Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)**

Die ARPKD mit Mutationen im **PKHD1-Gen** ist typischerweise eine Erkrankung des Neugeborenen- und Kindesalters, selten sind auch milde Formen des Erwachsenenalters beschrieben. Fetten zeigen oftmals eine Potter-Symptomatik mit deutlich vergrößerten echoreichen Nieren bei Oligohydramnion und Lungenhypoplasie, was in 30-50 % zum perinatalen Versterben führt. Zwei Drittel der Patienten sind im Alter von 20 Jahren dialysepflichtig. Folgen des Pfortaderhochdrucks (z. B. Ösophagusvarizen) stellen häufige Komplikationen dar.

**PKHD1-Sequenzierung und MLPA (Dauer 2-6 Wochen)** bei Fetten und Kindern mit vergrößerten hyperechogenen Nieren, unauffälligem Ultraschall der Eltern und negativer Familienanamnese.

|                          | ADPKD  | ARPKD  |
|--------------------------|--|--|
| Gen                      | <b>PKD1</b> (80 % der Fälle) und <b>PKD2</b> (20 %)                                  | <b>PKHD1</b>   |
| Potter-Typ               | III  | I  |
| Nierenpathologie         | Vergrößerte Nieren mit (i. d. R. großen) Zysten in allen Bereichen des Nephrons      | Massiv vergrößerte Nieren mit kleinen Zysten (im späteren Verlauf auch größere Zysten) |
| Elterliche Nieren        | i. d. R. ein betroffener Elternteil mit Zysten in beiden Nieren (Cave: Junge Eltern) | Normaler Ultraschall der Eltern  |
| Leberpathologie          | Häufig Leberzysten, nur sehr selten kongenitale Leberfibrose                         | Immer (!) kongenitale Leberfibrose mit Gallengangshyperplasie (Caroli-Erkrankung)      |
| Assoziierte Anomalien    | Zysten in Pankreas und anderen Organen, 10 % mit intrakranialen Aneurysmen           | Selten Pankreaszysten und/oder -fibrose  |
| Risiko für Geschwister   | 50 % (praktisch kein Risiko bei <i>de novo</i> Mutation)                             | 25 %   |
| Risiko für eigene Kinder | 50 % (auch bei Patienten mit <i>de novo</i> Mutation)                                | in der Regel < 1 %   |

## ■ Zystische Nierendysplasie (Renale Adysplasie)

Zystische Nierendysplasien (Potter Typ II) und andere Fehlbildungen der Niere und ableitenden Harnwege stellen mit einer Prävalenz von 1 : 200 eine häufige Schwangerschaftskomplikation dar. Eine Mutation im **RET-Gen** liegt einigen Patienten mit Nierenagenesie/-dysplasie zugrunde. Die häufigste Ursache für (v. a. beidseitige) zystisch-dysplastische Nieren sind autosomal-dominante Mutationen im **HNF1B/TCF2-Gen**. Die Variabilität des klinischen Bildes selbst innerhalb einer Familie ist oftmals gewaltig und ähnelt ggf. ARPKD oder ADPKD. Weitere häufige Veränderungen sind MODY-Diabetes (daher auch die Bezeichnung „Renal Cysts and Diabetes-Syndrom“), Auffälligkeiten der inneren und äußeren Geschlechtsorgane, Pankreasatrophie, Leberdysfunktion und Hyperurikämie (Gicht).

Fast die Hälfte aller **HNF1B**-Mutationen entsteht *de novo*; in diesen Fällen ist das Wiederholungsrisiko für weitere Schwangerschaften praktisch nicht erhöht, in allen anderen Fällen beträgt es 50 %.

**HNF1B-Sequenzierung und MLPA (Dauer 2-4 Wochen)** bei Patienten mit zystisch-dysplastischen Nieren, assoziierten Fehlbildungen, negativer ADPKD-/ARPKD-Analyse.

## ■ Differentialdiagnose/ andere Zilien-assoziierte Erkrankungen („Ziliopathien“)

Nierenzysten, isoliert oder in Kombination mit weiteren Auffälligkeiten, treten bei einer Vielzahl chromosomaler Störungen und genetischer Syndrome auf. Bei vielen dieser Erkrankungen spielen primäre Zilien (kleine Fühler/Sensoren auf der Zelle) eine zentrale Rolle („Ziliopathien“). Beispiele hierfür sind:

- Nephronophthise (NPHP)
- ADMCKD (Medullär-zystische Nierenerkrankung, UMOD)
- Senior-Loken-Syndrom (SLSN)
- Joubert-Syndrom (JBTS)
- Meckel-Gruber-Syndrom (MKS)
- Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)
- Jeune-Syndrom (asphyxierende Thoraxdystrophie)
- Orofaziodigitales Syndrom (OFD)
- Ellis-van Crefeld-Syndrom (EVC)
- Branchio-Oto-Renales Syndrom (BOR)
- Tuberöse Sklerose (TSC)
- Von Hippel-Lindau-Syndrom (VHL)
- Renal-tubuläre Dysgenese (RTD)

## ■ Effiziente genetische Testung

Klinische und histologisch-pathoanatomische Befunde sowie Informationen zur Familie sind bei der Diagnosefindung hilfreich. Bei jedem Kind mit unklarer zystischer Nierenerkrankung sollte zunächst eine elterliche Ultraschalluntersuchung erfolgen.

