


Gene & Nieren

Präzise Diagnostik genetisch bedingter Nierenerkrankungen





Warum
Genetik in der
Nephrologie?

Genetisch bedingte Nierenerkrankungen – Prävalenz und Ursachen

Erkrankte Nieren können ihre lebenswichtigen Aufgaben wie die Entgiftung des Körpers, die Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts, die Blutdrucksteuerung sowie die Hormonproduktion nicht mehr in vollem Umfang erfüllen. Nierenerkrankungen sind ein häufiges Gesundheitsproblem mit sehr unterschiedlichen Ursachen. Neben erworbenen Faktoren wie Stoffwechselstörungen, Infektionen oder Umweltbelastungen spielen genetische Einflüsse eine zunehmend zentrale Rolle in der Pathogenese.

Viele Nierenleiden entstehen multifaktoriell – durch das Zusammenspiel genetischer Prädispositionen und umweltbedingter Einflüsse. Daneben existieren genetisch bedingte Nierenerkrankungen, bei denen beispielsweise eine krankheitsverursachende Veränderung (pathogene Mutation) in einem einzelnen Gen die Funktion der Niere direkt beeinträchtigt/schädigt. Solche Erkrankungen können bereits vor Geburt, im Kindes- und Jugendalter sowie erst im Erwachsenenalter manifest werden. Zum Spektrum genetisch bedingter Nierenerkrankungen gehören angeborene Fehlbildungen der Nieren, primär glomeruläre Erkrankungen, Tubulopathien, zystische Erkrankungen und tubulointerstitielle Erkrankungen. Ebenso sind genetische Ursachen bei Systemerkrankungen mit Beteiligung der Nieren relevant.

Spezielle Anwendungsfelder

Onkologische Nierenerkrankungen

Hereditäre Nierenzellkarzinome sind oft Teil von Tumorprädispositionssyndromen und können gleichzeitig oder nacheinander mit anderen Manifestationen auftreten. Ein Nierenzellkarzinom tritt doppelt so häufig bei Männern wie bei Frauen auf. Es kann sowohl sporadisch (keine angeborene Mutation, nicht erblich), als auch genetisch bedingt sein (Vererbungsrisiko). Insbesondere ein frühes Erkrankungsalter oder auch das Vorkommen mehrfacher Tumoren kann auf eine genetisch bedingte Form hinweisen.

Es sind u.a. vier komplexere Syndrome bekannt, die jeweils autosomal dominant vererbt werden (Risiko der Vererbung 50% für Nachkommen) und bei denen gehäuft Nierenzellkarzinome auftreten:

- **Von-Hippel-Lindau Syndrom**

Seltene erbliche neurokutane Tumorerkrankung, Risiko für Nierenkarzinome nimmt mit dem Alter zu; VHL-Gen.

Es geht mit einem erhöhten Risiko für retinale, zerebelläre, spinale Hämangioblastome, Nierenzellkarzinome (RCC), Phäochromozytome und Pankreastumore einher.

- **Hereditäre Leiomyomatose mit Nierenzellkrebs (HLRCC)**
Haut- und Nierentumore, bei Frauen Uterusmyome
- **Hereditäres papilläres Nierenkarzinom (HPRCC)**
Das hereditäre papilläre Nierenzellkarzinom ist ein familiäres Nierenkrebs-Syndrom mit einer Prädisposition zur Entwicklung beidseitiger und multifokaler Typ 1-papillärer Nierenkarzinome
- **Birt-Hogg-Dubé-Syndrom (BHD)**
Haarfollikel Hämatome, Nierentumore, Spontanpneumothorax

Die individuelle Prognose hängt von den Merkmalen des Nierentumors zum Zeitpunkt der Erkennung und Intervention ab und unterscheidet sich für jedes Syndrom (VHL, HLRCC, HPRC und BHD).

