

Durchführung des PraenaTest® zum Ausschluss oder Nachweis einer 22q11.2 Mikrodeletion, assoziiert mit dem DiGeorge-Syndrom und dem Velo-Cardio-Faziale-Syndrom (VCFS oder Shprintzen-Syndrom)

22q11.2 Mikrodeletion¹

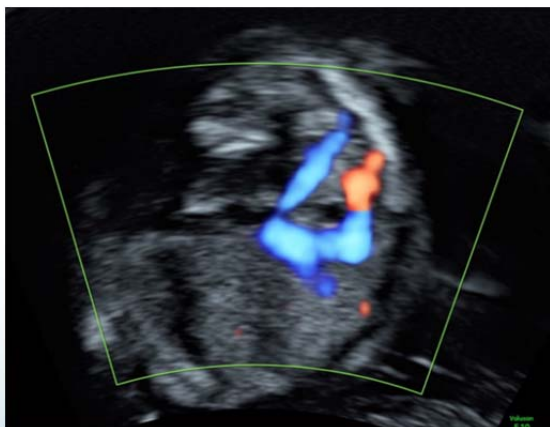
Das DiGeorge- sowie das Velo-Cardio-Faziale-Syndrom werden durch eine Mikrodeletion auf dem langen Arm des Chromosoms 22 an Position 11 verursacht. Diese 22q11.2 Mikrodeletion ist eine der häufigsten Chromosomenstörungen, die bei einem von zirka 6000 Neugeborenen vorkommt. Bei mehr als 90% der Betroffenen tritt sie spontan auf, wobei 6% bis 28%² der Betroffenen sie auch von einem Elternteil geerbt haben können. Die klinischen Auffälligkeiten, insbesondere Herzfehler, sind je nach Schwere der Krankheit unterschiedlich ausgeprägt bzw. nicht vorhanden. Die Kenntnis über ein DiGeorge- bzw. Velo-Cardio-Faziale-Syndrom kann sowohl pränatal als auch neonatal bedeutsam sein.

Medizinische Indikation

Der Ausschluss oder Nachweis einer 22q11.2 Mikrodeletion kann sinnvoll sein bei sonographischen Auffälligkeiten, beispielsweise beim Organscreening, welche mit einem DiGeorge- bzw. Velo-Cardio-Faziale-Syndrom korrelieren könnten, z.B.:

- Angeborener Herzfehler (als wichtigstes pränatales Merkmal einer 22q11.2 Mikrodeletion bei sonographischen Untersuchungen)
- Nachweis einer Arteria Lusoria (siehe Abb. 1)
- Nierenfehlbildung
- Wachstumsretardierung
- (Lippen-Kiefer)-Gaumenspalte
- Vergrößerte Nackentransparenz
- Kleiner Thymus

Abb. 1 | Arteria Lusoria in der 13. SSW*



* Mit freundlicher Genehmigung von PD Dr. med. Michael Entezami, Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik, Berlin

Validierung der Untersuchungsmethode

Es wurden sowohl Daten von künstlich hergestellten DNA-Mischproben sowie mehreren Proben von schwangeren Frauen, deren ungeborenes Kind eine 22q11.2 Mikrodeletion aufwies, untersucht. In allen Fällen wurde eine 22q11.2 Mikrodeletion korrekt nachgewiesen. Dabei verlief der Validierungsprozess in drei Phasen:

Phase 1

Es wurden vier künstlich hergestellte Proben mit jeweils unterschiedlichem cffDNA-Gehalt (16%, 8%, 4% sowie 2%), die eine 22q11.2 Mikrodeletion aufwiesen, mehrfach analysiert. Die 22q11.2 Mikrodeletion der beiden Proben mit einem cffDNA-Gehalt von 8% und 16% wurde korrekt bestimmt, während die Ergebnisse der Proben mit geringerem cffDNA-Gehalt nicht aussagekräftig waren.

