

ÄRZTLICHE FACHINFORMATION
PANEL-ANALYSE BEI HEREDITÄREN THORAKALEN AORTOPATHIEN

Hintergrundinformation

Genetisch bedingte Aortopathien umfassen syndromale und nicht-syndromale Aneurysmen bzw. Dissektionen der thorakalen Aorta (*thoracic aortic aneurysm disease*=TAAD) und sind außerordentlich heterogen. Bei etwa 20% der Indexpatienten mit TAAD besteht eine positive Familienanamnese. Nach derzeitigem Stand lässt sich bei etwa 30% der familiär gehäuften Fälle eine genetische Diagnose stellen. Bei indikationsbezogenen Gengruppen-Analysen (Panel-Untersuchungen über massive Parallelesequenzierung) werden für TAAD in unserem Labor als Zielgene grundsätzlich solche Gene ausgewertet, bei denen die Erkennungsrate für Patienten mit klinischer Verdachtsdiagnose bei mind. 1% liegt (nach Milewicz und Regalado, *GeneReviews* 2017). Ergänzt wurden Gene* aus der Clinical Utility Gene Card für TAAD (Arslan-Kirchner et al., *EJHG*, 2016, 24:e1-5), die sich als *core genes* auf Aortopathien beziehen. Ferner wurden Gene# aus den Empfehlungen des American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG Statement, *Genet Med* 2017; 19:249-255) eingeschlossen.

Aortopathie	Weitere Bezeichnung (Erbgang)	Gen (chromosomale Lokalisation), nach Häufigkeit gelistet
Familiäre thorakale Aortenaneurysmen	AAT6 (AD)	<i>ACTA2</i> (10q23.3), 12-21%*#
	AAT10 (AD)	<i>LOX</i> (5q23.1), 1,5%
	AAT11 (AD)	<i>FOXE3</i> (1p33), 1,4%
	AAT8 (AD)	<i>PRKG1</i> (10q11.2-q21.1), 1%*
	AAT7 (AD)	<i>MYLK</i> (3q21.1), 1%*
	AAT4 (AD)	<i>MYH11</i> (16p13.1), 1%*#
	AAT9 (AD)	<i>MFAP5</i> (12p13.31), selten*
Loeys-Dietz-Syndrom	LDS2 (AD)	<i>TGFBR2</i> (3p24), 5%*#
	LDS1/Furlong-Syndrom/AAT5 (AD)	<i>TGFBR1</i> (9q22.3), 3%*#
	LDS3/Aneurysma-Osteoarthritis-Syndrom (AD)	<i>SMAD3</i> (15q22.3), 2%*#
	LDS4 (AD)	<i>TGFB2</i> (1q41), 1%*
	LDS5/Arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie (AD)	<i>TGFB3</i> (14q24.3), 1%*
Marfan-Syndrom	MFS1 (AD)	<i>FBN1</i> (15q21.1), 3%*#
Ehlers-Danlos-Syndrom Typ IV	EDS IV (AD)	<i>COL3A1</i> (2q32.2), selten*#

Erbgänge: AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XL: X-chromosomal

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

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. Bei allen Genen werden Varianten der Klassen 3-5 (nach Plon et al. *Hum Mutat* 2008; 29:1282-91) berichtet (Kategorie 1-Gene). 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 (www.humgen.at)
Tel. 0512-9003-70531; Fax 0512-9003-73510; email: humgendiag@i-med.ac.at;
Direktor: Prof. DDr. med. Johannes Zschocke; Ansprechpartnerin: Prof. Dr. med. Sabine Rudnik

(Stand: Mai 2018)