

Indikationskriterien für genetische Diagnostik

Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens

(*Clinical utility gene card*)

Indikationskriterien für die Krankheit:

HMSN/HNPP HMSN types 1, 2, 3, 6 (CMT1,2,4, DSN, CHN, GAN, CCFDN, HNA); HNPP

Stefan Aretz¹, Bernd Rautenstrauß² and Vincent Timmerman³

1. ¹Institut für Humangenetik, Universität Bonn, Bonn
2. ²Medical Genetics Center Munich, München
3. ³VIB Department of Molecular Genetics, University of Antwerp, Antwerp, Belgium

Korrespondenz: PD Dr. S. Aretz, Institut für Humangenetik, Biomedizinisches Zentrum, Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, D-53127 Bonn. Tel: +49 228 287 51009; Fax: +49 228 287 51011; E-mail: Stefan.Aretz@uni-bonn.de

1. Angaben zur Krankheit

1.1 Name der Krankheit (Synonyme)

Hereditäre motorische und sensorische Neuropathie Typen 1, 2, 3, 6, X (HMSN1, HMSN2, HMSN3, HMSN6, HMSN X1);
Charcot–Marie–Tooth-Neuropathie Typen 1, 2, 4, X1 (CMT1, CMT2, CMT4, CMTX1);
Déjérine–Sottas-Neuropathie (DSN);
Kongenitale hypomyelinisierend Neuropathie (CHN);
Riesenaxon-Neuropathie 1 (GAN1);
,Kongenitale Katarakt, faziale Dysmorphie und Neuropathy'-Syndrom (CCFDN);
Hereditäre neuralgische Amyotrophie (HNA);
Hereditäre Neuropathie mit Drucklähmungen (HNPP).
Den aktuellen Wissensstand dokumentiert Ref. [1](#).

1.2 OMIM# der Krankheit

118220, 118210, 118200, 609260, 162500, 145900, 302800 607677, 605253, 256850, 162100, 601455, 608323 und 607736.

1.3 Name der untersuchten Gene oder DNA-/Chromosomensegmente

PMP22, MPZ, GJB1 (CX32), MFN2, EGR2, SIMPLE, NEFL, DNM2, RAB7, SH3TC2, GDAP1, GARS, PRX, LMNA, BSCL2, CTD1P1, FIG4, MTMR2, SBF2/MTMR13, FGD4, NDRG1, YARS, AlaRS und SEPT9. Gegenwärtiger Wissensstand, jährliche Überarbeitung empfohlen.

1.4 OMIM# der Gene

601097, 159440, 304040, 608507, 129010, 603795, 162280, 602378, 602298, 608206, 606598, 600287, 605725, 150330, 606158, 604927, 609390, 603557, 607697, 605379, 611104 und 604061.
Gegenwärtiger Wissensstand, jährliche Überarbeitung empfohlen.

1.5 Mutationsspektrum

30-50% Duplikation (CMT1A)/Deletion (HNPP) in Chromosomenregion 17p11.2 (*PMP22*).

Übrige Patienten: Private und rekurrente Mutationen in allen oben genannten und neu identifizierten Genen (s. Ref. [2](#))

1.6 Untersuchungsmethoden

MLPA, Multiplex-Amplicon-Quantifizierung (MAQ) (http://www.vibgeneticservicefacility.be/tech/MAQ_Application_Note_1.1.pdf), Mikrosatelliten-Analyse, qPCR, Southern-Blot, FISH für PMP22-Duplikation/Deletion-Screening, PFGE, dHPLC, *high-resolution melting*, Restriktionsanalyse, direkte Sequenzierung (gegenwärtiger Wissensstand).

1.7 Analytische Validierung

Teilnahme an Ringversuchen. Zum Nachweis der CMT1A-Duplikation und der HNPP-Deletion werden zwei verschiedene Methoden verwendet, deren Resultate sich gegenseitig bestätigen. Die Ergebnisse der molekulargenetischen Diagnostik können in aller Regel eindeutig interpretiert werden.

1.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit (Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz") oder Prävalenz in der Bevölkerung)

Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung 10-40:100.000, in Finnland 1:2.500.

1.9 Ggf. Prävalenz der Krankheit in der Bevölkerungsgruppe, aus der die untersuchte Person stammt

Im allgemeinen nicht relevant. Für ethnische Untergruppen, z.B. die Roma und CCFDN (CTDP1-Gen) fehlen noch Daten.

1.10 Diagnostisches "Setting"

	ja	nein
A. (Differential)diagnostik	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B. Prädiktive Diagnostik	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C. Risikoermittlung bei Angehörigen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Pränatal	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anmerkung:

Eine vorgeburtliche Diagnostik wird selten gewünscht.

