

Ärztinformation

Pränatale Array CGH-Analyse

(Hochauflösender Microarray, vergleichende Genomhybridisierung, molekulare Karyotypisierung)

Untersuchungsmaterial und Analysen

Die genomweite hochauflösende Array CGH-Untersuchung hat bei Patienten mit angeborenen Entwicklungsstörungen und mentaler Retardierung eine Detektionsrate ursächlicher Chromosomenaberrationen von 15-20% und kann bei solchen Fragestellungen als Erstanalyse durchgeführt werden.¹ Auch pränatal wird die Methode eingesetzt. Studien zeigen kausale Deletionen respektive Duplikationen bei bis zu 5% der Fälle mit auffälligem Ultraschallbefund und normalem Karyotyp oder Fruchtwasser-Schnelltestergebnis. Array CGH erlaubt zudem die genauere Charakterisierung auffälliger Chromosomenbefunde (z.B. Markerchromosom, de-novo-Translokation).²

Typische Indikationen

- Hinweis auf ein Mikrodeletions/-duplikations-Syndrom z.B. aufgrund mehrerer auffälligen Ultraschallmarker
- Auffälliger Befund nach konventioneller Chromosomenanalyse (z.B. Markerchromosom, de-novo Translokation)

Präanalytik

Entnahme und Zustellung

- Amniozentese: 20ml steril entnommenes klares Fruchtwasser
- Chorionbiopsie: mind. 5 grosse oder 8 kleine Zotten (für Kurzzeit- und Array CGH-Analyse). Zotten unmittelbar nach der Entnahme in steriles Transportmedium überführen
- Blut der Eltern: 5ml Blut in steriles EDTA Röhrchen geben
- Röhrchen mit Namen und Geburtsdaten beschriften
- Sofort per Express oder Kurier dem Labor zukommen lassen
- Wenn Zwischenlagerung notwendig Material bis zum Versand im Kühlschrank (4°C) aufbewahren

Auftragserteilung

Verwenden Sie für die Auftragserteilung das von der Genetica zur Verfügung gestellte Formular «Auftragsformular für pränatale genetische Untersuchungen». Wichtig sind Angaben zur Indikation und zur Schwangerschaft. Eine telefonische Voranmeldung der Untersuchung ist erwünscht.

Analytik im Labor

Methode

Die Chromosomenanalyse erfolgt an Zellen aus dem Trophoblasten nach einer Kultivierung kleiner Zottenstücke über Nacht (Kurzzeit-Gewebekultur). Aus einem kleinen Teil des Gewebes wird das Mesenchym enzymatisch herausgetrennt und daran das Ergebnis der Chromosomenanalyse mittels molekulargenetischer Methoden abgesichert und durch ein Mikrodeletionscreening ergänzt.

Auswertung

Chromosomenanalyse

Bei der zytogenetischen Analyse der Kurzzeit-Gewebekultur werden routinemässig 15 Mitosen analysiert oder teilanalysiert. Bei Mosaikbefunden wird die Analyse ergänzt.

Mikrodeletionscreening

Die molekulargenetische Analyse aus dem Mesenchym erfasst auf sämtlichen Chromosomen genomische Veränderungen, welche grösser als 3 Megabasen (Mb) sind (bis zu 3x höhere Auflösung als die mikroskopische Analyse). Erfasst werden so Trisomien und Monosomien (ggf. im Mosaik), aber auch kleinere Deletionen und

Duplikationen, die bei der Kurzzeit-Analyse nicht erkannt werden. Insbesondere werden mit hoher Auflösung (150 Kilobasen (Kb)) Mikrodeletionen oder –duplikationen detektiert, die zu folgenden Syndromen führen:

1p36; 9q34.3/Kleefstra-Syndrom; 15q24; 17q21.31; 22q11-/Di George-Syndrom; Angelman-/Prader-Willi-Syndrom (15q11.2); Cri du Chat-/5p-; Jacobsen/11q- (11q23) ; LIS1-assoziierte Lissencephalie/Miller-Dieker (17p13.3) ; Potocki-Shaffer (11p11.2); Smith-Magenis (17p11.2) ; SRY Mikrodeletion (Yp11.3) ; WAGR (11p13) ; Williams-Beuren (7q11.23) ; Wolf-Hirschhorn/4p- (4p16.3).