Phase 2

Es wurden vier Proben von schwangeren Frauen, deren ungeborene Kinder eine 22q11.2 Mikrodeletion aufwiesen, retrospektiv untersucht und die 22q11.2 Mikrodeletion jeweils korrekt nachgewiesen. Dabei wurde zuvor die 22q11.2 Mikrodeletion bei drei der Proben mittels invasiver Diagnostik bestätigt. Bei der vierten Probe wurde per Ultraschall ein Herzfehler (DORV; Double outlet right ventricle), der mit dem DiGeorge- bzw. Velo-Cardio-Faziale-Syndrom assoziiert ist, bestätigt. Eine invasive Diagnostik erfolgte in diesem Fall nicht.

Phase 3

In einer abschließenden internen verblindeten Studie wurden Proben aus Phase 2 mit einer 22q11.2 Mikrodeletion sowie euploide Proben untersucht. Alle Proben wurden korrekt klassifiziert. Aufgrund der niedrigen Fallzahl kann eine konkrete Testsensitivität und -spezifität derzeit nicht abgeleitet werden.

Korrekt klassifizierte Proben	16/16
Gesamtdetektionsrate	2/2
Falsch-Positiv-Rate	0/14

Grenzen der Untersuchungsmethode

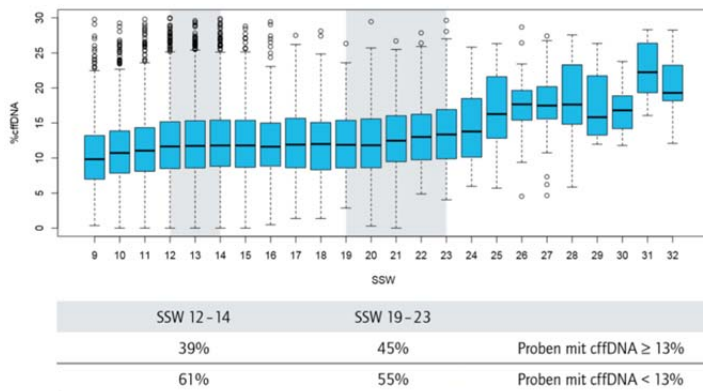
cffDNA-Gehalt > 13%

Der Nachweis oder Ausschluss einer 22q11.2 Mikrodeletion ist derzeit nur möglich bei Proben, die einen cffDNA-Gehalt von mindestens 13% aufweisen, da im Rahmen der Validierung der cffDNA-Gehalt der untersuchten Patientenproben zwischen 13% und 27% lag.

Gemäß Abb. 2 fällt der cffDNA-Gehalt sehr individuell aus und steigt erst ab SSW 20 an. Daher ist es möglich, dass

aufgrund eines zu geringen cfDNA-Gehalts kein Testergebnis erzielt werden kann. Eine neue Blutprobe wird nicht angefordert, sofern der cfDNA-Gehalt zur Bestimmung der fetalen Trisomien 13, 18, 21 sowie gonosomaler Aneuploidien ausreicht.

Abb. 2 | Korrelation zwischen cfDNA-Gehalt und Schwangerschaftswoche auf Basis der Daten der LifeCodexx AG aus der klinischen Routine in Deutschland (8/2012-12/2015)



Mutter ist Trägerin der Mikrodeletion

Es ist möglich, dass die Mutter Trägerin der 22q11.2 Mikrodeletion ist, nicht aber das ungeborene Kind. Dies kann zu diskordanten (falsch-positiven) Testergebnissen führen.

Größe der Mikrodeletion

Bei mehr als 85% der Betroffenen umfasst die Deletion eine Region in der Größe von zirka 2,5 Megabasen im Bereich 22q11.2 des Chromosoms 22. Diese Region wird mit dem PraenaTest® untersucht. Ein geringer Anteil der Betroffenen weist eine noch kleinere Deletion oder Punktmutation in der betroffenen Region auf, welche mit dem PraenaTest® nicht nachweisbar sind. Dies kann zu diskordanten (falsch-negativen) Testergebnissen führen.

