



Leonora Houet¹, Fabian Seiler¹, Luis Meister¹, Susanne Hammes¹, Miriam Schmidts^{1,2}, Daniel Böhringer^{1,3}, Janbernd Kirschner^{1,4}, B-Zentren des FZSE¹, Katalin Komlosi^{1,5}

¹Freiburg Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Freiburg, ²Sektion Pädiatrische Genetik, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, ³Klinik für Augenheilkunde, Universitätsklinikum Freiburg, ⁴Klinik für Neuropädiatrie und Muskelerkrankungen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg, ⁵Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

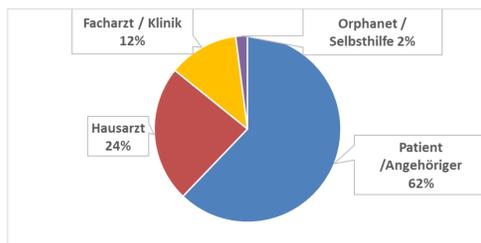
Struktur & Funktion:

- Gründung 2009 & seit 2018 im Landeskrankenhausplan Baden-Württemberg
- koordinierendes A-Zentrum und 14 B-Zentren
- seit Januar 2023 zertifiziertes Referenzzentrum für Seltene Erkrankungen (Typ A Zentrum nach NAMSE)
- Koordination von drei DRNs und Mitglied von zehn ERNs
- Mitgliedschaft Kompetenzzentrum Seltene Erkrankungen Baden-Württemberg
- Zentrumspatenschaft Nils Frommhold (Profi-Triathlet) seit 08/2022
- monatliche Fortbildungen zu Seltene Erkrankungen sowie Fachsymposia in diversen Fachrichtungen
- Teilnahme am Selektivvertrag für Exomdiagnostik: ZSE mit Indikationsstellung

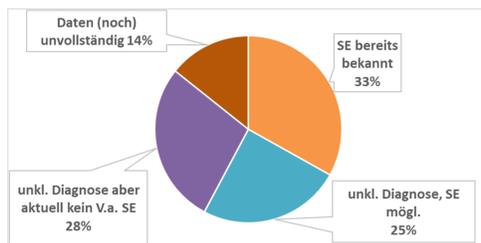
Zahlen 2022:

- 149 Anfragen an das A-Zentrum FZSE (mehrheitlich Erwachsene (86%); pädiatrische Anfragen gehen i.d.R. direkt an pädiatrische B-Zentren mit spezieller Abteilung für Diagnostik für SE)

Pat.-Zuweisung an A-Zentrum FZSE



Diagnosestatus bei Anfrage



- Indikationsstellung und Überblick molekulargenetische Diagnostik (A-Zentrums-Patient*innen)**
- Nach interner Fallbesprechung wurden bei 67.5% der Pat. (Fokus: Erwachsene) mit ausführlichen Vorbefunden und V.a. SE die Indikation zur weiterführenden molekulargenetischen Diagnostik gestellt
- Ergebnisse der molekulargenetischen Diagnostik:**
 - In 36% molekulargenetische Diagnosesicherung einer SE
 - In 59% genetische Diagnostik ohne Hinweis auf eine pathogene Variante
 - In 5% erfolgten noch weitere Nachuntersuchungen
- Häufigste genetisch gesicherte Diagnosen (Fokus Erwachsene Pat.) beinhalten Erkrankungen aus der Gruppe der monogenen Bindegewebserkrankungen sowie versch. Knochenstoffwechselstörungen (jeweils ca. 40%)
- bei einer Patientin mit chronischer unklarer Lymphabflussstörung wurde ein seltener benigner Tumor histologisch gesichert
- Der Mehrwert von interdisziplinären Fallkonferenzen in Verbindung mit Indikationsstellung zur humangenetischen Diagnostik wird anhand von Fallbeispielen veranschaulicht

FZSE NAMSE Typ A Zentrum

Vorstand

Ärztliche Leitung

Zentrumskoordination

Ärztliche*r Lots*in

Nichtärztliche*r Lots*in

Beratung von Patient*innen, Angehörigen & Primärversorgern	Lehre, Fortbildungen, Schulungen & Leitlinien
Innovative Spezialdiagnostik	Kooperation mit anderen A und B Zentren
Interdisziplinäre Fallkonferenzen	Europäische & nationale Referenznetzwerke (ERN / DRN)
Weiterleitungsmanagement	Kooperation mit nationalen & internationalen Patientenorganisationen
Forschung, klinische Studien & Register	Öffentlichkeitsarbeit

