

Genetische Ursachen ungeklärter Todesfälle bei Kindern und jungen Erwachsenen – Erkenntnisse durch postmortale Genomdiagnostik



Corinna Hendrich¹ Sandra von Hardenberg¹, Bernd Auber¹, Lisa Bode², Carolin Boehne³, Nataliya Di Donato¹, Frank Dohle⁴, Theresa Engelmann⁵, Bernhard Erdlenbruch⁶, Hinrich Freitag⁷, Elise Gradhand⁸, Lars Hagemeier², Maja Hempel⁹, Jonathan Lühmann¹, Matthias Reger¹⁰, Manuela F. Richter¹¹, Jost Wigand Richter¹², Tim Ripperger¹, Katharina Schoner¹³, Eva Schwaibold⁹, Clara Velmans¹⁴, Rixa Woitschach¹⁵, Christian Kubisch¹⁵, Anke Katharina Bergmann¹⁶

¹Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Humangenetik, Hannover, ²Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Rechtsmedizin, Außenstelle Oldenburg, ³Medizinische Hochschule Hannover, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Päd. Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, ⁴St. Vincenz Krankenhaus GmbH, Klinik für Kinder und Jugendmedizin St. Louise, Neonatologie und päd. Intensivmedizin, Paderborn, ⁵Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Rechtsmedizin, Hannover, ⁶Johannes Wesling Klinikum Minden, Universitätsklinik für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Ruhr-Universität Bochum, Minden, ⁷Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Pathologie, Hannover, ⁸Universitätsklinikum Frankfurt, Institut für Pathologie, Frankfurt am Main, ⁹Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Humangenetik, Heidelberg, ¹⁰Varisano Klinikum Frankfurt Höchst GmbH, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt am Main, ¹¹Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Abteilung Neonatologie, Hannover, ¹²Städtisches Klinikum Braunschweig, Kinder – und Jugendmedizin, Braunschweig, ¹³Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Fetalpathologie, Institut für Pathologie, Marburg, ¹⁴Universitätsklinikum Köln, Institut für Humangenetik, Köln, ¹⁵Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Humangenetik, Hamburg, ¹⁶ Universitätsklinikum Würzburg, Klinische Genetik und Genommedizin & Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Humangenetik, Hannover

Problemstellung

- Postmortale genetische Untersuchungen werden i.d.R. **nicht von Krankenkassen** bezahlt
- Postmortale Sequenzierung **nicht Bestandteil der Finanzierung** durch das Modellvorhaben **GenomDE**
- **Fehlende Versorgungsstrukturen** im Gesundheitssystem für Familien von Kindern, die an einer ungeklärten Ursache verstarben
- Genetische Aufklärungsrate bei ungeklärten natürlichen Todesursachen **weitestgehend unbekannt**

Ergebnisse

- Start: 11/2023 - 08/2025: **74** Anfragen insgesamt
- **47** postmortale Analysen; **43** ausgewertet (**4** Ergebnisse ausstehend)
- **36**Trio-WGS, **4** Duo-WGS, **7** Single-WGS

Wahrscheinlich pathogene (lpV) / pathogene Varianten (pV) (14/43); 33%

- Syndromal: Meacham-Syndrom (*WT1*), Tris. 13, Tris. 21 mit pränataler Leukämie (Tris. 21 & *GATA1*), Costello-Syndrom (*HRAS*), Mikroduplikation 17q12, KBG-Syndrom (*ANKRD11*), Infantile epilept. Enzephalopathie (*HNRNPU*), kongenitale Zwerchfellaplasie (*PLS3*), Alveoläre Dysplasie (Mikrodeletion 17q23.223.2 incl. *TBX4* & *BRIP1*), Cornelia-de-Lange-Syndrom (*NIPBL*)
- Neuromuskulär: kongenitale Myotone Dystrophie Typ 1 (*DMPK*)
- Metabolisch: Prosaposin-Mangel (*PSAP*)
- Kardial: CPVT (Catecholaminergic Paroxysmal Ventricular Tachycardia; *RYR2*)
- Dermatologisch: Epidermolysis bullosa (*COL7A1*)

Suspekte Varianten unklarer Signifikanz VUS (3/43); 7%

- Kongenitales Thrombopenie-Radiusaplasie Syndrom (*MECOM*); 2 unabhg. Patienten mit homozygoten/ gemischt-heterozygoten *SCN4A*-Varianten (assoziiert mit kongenitaler Myopathie 22B)

Ungelöste Fälle (26/43); 60%

- **Ohne vorbestehende Symptome**: 13 Patienten (Aortendissektion, V.a. SIDS, Sepsis, Tumor)
- **Mit vorbestehenden Symptomen**: 13 Patienten (unklassifizierte Immundefizienz, V.a. syndromale Ursache)
- **Frühgeburtlichkeit**: 13 Patienten

Zusammenfassung

- Mittels postmortaler Genomsequenzierung konnte bei 33% der Verstorbenen die zugrunde liegende genetische Diagnose gestellt werden
- Erforderlichkeit der engen interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen KlinikerInnen, PathologInnen & RechtsmedizinerInnen
- Die betroffenen Familien profitieren von der Diagnosestellung bzgl. prädiktiver genet. Diagnostik, med. Surveillance, pränataler Diagnostik

