

Indikationskriterien für genetische Diagnostik Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens

german society of human
genetics
www.gfhev.de

Indikationskriterien für die Krankheit: **Cranio-fronto-nasales Syndrom (CFNS)** **[EFNB1]**

1. Allgemeine Angaben zum Verfasser

Name und Adresse der Einrichtung:

Name: [Universitätsklinikum Münster, Institut für Humangenetik](#)
Anschrift: [Vesaliusweg 12-14](#)
PLZ: [48149](#)
Ort: [Münster](#)
Tel.: [0251-83-55401](#)
Fax: [0251-83-55431](#)
Email: humangenetik@uni-muenster.de
Internet: <http://humangenetik.klinikum.uni-muenster.de>

Leiter der Einrichtung:

Name: [Prof. Dr. med. Peter Wieacker](#)
Telefon: [0251-83-55401](#)
Fax: [0251-83-55431](#)
Email: wieacker@uni-muenster.de

Diese Indikationskriterien wurden entwickelt von/am:

Name: [Prof. Dr. med. Peter Wieacker](#)
Telefon: [0251-83-55401](#)
Fax: [0251-83-55431](#)
Email: wieacker@uni-muenster.de
Datum: [01.06.2007](#)

Diese Indikationskriterien wurden validiert von/am:

Name: [Dr. Wolfram Kress](#)
Telefon: [0931-888-4064](#)
Fax: [0931-888-4069](#)
Email: WKress@biozentrum.uni-wuerzburg.de
Datum: [18.06.2007](#)

Vorsitzender

Prof. Dr. med. Peter Propping, Bonn

Stellvertretende Vorsitzende

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber,
Regensburg
Prof. Dr. med. André Reis, Erlangen

Schatzmeisterin

Prof. Dr. med. Evelin Schröck,
Dresden

Schriftführerin

Prof. Dr. rer. nat. Christine Zühlke,
Lübeck

Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. med. Olaf Riess, Tübingen
Prof. Dr. med. Stefan Mundlos,
Berlin
Prof. Dr. med. Gerd Utermann,
Innsbruck
Prof. Dr. med. Jörg Schmidtke,
Hannover
(Tagungspräsident 2008)
Prof. Dr. med. Klaus Zerres,
Aachen
(Tagungspräsident 2009)

Adresse des Vorsitzenden

Institut für Humangenetik
Rheinische Friedrich-Wilhelms-
Universität
Wilhelmstr. 31
53111 Bonn
Telefon 0228-287-22346
Telefax 0228-287-22380

propping@uni-bonn.de

Geschäftsstelle

Dipl.-Soz. Christine Scholz
Inselkammerstr. 4
82008 München-Unterhaching
Telefon+49 (089) 614 56 95 9
Telefax+49 (089) 55 02 78 56
organisation@gfhev.de

gfh Bankverbindung

Postbank München
Konto 231 394 805
BLZ 700 100 80

IBAN

DE19 7001 0080 0231 3948 05

BIC

PBNK DEFF

Vereinsregister München

VR 12341

2. Angaben zur Krankheit und Herangehensweise

2.1 Name der Krankheit (ggf. Synonyme): *Cranio-fronto-nasales Syndrom (CFNS)*

2.2 OMIM# der Krankheit: *304110*

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung des/der untersuchten DNA- oder Chromosomensegments/segmente: *EFNB1*

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *300035*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum
Punktmutationen, Deletionen oder Insertionen weniger Nukleotide, größere Deletionen bis hin zu "contiguous gene syndromes"

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode
DNA-Sequenzierung, diverse Verfahren zum Nachweis von Deletionen (z.B. PCR, Southern-Blot-Analysen)

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren (Ermittlung der Testrichtigkeit) *nahezu 100% bis auf die Möglichkeit nicht erkannter Mosaik*

2.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit in Deutschland: (Häufigkeitsangabe als Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz") und/oder Prävalenz in der Bevölkerung)
in Deutschland unbekannt, weltweit mehr als 100 molekulargenetisch gesicherte Fälle publiziert

2.9 Falls die Prävalenz der Krankheit in bestimmten Bevölkerungsgruppen, aus der zu untersuchende Personen stammen, hiervon abweichen, Prävalenz und Bevölkerungsgruppe hier beispielhaft angeben: *entfällt*

2.10 In welchem "Setting" soll die Diagnostik zur Anwendung kommen?

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

Ggf. Kommentar: *Die Frage der prädiktiven Diagnostik entfällt, da die Auffälligkeiten angeboren sind. Für die Risikoermittlung bei Angehörigen kann eine molekulargenetische Diagnostik unerlässlich sein, da z.B. männliche Überträger eine milde oder keine Symptomatik aufweisen können.*

3. 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: $D/(C+D)$

3.1 Analytische Sensitivität

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

Nahezu 100%, wenn die Diagnostik das mögliche Mutationsspektrum berücksichtigt und kein Mosaik vorliegt.

