

Indikationskriterien für genetische Diagnostik

Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens

(*Clinical utility gene card*)

Indikationskriterien für die Krankheit: **MUTYHY-assoziierte Polyposis (MAP), autosomal-rezessive kolorektale adenomatöse Polyposis**

Stefan Aretz¹ and Frederik J Hes²

1. ¹Institute of Human Genetics, University of Bonn, Bonn, Germany

2. ²Department of Clinical Genetics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Korrespondenz: PD Dr. S. Aretz, Institut für Humangenetik, Universität Bonn, Biomedizinisches Zentrum, 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)

MUTYH-assoziierte Polyposis (MAP), autosomal-rezessive kolorektale adenomatöse Polyposis.

1.2 OMIM# der Krankheit

608456.

1.3 Name der untersuchten Gene oder DNA-/Chromosomensegmente

MUTYH (veraltet: *MYH*)

1.4 OMIM# des Gens

604933.

1.5 Mutationsspektrum

Breit, alle Typen von Punktmutationen (Missense-, Splice- und Kettenabbruch-Mutationen). Große genomische Deletionen oder Duplikationen wurden bisher nicht beschrieben. ^{1, 2, 3, 4}

Die beiden Gründermutationen Y179C (früher als Y165C bezeichnet) in Exon 7 und G396D (früher als G382D bezeichnet) in Exon 13 machen in Bevölkerungen europäischer Herkunft zusammen etwa 80% aller publizierten Mutationen aus. Missense-Mutationen sind in dieser Bevölkerung also der dominierende Mutationstyp.

Mutationen wurden in fast allen Exons beschrieben (nicht in Exon 1 und 2).

Teilweise ethnien-spezifisches Mutationsspektrum.

1.6 Untersuchungsmethoden

Direkte Sequenzierung aller 16 Exons (Standardverfahren in der Routinediagnostik).

Screening des vollständigen Gens: DHPLC, SSCP, HD, CSGE, Schmelzkurven-Analyse.

Screening auf beide Gründermutationen (nur bei Patienten mit europäischer Herkunft sinnvoll):

Restriktionsverdau, ARMS, Pyrosequenzierung.

In einigen Verfahren wird mit dem Screening auf die beiden Gründermutationen begonnen. Wenn nur eine von ihnen gefunden wird, wird das ganze Gen auf eine zweite Mutation untersucht. Dadurch wird ein erheblicher Anteil (bis zu 20%) der bi-allelischen Mutationsträger nicht erkannt.¹

1.7 Analytische Validierung

Die Ergebnisse der molekulargenetischen Diagnostik können in der Regel eindeutig beurteilt werden.

1.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit (Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz"))

oder Prävalenz in der Bevölkerung)

Die Häufigkeit der MAP unter nicht-selektierten, APC-Mutation-negativen Patienten mit kolorektaler adenomatöser Polyposis und europäischer Herkunft beträgt 15-20%.

Die Prävalenz unter Patienten mit kolorektalem Karzinom (CRC) aus der Allgemeinbevölkerung mit europäischer Herkunft beträgt etwa 0,4%. Unter der Annahme einer CRC-Prävalenz von 5% in der Allgemeinbevölkerung folgt daraus insgesamt eine MAP-Prävalenz von etwa 1:5.000. Bis zu einem Drittel der bi-allelischen MUTYH-Mutationsträger aus populationsbasierten CRC-Studien hatten das CRC ohne kolorektale Polyposis entwickelt.⁵

Aus der MUTYH-Heterozygotenfrequenz in der Allgemeinbevölkerung (~2%) kann eine Prävalenz der MAP (bi-allelisch, klinisch und subklinisch) von etwa 1:10.000 hergeleitet werden, die Penetranz der bi-allelischen MUTYH-Mutationen ist aber noch nicht bekannt.³

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

Die bisher bekannten ethnien-spezifischen Mutationsmuster reichen noch nicht zu Bestimmung ethnienspezifischer Prävalenzraten aus. Durch Gründermutationen in spezifischen Ethnien können unterschiedliche MAP-Prävalenzen resultieren. So fehlen die europäischen Gründermutationen Y179C und G396D in asiatischen Populationen fast vollständig.

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Anmerkung:

Eine vorgeburtliche Diagnostik wird fast nie gewünscht. Da es sich um eine relativ spät auftretende und behandelbare Krankheit handelt, sollte sie auch nur ausnahmsweise durchgeführt werden, in nachvollziehbaren Fällen mit klarer Indikation und nach umfassender genetischer Beratung.

2. Testcharakteristika

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

A: richtig Positive
B: falsch Positive

C: falsch Negative
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)

Nahezu 100% (bei Sequenzierung aller 16 Exons).

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

Nahezu 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.

Etwa 15-20% (abhängig vom Schweregrad der Erkrankung und der Familienanamnese: bis zu 60% bei klarer rezessiver Vererbung).

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.

Nahezu 100% (mit Ausnahme gelegentlich unklarer Varianten).

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

Die Penetranz bei gesichert bi-allelischen Mutationsträgern reicht nach bisherigem Wissen bis zu 100%. Wegen der klinischen Variabilität werden leicht betroffene Personen nicht diagnostiziert, oder sie versterben aus anderer Ursache im präsymptomatischen (präklinischen) Stadium der Krankheit.

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:

Nahezu 100% für Geschwister von Indexpatienten; etwas weniger für obligat heterozygote Kinder, weil der Mutationsstatus des anderen Elternteils wahrscheinlich nicht mit 100%iger Sicherheit bestimmt werden kann. Der Nachweis einer Variante mit unsicherer Bedeutung beim Kind einer betroffenen Person erlaubt in einigen Fällen keine sichere Aussage, ob der Test ‚negativ‘ ist. Neumutationen wurden nicht beschrieben.

