

Einzug der Trio-Exom-Sequenzierung in die Pränataldiagnostik

Erfahrungen aus >900 Fällen.

AUTOREN

Gabriel H.¹, Ritthaler M.¹, Battke, B.², von Kaisenberg C.³, Lebek, H.⁴, Entezami, M.⁵, Wüstemann, M.⁶, Schröer, A.⁵, Biskup S.^{1,2}

¹Praxis für Humangenetik Tübingen, ²CeGaT GmbH Tübingen, ³Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Medizinische Hochschule Hannover, ⁴Pränatale Diagnostik Berlin-Lichtenberg, ⁵Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik Berlin, ⁶Zentrum für Pränatalmedizin Hannover

Zielsetzung

Bei ca. 2-3% aller Schwangerschaften werden fetale Ultraschallauffälligkeiten festgestellt. Zur Abklärung einer genetischen Ursache können mit Chromosomenanalyse sowie FISH und Mikroarray bis zu 20% aufgeklärt werden. Für die überwiegende Mehrzahl war lange Zeit eine weiterführende, molekulargenetische Diagnostik nicht verfügbar. Mittels Trio-Exom-Sequenzierung (Trio-WES) werden die proteinkodierenden Abschnitte aller ca. 23.000 Gene von Index und Eltern sequenziert, gefiltert und bioinformatisch verrechnet. Postnatal führt dieser Ansatz zu einer hohen Aufklärungsrate von ca. 40% in relativ kurzer Bearbeitungszeit, was diesen Ansatz in der zeitkritischen Pränataldiagnostik interessant macht. Zielsetzung dieser Studie war es, die Trio-WES für die Aufklärung fetaler Auffälligkeiten einzusetzen und ihren diagnostischen Wert zu bewerten.

Methode und Patienten/Material

Im Zeitraum vom 07/2018 bis 01/2022 wurden 923 sonographisch auffällige Schwangerschaften nach humangenetischer Beratung und Ausschluss der häufigsten Aneuploidien mittels NIPT, FISH oder Chromosomenanalyse mittels Trio-WES molekulargenetisch analysiert.

Exomdaten



Bioinformatische Filterung

Variantenliste



Pränatalteam/Inhaus-Ethikkommission
(Fachärzte/-innen Humangenetik, Medizinethiker/-innen, Fachhumangenetiker/-innen, Naturwissenschaftler/-innen)



Externe Beratung
(z.B. durch Pränatalmediziner)



Befund

Abb. 01: Ablauf für die Variantenbefundung. Potentiell relevante Varianten werden durch ein spezialisiertes Diagnostikteam analysiert und entsprechend dem pränatalen Phänotyps bewertet. Wenn notwendig werden externe Experten hinzugezogen oder die Varianten durch die hausinterne Ethikkommission diskutiert.

