

Indikationskriterien für genetische Diagnostik Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens

german society of human
genetics
www.gfhev.de

Indikationskriterien für die Krankheit: **Noonan-Syndrom** **[PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS]**

1. Allgemeine Angaben zum Verfasser

Name und Adresse der Einrichtung:

Name: *Humangenetisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen*
Anschrift: *Schwabachanlage 10*
PLZ: *91054*
Ort: *Erlangen*
Tel.: *09131/8522318*
Fax: *09131/8523232*
Email: *sekretariat@humgenet.uni-erlangen.de*
Internet: *www.humgenet.uni-erlangen.de*

Leiter der Einrichtung:

Name: *Prof. Dr. med. André Reis*
Telefon: *09131/8522318*
Fax: *09131/8523232*
Email: *reis@humgenet.uni-erlangen.de*

Diese Indikationskriterien wurden entwickelt von/am:

Name: *PD Dr. med. Martin Zenker*
Telefon: *09131/8522318*
Fax: *09131/8523232*
Email: *mzenker@humgenet.uni-erlangen.de*
Datum: *21.11.2007*

Diese Indikationskriterien wurden validiert von/am:

Name: *Dr. med. Bernd Wollnik*
Telefon: *0212/47886817*
Fax: *0212/47886812*
Email: *bwollnik@uni-koeln.de*
Datum: *23.01.2008*

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):

Noonan-Syndrom (NS1, NS3, NS4, NS5) einschließlich LEOPARD-Syndrom

2.2 OMIM# der Krankheit:

163950 (NS1), 609942 (NS3), 610733 (NS4), 611553 (NS5), 151100 (LEOPARD-S.)

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung

des/der untersuchten DNA- oder Chromosomensegments/segmente:

PTPN11, SOS1, RAF1, KRAS

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *176876, 182530, 164760, 190070*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum

In den Genen sind unterschiedlich viele Mutationen bekannt (PTPN11: ~60; SOS1: ~25; RAF1: ~15; KRAS: ~15). Es handelt sich abgesehen von 2 in frame-Deletionen eines einzelnen Codons im PTPN11-Gen ausschließlich um Missense-Mutationen, die überwiegend in bestimmten Mutations-Hotspots (entsprechend bestimmten Domänen des Genprodukts) lokalisiert sind. Trunkierende Mutationen (Nonsense-, Frameshift-, Spleiß-Mutationen) oder größere Deletionen eines oder mehrerer Exons sind aufgrund des Gain-of-function-Mechanismus auch künftig kaum zu erwarten.

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode

Direktes Sequenzieren der codierenden Exons der genannten Gene, ggf. beschränkt auf die jeweiligen Exons mit bekannten Mutationen.

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren

(Ermittlung der Testrichtigkeit)

Interne Validierung durch Testen bekannter Mutationen, Externe Validierung durch Austausch von Kontroll-DNAs mit anderen diagnostischen Einrichtungen (Ringversuche derzeit noch nicht angeboten).

2.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit in Deutschland:

(Häufigkeitsangabe als Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz")

und/oder Prävalenz in der Bevölkerung)

Prävalenz in der Bevölkerung wird auf 1:2000-1:3000 geschätzt.

2.9 Falls die Prävalenz der Krankheit in bestimmten Bevölkerungsgruppen,

aus der zu untersuchende Personen stammen, hiervon abweichen,

Prävalenz und Bevölkerungsgruppe hier beispielhaft angeben:

Keine wesentlichen Unterschiede nach regionaler oder ethnischer Herkunft beschrieben und zu erwarten.

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
D. Pränatal	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ggf. Kommentar: *Indikation zur pränatalen Diagnostik kann sich bei einem betroffenen Elternteil oder bei entsprechenden fetalen Auffälligkeiten auch bei nicht betroffenen Eltern ergeben.*

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%

(Kann bei Beschränkung auf "Hotspot"-Exons vermindert sein)

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.

Bei strengen klinischen Diagnosekriterien gesamt ~75-80%.

Für die einzelnen bekannten Gene:

PTPN11: ~50%

SOS1: ~15-20%

RAF1: ~5-10%

KRAS: ~2-3%

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.

fast 100%

3.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert

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

nahe 100%

(Die Penetranz ist nahezu vollständig bei allerdings sehr variabler Expressivität. Der Krankheitswert ist in milden Fällen gering und der faciale Phänotyp kann vor allem bei erwachsenen Patienten nur subtil sein. Es gibt dementsprechend eine beträchtliche – nicht genau bezifferte – Anzahl von Patienten, bei denen die Diagnose nicht bekannt ist bzw. nicht klinisch gestellt wird)

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:

praktisch 100%

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht:

Etwa 80% (entspricht Mutationsdetektionsrate). Dieses Vorgehen ist allerdings in der Regel nicht sinnvoll.

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)

Klinische Untersuchung, ggf. ergänzt durch Echokardiographie stellt keine nennenswerte Belastung des Patienten dar.

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

Klinische Diagnose ist ohne hohen Kostenaufwand möglich (Klinische Untersuchung, ggf. ergänzt durch Echokardiographie).

Stellenwert der molekulargenetischen Diagnostik differentialdiagnostisch / zur Diagnosesicherung bei unsicherer klinischer Diagnose, zur Identifikation der familiären Mutation bei Wunsch nach Pränataldiagnostik, wegen besonderer Risiken verbunden mit spezifischen Mutationen auch gewisse prognostische Bedeutung.

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

Nein

Ja

Therapie (bitte beschreiben)

ggf. Einfluss auf Indikationsstellung für Wachstumshormontherapie

Prognose (bitte beschreiben)

erhöhtes Risiko für Leukämien bzw. für Riesenzelltumoren des Kiefers (bis hin zum Cherubismus) bei bestimmten PTPN11- und KRAS-Mutationen. Erhöhtes Risiko für hypertroph-obstruktive Kardiomyopathie und Rhythmusstörungen bei RAF1-Mutation. Risiko für Schwerhörigkeit bei für LEOPARD-Syndrom typischer Mutation.

Management (bitte beschreiben)

ggf. besondere kardiologische bzw. hämatologische Vorsorgeuntersuchungen (bisher keine Standards zum Vorsorge-Management etabliert)

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?

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

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

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?

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

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

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)

Von Ausnahmen abgesehen ergeben sich aus dem Ergebnis der genetischen Diagnostik keine unmittelbaren medizinischen Konsequenzen.

Ein möglicher Nutzen für Patienten und Angehörige kann bereits in der Klärung einer anderweitig nicht eindeutig zu sichernden Diagnose liegen. Das kann andere Untersuchungen (z.B. zur Abklärung einer bei dem Syndrom zum Teil vorliegenden Entwicklungsverzögerung) ersparen. Die Erbprognose (Wiederholungsrisiko) kann bei gesicherter Mutation klar definiert werden.