Integrierte NAMSE Typ B Zentren (Landeskrankenhausplan Baden-Württemberg)

Assoziierte Zentren

Zentrum für Fragile Haut & Epidermolysis bullosa	Zentrum für Seltene Lungen-erkrankungen	Zentrum für Neuromuskuläre Erkrankungen im Kindesalter	Zentrum für Angeborene Stoffwechsel-erkrankungen	Zentrum für Angeborene und Erworbene Blutkrankheiten
Zentrum für Chronische Immundefizienz	Zentrum für Gefäß- fehlbildungen	Epilepsiezentrum	Zentrum für Skelett- entwicklungs- störungen	Zentrum für Seltene Augen- erkrankungen
Zentrum für Genetische Nieren- erkrankungen	Zentrum für Seltene Rheuma- tologische Erkrankungen	Zentrum für Verhornungs- störungen	Freiburger Interdisziplinäres Zentrum für Kraniofaziale Anomalien	

Fallbeispiel 1: Patientin (53) mit Belastungsintoleranz, DM, Marklagerläsionen, „V.a. Autoimmunkr.“

Anfrage durch FA: Hinweis für SE?

Vorbefunde:
 - Belastungsintoleranz, Diabetes mellitus (Insulinpflichtig), multiple Marklagerläsionen (initial V.a. chron.-entz. ZNS-Erkr.), V.a. beginnende Polyneuropathie, asymptomatische Proteinurie, unklare Magen-Darm-Beschwerden, Schluckbeschwerden, unklare Autoimmunbeschwerden (V.a. Kollagenose / SLE, unklare Hepatopathie, M. Crohn), Hypercholesterinämie Typ IIa, schlechte Medikamentenverträglichkeit; keine kardialen Beschwerden (Echo unauffällig)

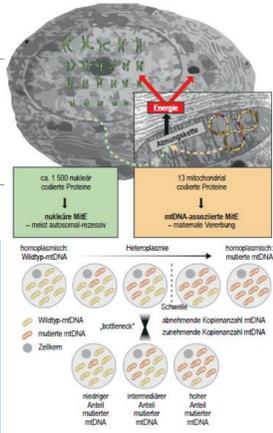
Familienanamnese: Tochter: Belastungsintoleranz, Diabetes mellitus (MODY 3) seit 18 Lj.; Mutter: KHK im Alter von 93 J., Bruder: rasch progrediente Schwerhörigkeit, Diabetes mellitus

Vorbefunde / bisherige gen. Diagnostik: Glykogenspeicherkrankheit, Defekt des Glukosetransporters GLUT1, MODY Typ3, CADASIL (Marklagerläsion), M. Crohn: unauffällig

Fallbesprechung (FZSE, Stoffwechsellabor, Humangenetik, Rheumatologie): ausgeprägte Belastungsintoleranz > V.a. Mitochondriopathie >> DD MELAS-Syndrom

Ergebnis molekulargen. Diagnostik (DNA aus Blut und Mundschleimhaut): Nachweis der heteroplasmischen pathogenen Variante m.3243A>G im *MT-TL1* Gen; Heteroplasmiegrad in der DNA aus Blut betrug ca. 7% und ca. 14% in der DNA aus Mundschleimhaut.; die gefundene pathogene Variante wird in 80% der Pat. mit MELAS-Syndrom nachgewiesen

Molekulargenetische Bestätigung MELAS auch bei Tochter: Heteroplasmiegrad im Blut 24-32% und ca. 37-43% in der Mundschleimhaut



- Ataxia
- Basal ganglia calcification
- Cognitive impairment
- Consciousness change
- Cerebral blindness
- Dementia
- Developmental delay
- Epilepsy
- Grid disturbance
- Hemiparesis
- Hypogonadotropic hypogonadism
- Learning disability
- Memory impairment
- Myoclonus
- Psychotic features
- Recurrent headaches
- Shunt shunt
- Stroke-like episodes