- Wir bieten eine **stufenweise Analytik** bei zystischen Nierenerkrankungen und anderen Ziliopathien an.

- Das **Vorliegen spezifischer Symptome erlaubt eine gezielte Analyse** der entsprechenden Gene.

- In einigen Fällen (Proben mehrerer Familienmitglieder vorliegend, blutsverwandte Familien) ist die Durchführung einer initialen **Kopplungsanalyse zur gezielten Analytik** sinnvoll.

- Bei komplexen Phänotypen mit z. B. mentaler Retardierung ist häufig auch die Durchführung einer **Chromosomenanalyse oder Array-CGH** sinnvoll.

**Wir bieten die Testung aller Gene für zystische und polyzystische Nierenerkrankungen und andere Ziliopathien an.**

## ■ Benötigtes Material

2-10 ml EDTA Blut oder DNA

## ■ Referenzen

- [1] **Bergmann C**, Ortiz Bröchle N, Frank V, Rehder H, Zerres K. Perinatal deaths in a family with autosomal dominant polycystic kidney disease and a PKD2 mutation. *N Engl J Med* 359(3):318-9, 2008
- [2] Khanna H, Davis EE, Murga-Zamalloa CA, Estrada A, Lopez I, den Hollander AI, Zonneveld MN, Othman MI, Waseem N, Chakarova CF, Maubaret C, Diaz-Font A, MacDonald I, Muzny DM, Wheeler DA, Morgan M, Lewis LR, Logan CV, Tan PL, Beer MA, Inglehearn CF, Lewis RA, Jacobson SG, **Bergmann C**, Beales PL, Attié-Bitach T, Johnson CA, Otto EA, Bhattacharya SS, Hildebrandt F, Gibbs RA, Koenekoop RK, Swaroop A, Katsanis N. A common allele in RPGRIP1L is a modifier of retinal degeneration in ciliopathies. *Nat Genet* 41(6):739-45, 2009
- [3] **Bergmann C**, Fliegau M, Ortiz Bröchle N, Frank V, Olbrich H, Kirschner J, Schermer B, Schmedding I, Kispert A, Kränzlin B, Nürnberg G, Becker C, Grimm T, Girschick G, Lynch SA, Kelehan P, Senderek J, Neuhaus TJ, Stallmach T, Zentgraf H, Nürnberg P, Gretz N, Lo C, Lienkamp S, Schäfer T, Walz G, Benzing T, Zerres K, Omran H. Loss of nephrocystin-3 function can cause embryonic lethality, Meckel-Gruber-like syndrome, situs inversus, and renal-hepatic-pancreatic dysplasia. *Am J Hum Genet* 82(4):959-70, 2008
- [4] Frank V, den Hollander AI, Ortiz Bröchle N, Zonneveld MN, Nürnberg G, Becker C, Du Bois H, Kendziorra G, Roosing S, Senderek J, Nürnberg P, Cremers FPM, Zerres K, **Bergmann C**. Mutations in CEP290 encoding a centrosomal protein cause Meckel-Gruber syndrome. *Human Mutation* 29(1):45-52, 2008
- [5] **Bergmann C**, Zerres K. Early manifestations of polycystic kidney disease. *Lancet* 369 (9580): 2157, 2007
- [6] Karges B, **Bergmann C**, Scholl K, Heinze E, Rasche M, Lahr G, Zerres K, Debatin KM, Wabitsch M, Karges W. Digenic inheritance of HNF-1 $\alpha$  and HNF-1 $\beta$  mutations results in MODY, polycystic thyroid and urogenital malformations. *Diabetes Care* 30:1613-4, 2007
- [7] Frank V, Ortiz Bröchle N, Mager S, Frints SGM, Bohring A, du Bois G, Debatin I, Seidel H, Senderek J, Besbas N, Todt U, Kubisch C, Grimm T, Teksen F, Balci S, Zerres K, **Bergmann C**. Aberrant splicing is a common mutational mechanism in MKS1, a key player in Meckel Gruber syndrome. *Human Mutation* 28:638-9, 2007
- [8] **Bergmann C**, Küpper F, Dornia C, Schneider F, Senderek J, Zerres K. Algorithm for efficient PKHD1 mutation screening in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 25:225-231, 2005
- [9] **Bergmann C**, Senderek J, Windelen E, Küpper F, Middeldorf I, Schneider F, Dornia C, Rudnik-Schöneborn S, Konrad M, Schmitt CP, Seeman T, Neuhaus TJ, Vester U, Kirfel J, Büttner R, Zerres K, and the Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN). Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 67:829-848, 2005
- [10] Zerres K, Senderek J, Rudnik-Schöneborn S, Eggermann T, Kunze J, Mononen T, Käriäinen H, Kirfel J, Moser M, Büttner R, **Bergmann C**. New options for prenatal diagnosis in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) by mutation analysis of the PKHD1 gene. *Clin Genet* 66:53-57, 2004
- [11] **Bergmann C**, Senderek J, Schneider F, Dornia C, Küpper F, Eggermann T, Rudnik-Schöneborn S, Kirfel J, Moser M, Büttner R, Zerres K. PKHD1 mutations in families requesting prenatal diagnosis for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 23:487-495, 2004
- [12] **Bergmann C**, Senderek J, Sedlacek B, Pegiazoglou I, Puglia P, Eggermann T, Rudnik-Schöneborn S, Furu L, Onuchic LF, De Baca M, Germino GG, Guay-Woodford L, Somlo S, Moser M, Büttner R, Zerres K. Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1). *J Am Soc Nephrol* 13:7689, 2003