3.2 Analytische Spezifität

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

nahezu 100%

3.3 Klinische Sensitivität

(Anteil positiver Testergebnisse, wenn die Krankheit vorhanden ist)

Die Angabe der klinischen Sensitivität kann bei bestimmten Erkrankungen von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängig sein.

In diesen Fällen ist eine allgemeine Stellungnahme erbeten, auch wenn eine Quantifizierung nur in Abhängigkeit von der individuellen Situation abgeschätzt werden kann.

Ca. 90%. Eine Lokus-Heterogenität kann derzeit nicht ausgeschlossen werden.

3.4 Klinische Spezifität

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

Die Angabe der klinischen Spezifität kann bei bestimmten Erkrankungen von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängig sein.

In diesen Fällen ist eine allgemeine Stellungnahme erbeten, auch wenn eine Quantifizierung nur in Abhängigkeit von der individuellen Situation abgeschätzt werden kann.

nahezu 100%

3.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert

(Lebenszeitrisiko für das Auftreten der Krankheit, wenn der Test positiv ist).

Nahezu 100% im weiblichen Geschlecht, im männlichen Geschlecht typischerweise nur leichte Symptome wie Hypertelorismus, die leicht übersehen werden können.

3.6 Negativ klinisch prädiktiver Wert

(Wahrscheinlichkeit die Krankheit nicht zu entwickeln, wenn der Test negativ ist).

Gehen Sie hier bitte von einem familiär bedingt erhöhten Risiko für ein nicht betroffenes Individuum aus. Es sind hier sind ggf. allelische und Locus-Heterogenität zu berücksichtigen.

Indexfall in der Familie wurde vorab untersucht: *nahezu 100%*

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht: *nahezu 100%*

4. Klinischer Nutzen

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

(Zu beantworten wenn in 2.10 "A" angekreuzt wurde)

4.1.1 Kann eine Diagnosesicherung anders als durch genetische Untersuchungen erfolgen?

Nein (weiter mit 4.1.4)

Ja

klinisch

bildgebend

endoskopisch

biochemisch

elektrophysiologisch

auf andere Weise (bitte beschreiben)

4.1.2 Wie ist die Belastung alternativer Diagnosemethoden für den Patienten zu bewerten? (Beschreibung in Stichworten)

4.1.3 Wie ist die Wirtschaftlichkeit alternativer Diagnosemethoden für den Kostenträger zu bewerten? (Beschreibung in Stichworten)

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

Nein

Ja

Therapie (bitte beschreiben)

Die Therapie ist symptomatisch, wobei u.a. Kraniosynostose-Operationen und kosmetische Operationen in Frage kommen.

Prognose (bitte beschreiben)

Die Prognose kann durch die genetische Untersuchung besser abgeschätzt werden. Zum Beispiel ist eine im Zusammenhang mit CFNS vorkommende Agenesie des Corpus callosum in der Regel nicht mit geistiger Behinderung assoziiert.

Management (bitte beschreiben)

Gezielte Suche nach klinischen behandlungswürdigen Symptomen, z.B. Zwerchfellhernie

4.2 Prädiktives Setting: Untersuchte Person ist frei von spezifischen Symptomen, trägt aber ein familiär bedingtes erhöhtes Risiko

(Zu beantworten wenn in 2.10 "B" angekreuzt wurde)

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

Nein.

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Nein.

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Nein.

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

keine

4.3 Ermittlung genetischer Risiken bei Angehörigen (bitte jeweils begründen)

(Zu beantworten wenn in 2.10 "C" angekreuzt wurde)

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

Ja.

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

Ja.

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

Die Frage stellt sich nicht, da eine prädiktive Diagnostik bei CFNS nicht in Frage kommt.

4.4 Pränataldiagnostik

(Zu beantworten wenn in 2.10 "D" angekreuzt wurde)

4.4.1 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine vorgeburtliche Diagnostik?

Ja.

5. 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 Evidenz, dass eine durchgeführte genetische Diagnostik gleichwohl einen Nutzen für den Patienten und Angehörige darstellen kann? (bitte beschreiben)

Aus der Diagnostik ergeben sich Konsequenzen für den Patienten und Angehörige (s. 4.1.4 und 4.3). Unabhängig davon ergibt sich durch die Sicherung der Diagnose ein Wert an sich.