Mikroduplikation in der untersuchten Genregion

In der untersuchten Genregion von Chromosom 22 können auch Mikroduplikationen auftreten. Diese werden mit dem PraenaTest® nicht bestimmt.

In Kombination mit PraenaTest® Option 3

Die Untersuchung zum Ausschluss oder Nachweis einer 22q11.2 Mikrodeletion kann prozessbedingt ausschließlich in Kombination mit der PraenaTest® Option 3 gewählt werden, nicht jedoch mit der PraenaTest® Option 1 oder Option 2. Sie ist für Ihre Patientin kostenfrei.

Der Auftrag wird wahlweise wie folgt erteilt:

a) In Kombination mit dem Erstauftrag für die PraenaTest® Option 3. Die Testdauer ändert sich nicht. Der Versand des ausgefüllten und unterschriebenen Auftrags erfolgt zusammen mit den Blutproben in der Rücksendebox.

b) Als Ergänzung zu einer bereits durchgeführten PraenaTest®-Analyse (Option 3) aus einer früheren SSW, bei welcher die Testergebnisse für die Trisomien 13, 18 und 21 unauffällig waren und der cfDNA-Gehalt > 13% war. Das Testergebnis für diese ergänzende bioinformatische Analyse liegt i.d.R. nach einem Arbeitstag vor. Falls der cfDNA-Gehalt der bereits durchgeführten PraenaTest®-Analyse (Option 3) nicht ausreichend war, können Sie uns im Rahmen einer zweiten, kostenpflichtigen PraenaTest®-Analyse (Option 3) neue Blutproben zusenden.

Dies ist kein Screening-Test

Fachgesellschaften empfehlen die Bestimmung von Mikrodeletionsyndromen mittels NIPT derzeit entweder nur eingeschränkt und auch nur für klinisch relevante Syndrome mit einer signifikanten Prävalenz sowie definiertem Phänotyp, wie z.B. das DiGeorge-Syndrom³. Oder aber sie stehen ihnen kritisch gegenüber⁴ bzw. lehnen sie sogar ab⁵. Grund ist die derzeit noch geringe Datenlage.

Auch für den PraenaTest® konnten bisher erst vier Patientinnenproben in Deutschland rekrutiert und untersucht werden, bei denen das ungeborene Kind tatsächlich von einer 22q11.2 Mikrodeletion betroffen war. Dennoch haben wir uns entschlossen, diese Untersuchung auf der gegenwärtig vorliegenden Datenbasis anzubieten, da wir vermehrt Anfragen aus der Ärzteschaft erhielten.

Wir bitten Sie jedoch um einen umsichtigen Einsatz dieser neuen Untersuchungsmöglichkeit nur bei entsprechenden Auffälligkeiten in der Schwangerschaft. Des Weiteren bitten wir um Ihre Rückmeldung bei korrektem oder diskordantem Ergebnis.

Das entsprechende Anforderungsformular ist über unsere Webseite im Download-Center für Ärzte⁶ verfügbar und wird nicht zusammen mit dem PraenaTest®-Blutentnahme-Set geliefert.

1 OMIM# der Krankheit: 188400 (DGS), 192430 (VCFS)

2 Sandrin-Garcia P, Macedo C, Martelli LR, et al. Recurrent 22q11.2 deletion in a sibship suggestive of parental germline mosaicism in velocardiofacial syndrome. Clin Genet. 2002;61(5):380-383

3 Schmid M et al. Drei Länder – Empfehlung zum Einsatz von Nicht-invasiven pränatalen Tests (NIPT) zur Analyse der zellfreien DNA (cfDNA) im mütterlichen Blut zum Screening auf fetale Chromosomenstörungen in der klinischen Praxis. Ultraschall in Med 2015; 36: 507-510

4 European Journal of Human Genetics (2015) 23, 1438-1450; doi:10.1038/ejhg.2015.57; published online 18 March 2015

5 Cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. Committee Opinion No. 640. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2015;126:e31-7.

6 <http://lifecodexx.com/fuer-aerzte/download-center>