

CNVs – Copy Number Variations

Faktenblatt zur humangenetischen Beratung

Partielle Duplikationen und Deletionen (CNVs – Copy Number Variations) ab einer Größe von 7 Millionen Basenpaaren (7 Megabasen, 7 Mb)

Neben freien Monosomien und Trisomien können auch subchromosomale strukturelle Veränderungen, sogenannte partielle Duplikationen und Deletionen (Copy Number Variations, CNVs), die Entwicklung eines Feten bzw. Kindes beeinflussen. Der PraenaTest® kann CNVs der Chromosomen 1 – 22 ab einer Größe von 7 Mb detektieren.

Positivrate erweitertes NIPT Screening, alle Risikogruppen^{*,1,2}

Trisomie 21	Trisomie 18	Trisomie 13	Gonosomale Aneuploidien	RAAs	CNVs (≥ 7 Mb)
0,39%	0,13%	0,04%	0,39%	0,34%**	0,10%
Gesamt					
0,56%			0,39%	0,44%	

* Bei gonosomalen Aneuploidien und RAAs wurden die Positivraten der verschiedenen Chromosomenaberrationen addiert.

** Die Studie umfasst nur seltene autosomale Trisomien. Die Screening-Positiv-Rate für alle RAAs, zu denen auch Monosomien gehören, liegt vermutlich geringfügig höher als die für seltene autosomale Trisomien berichtete Rate.

Wie ist die Testgenauigkeit der Untersuchung?

Sensitivität und Spezifität für partielle Deletionen und Duplikationen ab 7 Mb (CNVs); mit bekannten Mosaiken³

	Sensitivität	Spezifität
Schätzwert (n/N)	74,1% (20/27)	99,8% (2000/2004)
2-seitiges 95%-KI	55,3% 86,8%	99,49% 99,92%

Die Sensitivität gibt hierbei die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine tatsächlich vorhandene Chromosomenstörung im Test als positiv („auffällig“) erkannt wird. Die Spezifität gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der eine nicht vorhandene Chromosomenstörung als negativ („unauffällig“) erkannt wird.

Was bedeutet ein positives Testergebnis?

Ein positives Testergebnis weist auf das Vorhandensein einer CNV hin. Der Phänotyp ist abhängig von der Größe der betroffenen Chromosomenregion bzw. von den Genen, die in dieser Region liegen. Auch ist es möglich, insbesondere bei kleineren CNVs, dass kein klinischer Phänotyp ausgebildet wird. Die hohe Genauigkeit des PraenaTest® wurde in klinischen Studien bewiesen. In sehr seltenen Fällen sind jedoch falsch-positive oder falsch-negative Ergebnisse möglich. Bei einem positiven Testergebnis empfehlen wir, gemäß §10 GenDG, die Vorstellung bei einer Fachärztin/einem Facharzt für Humangenetik zur Klärung der Ätiologie und klinischen Auswirkung. Im Falle von diskordanten Ergebnissen bitten wir um Rückmeldung.

Bitte bedenken Sie:

- NIPT ist ein Screening-Test.
- Es können falsch-positive sowie falsch-negative Ergebnisse auftreten. Die tatsächliche Wahrscheinlichkeit für eine partielle Duplikation oder Deletion während der Schwangerschaft hängt von vielen Faktoren ab, einschließlich der klinischen und familiären Vorgeschichte der Patientin.



eurofins

LifeCodexx

www.lifecodexx.com

Potenzielle klinische Ergebnisse

CNVs können assoziiert sein mit:

- Neurologischen Auffälligkeiten (motorische und kognitive Retardierung)
- Dysmorphen Merkmalen (v.a. craniofaciale Dysmorphie, Wachstumsretardierung)
- Fehlbildungen innerer Organe (v.a. Herz)

Bitte bedenken Sie, dass ein negatives Ergebnis nicht zwangsläufig bedeutet, dass kein klinisches Krankheitsbild vorliegt. Je nach Krankheitsbild kann die Größe der kritischen Region, deren Duplikation bzw. Deletion zur Ausprägung eines Krankheitsbildes führt, auch < 7 Mb sein. CNVs bzw. Mikrodeletionen < 7 Mb (mit Ausnahme des Di-George-Syndroms^{***}) werden durch den PraenaTest nicht detektiert.

