

## Indikationskriterien für genetische Diagnostik Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens

german society of human genetics  
www.gfhev.de

### Indikationskriterien für die Krankheit: *XY-Gonadendysgenese*

#### 1. Allgemeine Angaben zum Verfasser dieser Leitlinie

##### Name und Adresse der Einrichtung:

Name: *Institut für Humangenetik*  
Anschrift: *Vesaliusweg 12-14*  
PLZ: *48149*  
Ort: *Münster*  
Tel.: *0251 83 55401*  
Fax: *0251 83 55431*  
Email: *wieacker@uni-muenster*  
Internet: *humangenetik@uni-muenster.de*

##### Leiter der Einrichtung:

Name: *Prof. Dr. med. P. Wieacker*  
Telefon: *0251 83 55401*  
Fax: *0251 83 55431*  
Email: *wieacker@uni-muenster.de*

##### Diese Indikationskriterien wurden entwickelt von/am:

Name: *Prof. Dr. med. P. Wieacker*  
Telefon: *0251 83 55401*  
Fax: *0251 83 55431*  
Email: *wieacker@uni-muenster.de*  
Datum: *07.10.2007*

##### Diese Indikationskriterien wurden validiert von/am:

Name: *Prof. Dr. rer. nat. Gerd Scherer*  
Telefon: *0761-270-7030*  
Fax: *0761-270-7041*  
Email: *gerd.scherer@humangenetik-freiburg.de*  
Datum: *29.11.2007*

##### 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):

*XY-Gonadendysgenese, Swyer-Syndrom*

2.2 OMIM# der Krankheit: *306100*

*Cave: diese OMIM-Zuordnung ist irreführend, da es sich bei der XY-Gonadendysgenese aufgrund von SRY-Mutationen nicht um eine X-chromosomal, sondern um eine Y-chromosomal erbliche Erkrankung handelt*

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung

des/der untersuchten DNA- oder Chromosomensegments/segmente: *SRY*

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *480000*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum

*Deletionen, Punktmutationen, kleine Rearrangements*

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode

*PCR, DNA-Sequenzierung*

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren

(Ermittlung der Testrichtigkeit) *nahezu 100%*

2.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit in Deutschland:

(Häufigkeitsangabe als Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz") und/oder Prävalenz in der Bevölkerung)

*unbekannt, könnte in der Größenordnung von 1:40.000 liegen*

2.9 Falls die Prävalenz der Krankheit in bestimmten Bevölkerungsgruppen, aus der zu untersuchende Personen stammen, hiervon abweichen,

Prävalenz und Bevölkerungsgruppe hier beispielhaft angeben:

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:

*zu C: SRY-Mutationen sind fast immer Neumutationen. Infolge eines möglichen Keimbahnmosaiks beim Vater kann es zu betroffenen Geschwisterschaften kommen.*

*zu D: bei Pränataldiagnostik kann eine solche Diagnostik bei Diskrepanz zwischen chromosomalem Geschlecht (XY-Karyotyp) und sonographischem Befund (weibliches äußeres Genitale) von Bedeutung sein. Allerdings kommen für eine solche Diskrepanz viele andere Ursachen in Frage (z.B. Androgeninsensitivität, Störungen der Steroidhormonsynthese, andere Ursachen für eine XY-Gonadendysgenese sowie syndromale Erkrankungen).*

### 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%*

#### 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 Patientinnen mit XY-Gonadendysgenese finden sich in etwa 15%-25% SRY-Mutationen: in etwa der Hälfte dieser Fälle größere Deletionen und in etwa der Hälfte der Fälle Punktmutationen oder kleinere Rearrangements. Eine Reihe weiterer Gene kommen bei XY-Gonadendysgenese in Frage, wobei die Symptomatik bei syndromalen Formen diagnoseweisend sein kann.*

#### 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%*

#### 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: [s. 3.3](#)

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht: *entfällt*

## 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)

*entfällt*

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

*entfällt*

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

Nein

Ja

Therapie (bitte beschreiben)

*Im Falle einer nachgewiesenen XY-Gonadendysgenese besteht ein Risiko für die Entwicklung eines Gonadentumors von 20-30%, so dass eine prophylaktische Gonadektomie angeboten werden sollte.*

Prognose (bitte beschreiben) *s. oben*

Management (bitte beschreiben) *s. oben, Substitutionstherapie mit einer Östrogen/Gestagen-Kombination*

#### 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?

*entfällt*

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

*entfällt*

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

*entfällt*

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

*entfällt*

#### 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?

*entfällt*

#### 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)

*entfällt*