- Optic atrophy
- Progressive external ophthalmoplegia
- Hearing impairment
- Hypoparathyroidism
- Hypoparathyroidism
- Diabetes mellitus
- Angioid macular degeneration
- Maculopathy
- Pancreatitis
- Fanconi proximal tubulopathy
- Proteinuria
- ITSN
- Optic vomiting
- Osteoporosis
- Constipation
- Gastro-dysmotility
- Intestinal pseudo-obstruction
- Ragged red fiber
- Exercise intolerance
- Muscle weakness
- Myopathy
- Muscle wasting

Fan, H.-C. et al., Clinical Characteristics of Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes. *Life* 2021, 11, 1111.

Fallbeispiel 3: Patientin (56) mit Rückenschmerzen und diffusen Arthralgien

Anamnese:
 - Seit Kindheit Schmerzen in Extremitäten, Rückenschmerzen, V.a. „Rheuma“; keine Gelenkschwellungen, keine Morgensteifigkeit
 - vorbeschriebenes Antiphospholipid-Syndrom (Lungenembolie nach Appendektomie, 3 Fehlgeburten [1 gesunden Tochter]; zuletzt Lupusantikörper und Cardiolipin-Ak nicht mehr nachweisbar
 - Osteoporose (pos. Familienanamnese) mit Nachweis von Deckplattenimpressionsfraktur im Bereich BWS und LWS
 - Z.n. atraumatischen Stressfrakturen mit Knochenmarksödem im Bereich der Fußknochen bds.
 - Nebendiagnose: Parodontitis, Migräne, Heuschreck

Bisherige Diagnostik:
 - Knochenmineraldichtemessung / DEXA: Osteopenie WS (T Score -2.0), Osteoporose SH (T Score -3.0) > Start Teriparatid; keine Bisphosphonate wg. Parodontose
 - Ausschluss sekundäre Osteoporoseursachen (Schilddrüsen-, Sprue-Ak neg., Hormonstoffwechsel)
 - Labor: AP normal (36 UI, untere Norm); bisherige humangenetische Diagnostik: kein Nachweis von Genpolymorphismen mit Relevanz für Osteoporose-Disposition (*COL1A1*-Gen, *VDR*-Gen, *IL6*-174G/C)

Überlegungen: Humangen. Diagnostik für monogene Ursachen einer Osteoporose (Pos. Familienanamnese: WK-Brüchen bei Mutter u. Großmutter) + Abklärung Hypophosphatasie (Stressfrakturen mit Knochenmarksödem, auffälliger Zahnsatz, Migräne, allerdings AP niedrig-normal)

Ergebnis Molekulargenetische Diagnostik (Paneldiagnostik Knochenstoffwechselstörung):
 - heterozygote pathogene *ALPL*-Mutation > klin. vereinbar mit einer autosomal-dominanten adulten Hypophosphatasie (HPP)
 - heterozygote pathogene *LRP5*-Mutation > klinisch vereinbar mit einer autosomal-dominanten monogenen Osteoporose (homozygote Mutationen in *LRP5* (LDL Receptor-Related Protein 5) sind assoziiert mit dem Osteoporose-Pseudogliom-Syndrom (OPPG) bei Kindern)
 - Nachgewiesene Kombination aus *ALPL*- und *LRP5*-Mutation bislang nicht vorherbeschrieben

Procedere:
 - Fortführung Teriparatidtherapie (rekombinantes Parathormonfragment > kann bei HPP zu Normalisierung der Serumaktivität der Alkalischen Phosphatase führen (Camacho et al., *Endocrin. Practic* 2016)
 - Ggf. Einzelfallstudien zum erfolgreichen Einsatz des monoklonalen Antikörpers gegen Sclerostin (bindet an *LRP5*-Rezeptor; Romosozumab: Seefried L. et al., *J. Clin. Invest.* 2017; allerdings bislang keine klinische Daten bei Pat. mit heterozygoter *LRP5*-Mutation)
 - Anbindung an das Expertenzentrum Würzburg Prof. Seefried (keine Indikation Enzyersatz-Therapie); Regelm. Physiotherapie, symptom. NSAID /Naproxen, Zahnarzt, Ernährungstherapie (Ca / Vit D Haushalt), Ausschluss Nephrokalzinose
Segregationsanalyse bei der Mutter der Pat.: Nachweis der *ALPL*-Mutation > Bestätigung einer autosomal-dominanten adulten HPP bei der Mutter der Patientin; kein Nachweis der Mutation im *LRP5*-Gen

