

ÄRZTLICHE FACHINFORMATION
PANEL-ANALYSE BEI HEREDITÄREN THORAKALEN AORTOPATHIEN

Hintergrundinformation

Genetisch bedingte Aortopathien umfassen syndromale und nicht-syndromale Aneurysmen bzw. Dissektionen der thorakalen Aorta (*thoracic aortic aneurysm disease*=TAAD) und sind außerordentlich heterogen. Nach derzeitigem Stand lässt sich nur bei ca. 20% der familiär gehäuften Fälle bzw. bei ca. 10% von nicht selektionierten Indexfällen eine genetische Diagnose stellen. Bei indikationsbezogenen Gengruppen-Analysen (Panel-Untersuchungen über massive Parallelesequenzierung) werden für TAAD in unserem Labor als Zielgene grundsätzlich solche Gene ausgewertet, bei denen die Erkennungsrate für Patienten mit klinischer Verdachtsdiagnose bei mind. 1% liegt (nach GeneReviews 2012). Ergänzt wurden Gene aus der Clinical Utility Gene Card für TAAD (EJHG, 2016, 24:e1-5), die für Screening-Untersuchungen im Rahmen von Panelanalysen vorgeschlagen worden sind*:

Aortopathie	Weitere Bezeichnung (Erbgang)	Gene (chromosomale Lokalisation), Häufigkeit
Familiäre thorakale Aortenaneurysmen	AAT6 (AD)	ACTA2 (10q23.3), 10-14%
	AAT4 (AD)	MYH11 (16p13.1), 1%
	AAT7 (AD)	MYLK (3q21.1), 1%
Loeys-Dietz-Syndrom	LDS2/MFS2/AAT3 (AD)	TGFBR2 (3p24.1), 4%
	LDS3/Aneurysma-Osteoarthritis-Syndrom (AD)	SMAD3 (15q22.3), 2%
	LDS1/Furlong-Syndrom/AAT5 (AD)	TGFBR1 (9q22.3), 1%
	LDS4 (AD)	TGFB2 (1q41), 1%
	LDS5/Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (AD)	TGFB3 (14q24.3), 1%
Marfan-Syndrom	MFS1 (AD)	FBN1 (15q21.1)
Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV	EDS IV (AD)	COL3A1 (2q32.2)

*Ausgeschlossen wurden Gene, die von der am Institut angewandten Methode (Clinical Exome TruSight One 2013-2016, www.illumina.com/trusightone) nicht erfasst sind (PRKG1, MAT2A, MFAP5) sowie FLNA (periventrikuläre noduläre Heterotopie). AD=autosomal dominant

Technische Daten

Methode: Illumina NextSeq®; alle kodierenden Sequenzen werden mit einer mind. 20-fachen Lesetiefe (Coverage), intronische Sequenzen (+5/-15) mit einer mindestens 10-fachen Coverage (90% 20-fach) erfasst und ggf. mit anderen Verfahren (Sanger, MLPA) ergänzt. Pathogene Mutationen sowie nach derzeitigem Wissensstand unklassifizierte Varianten (UV Klassen 3-5 nach Plon et al. Hum Mutat, 2008) werden im Befund mitgeteilt und bezüglich ihrer Pathogenität gewertet.

Voraussetzungen

- ✓ EDTA-Blut des Patienten (5-10 ml)
- ✓ Einverständniserklärung nach Gentechnikgesetz
- ✓ vollständig ausgefüllter und unterschriebener Zuweisungsschein mit
 - Angaben zur Kostenübernahme und Versicherungsdaten des Patienten
 - detaillierten klinischen Informationen und relevanten Vorbefunden

Kontakt

Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck, Peter-Mayr-Str. 1, 6020 Innsbruck (www.humgen.at)
Tel. 0512-9003-70531; Fax 0512-9003-73510; email: humgendiag@i-med.ac.at;
Direktor: Prof. DDr. med. Johannes Zschocke; Ansprechpartnerin Aortopathien: Prof. Dr. med. Sabine Rudnik

(Stand: Juli 2016)