Konrad-Adenauer-Straße 17  
55218 Ingelheim  
Tel. (06132) 781-411  
Fax (06132) 781-194

[humangenetik@bioscientia.de](mailto:humangenetik@bioscientia.de)  
[www.bioscientia-humangenetik.de](http://www.bioscientia-humangenetik.de)

**Ärztlicher Leiter:**

Prof. Dr. med. Carsten Bergmann  
[carsten.bergmann@bioscientia.de](mailto:carsten.bergmann@bioscientia.de)

**Stellvertretender Ärztlicher Leiter:**

PD Dr. med. Hanno J. Bolz  
[hanno.bolz@bioscientia.de](mailto:hanno.bolz@bioscientia.de)

**Bioscientia  
Institut für Medizinische Diagnostik GmbH**

**Regionallabors:**

**Labor Berlin**  
Alt-Moabit 91a  
10559 Berlin  
Tel. (030) 48 52 61 00  
Fax (030) 48 52 62 75  
[labor-berlin@bioscientia.de](mailto:labor-berlin@bioscientia.de)

**Labor Jena**  
Orlaweg 2  
07743 Jena  
Tel. (03641) 4 01 30  
Fax (03641) 40 13 38  
[labor-jena@bioscientia.de](mailto:labor-jena@bioscientia.de)

**Labor Moers**  
Zum Schürmannsgraben 30  
47441 Moers  
Tel. (02841) 10 60  
Fax (02841) 1 06 18/35  
[labor-moers@bioscientia.de](mailto:labor-moers@bioscientia.de)

**Labor Freiburg**  
Obere Hardtstraße 8-12  
79144 Freiburg  
Tel. (07 61) 4 21 96  
Fax (07 61) 47 51 32  
[labor-freiburg@bioscientia.de](mailto:labor-freiburg@bioscientia.de)

**Labor Karlsfeld**  
Liebigstraße 14  
85757 Karlsfeld  
Tel. (08131) 59 40  
Fax (08131) 59 41 09  
[labor-karlsfeld@bioscientia.de](mailto:labor-karlsfeld@bioscientia.de)

**Labor Saarbrücken**  
Winterberg 1  
66119 Saarbrücken  
Tel. (0681) 88 37 91 33  
Fax (0681) 88 37 91 42  
[labor-saarbruecken@bioscientia.de](mailto:labor-saarbruecken@bioscientia.de)

**Labor Ingelheim**  
Konrad-Adenauer-Straße 17  
55218 Ingelheim  
Tel. (06132) 78 10  
Fax (06132) 78 12 14  
[labor-ingelheim@bioscientia.de](mailto:labor-ingelheim@bioscientia.de)

**Labor Mainz**  
Bahnhofplatz 2  
55116 Mainz  
Tel. (06131) 5 76 08 10  
Fax (06131) 21 15 03  
[labor-mainz@bioscientia.de](mailto:labor-mainz@bioscientia.de)



**Akkreditiert durch**  
Zentralstelle der Länder  
für Gesundheitsschutz  
bei Arzneimitteln  
und Medizinprodukten  
**ZLG-P-366.07.02**



Bioscientia, Ingelheim  
ist seit 1987 CAP akkreditiert