Kontakt für Patient*innen und Ärzt*innen:
 E-mail: fzse.lotsin@uniklinik-freiburg.de; Telefon: 0761 270-77030; www.uniklinik-freiburg.de/fzse
 Dr. Leonora Houet, Dr. Katalin Komlosi, FZSE

Fallbeispiel 2: Patientin (52) mit progredienter Schwellung linke Hand /Arm, initial V.a. Lymphödem

Anamnese: seit 2012 progrediente Schwellung li. Hand und Unterarm (nicht wegdrückbar, eher „federnd“)
 - 2010 Gewichtsverlust und generalisierte Lymphadenopathie; im Verlauf Nachweis Toxoplasmoze
 - 2011 interdigitale Verletzung bei Gartenarbeit, entzündet, verzögert ABX; kein Katzenbiss, kein Aquarium (DD Schwimmbadgranulom)
 - 2013 Thrombozytose; KMP: kein Hinweis auf MPS; Zytogenetik: 46,XX, BCR-ABL neg, JAK-2 Mut. neg

Familienanamnese: 2 Söhne (22, 24 J., einer mit Psoriasis), Bruder: Neurodermitis, Bruder väterlicherseits (geb. 1921) taubstumm, weiterer Bruder väterlicherseits: CLL

Vorbefunde:
 - Lymphszintigraphie: verzögerter Lymphabstrom der linken oberen Extremität; **MRT 2020:** massives subkutanes Ödem mit Abhebung der Sehnen des III. und IV. Extensorenkompartments am Handrücken. Muskulatur und Knochen unauffällig; **MRT neu:** ausgedehnte RF von kutan mit Ummauerung von Oberarmmusk., Unterarmmusk., Axilla, Arteria brachialis, ulnaris u. radialis; Punctum maximum: Hand; unauffälliges KM-Signal

Befund:
 - dtl. Zunahme der Gewebemasse; Umfangsvermehrung Unterarm li: 32.5 cm vs re: 14 cm; Hand li: 36 cm vs re: 20 cm
 - Kompressionsstrumpf li. Arm bis Schulter, MLD 2x Woche; bei Therapiepausen keine wesentliche Verschlechterung

Procedere in Absprache mit internem B-Zentrum vaskuläre Malformation (Leitung PD Dr. Kapp):
 - Molekulargen. Diagnostik (Paneldiagnostik lymphatische Malformationen) + Inzisionsbiopsie Handrücken



Ergebnis Paneldiagnostik EDTA-Blut: keine Sequenzveränderung in den für lymphatische Malformationen krankheitsrelevanten Genen

Inzisionsbiopsie Handrücken:
 - Histologie: **benigne paucicelluläre myxoide Läsion mit ektatischen Lymphgefäßen**
 - Molekularpathologische Nachuntersuchung: kein Nachweis von Bartonella oder Mykobakterien-DNA; Nachtestung Östrogenrezeptorexpression, (T5;8);(p15;q13) > *AHRR/NCOA2* Fusion > kein Hinweis auf Weichteil-Angiofibrom

Molekulargenetische Nachtestung (DNA-Blut und Hautbiopsie) hinsichtlich DD Keimbahnmutation / Abklärung Carney Complex (Neoplasie-Endokrinopathie-Syndrom), Typ1 Neurofibromatose (NF1, PRKARIA): keine pathogene Variante

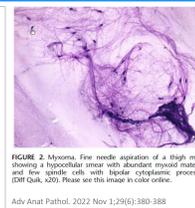
WES läsionales Gewebe/Blut: Hinweis auf eine heterozygote somatische *TSC2*-Gendelektion in der Kopienzahlanalyse (*TSC2*: Tuberöse Sklerose Complex 2 – Gen; *TSC1* und *TSC2*-Mutationen führen zum Wachstum benignen mesenchymaler Tumore; DD sLAM: sporadische Lymphangioliomyomatose; nahezu ausschließlich bei Frauen in gebärfähigem Alter; diffuse Proliferation glatter Muskelzellen, zystische Destruktion des Lungengewebes, Angiomyolipom Niere); Befundrelevanz unklar, da kein Loss-of-Heterozygotie oder weitere Second-Hit-Mutation;

