



Fachinformation

▶ **HEREDITÄRE PANKREATITIS**

LEITSYMPTOM REZIDIVIERENDE UND/ODER CHRONISCHE PANKREATITIS

- ▶ Genetische Differentialdiagnose:
Hereditäre Pankreatitis (HP)

Die hereditäre Pankreatitis (HP) zeichnet sich im Gegensatz zu den häufigen Formen der chronischen oder rezidivierenden Pankreatitis durch folgende Besonderheiten aus:

- ▶ Früher Krankheitsbeginn
- ▶ Hohes Risiko für die Entwicklung eines Pankreaskarzinoms
- ▶ Kumulativ erhöhtes Risiko für exokrine und endokrine Insuffizienz im Vergleich zu anderen Formen der chronischen Pankreatitis

Klinisch beginnt die Erkrankung typischerweise mit rezidivierenden akuten Pankreatitis-schüben. Im Verlauf kommt es meistens zur Entwicklung einer chronischen Pankreatitis mit fortschreitenden Parenchymveränderungen (Fibrose, Kalkablagerungen), chronischen Schmerzen und häufig auch Gewichtsverlust. Veränderungen des Pankreasganges wie Strikturen und Dilatationen und sekundäre Pseudozystenbildungen können Komplikationen verursachen. Es kann zu Gallengangverengungen und Steinbildungen kommen, im Verlauf entwickelt sich häufig eine exokrine (mit Malabsorption und Steatorrhoe einhergehende) und endokrine (mit einem häufig insulinpflichtigen Diabetes mellitus einhergehende) Pankreasinsuffizienz.

Ursächlich für die hereditäre Pankreatitis ist ein genetisch bedingtes Ungleichgewicht von Proteasen und deren Inhibitoren. So kommt es zu einer Störung der Trypsinregulation und folglich zu einer Autodigestion des Pankreasparenchyms. Die genetischen Ursachen sind heterogen. Es können autosomal dominante und autosomal rezessive Erbgänge vorkommen, jedoch liegt häufig auch ein komplexer/polygener Erbgang zugrunde. Dies bedeutet, dass entweder pathogene Varianten in unterschiedlichen Genen notwendig sind, um eine hereditäre Pankreatitis zu verursachen, oder aber, dass genetische Faktoren und Umweltfaktoren zusammenkommen müssen, um die Erkrankung auszulösen.

Die Diagnose einer HP ist differentialdiagnostisch in Erwägung zu ziehen, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen:

- ▶ Pankreatitis unklarer Ursache in der Kindheit
- ▶ Idiopathische chronische Pankreatitis (insbesondere bei Auftreten vor dem 25. Lj.)
- ▶ positive Familienanamnese für Pankreatitis-Fälle unklarer Ursache
- ▶ bekannte Mutation in einem assoziierten Gen bei einem Familienmitglied
- ▶ rezidivierende akute Pankreatitis ohne identifizierbare Ursache

■ DIAGNOSTISCHE STRATEGIE

Diagnostischer Algorithmus

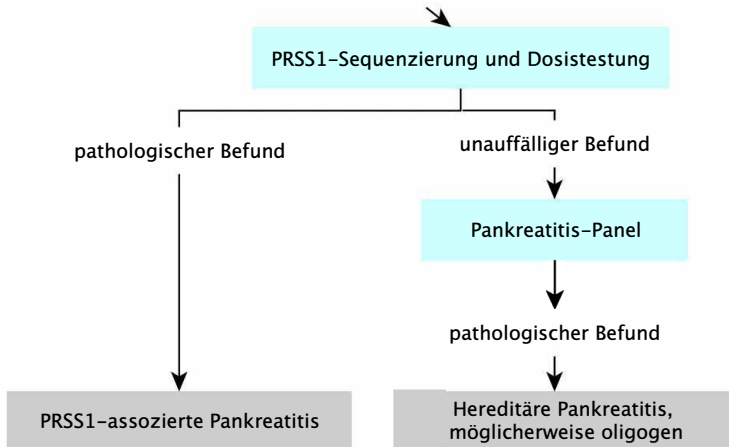
1. **PRSS1-Sequenz- und Dosisanalyse (Einzelgenanalyse)**
Da die PRSS1-assoziierte Pankreatitis insgesamt am häufigsten ist und das Gen aufgrund einer hohen Homologie mit anderen Trypsinogen- und Pseudogenen besondere Anforderungen an die Untersuchungstechnik stellt, sollte es im Sinne einer Stufendiagnostik zuerst untersucht werden.
2. **Pankreatitis-Panel diagnostik (parallele Sequenzanalyse weiterer Gene)**
Da eine Zuordnung zu einem bestimmten Gen aufgrund des klinischen Phänotyps in den meisten Fällen nicht möglich ist, kommen im nächsten Schritt der Diagnostik oft Next-Generation Sequencing (NGS)-basierte Verfahren (Panel-Diagnostik) zum Einsatz, mit denen mehrere krankheitsursächliche Gene parallel untersucht werden können. Dies hat gegenüber einer sequentiellen Einzelgenanalyse den Vorteil, dass oligogene Formen mit komplexen Erbgängen erkannt werden können.

