

ÄRZTLICHE FACHINFORMATION
PANEL-ANALYSE BEI NETZHAUTERKRANKUNGEN

Hintergrundinformation

Genetisch bedingte Netzhautdystrophien (inherited retinal dystrophies; IRD) umfassen eine Reihe unterschiedlicher Erkrankungsgruppen (Retinopathia pigmentosa, Zapfen-Dystrophie, Zapfen-Stäbchen-Dystrophie) und sind außerordentlich heterogen. In unserem Labor werden als IRD-Zielgene solche Gene ausgewertet, bei denen die Erkennungsrate für Patienten mit klinischer Verdachtsdiagnose – soweit bekannt - bei mindestens 1% (Stufe 1) liegt bzw. die seltener sind oder wiederholt in größeren WES- oder WGS-Publikationen benannt wurden (Stufe 2) und von unserer Methode erfasst werden. Eingeschlossen in der Panel-Analyse sind auch die hereditären Makuladystrophien und nukleär kodierten Optikusatrophien, sowie die Leber kongenitale Amaurose. Eine Analyse der mitochondrialen DNA (z. B. Lebersche Optikusneuropathie) bieten wir derzeit nicht an.

IRD, autosomal dominant (Stufe 1, Kategorie 1)[‡]			
<i>RHO</i> , 20-30%	<i>PRPF31</i> , 8%	<i>RP1</i> , 3-4%	<i>PRPH2</i> , 10%
<i>IMPDH1</i> , 2-3%	<i>SNRNP200</i> , 1-2%	<i>PRPF8</i> , 2-3%	<i>PRPF3</i> , 1%
<i>KLHL7</i> , 1-2%	<i>NR2E3</i> , 1-2%	<i>TOPORS</i> , 1%	<i>CRX</i> , 1%
IRD, autosomal dominant (Stufe 2, Kategorie 2)^{‡a}			
<i>ARL3, BEST1, CA4, GUCA1A, GUCY2D, HK1, PRPF6, RDH12, ROM1, RPE65, SEMA4A, SPP2</i>			
IRD, autosomal rezessiv (Stufe 1, Kategorie 1)[‡]			
<i>USH2A</i> , 10-15%	<i>ABCA4</i> , 2-5%	<i>RPE65</i> , 2-5%	<i>CERKL</i> , 3-4% (ES)
<i>CRB1</i> , 6-7% (ES)	<i>PDE6A</i> , 2-5%	<i>PDE6B</i> , 2-5%	<i>SAG</i> , 2-3% (JP)
<i>EYS</i> , 10-30% (ES)	<i>CNGA1</i> , 1-2%		
IRD, autosomal rezessiv (Stufe 2, Kategorie 2)^{‡a}			
<i>ARL6, ARL2BP, BBS1, BBS2, BEST1, C2orf71, C8orf37, CDHR1, CLRN1, CNGB1, CYP4V2, DHDDS, DHX38, EMC1, FAM161A, FLVCR1, GUCY2D, HGSNAT, IDH3B, IFT140, IFT172, IMPG2, KIAA1549, KIZ, LRAT, MAK, MERTK, MVK, NEK2, NEUROD1, NRL, PDE6G, PDE6C (bei ZSD), POMGNT1, PRCD, PROM1, RBP3, RGR, RHO, RLBP1, RP1, SPATA7, SLC7A14, TRNT1, TTC8, TULP1, ZNF408</i>			
IRD, X-chromosomal (Stufe 1, Kategorie 2)[‡]			
<i>RPGR</i> , 70-90%	<i>RP2</i> , 10-20%	<i>OFD1</i> , selten	
Usher-Syndrom, autosomal rezessiv (Stufe 1, Kategorie 1)[*]			
<i>MYO7A</i> , 53-63% (<i>USH1</i>)	<i>CDH23</i> , 7-20% (<i>USH1</i>)	<i>USH1C</i> , 1-15% (<i>USH1</i>)	<i>PCDH15</i> , 7-12% (<i>USH1</i>)
<i>USH1G</i> 0-4% (<i>USH1</i>)			
<i>USH2A</i> 57-79% (<i>USH2</i>)	<i>ADGRV1/GPR98</i> , 6-19% (<i>USH2</i>)	<i>WHRN/DFNB31</i> , <10% (<i>USH2</i>)	
Morbus Best, vitelliforme Makuladystrophie (Stufe 1, Kategorie 1)^{‡#}			
<i>BEST1</i> , AD	<i>PRPH2</i> , AD	<i>IMPG1</i> , AD	<i>IMPG2</i> , AD
Morbus Stargardt (Stufe 1, Kategorie 1)			
<i>ABCA4</i> , AR	<i>PROM1</i> , AR	<i>ELOVL4</i> , AD	
Opticusatrophie (Stufe 1, Kategorie 1)			
<i>OPA1</i> , AD	<i>WFS1</i> , AD [§]		
Leber kongenitale Amaurose (Stufe 1, Kategorie 1)[‡]			
<i>CEP290</i> , AR, 20%	<i>GUCY2D</i> , AR, 6-21%	<i>RPE65</i> , AR, 3-16%	<i>RPGRIP1</i> , AR, 5%
<i>CRX</i> , AR, 3%	<i>RDH12</i> , AR, 4%	<i>AIPL1</i> , AR, 4-8%	<i>LCA5</i> , AR, 1-2%
Leber kongenitale Amaurose (Stufe 2, Kategorie 2)[‡]			
<i>CRB1</i> , AR	<i>NMNAT1</i> , AR	<i>IMPDH1</i> , AD	<i>RD3</i> , AR
<i>LRAT</i> , AR	<i>TULP1</i> , AR	<i>KCNJ13</i> , AR	<i>IQCB1</i> , AR

