

Franziska Rillig^{1*}, Theresia Herget^{1,2*}, Cornelia Rudolph¹, Christian Schlein^{1,2}, Maja Hempel², Siobhan Loeper³, Christina Weiler-Normann¹, Christian Kubisch^{2*}, Christoph Schramm^{1*}

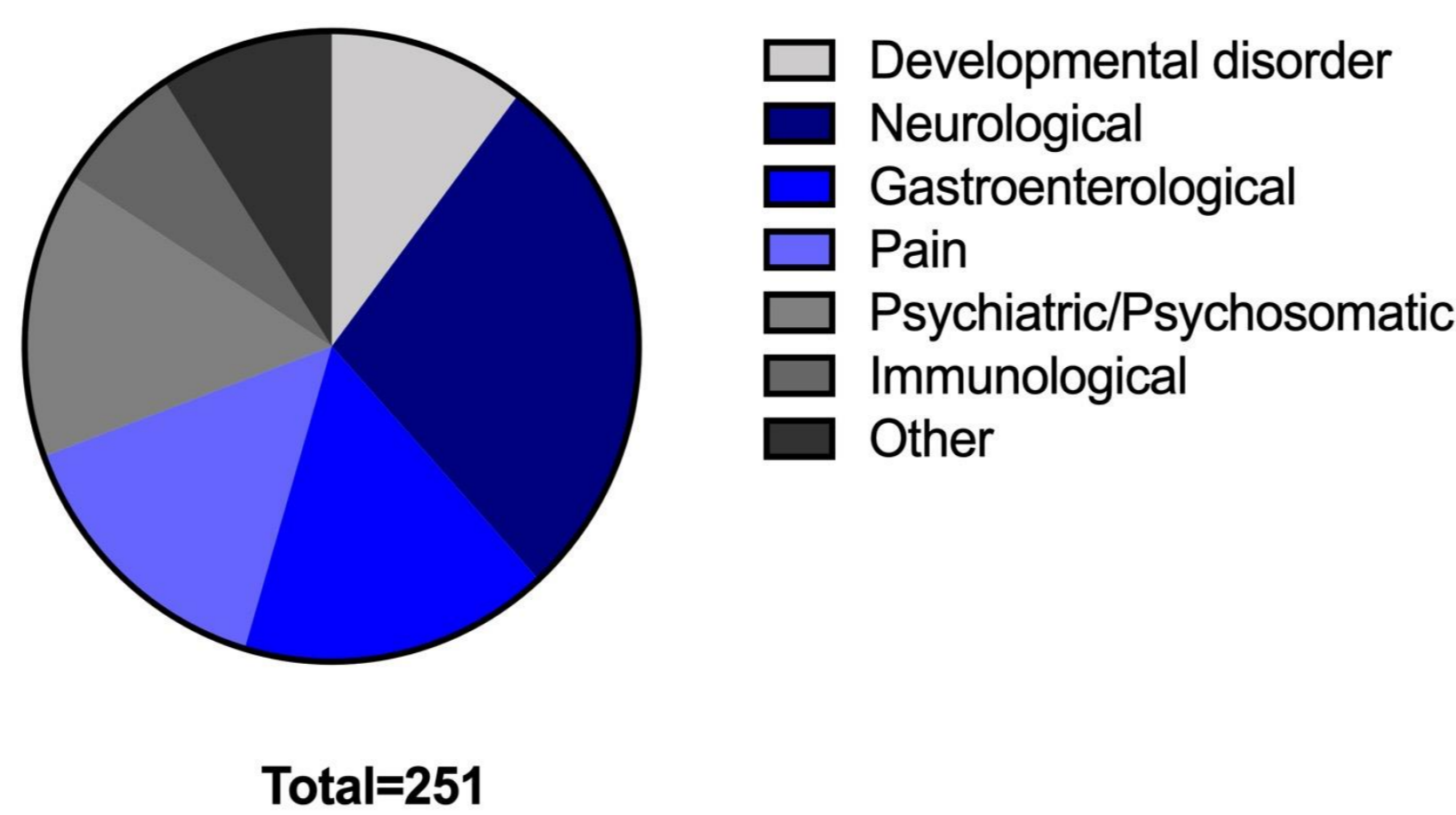
Undiagnostizierte Erkrankungen des Erwachsenen: Das Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

¹Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen UKE, ²Institut für Humangenetik UKE, ³Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie UKE