2. Testcharakteristika

		Genotyp bzw. Krankheit	
		vorhanden	fehlend
Test	pos.	A	B
	neg.	C	D

A: richtig Positive C: falsch Negative
 B: falsch Positive D: richtig Negative

Sensitivität: $A/(A+C)$
 Spezifität: $D/(D+B)$
 pos. prädikt. Wert: $A/(A+B)$
 neg. prädikt. Wert: $D/(C+D)$

2.1 Analytische Sensitivität (Anteil positiver Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp vorhanden ist)

Fast 100%.

2.2 Analytische Spezifität (Anteil negativer Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp nicht vorhanden ist)

Fast 100%.

2.3 Klinische Sensitivität (Anteil positiver Testergebnisse, wenn die Krankheit vorhanden ist)

Die klinische Sensitivität kann von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängen. In diesen Fällen soll eine allgemeine Stellungnahme erfolgen, auch wenn eine Quantifizierung nur von Fall zu Fall möglich ist.

Duplikation/Deletion *PMP22*: etwa 50%.

Mutation in *PMP22*: etwa 1%.

Mutation/Deletion *GJB1*: bis zu 10% (abhängig von klinischen Symptomen und Familienanamnese).

Mutation *MFN2*: etwa 20%, Deletion/Duplikation noch nicht beschrieben.

Mutation *MPZ*: etwa 5%, Deletion/Duplikation noch nicht beschrieben.

Mutation *SH3TC2*: etwa 20% der autosomal-rezessiven HMSN.

Mutation in anderen Genen: <1–5% each.

2.4 Klinische Spezifität (Anteil negativer Testergebnisse, wenn die Krankheit nicht vorhanden ist)

Die klinische Spezifität kann von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängen. In diesen Fällen soll eine allgemeine Stellungnahme erfolgen, auch wenn eine Quantifizierung nur von Fall zu Fall möglich ist.

Fast 100%

2.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert (Lebenszeitrisiko für das Auftreten der Krankheit, wenn der Test positiv ist)

Die Penetranz bei gesicherten Mutationsträgern ist nach Angaben der Literatur fast 100%. Wegen der erheblichen klinischen Variabilität werden klinisch leicht betroffene Personen evtl. nicht diagnostiziert oder sind im präklinischen Stadium aus anderer Ursache verstorben.

2.6 Negativ klinisch prädiktiver Wert (Wahrscheinlichkeit die Krankheit nicht zu entwickeln, wenn der Test negativ ist)

Angenommen wird hier ein familiär bedingt erhöhtes Risiko für ein nicht betroffenes Individuum. Ggf. sind allelische und Locus-Heterogenität zu berücksichtigen.

Indexfall in der Familie wurde vorab untersucht:

Fast 100%

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht:

Etwa 86% (Mutations-Erkennungsrate). In der Regel wird dieses Vorgehen nicht empfohlen.

3. Klinischer Nutzen

3.1 (Differential)diagnose: Die untersuchte Person ist klinisch betroffen

(Zu beantworten wenn in 1.10 "A" angekreuzt wurde)

3.1.1 Kann eine Diagnosesicherung anders als durch genetische Untersuchungen erfolgen?

Nein.

(weiter mit 3.1.4)

Ja,

klinisch

bildgebend

endoskopisch

biochemisch

elektrophysiologisch

auf andere Weise (bitte beschreiben) Familienanamnese

3.1.2 Beschreiben Sie die Belastung für den Patienten durch alternative Diagnosemethoden

NCV/EMG: Akzeptabel.

Nervenbiopsie: Kann eine Belastung sein.

3.1.3 Wie ist die Wirtschaftlichkeit alternativer Diagnosemethoden für den Kostenträger zu bewerten?

Empfohlenes diagnostisches Vorgehen:

1. Klinische und electrophysiologische Diagnostik zur Abgrenzung des CMT-Typs (demyelinisierend, axonal, oder intermediär).
2. Suche nach Mutationen zur Sicherung der Diagnose oder des Subtyps der Krankheit, Differentialdiagnose für Friedreich-Ataxie, Roussy-Levy-Syndrom, Karpaltunnel-Syndrom.
3. Erster molekulargenetischer Schritt: Duplikation/Deletion-Screening in Chromosomenregion 17p11.2 (*PMP22*-Gen) bei den demyelinisierenden Typen 1, 3, und HNPP. Mutationsanalyse in *MFN2* bei axonaler CMT2.
4. Die ökonomische Vertretbarkeit der Mutationssuche in anderen Genen kann nur von Fall zu Fall beurteilt werden, im Zusammenhang mit der klinischen Situation, der diagnostischen Fragestellung, der Art der Vererbung, der ethnischen Herkunft, zusätzlichen Symptomen (Schwerhörigkeit, Pupillenanomalien, Skoliose, Sehstörung, Katarakt, Locken, etc) und psychologischer Belastung der Patienten/Verwandten.

