

Indikationen und Algorithmen für eine weiterführende pränatale invasive molekulargenetische Diagnostik Medicover 2022

Indikation	Untersuchungsalgorithmus	Ergänzungen
Kombinierte fetale Fehlbildungen in mindestens 2 Systemen	CA mit Schnelltest >>> falls ob Trio Whole Exome Sequenzierung mit CNV-Analyse	Falls ob. ggfs. DNA-Mikroarray
Komplexe fetale Herzfehlbildung	CA mit Schnelltest und FISH del22q11.2 >>> falls ob MLPA 22q11.2 >>> falls ob Trio Whole Exome Sequenzierung mit CNV-Analyse	Falls ob. ggfs. DNA-Mikroarray
Komplexe fetale Hirnfehlbildung	CA mit Schnelltest >>> falls ob Trio Whole Exome Sequenzierung mit CNV-Analyse	Falls ob. ggfs. DNA-Mikroarray
Fetale Skelettdysplasie	CA mit Schnelltest >>> falls ob Trio Whole Exome Sequenzierung mit CNV-Analyse >>> falls ob. DNA-Mikroarray	
Dextrokardie / V.a. auf Ziliopathie	CA mit Schnelltest >>> falls ob Trio Whole Exome Sequenzierung mit CNV-Analyse	Fokus auf Ziliopathien; Falls ob. ggfs. DNA-Mikroarray
Intrauterine Wachstumsretardierung IUGR	CA mit Schnelltest >>> falls ob Trio Whole Exome Sequenzierung mit CNV-Analyse	Falls ob. ggfs. DNA-Mikroarray
Reduziertes Längenwachstum	CA mit Schnelltest >>> falls ob FGFR3 und SHOX >>> falls ob >>> Trio Whole Exome Sequenzierung mit CNV-Analyse	Falls ob. ggfs. DNA-Mikroarray
Hydrops fetalis	CA mit Schnelltest >>> falls ob Trio Whole Exome Sequenzierung mit CNV-Analyse	Falls ob. ggfs. DNA-Mikroarray
Fetale Nackentransparenz > 3,5 mm	CA mit Schnelltest >>> falls ob Trio Whole Exome Sequenzierung mit CNV-Analyse	Fokus auf Rasopathie-Panel Falls ob. ggfs. DNA-Mikroarray
Isolierte fetale Fehlbildung mit familiären Hinweisen auf genetisch bedingte Störung	CA mit Schnelltest >>> falls ob Trio Whole Exome Sequenzierung mit CNV-Analyse	Falls ob. ggfs. DNA-Mikroarray
Fetale Nackentransparenz zwischen 3 und 3,4 mm	CA mit Schnelltest >>> falls ob DNA Mikroarray und Rasopathie-Panel	
Isolierte auffällige Serum-Biochemie (β hCG <0,2 oder >9 MoM)	CA mit Schnelltest >>> falls ob DNA-Mikroarray (IGEL)	
Aortenstenose	CA mit Schnelltest und FISH del7q11.23 und del22q11.2 >>> ggfs. Trio Whole Exome Sequenzierung mit CNV-Analyse	
Konotrunkale Ausflussanomalie	CA mit Schnelltest und FISH del22q11.2 >>> falls ob >>> MLPA 22q11.2 >>> ggfs. Trio Whole Exome Sequenzierung mit CNV-Analyse	
Zwerchfellhernie	CA mit Schnelltest und FISH 12p >>> falls ob DNA-Mikroarray (del15q26, dup16p11.2, del 8q23.1 inkludiert <i>ZFPM2</i>)	

Small for gestational age (SGA)	CA mit Schnelltest	
Polyhydramnion	CA mit Schnelltest >>> falls ob >>> weitere Diagnostik in Abhängigkeit der Schwangerschafts- und Familienanamnese	DNA-Mikroarray oder WES nur bei zusätzlichen US-Auffälligkeiten Ggf. maternale Infektionsdiagnostik Bei frühem Polyhydramnion mit Index > 30 Biochemische und genetische Analyse Fruchtwasser auf Bartter-Syndrom und kongenitale Diarrhoe
Neuralrohrdefekte	CA mit Schnelltest >>> falls ob >>> Trio Whole Exome Sequenzierung mit CNV-Analyse	Nur bei eindeutigen Befunden

CA = Chromosomenanalyse; FISH = Fluoreszenz in situ Hybridisierung; MLPA = Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification

Literatur Whole-(Trio)-Exome:

1. Lord et al. (2019) Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet* 393, 747–757. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31940-8
2. Gabriel et al. (2020) Trio exome/whole exome sequencing in prenatal diagnosis: Experiences from >400 cases shows a high diagnostic yield and a great benefit for pregnancy management in genetic counselling. Presentation on the ESHG
3. Dempsey et al. (2020) Result gained from fetal exome sequencing inform clinical management. A report of 100 cases. Presentation on the ESHG
4. Gabriel et al. (2021) Trio exome sequencing is highly relevant in prenatal diagnostics. *Prenat Diagn.* 2021 Dec 27. doi: 10.1002/pd.6081

Literatur Pränatale Array-Diagnostik:

1. Lindquist et al. (2018) Prenatal diagnostic testing and atypical chromosome abnormalities following combined first-trimester screening: implications for contingent models of non-invasive prenatal testing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Apr; 51(4):487-492.
2. Bornstein et al. (2018) Microarray analysis: First-trimester maternal serum free β -hCG and the risk of significant copy number variants. *Prenat Diagn.* 2018 Nov; 38(12):971-978.
3. Sagi-Dain et al. (2020) Microarray testing in pregnancies with nuchal translucency 3-3.4 mm – time to change the cut-off. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* (2020). 77:222. S65. 10.1016/j.ajog.2019.11.093.

Literatur Neuralrohrdefekte:

1. Chen. et al. (2018) Genetic analysis of Wnt/PCP genes in neural tube defects. *BMC Med. Genomics* 11, 38.
2. Ishida et al. (2018) A targeted sequencing panel identifies rare damaging variants in multiple genes in the cranial neural tube defect, anencephaly. *Clin. Genet.* 93, 870–879.
3. Wang et al. (2018) Digenic variants of planar cell polarity genes in human neural tube defect patients. *Mol. Genet. Metab.* 124, 94–100.
4. Lemay et al. (2019) Whole exome sequencing identifies novel predisposing genes in neural tube defects. *Mol Genet Genomic Med.*