Spektrum genetisch bedingter Nierenerkrankungen

Gestörte Nierenentwicklung mit angeborener Fehlbildung

Refluxnephropathie, Agenesie, Dysgenesie, Dysplasie, Ektopie, Fusion oder strukturelle Fehlbildungen verschiedener Nierenstrukturen

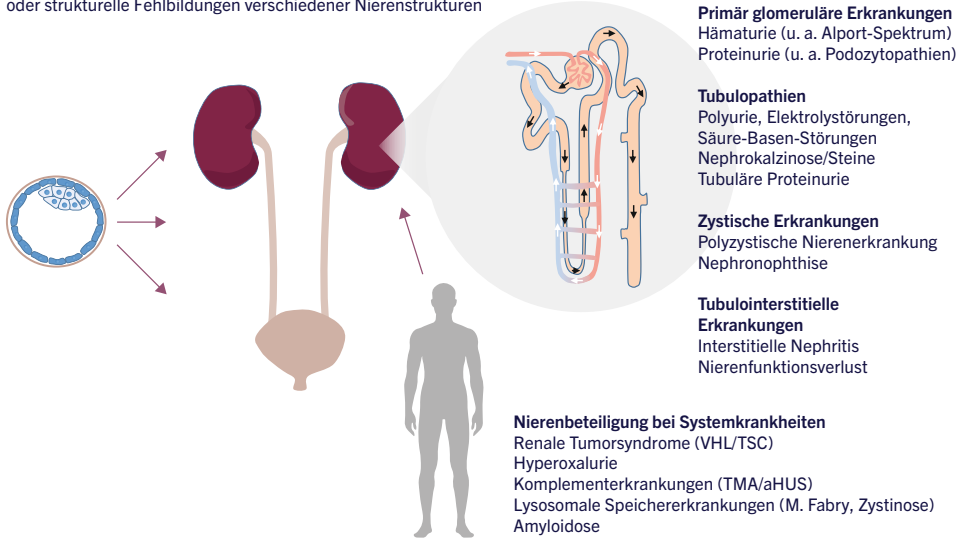


Abb. 1: VHL Von-Hippel-Lindau-Syndrom, TSC tuberöser Sklerosekomplex, TMA thrombotische Mikroangiopathie, aHUS atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom



Genetische Nierenerkrankungen in der Pädiatrie

In der Pädiatrie sind genetisch bedingte Nierenerkrankungen besonders häufig:

- Etwa **10 – 15 % aller Kinder** mit chronischer Niereninsuffizienz haben eine monogenetische Ursache.
- Bei **genetischen Missbildungs- und Syndromerkrankungen** (z. B. kongenitalen Nephrosen, CAKUT – congenital anomalies of kidney and urinary tract) liegt oft eine identifizierbare Mutation vor.

Bei Kindern und Jugendlichen bilden genetisch bedingte Ursachen den größten Anteil der chronischen Nierenerkrankungen:

Alter	Häufigste genetische Entitäten	Bemerkung
Neugeborene	CAKUT (congenital anomalies of kidney and urinary tract), ARPKD	häufig pränatal diagnostiziert
Säuglingsalter	Kongenitale Nephrosen, Nephronophthise	rasch progrediente CKD
Schulalter	Alport-Syndrom, SRNS (steroidresistente nephrotische Syndrome)	Familienanamnese wegweisend
Jugendliche	ADPKD, genetische FSGS	oft Erstmanifestation in Routinekontrollen

Abb. 2: Molekulargenetische Diagnostik – Ergebnisse aus eigenem Patientenkollektiv (Eurofins, 2018–2024)

Eine **molekulargenetische Diagnostik** bietet in diesen Fällen entscheidende Hinweise für Prognose, Therapie und genetische Beratung.