Sicherheit der Ergebnisse, Einschränkungen

Chromosomenanalyse

Sehr kleine strukturelle Chromosomenveränderungen oder niedriggradige Mosaik können in der Routinediagnostik unter Umständen verpasst werden. Die meisten klinisch relevanten Chromosomenstörungen werden jedoch mit der auf Array CGH basierenden Zweitanalyse erkannt.

Mikrodeletionsscreening:

Balanzierte Chromosomenveränderungen und Polyploidien (z.B. Triploidie) werden nicht detektiert, zeigen sich aber in der zytogenetischen Kurzzeit-Analyse. Ausserhalb der Syndromregionen ist die Auflösungsgrenze bei 3 MB gesetzt; kleinere Deletionen/Duplikationen werden also nicht im gesamten Genom erfasst. Syndrome, welche auf anderen genetischen Mechanismen als Mikrodeletionen/- duplikationen beruhen (z.B. Imprintingfehler, uniparentale Disomie, Punktmutation), werden mit dem Screening nicht erkannt.

„Confined placental Mosaicism“

In seltenen Fällen (ca. 1-2%) weisen die zwei untersuchten Plazentaschichten embryonaler Herkunft (Trophoblasten- und Mesenchymschicht) einen unterschiedlichen Chromosomensatz auf oder es findet sich in beiden Schichten ein Mosaik an verschiedenen Chromosomensätzen (gleichzeitiges Vorliegen von normalen und aneuploiden Zellen). Solche Situationen weisen daraufhin, dass die Chromosomenstörung auf die Plazenta beschränkt sein könnte (Confined placental mosaicism=CPM)*. Durch die getrennte Analyse der beiden Schichten wird man darauf aufmerksam. U.U. ist eine Amniozentese zum Ausschluss/Bestätigung der Störung erforderlich. In seltenen Fällen können also Erst- und Zweitresultat voneinander abweichen. Insbesondere ist auf die seltene Möglichkeit eines falsch negativen Erstresultats infolge eines vorliegenden Plazentamosaiks oder einer Mikrodeletion hinzuweisen.

Dauer der Analysen

Chromosomenanalyse am Trophoblasten (Kurzzeit-Analyse; Karyotyp): 1–2 Arbeitstage

Mikrodeletionsscreening am Mesenchym (Bestätigung Karyotyp): 4 bis 10 Arbeitstage

Resultatübermittlung

Das Ergebnis der Untersuchung wird den beteiligten Ärzten so rasch wie möglich schriftlich mitgeteilt. Wenn gewünscht, wird der Bericht zunächst per Fax oder das Resultat telefonisch übermittelt. Bei normalem Erstresultat (Chromosomenanalyse) wird gleichzeitig ein Brief an die Patientin geschickt. Bei abnormem Befund übernimmt der Arzt die Übermittlung des Resultats an die betroffene Patientin. Das Zweitresultat (Mikrodeletionsscreening) wird nur den beteiligten Ärzten mitgeteilt.

Kosten

Die Kosten für die Untersuchungen richten sich nach den Tarifen der eidgenössischen Analysenliste. Die Preise können der Preisliste «Pränatale genetische Diagnostik: Kosten und Dauer» entnommen werden. Bei medizinischer Indikation handelt es sich um kassenpflichtige Leistungen. Die Rechnungsstellung erfolgt, anders lautende Anweisungen vorbehalten, direkt an die Patientin. Für Untersuchungen, bei denen im Labor keine Auswertung möglich ist, wird keine Rechnung gestellt.

Auskunft, Beratung

Das Labor kann jederzeit vor und nach der Untersuchung für Auskünfte kontaktiert werden. Für eine genetische Beratung ist eine Anmeldung erforderlich.

*Hahnemann JM, Vejerslev LO, Prenatal Diagnosis, 1997