

# LABORINFORMATION

## Array-CGH bei unklarem Dismorphie- und/oder Retardierungssyndrom

Die Array-CGH, auch molekulare Karyotypisierung genannt, ist eine relativ neue Methode zur Erweiterung der herkömmlichen zytogenetischen Diagnostik. Chromosomale Veränderungen (Imbalancen), die mit der konventionellen zytogenetischen Auswertung nicht erfasst werden können, lassen sich mit dieser Methode nachweisen:

In der zytogenetischen Analyse im Lichtmikroskop sind chromosomale Stückverluste (Deletionen) und Zugewinne (Duplikationen) in der Regel erst ab ca. 5-10 Megabasen (Mb, 1Mb=1000kb) zu erkennen. Die Array-CGH erlaubt einen Nachweis von Imbalancen mit einer extrem hohen Auflösung (unter 100 Kilobasen (kb)).

Solche Imbalancen treten nicht selten auf. Einige sind relativ häufig und bereits gut beschrieben, wie zum Beispiel das DiGeorge-Syndrom oder das Williams-Beuren-Syndrom. Mittlerweile wurden zahlreiche weitere chromosomale Imbalancen nachgewiesen, die als neue Mikrodeletions- und -duplikations- Syndrome definiert werden konnten.

Bei Kindern mit mentaler Retardierung und unauffälliger konventioneller Chromosomenanalyse findet sich zu etwa 10-20% eine solche Imbalance, die den Phänotyp hinreichend erklärt.

### Indikation:

- Patienten mit mentaler Retardierung. In diesem Fall sollte ein Intelligenztest ab dem 3. Lebensjahr durchgeführt werden und ein IQ <70 vorliegen.
- Dismorphiezeichen mit Beteiligung von zwei oder mehr Systemen zusätzlich zur mentalen Retardierung,
- tiefgreifende Entwicklungsstörung aus dem Formenkreis des Autismus oder eine Fehlbildung und schwere Funktionsstörung des Gehirns mit unklarer Ursache
- multiple dysmorphologische Merkmale, die zytogenetisch nicht erfassbare chromosomale Aberrationen als Ursache implizieren.

Bei auffälligen Chromosomenbefunden der konventionellen Chromosomenanalyse kann eine weitere Abklärung oder die genauere Bestimmung der Größe einer Deletion oder Duplikation erfolgen.

### Methodik:

Für die Diagnostik wird ein hochauflösender Oligo-Array mit ca. 180.000 Oligo-Sonden verwendet („DNA-Chip“). Etwa gleiche Mengen genomischer Patienten-DNA und Referenz-DNA werden mit unterschiedlichen Fluorochromen chemisch markiert und gemeinsam auf dem Array hybridisiert (CGH = „comparative genomic hybridization“). Durch Messung der Intensitätsverhältnisse der verwendeten Fluoreszenzfarbstoffe sind Dosisunterschiede, also Deletionen und Duplikationen, nachweisbar. Bei dem verwendeten Chip liegt die Nachweisgrenze für Imbalancen unter 100 kb.

### Beurteilung:

Der Nachweis einer Imbalance mit möglicher Relevanz für die Symptomatik des Patienten wird, soweit dies möglich ist, durch Fluoreszenz in situ Hybridisierung (FISH) mit einer entsprechenden Sonde bestätigt. In manchen Fällen wird auch eine Abklärung über eine Elternuntersuchung durchgeführt. Die Beurteilung der Pathogenität wird zum einen anhand der Position und Frage nach klinisch relevanten Genen, die in dem deletierten oder duplizierten Bereich liegen, beurteilt. Zum anderen wird in den Datenbanken geprüft, ob bereits Patienten mit der gefundenen Aberration beschrieben wurden und wenn ja, welche Symptomatik vorliegt. Die diagnostizierte Aberration kann de novo vorliegen. Nicht selten werden Mikrodeletionen oder -duplikationen jedoch von einem Elternteil vererbt. Der Phänotyp kann oftmals auch innerhalb einer Familie sehr unterschiedlich sein.

In Ergänzung wird empfohlen, falls nicht vorab erfolgt, eine konventionelle Chromosomenanalyse aus peripheren Lymphozyten durchzuführen.

### Material:

Array-CGH: 2 ml EDTA-Vollblut (separates Röhrchen)  
Karyotypisierung/FISH: 5 ml Heparin-Blut

Mit Angabe der Ausnahmekennziffer 32010 auf dem Muster 10-Schein wird Ihr Laborbudget nicht belastet.

Laut Gendiagnostikgesetz muss eine schriftliche Einwilligungserklärung der Patientin / des Patienten, bzw. des Erziehungsberechtigten vorliegen.

Bei Rückfragen stehen Ihnen Fr. Dr. Markus oder Fr. Dr. Senger zur Verfügung. Tel.: 0 9 41 - 537 10