- **Vermeidung belastender Biopsien,**
- **Festlegung von Kontrollintervallen,**
- **frühe nephroprotektive und kardiovaskuläre Prävention.**

Bedeutung der genetischen Diagnostik bei Nierenerkrankungen



Eine frühzeitige genetische Analyse ist wichtig für eine **präzise und frühe Diagnose**. Sie kann verbesserte Aussagen über die Prognose, den Verlauf, mögliche Komplikationen sowie eine **zielgerichtete Therapie** ermöglichen. Dadurch werden auch Entscheidungen über mögliche Transplantationsindikationen oder Vorsorgemaßnahmen verbessert. Die genetische Diagnostik ermöglicht eine präzise Ursachenklärung und liefert wichtige Hinweise für:



Durch molekulargenetische Diagnostik können Genveränderungen erkannt werden, die für eine Erkrankung verantwortlich sind. So lassen sich beispielsweise bei **zystischen Nierenerkrankungen** bestimmte Veränderungen in den Genen ***PKD1***, ***PKD2*** oder ***PKHD1*** nachweisen, während bei **glomerulären Erkrankungen** wie der Alport-Syndrom-Gruppe Mutationen in ***COL4A3–A5***-Genen ursächlich sind.

In Zukunft könnten auch **gentherapeutische Ansätze** eine Rolle spielen, um grundlegende molekulare Defekte direkt zu korrigieren.

Fallbeispiel: *ANOS1*-assoziiertes Kallmann-Syndrom nach V.a. CAKUT

- Eigenanamnese:** Der 2-jährige Patient wurde von seinen Eltern auf Grund urogenitaler Fehlbildungen mit Reflux (u.a. beidseitige Doppelnieren, Mikropenis, Hodenhochstand) vorgestellt.
- Familienanamnese:** Die Mutter des Patienten war ebenfalls von einem Reflux betroffen. Die linke Niere musste ihr im Alter von 20 Jahren entfernt werden.
- Genetische Diagnostik:** Mittels Trio-Exom-Analyse (unter Einbeziehung der Blutproben der Eltern) wurde beim Patienten eine wahrscheinlich krankheitsverursachende hemizygoten Veränderung im *ANOS1*-Gen auf dem X-Chromosom nachgewiesen. Die gleiche Veränderung im *ANOS1*-Gen konnte bei der Mutter des Patienten heterozygot detektiert werden. Pathogene Veränderungen im *ANOS1*-Gen sind bei Patienten mit Kallmann Syndrom 1 beschrieben worden und werden mit CAKUT assoziiert. Das Kallmann-Syndrom ist eine erbliche Entwicklungsstörung, die durch einen hypogonadotropen Hypogonadismus und eine Anosmie bzw. Hyposmie bei Aplasie bzw. Hypoplasie der Riechkolben einhergehend.
- Therapie:** Mit einer geeigneten Hormonersatztherapie können viele Betroffene ein gesundes und erfülltes Leben führen. Die Behandlung des Kallmann-Syndroms umfasst typischerweise eine Hormonersatztherapie zur Behebung des Hormonmangels (bei Männern = Testosterontherapie, bei Frauen = Östrogen- und Progesterontherapie, ggf. pulsierende GnRH-Therapie zur Stimulation der Hypophyse).

Vorteile der genetischen Abklärung

Eine **genetische Diagnose** unterstützt Ärztinnen und Ärzte im klinischen und therapeutischen Management ihrer Patientinnen und Patienten. Zudem bietet die **prädiktive genetische Diagnostik** für Familienangehörige von Patienten mit einer erblich bedingten Nierenerkrankung die Möglichkeit, eine mögliche Anlageträgerschaft abklären zu können. Dies kann für eine mögliche Früherkennung und Prävention einer Erkrankung aber auch für die Wahl eines Nierenspenders wichtig sein.

Eine genetische Untersuchung kann:

- Niereninsuffizienzen und -fehlbildungen aufklären
- vererbte Krankheitsmuster identifizieren,
- bei der Aussage über Prognose, Verlauf sowie Komplikationen helfen
- Therapieentscheidungen (z. B. Steroidgabe, Transplantationsplanung) unterstützen,
- das Risiko für Wiederauftreten nach Transplantation abschätzen,
- Anlageträgerschaften bei Angehörigen abklären und Prävention bzw. Früherkennung erlauben.