3.1.4 Wird die Art der Behandlung des Krankheitsfalls durch die genetische Diagnostik beeinflusst?

- Nein
 Ja

Therapie (bitte beschreiben)	Vermeiden unnötiger Therapien bei unklarer Diagnose, z.B. Amputation von Gliedmaßen. Zukünftige therapeutische Ansätze werden mutationsspezifisch sein, deshalb ist die Kenntnis der krankheitsverursachenden Variante entscheidend für die Berücksichtigung eines Patienten bei diesen kommenden Prozeduren.
Prognose (bitte beschreiben)	Nicht allgemein, aber doch für einige Untertypen möglich.
Management (bitte beschreiben)	Prophylaktische Physiotherapie/orthopädische Behandlung, wenn notwendig; Empfehlungen zum Vermeiden spezifischer neurotoxischer Substanzen; Berufswahl.

3.2 Prädiktives Setting: Untersuchte Person ist klinisch symptomlos, trägt aber familiär bedingt ein erhöhtes Risiko

(Zu beantworten wenn in 1.10 "B" angekreuzt wurde)

3.2.1 Werden Lebensführung und Prävention durch das Ergebnis einer genetischen Diagnostik beeinflusst?

Ja.

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

S. 3.3.1, prophylaktische Physiotherapie/orthopädische Interventionen, falls erforderlich; zusätzliche Empfehlungen abhängig vom Subtyp.

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Positive Auswirkung auf Berufswahl und Familienplanung; psychologische Entlastung.

3.2.2 Welche Optionen im Hinblick auf Lebensführung und Prävention stehen der Risikoperson offen, wenn keine genetische Diagnostik erfolgt? (bitte beschreiben)

Berufswahl abhängig vom Krankheitsrisiko, Vermeidung neurotoxischer Substanzen, Vermeidung von Übergewicht.

3.3 Ermittlung genetischer Risiken bei Familienmitgliedern eines Patienten

(Zu beantworten wenn in 1.10 "C" angekreuzt wurde)

3.3.1 Klärt das Testergebnis beim Indexpatienten die genetische Situation in der Familie?

Ja.

3.3.2 Kann eine genetische Diagnostik beim Indexpatienten genetische oder andere Untersuchungen bei Familienangehörigen ersparen?

Ja, weil spezifische Diagnostik bei Verwandten möglich ist. Andernfalls würde bei symptomatischen Patienten nur ein unspezifisches differentialdiagnostisches Schema angewendet.

3.3.3 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine prädiktive Diagnostik bei Angehörigen?

Ja.

3.4 Pränataldiagnostik

(Zu beantworten wenn in 1.10 "D" angekreuzt wurde)

3.4.1 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine vorgeburtliche Diagnostik?

Ja, wird aber nur selten gewünscht.

4. Ggf. weitere Konsequenzen aus der genetischen Diagnostik.

Gehen Sie davon aus, dass sich aus dem Ergebnis einer möglichen genetischen Diagnostik keine unmittelbaren medizinischen Konsequenzen ergeben. Gibt es Hinweise, dass eine durchgeführte genetische Diagnostik dennoch einen Nutzen für den Patienten und Angehörige darstellen kann? (bitte beschreiben)

Die Bestätigung der Diagnose ist für viele Patienten ein Wert in sich selbst, unabhängig von einem möglichen medizinischen Nutzen: Die Krankheit hat jetzt einen Namen, und oft ist jetzt auch die Ursache bekannt.

Der Nachweis einer genetischen Ursache beseitigt Gefühle der Schuld und ‚eigener Fehler‘ (exogene Gifte, ‚falsches Verhalten‘), was eine Entlastung bedeuten kann.

Die Kenntnis der individuellen Mutation ermöglicht evtl. den zukünftigen Zugang zu Therapien, die sich ggw. im Stadium der Entwicklung befinden. Die Wirkung neurotoxischer Verbindungen, z.B. Chemotherapeutika zur Krebsbehandlung, kann abgemildert oder vermieden werden.

Literatur

1. Timmerman V, Lupski JR, De Jonghe P: Molecular genetics, biology, and therapy for inherited peripheral neuropathies. *Neuromolecular Med* 2006; 8: 1–2. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
2. Timmerman V, Lupski JR: The CMT1A duplication and HNPP deletion; in Lupski JR, Stankiewicz P (eds): *Genomic Disorders: The Genomic Basis of Disease*. Totowa, NJ, USA: Humana Press, 2006, pp 169–178.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Acknowledgements

Diese Arbeit wurde unterstützt von EuroGentest, ein EU-FP6 gefördertes NoE, Kontrakt-Nummer 512148 (EuroGentest Unit 3: ‘Clinical genetics, community genetics and public health’, Workpackage 3.2).