Undiagnosed-diseases programme am MZCSE

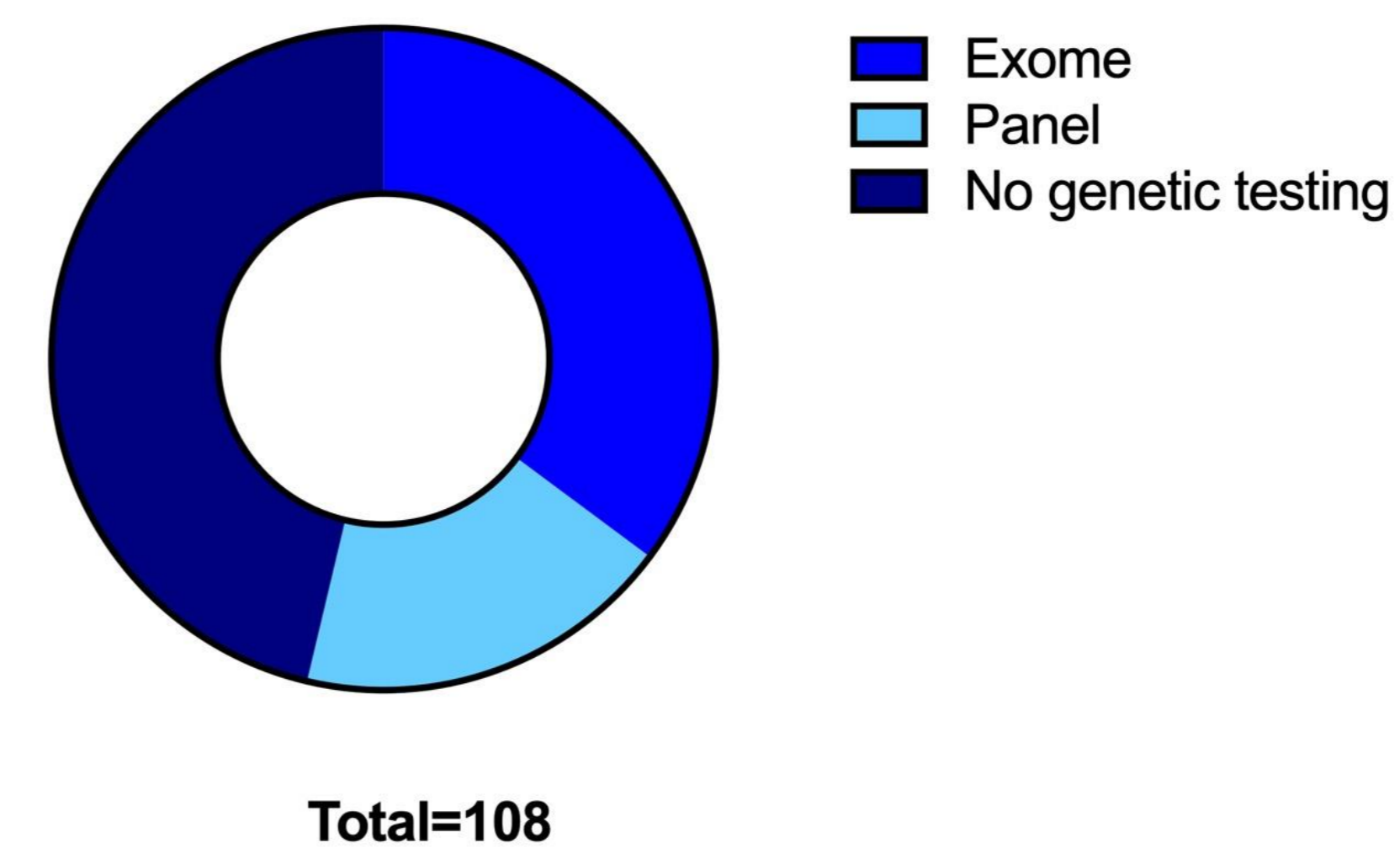
Am Martin Zeitz Centrum für Seltene Erkrankungen (MZCSE) im UKE werden Anfragen von vor allem erwachsenen Patienten, aber auch Kindern mit unklarer Diagnose bearbeitet.

Im Zeitraum zwischen Juli 2018 und Juli 2019 haben sich 251 Patienten an das MZCSE gewandt; Frauen sind bei den Anfragenden leicht überrepräsentiert (59%). Die Hauptsymptome der Patienten sind in der Regel vielfältig. Am Häufigsten genannt werden Schmerzen, neurologische Beschwerden oder Störungen des Gastrointestinaltraktes.