Moderne nephrologische Leitlinien betonen die Rolle der genetischen Diagnostik inzwischen ausdrücklich. Gemäß KDIGO (2024) und ERKNet (2022) sollte bei allen unklaren chronischen Niereninsuffizienzen mit Verdacht auf hereditäre Ursache eine genetische Testung erfolgen.



Eurofins Humangenetik und Pränatal-Medizin MVZ GmbH verfügt über umfassende Expertise in der Diagnostik genetisch bedingter und mitbedingter Nierenerkrankungen. Mithilfe modernster molekulargenetischer Technologien bieten wir höchste Präzision und Zuverlässigkeit in der Analyse.

Beispiele genetisch bedingter Nierenerkrankungen

Erkrankung	Häufigkeit	Genetische Ursache(n)	Klinische Merkmale	Diagnostische Bedeutung
Autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)	1:1.000	<i>PKD1, PKD2</i>	Nierenzysten, Hypertonie, Leberzysten, Nierenversagen im mittleren Erwachsenenalter	Früherkennung, Verlaufsvorhersage, Lebendspende Bewertung
Autosomal rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)	1:20.000	<i>PKHD1</i>	Kongenitale Zystennieren, portale Fibrose	Prognoseeinschätzung bei pränatalem Befund
Nephronophthise (NPHP)	< 1:50.000	<i>NPHP1–4, CEP290, TMEM67</i> u. a.	Polyurie, Polydipsie, Anämie, CKD im Jugendalter	Häufigste genetische Ursache pädiatrischer CKD
Alport Syndrom	1:5.000–10.000	<i>COL4A3–A5</i>	Mikrohämaturie, Proteinurie, Hörverlust, Augenveränderungen	Frühzeitige Therapieeinleitung (ACE Hemmer)
Fokal segmentale Glomerulosklerose (genetische Formen)	variabel	<i>NPHS1, NPHS2, INF2, ACTN4, TRPC6</i>	Proteinurie, Nephrotisches Syndrom, Steroidresistenz	Therapieentscheidung, Transplantationsrisikoabschätzung
Ciliopathien (z. B. Bardet-Biedl-, Joubert-, Meckel-Gruber-Syndrom)	selten	Vielzahl cilia assoziierter Gene	Multiorganbeteiligung mit Nierenzysten	Syndromzuordnung, Prognoseabschätzung

Abb. 3: Diagnostische Aufklärungsrate genetischer Analysen bei hereditären Nierenerkrankungen (nach Groopman et al., NEJM 2019 380:142 ff.)

Die humangenetische Diagnostik

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 Fachärzte die genetische Diagnostik bei uns anfordern. Dies kann in Absprache mit unseren ärztlichen Kollegen 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 Probenentnahme-Set und den Probenbegleitschein.

2

Probenentnahme und Versand:

Die Probenentnahme kann in der eigenen Praxis 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 Patienten zur humangenetischen Sprechstunde überwiesen werden.

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

Genetik in der Nephrologie: Ein gemeinsames Ziel – Präzise & sichere Diagnose

Die molekulargenetische Charakterisierung von Nierenerkrankungen revolutioniert die nephrologische Diagnostik. Sie ermöglicht den Übergang von symptomorientierter zu ursachenorientierter Medizin – mit Nutzen für Patienten, Familien und behandelnde Ärztinnen und Ärzte.

Die Eurofins Humangenetik und Pränatal Medizin MVZ GmbH steht Ihnen dabei mit modernsten Technologien und langjähriger Erfahrung zur Verfügung.

Kontaktieren Sie gerne unsere humangenetische Experten. Tel. +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
humangenetik@ctde.eurofinseu.com
www.eurofins-clinical.de/humangenetik