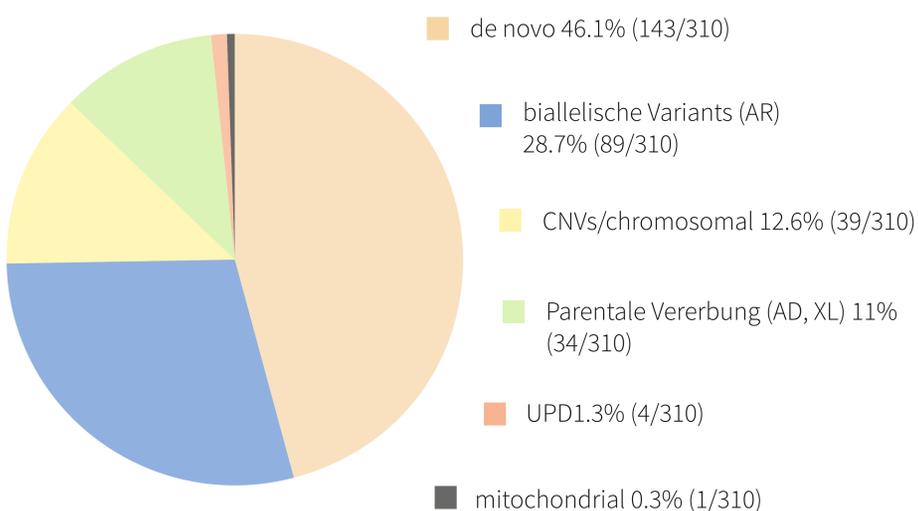


Abb. 02: Variantentypen der gelösten Fälle



Zentrum für Humangenetik
Tübingen

Fötales Erkrankungsbild	Erläuterung
Skelettfehlbildungen	Nachweis skelettaler Auffälligkeiten im Ultraschall, wie verkürzte Röhrenknochen, multiple Frakturen, Achondroplasie, Thanatophore Dysplasie, weitere Skelettdysplasien
Syndromale Fehlbildungen	≥ 2 Organsysteme im Ultraschall betroffen, inkl. fazialen Dysmorphien
Urogenitale Fehlbildungen	Nierenagenesie, Nierendysplasie, polyzystische Nieren
Hirnfehlbildungen	Lissenzephalie, Corpus callosum Agenesie, Holoprosenzephalie, Hydrozephalus, Ventrikulomegalie
Erhöhte Nackentransparenz	Nackentransparenz >3 mm, Nackenödem, Hygroma colli
IUGR (intrauterine Wachstumsretardierung)	<10. Perzentile
Herzfehler	Ventrikelseptumdefekt, hypoplastisches Linksherzsyndrom, Fallot-Tetralogie
Augenauffälligkeiten	Anophthalmie, Katarakte
Arthrogrypose	Arthrogrypose
Fehlbildung der inneren Organe	Darmfehlbildungen (z.B. Mikrokolon), Megazystis, Leberfehlbildungen
Sonstiges	u.a. auffällige biochemische Parameter (z.B. PAPP-A, β-hCG), Akinesie, generalisiertes Ödem, Harlekin-Ichthyose

Abb. 03: Phänotypische Gruppen

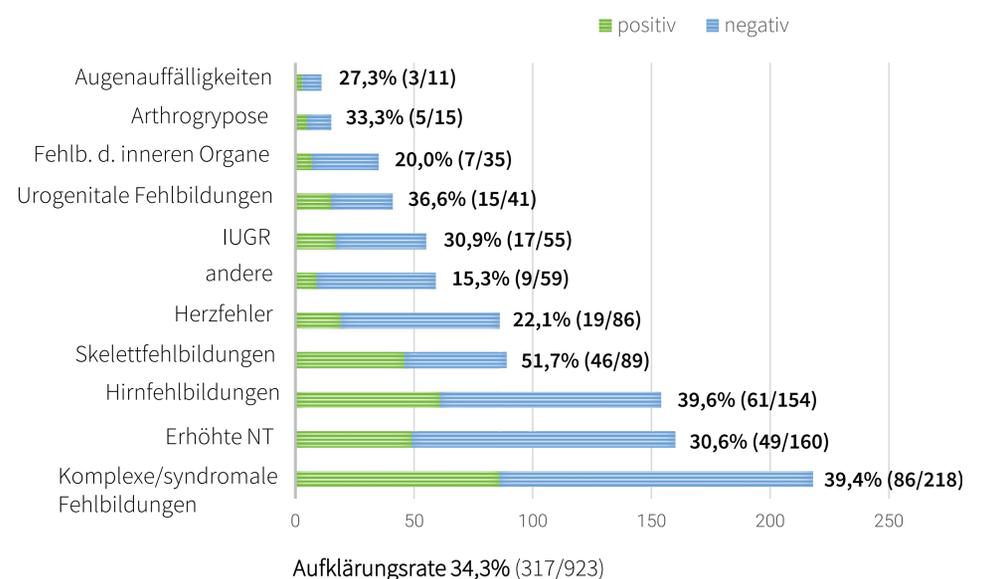


Abb. 04: Aufklärungsrate nach Phänotyp

Resultate

Bei 34,3 % der Feten konnte eine molekulargenetische Diagnose als Ursache der fetalen Ultraschallauffälligkeiten gestellt werden. Mit >50 % war die Aufklärungsrate bei skelettalen Fällen am höchsten. Mit fast 50% wurden kausative de-novo-Varianten am häufigsten nachgewiesen, gefolgt von autosomal-rezessiven Erkrankungen in ca. 30 % der Fälle. In 11 % der Fälle konnte eine parentale bzw. X-chromosomale Vererbung detektiert werden. Vier Fälle wiesen einen uniparentalen Disomie und ein Fall eine pathogene mitochondriale Variante auf. Die Bearbeitungsdauer betrug durchschnittlich 12 Tage.

Diskussion

Die hohe Aufklärungsrate belegt, dass die Trio-WES eine effiziente diagnostische Methode zur Aufklärung der Ursache fetaler Fehlbildungen im Rahmen der humangenetischen pränatalen Stufendiagnostik darstellt. Die erhobenen Daten liefern einen unschätzbaren Beitrag in der jeweiligen humangenetischen Beratungssituation bzgl. Diagnosestellung, Prognose, Wiederholungswahrscheinlichkeit und prädiktive Diagnostik. Die Untersuchung erfordert die interdisziplinäre Zusammenarbeit, um den Besonderheiten der pränatalen humangenetischen Diagnostik gerecht zu werden.