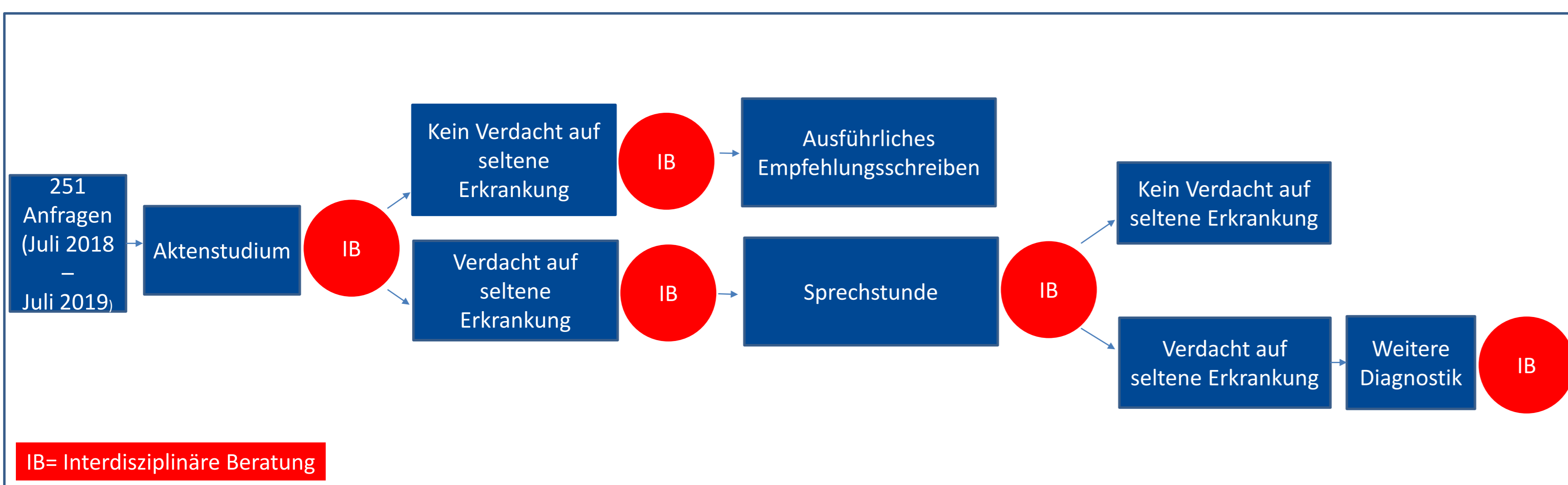


Die Sichtung der eingereichten Unterlagen erfolgt durch ein interdisziplinäres Team aus primär somatisch und psychosomatisch tätigen Ärzten sowie Humangenetikern. Die Anfragen werden in interdisziplinären Fallkonferenzen mit mindestens 3 Fachärzten diskutiert. Etwa 40% der Patienten werden in der interdisziplinären Sprechstunde des MZCSE vorgestellt. Hier wird eine weiterführende fachspezifische, ggf. eine genetische Diagnostik (Panel-Analysen, Array-CGH und (Trio)-Exom) aber auch eine psychosomatische Diagnostik angeboten.