Ausblick

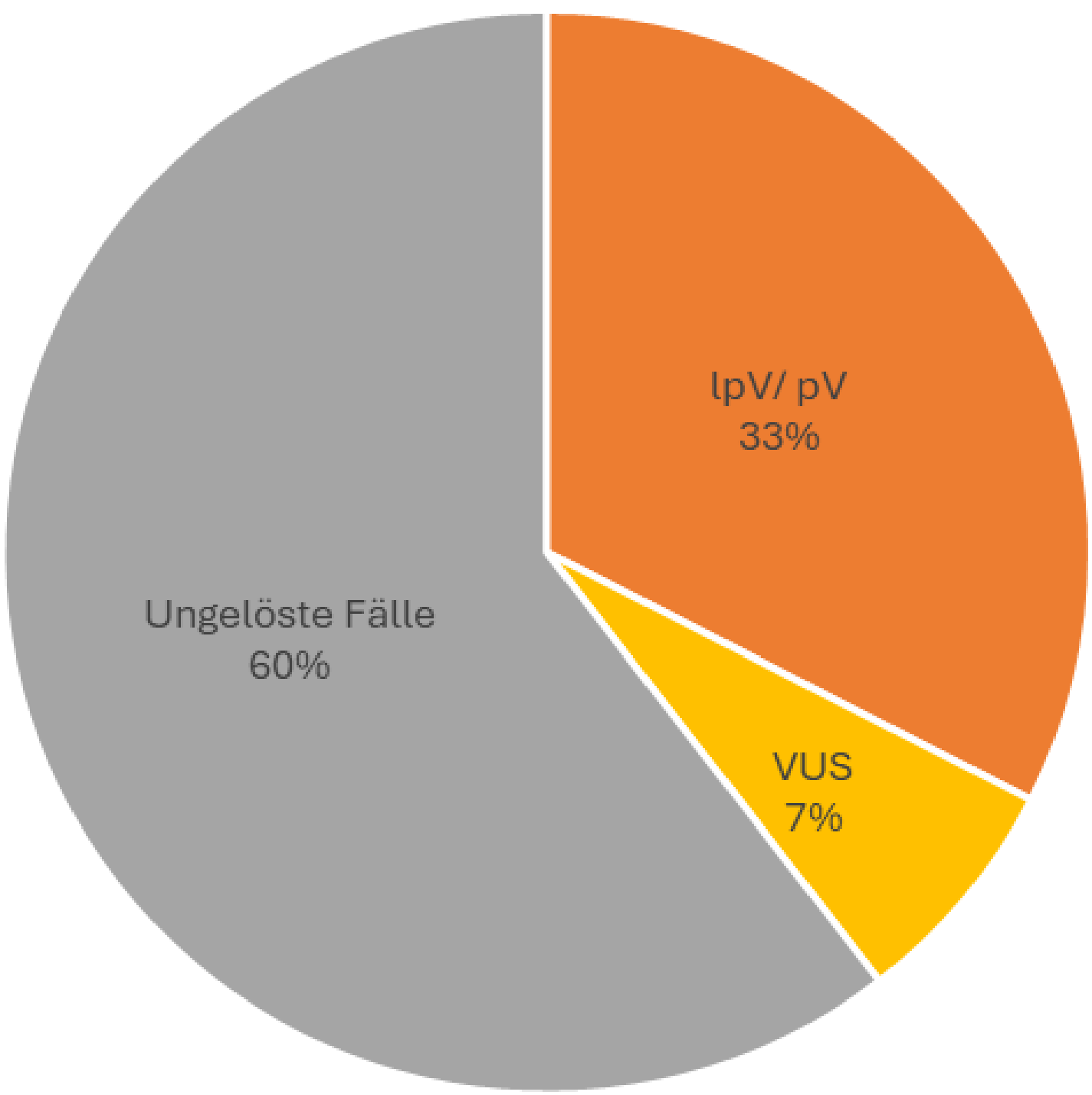
- Ausweitung der Kohorte auf 100 PatientInnen
- Identifizierung von Subgruppen/ Ein-/Ausschlusskriterien für postmortale Sequenzierung

Langfristige Ziele

- Etablierung der postmortalen genetischen Diagnostik in die **Regelversorgung**
- **Optimierung der Versorgung** der Familien (med. Surveillance, psychosoziale Versorgung, ggf. pränatale Diagnostikoptionen)

Methoden

- **HPO-basierte Trio-, Duo- oder Single-Genomsequenzierung** aus prä- bzw. postmortalem Gewebe verstorbener Feten, Kinder & junger Erwachsener
- HPO-term-Auswahl anhand klinischer Daten & ggf. Obduktionsbefunden; prä- & postmortale Photoaufnahmen



Finanziert durch:

DR. AUGUST
UND ERIKA APPENRODT
STIFTUNG