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht:

Wahrscheinlich etwa 5-10%, wenn der Indexpatient nicht hinsichtlich einer APC-Mutation untersucht wurde (Locus-Heterogenität), hängt aber auch von der Familiengeschichte ab (dominante vs. rezessive Vererbung).

Dies ist kein sinnvolles Unternehmen und sollte daher vermieden werden. Besonders bei attenuierten Verläufen der Adenomatösen Polyposis sind evtl. noch weitere und bisher unbekannte Gene beteiligt.

3. Klinischer Nutzen

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

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

MUTYH-Mutationsanalyse sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die multiple (>10) synchrone, eher spät auftretende kolorektale Adenome aufweisen und bei denen klare Hinweise auf dominante Vererbung fehlen. Da hyperplastische Polypen und aufsitzende, ausgefranste Adenome ein häufiger Befund bei MAP sind und das Auftreten von CRC bei Fehlen kolorektaler Polypen beschrieben wurde, kann das klinische Bild bei einigen Patienten als hyperplastische Polyposis oder sporadischer CRC fehlgedeutet werden.^{5,6} Über eine phänotypische Überschneidung mit HNPCC (Lynch-Syndrom) wurde berichtet.⁷

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): In einigen seltenen Fällen kann die Diagnose vermutet werden, wenn in der Familiengeschichte ein

typisches autosomal-rezessives Vererbungsmuster erkennbar ist. Die Diagnose der MAP muss aber durch Nachweis einer bi-allelischen MUTYH-Mutation gesichert werden.

3.1.2 Beschreiben Sie die Belastung für den Patienten durch alternative Diagnosemethoden

Erheben der Familiengeschichte: Keine Belastung.

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

Familienanamnese: Sehr kosteneffektiv.

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

Nein

Ja

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)

Ja. Verstärkte Motivation von Geschwistern, an spezifischen Vorsorgeuntersuchungen teilzunehmen, evtl. Kolektomie, wenn Adenome etc. entdeckt werden.

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Ja. Entlassung aus dem Vorsorgeprogramm, psychologische Entlastung.

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

Gilt in gleicher Weise für Geschwister von Indexpatienten wie für Träger biallelischer Mutationen: Engmaschige Frühdiagnostik und Überwachungsprogramme (speziell häufige und vollständige Koloskopien).

Wegen ihres niedrigen Risikos (~1%) sollten Kinder von Betroffenen nur dann an intensiven Frühdiagnose-Programmen teilnehmen, wenn sie gesichert Träger bi-allelischer Mutationen sind. Ob Kindern mit dem vergleichsweise niedrigen *a-priori*-Risiko überhaupt prädiktive Tests angeboten werden sollten, ist gegenwärtig noch eine Ermessensfrage.

Bisher lässt eine Studie vermuten, dass es sinnvoll ist, bei p.G396D-Homozygoten und p.G396D/p.Y179C-Compound-Heterozygoten und eher nicht bei p.Y179C-Homozygoten zu einem späteren Zeitpunkt mit einer Überwachung zu beginnen.⁸

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, denn dadurch, dass die primäre Krankheitsursache gesichert wurde, können aufwendige diagnostische Maßnahmen bei Verwandten mit Symptomen vermieden werden.

Das niedrige Wiederholungsrisiko für Kinder und der Ausschluss von Mutationen durch prädiktive Diagnostik bei bei Geschwistern betroffener Personen ersparen überflüssige Vorsorgeuntersuchungen und bedeuten psychologische Entlastung.

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 (aber sh. den Kommentar in 1.10).

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)

Für viele Patienten ist eine gesicherte Diagnose ein Wert in sich selbst - unabhängig von einem möglichen medizinischen Nutzen - weil mit der Krankheit oft auch die Ursache einen eindeutigen Namen erhält.

Wenn die genetische Ursache gesichert ist, können Vermutungen, dass ‚eigene Fehler‘ die Krankheit verursachten (exogene Gifte, ‚falsches Verhalten‘), oft mit Erleichterung der Vergessenheit anheim gegeben werden.

Der Hauptnutzen der genetischen Diagnose einer MAP sind die Differenzierung von der FAP, ein präzises Wiederholungsrisiko für enge Verwandte und die Entlastung der Verwandten, die keine bi-allelic Mutationen tragen.

Literatur

1. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H *et al*: MUTYH-associated polyposis (MAP): 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer* 2006; 119: 807–814. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ISI](#) | [ChemPort](#) |
2. Poulsen ML, Bisgaard ML: MUTYH associated polyposis (MAP). *Curr Genomics* 2008; 9: 420–435. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
3. Sampson JR, Jones N: MUTYH-associated polyposis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 209–218. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
4. Molatore S, Russo MT, D’Agostino VG *et al*: MUTYH mutations associated with familial adenomatous polyposis: functional characterization by a mammalian cell-based assay. *Hum Mutat* 2010; 31: 159–166. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
5. Cleary SP, Cotterchio M, Jenkins MA *et al*: Germline MutY human homologue mutations and colorectal cancer: a multisite case–control study. *Gastroenterology* 2009; 136: 1251–1260. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
6. Boparai KS, Dekker E, Van Eeden S *et al*: Hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas as a phenotypic expression of MYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2008; 135: 2014–2018. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
7. Vogt S, Jones N, Christian D *et al*: Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009; 137: 1976–1985. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |
8. Nielsen M, Joerink-van de Beld MC, Jones N *et al*: Analysis of MUTYH genotypes and colorectal phenotypes in patients with MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009; 136: 471–476. | [Article](#) | [PubMed](#) | [ChemPort](#) |

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).