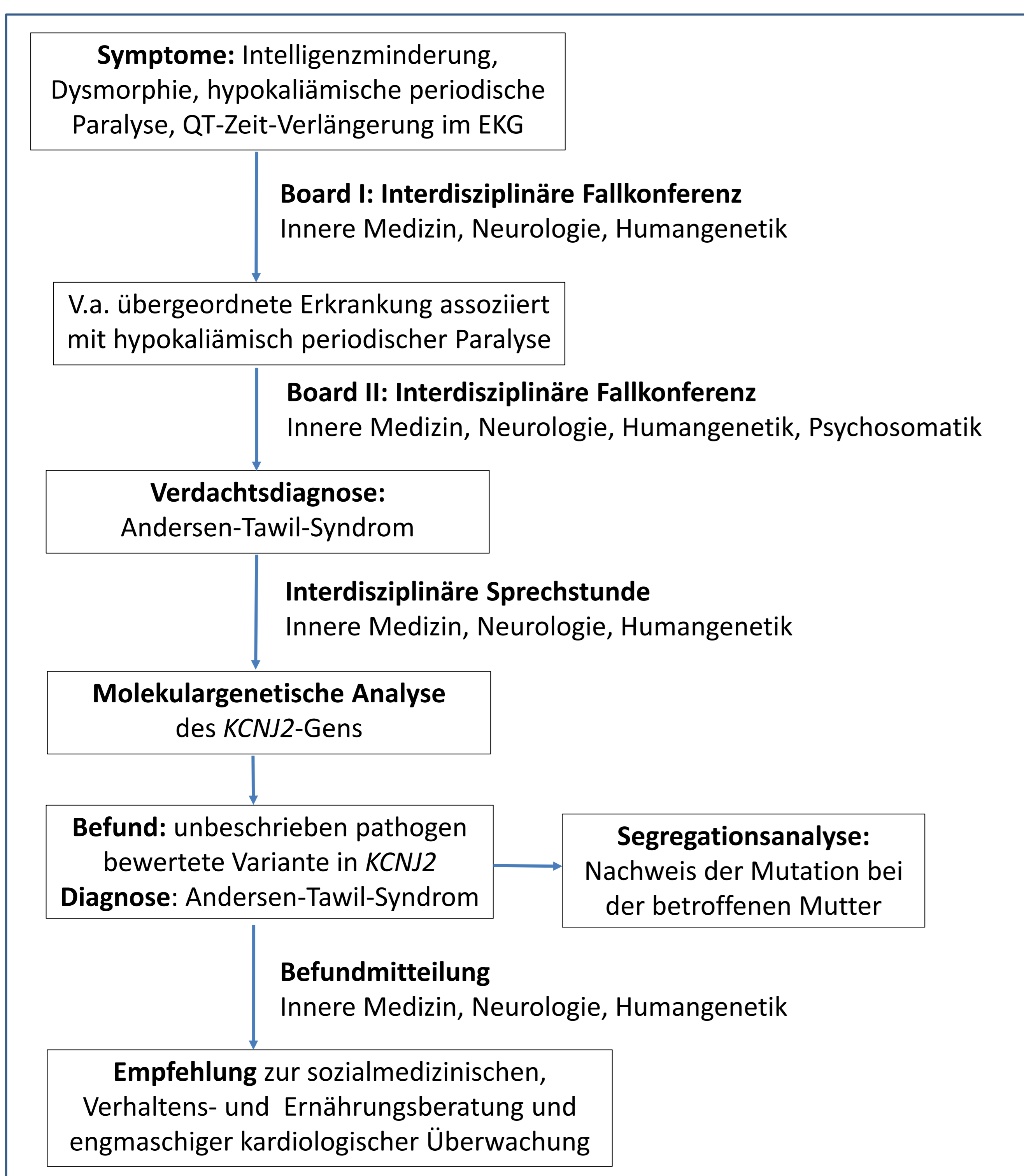
Das MZCSE nimmt am Projekt Translate-NAMSE teil und wird im Rahmen eines extracurricularen Lehrangebots (gefördert durch Claussen-Simon-Stiftung) von Studierenden der Medizin unterstützt.



Eine große Herausforderung stellen Patienten mit primär psychiatrischen bzw. psychosomatischen Erkrankungen dar – im Beobachtungszeitraum identifizierten wir 16 Patienten mit primär psychiatrischen bzw. psychosomatischen Beschwerden. 6 davon wurden in der interdisziplinären Sprechstunde gesehen.



Eine unbeschriebene Variante des *KCNJ2*-Gens im Andersen-Tawil-Syndrom



Beispielhaft berichten wir über einen 19-jährigen Patienten, der sich mit einem Symptomkomplex aus Intelligenzminderung, Dysmorphie, rezidivierenden Paralyse-ähnlichen Zuständen und einer QT-Zeit-Verlängerung im EKG (Abb.1) an das MZCSE wandte und in der interdisziplinären Sprechstunde vorgestellt wurde. Im Vorfeld wurden bereits die mit hypokaliämisch periodischer Paralyse-assoziierten Gene *CACNA1S* und *SCN4A* molekulargenetisch untersucht, mit unauffälligem Ergebnis. Wir stellten die Verdachtsdiagnose eines Andersen-Tawil-Syndrom (ATS)- eine seltene autosomal dominant vererbte Erkrankung, verursacht durch heterozygote Mutationen in dem Gen *KCNJ2*.

Die gezielte Analyse von *KCNJ2* bei dem Patienten identifizierte eine bisher nicht beschriebene, als pathogen einzuschätzende Variante in *KCNJ2* (c.13C>T [p.(Arg5*)] heterozygot (Abb.2). *KCNJ2* kodiert eine Untereinheit des Kaliumkanals kardialer und skelettaler Muskelzellen (Abb.3). Die Segregationsanalyse bestätigt das Vorliegen der *KCNJ2*-Mutation auch bei der Mutter, die von wiederkehrenden Lähmungen der Extremitäten sowie einem auffälligem EKG in der Jugend berichtete.

Somit konnte die klinische Verdachtsdiagnose eines Andersen-Tawil-Syndroms molekulargenetisch bestätigt werden.