Eine abweichende diagnostische Strategie ist dann sinnvoll, wenn die Pankreatitis zusammen mit anderen Symptomen **Teil eines komplexen Syndroms** ist. Hier sind exemplarisch zu nennen:

- ▶ **Pearson Syndrom** aufgrund einer Deletion der mtDNA: Kleinkinder mit transfusionspflichtiger sideroblastischer Anämie, ggf. Panzytopenie;
- ▶ **CEL maturity-onset diabetes of the young (CEL-MODY)** aufgrund autosomal dominanter Mutationen des *CEL*-Gens
- ▶ **Johanson-Blizzard Syndrom** aufgrund autosomal rezessiver Mutationen des *UBR1*-Gens: Kongenitale Pankreatitis und Pankreasinsuffizienz, ektodermale Dysplasien (Nasenflügelaplasie, Schwerhörigkeit, Zahnfehlbildungen), ggf. weitere Fehlbildungen, häufig intellektuelle Beeinträchtigung.
- ▶ **Shwachman-Diamond Syndrom** aufgrund autosomal rezessiver Mutationen des *SBDS*-Gens: neben einer exokrinen Pankreasinsuffizienz Kleinwuchs, Skelettaufälligkeiten und hämatologische Dysfunktion.

V.a. hereditäre Pankreatitis

- Pankreatitis unklarer Ursache in der Kindheit
- Idiopathische chronische Pankreatitis (insbesondere bei Auftreten vor dem 25. Lj.)
- positive Familienanamnese für Pankreatitis-Fälle unklarer Ursache
- bekannte Mutation in einem assoziierten Gen bei einem Familienmitglied
- rezidivierende akute Pankreatitis ohne identifizierbare Ursache



Mutationsdetektionsrate

In 80 % der Patienten, bei denen eine positive Familienanamnese vorliegt, die vereinbar ist mit einem autosomal-dominanten Erbgang, wird eine PRSS1-Mutation nachgewiesen. In sporadischen Fällen ist die Mutationsdetektionsrate niedriger. In einer dänischen Kohortenstudie wurde bei 40 % aller Patienten mit einer Pankreatitis ungeklärter Ursache eine pathogene Mutation in einem Risikogen nachgewiesen.

Clinical Utility / Klinischer Wert der humangenetischen Diagnostik

Die Identifizierung einer hereditären Pankreatitis ist wichtig,

- ▶ um sie von anderen Formen der rezidivierenden bzw. chronischen Pankreatitis (z.B. der Autoimmunpankreatitis) abzugrenzen, die eine andere Therapie erfordern würden;
- ▶ weil sie – insbesondere im Falle einer PRSS1-assoziierten Pankreatitis – mit einem erhöhten Risiko für Pankreaskarzinome assoziiert ist, daher sind ggf. diesbezügliche Früherkennungsuntersuchungen indiziert;
- ▶ weil sie eine präzise Risikoeinschätzung für Angehörige und die Möglichkeit einer prädiktiven Diagnostik eröffnet.

HEREDITÄRE PANKREATITIS (HP)

Leitsymptom

Rezidivierende und/oder chronische Pankreatitis

Genetische Ursachen

Heterogen

Häufigkeit

Zur Prävalenz liegen noch keine weltweiten Daten vor. Sie wird auf mindestens 0,2-0,5:100.000 geschätzt.

Erbgang

Abhängig von der ursächlichen genetischen Veränderung. Es sind autosomal dominante und autosomal rezessive, sowie häufig auch komplexe Erbgänge beschrieben.

Manifestation

Von Kindheit bis ins hohe Erwachsenenalter möglich. Erstmanifestation meistens vor dem 25. Lebensjahr.

Verlauf

Erhöhtes Risiko für ein früh auftretendes Pankreaskarzinom, insbesondere bei Vorliegen von PRSS1-Mutationen und bei Nikotinabusus. Kumulativ erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer exokrinen und endokrinen Pankreasinsuffizienz im Vergleich zu anderen Patienten mit chronischer oder rezidivierender Pankreatitis.

REFERENZEN

David C. Whitcomb www.uptodate.com

www.genereviews.com

Kara L Raphael and Field F Willingham, Clinical and experimental Gastroenterology, 2016

■ INFORMATIONSMATERIAL

Auf unserer Internetseite finden Sie umfangreiches Informationsmaterial sowohl zu weiteren klinischen Themen als auch zu organisatorischen Hinweisen.

Besuchen Sie uns unter www.mgz-muenchen.de



Prof. Dr. med.
Elke Holinski-Feder

Fachärztinnen für Humangenetik



PD Dr. med.
Angela Abicht

Dr. med. Stefanie Balg^{1,2}

Dr. med. Teresa Neuhann^{1,2}

Brigitte Schönfeld^{1,2}

Dr. med. Kerstin Becker^{1,2}

Dr. med. Verena Steinke-Lange^{1,2}

Dr. med. Yvonne Müller-Koch^{1,2}

Dr. med. Anne Behnecke^{1,2}

Dr. med. Silja Robling^{1,2,3}

PD Dr. med. Isabel Diebold^{1,2,4}

Pia Hauffa^{2,5}

¹ Fachärztin für Humangenetik

² in Anstellung

³ Fachärztin für Innere Medizin, am MGZ nicht praktizierend

⁴ Fachärztin für Kinder- und Jugendmedizin,
am MGZ nicht praktizierend

⁵ in Weiterbildung zur Fachärztin für Humangenetik

MGZ – Medizinisch Genetisches Zentrum

Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Elke Holinski-Feder

PD Dr. med. Angela Abicht

Fachärztinnen für Humangenetik, MVZ



Die Akkreditierung gilt nur für den in der Urkundenanlage D-ML-13242-01-00 festgelegten Umfang.

Bayerstraße 3 - 5 | D-80335 München
Tel. +49 (0)89 / 30 90 886 - 0 | Fax +49 (0)89 / 30 90 886 - 66
info@mgz-muenchen.de | www.mgz-muenchen.de