Im Zusammenhang mit CNVs sind u.a. folgende Krankheitsbilder beschrieben:

- Prader-Willi-Syndrom
- Angelman-Syndrom
- Cri-du-chat-Syndrom
- Wolf-Hirschhorn-Syndrom
- Trisomie 9q
- Trisomie 10q

CNVs sind nicht zwingend von klinischer Bedeutung bzw. mit einem bestimmten Syndrom assoziiert. Sie können klinisch unauffällig sein.

Eine Literaturrecherche kann helfen, die klinische Bedeutung der individuellen CNVs besser zu verstehen und zu bewerten.

Limitationen

- Der PraenaTest® kann CNVs erst ab einer Größe von 7 Mb detektieren
- Balancierte Translokationen werden nicht detektiert
- Gonosomale CNVs werden nicht detektiert
- Maternale CNVs können das Ergebnis beeinflussen

Zudem gelten die generellen Limitationen des NIPT. Weitere Informationen hierzu finden Sie auf unserer Website (<https://lifecodexx.com/fuer-aerzte/limitation/>).

^{***} Die Untersuchung auf das Di-George-Syndrom (22q11.2 Mikrodeletion) kann separat angefordert werden und ist nicht Teil der CNV Analyse. Weitere Informationen hierzu finden Sie auf dem Faktenblatt zur 22q11.2 Mikrodeletion.

Quellen:

1. Pertile MD Genome-wide cell-free DNA-based prenatal testing for rare autosomal trisomies and subchromosomal abnormalities. In: Noninvasive Prenatal Testing, Academic Press 2018, Eds Page-Christiaens and Klein
2. Liang et al. Clinical utility of noninvasive prenatal screening for expanded chromosome disease syndromes. Genetics in Medicine 2019; doi.org/10.1038/s41436-019-0467-4
3. Illumina VeriSeq NIPT Solution v2 Packungsbeilage, Dokument-Nr. 100000078751 v06 DEU, August 2021

Weitere Ressourcen:

Gardner RJ and Amor DJ. Gardner and Sutherland's Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 5th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2018.
Jones, Kenneth Lyons. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 7th ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders Company; 2013.

Snyder M et al. Copy-Number Variation and False Positive Prenatal Aneuploidy Screening Results. New Engl J Med 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1408408.

Battaglia A, Carey JC, South ST. Wolf-Hirschhorn syndrome: A review and update. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015 Sep;169(3):216–23. doi: 10.1002/ajmg.c.31449.

Xing Y, Holder JL Jr, Liu Y, Yuan M, Sun Q, Qu X, Deng L, Zhou J, Yang Y, Guo M, Cheung SW, Sun L. Prenatal diagnosis of Wolf-Hirschhorn syndrome: from ultrasound findings, diagnostic technology to genetic counseling. Arch Gynecol Obstet. 2018 Aug;298(2):289–295. doi: 10.1007/s00404-018-4798-1.

Dagli AI, Mueller J, Williams CA. Angelman Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Gene Reviews. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>. Aktualisiert am 21. Dezember 2017. Aufgerufen am 27. Juni 2019.

Driscoll DJ, Miller JL, Schwartz S, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. Gene Reviews. Seattle, WA: University of Washington; 1993–2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>. Aktualisiert am 14. Dezember 2017. Aufgerufen am 27. Juni 2019.

Mak ASL, Ma TWL, Chan KYK, Kan ASY, Tang MHY, Leung KY. Prenatal diagnosis of 5p deletion syndrome: Report of five cases. J Obstet Gynaecol Res. 2019 Apr;45(4):923–926. doi: 10.1111/jog.13911.

Nguyen JM, Qualmann KJ, Okashah R, Reilly A, Alexeyev MF, Campbell DJ. 5p deletions: Current knowledge and future directions. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015 Sep;169(3):224–38. doi: 10.1002/ajmg.c.31444.