Nachuntersuchung via Mikroarray (läsionales Gewebe und Blut): kein Nachweis einer somatischen *TSC2*-Deletion und auch keine Deletion im Blut (Keimbahn disposition) gefunden

Procedere Fallbesprechung Sarkomkonferenz: seltener benigner myxoider Tumor > chirurgische Intervention, Debulking; Rezidivrisiko aufgrund Seltenheit nicht sicher einzuschätzen

Überblick myxoide Weichteiltumore: heterogene Gruppe
 - benigne Läsionen incl. Ganglion, synoviale Zysten bis hin zu hochgradig malignen Myxofibrosarkomen
 - charakterisiert durch überschüssiges extrazelluläres myxoides oder chondromyxoides Matrixmaterial
 - benigne myxoide Tumore können intramuskulär oder juxta-artikulär auftreten
 - intra-muskuläre benigne Myxome (häufiger bei Frauen); in seltenen Fällen in Kontext von Carney Complex (Neoplasie-Endokrinopathie Syndrom), fibröse Dysplasie, McCune Albright Syndrom (Knochenzyste, Endokrinopathie, Café-au-lait-Flecken, *GNAS*-Mutation in Mosaik)
 - Feinnadelbiopsie mit charakteristischem Befund: hypocellulär, vereinzelt Spindelzellen ohne Atypie, umgeben von myxoider Masse
 - IHC: pos. für CD34, Aktin, Desmin (Skelettmuskulatur), neg.: Keratin, S100; DD-Abgrenzung: low grade Myxofibrosarcom, LG fibromyxoid sarcom

Therapie: Debulking; Rezidivrisiko aufgrund Seltenheit unklar



Fallbeispiel 4: Patientin (30) mit heftigen episodischen Unterbauchschmerzen seit 12 Lj.

Anamnese:
 - Schon als Kind Übelkeit, Durchfall, Migräne, Schwindel; zahlreiche Medikamentenunverträglichkeiten
 - Z.n. Tubensterilisation und Hysterektomie bei fortbestehenden Dysmenorrhöen u. initialem V.a. Endometriose / Verwachsungen
 - Zwischendurch V.a. MCAS Mastzellmediatorsyndrom, nicht bestätigt; Ausschluss klonale Mastozytose

Bisherige Anlaufstellen und Diagnostik:
 - Gastroenterologie, Gyn., Hämatologie, Allergologie, Epilepsiezentrum, Psychosomatik: „kein Hinweis auf psychosom. Ursache“
 - Labor, Hormonlabor, Histamin, Serumtryptase, DAO, Ausschluss syst. / klonale Mastozytose, Abklärung Sprue, Porphyrie, M. Whipple, M. Fabry; kein C-1 Esterase-Inhibitormangel
 - Ausschluss Truncus coeliacus –Kompressionssyndrom
 - Kein Hinweis auf mitochondriale Myopathie oder metabolische Myopathie (adäquate Laktatkinetik unter aerober Belastung)

Genomsequenzierung und Sequenzierung des Mitochondrialgenoms 2020: unauffälliger Befund

Überlegungen bei hohem Leidensdruck: DD hereditäres Angioödem Typ 3 mit GI-Beteiligung?
 - Vorstellung im Süddeutschen Angioödemzentrum (ZSE Ulm)
 - Durchführung Bradykinin-Aktivierungssays (Labor Basel/Grenoble): Aktivität normwertig
 - kein Ansprechen auf Therapieversuch mit Firazyr/icitabine i.R. einer notfallmäßigen station. Aufnahme

Procedere: Reevaluation im Magen-Darmambulanz:
 > Kriterien für Reizdarmsyndrom (vom Diarrhöetyp mit chologener Komponente) erfüllt
 > Besserung unter niedrig dosierten Cholestyramintherapie; >>> Überdiagnostik??