Bei allen Indikationen bzw. Genen ist der Erbgang (AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XL: X-chromosomal) angegeben.

[‡] Fahim et al. GeneReviews 2017

^a Gene aus großen Whole-Exome-Sequencing /Panel-Studien seit 2014: Glöckle et al. EJHG 2014,22:99-104, Ellingford et al. J Med Genet 2016,53:761-67, Tiwari et al. Scient Rep 2016,6:28755; Bravo-Gil et al. Scient Rep 2017,7:41937, Riera et al. Scientific Reports 7:42078.

^{*}Lentz und Keats GeneReviews 2016

⁺ bei adulter Makuladystrophie nur bei Hinweis auf AD Erbgang

[#] Meunier et al. Ophthalmology 2014,121:2406-2414

[§] bei zusätzlicher Hörstörung

[‡] Weleber et al. GeneReviews 2013

Bei bestimmten Verdachtsdiagnosen bzw. besonderen Familienkonstellationen ist nach Rücksprache eine individuell angepasste Abklärung möglich.

ÄRZTLICHE FACHINFORMATION PANEL-ANALYSE BEI NETZHAUTERKRANKUNGEN

Technische Daten/Methode: Massiv-parallele Sequenzierung; Anreicherung TruSight One (Clinical Exome), www.illumina.com/trusightone. Kodierende Sequenzen werden mit ≥ 20 -facher Lesetiefe (Coverage), intronische Sequenzen (+5/-15) mit ≥ 10 -facher Coverage (90% 20-fach) erfasst und ggf. mit anderen Verfahren (Sanger, MLPA) ergänzt. In Stufe 1 werden Gene als Kategorie 1 analysiert, d. h. es werden Varianten der Klassen 3-5 (nach Plon et al. Hum Mutat 2008; 29:1282-91) mitgeteilt. Bei Stufe 2 handelt es sich um Kategorie 2-Gene, bei denen nur Mutationen der Klassen 4-5 ohne unklassifizierte Varianten (UV Kat. 3, unklare klinische Relevanz) berichtet werden. Varianten mit einer Allelfrequenz von $>1\%$ (ExAc Datenbank), welche ein Krankheitsrisiko allenfalls modifizieren und nicht primäre Auslöser einer monogenen Disposition sind, werden grundsätzlich nicht berichtet.

Voraussetzungen (Formblätter auf www.humgen.at)

- ✓ EDTA-Blut des Patienten (5-10 ml)
- ✓ Einverständniserklärung zur Durchführung einer genetischen Untersuchung
- ✓ Zuweisungsschein mit
 - Angaben zur Kostenübernahme und Versicherungsdaten des Patienten
 - detaillierten klinischen Informationen und relevanten Vorbefunden

Kontakt

Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck, Peter-Mayr-Str. 1, 6020 Innsbruck

Tel. 0512-9003-70531; Fax 0512-9003-73510; email: humgendiag@i-med.ac.at; webseite: www.humgen.at

Direktor: Prof.DDr.med. Johannes Zschocke; Ansprechpartnerin: Prof.Dr.med. Sabine Rudnik

(Stand: November 2017)