



Klinikum Stuttgart

Eigenbetrieb der Landeshauptstadt
Stuttgart

Akademisches Lehrkrankenhaus
der Universität Tübingen

Dr. Dr. Saskia Biskup
Ärztliche Direktorin
MVZ am Klinikum Stuttgart
Fachbereich Humangenetik

Nebenbetriebsstätte
Bismarckstraße 3
D – 70176 Stuttgart
Telefon 0711. 278-74001
Telefax 0711. 278-74000
s.biskup@klinikum-stuttgart.de
www.klinikum-stuttgart.de

Dr. Eveline Fiedler
ArrayCGH-Labor

Bearbeiter/in: Glä
Telefon: 0711. 278-74024

Stuttgart, 08.10.2013

MVZ Klinikum Stuttgart – Humangenetik, Bismarckstraße 3, D-70176 Stuttgart

Frau
Dr. med. Christiane Spaich

- Im Hause -

Molekular-zytogenetische Untersuchung **Array CGH – Chip-Diagnostik**

Patientin: Geisel, Tim Tassilo
Geburtsdatum: 06.03.2001

Untersuchungs-Nr.: **I 855/13, AR0460-3**
Verweis: GB 212/01; GB 390/02; B 702/02

Indikation: Charakterisierung der molekularzytogenetisch nachgewiesenen
Deletion 1p36 (siehe Befund B 702/02)
Frage nach weiteren submikroskopischen Aberrationen

Probenentnahme: 24.09.13
Probeneingang: 24.09.13
Untersuchungsmaterial: EDTA-Blut

Karyotyp: arr[hg19] arr 1p36.33p36.22(564,435-9,910,379x1, 9,936,224x2)

Beurteilung: pathologisch

Methode:

Bei der Array-CGH wird die DNA des zu untersuchenden Patienten mit einem grünen und die Kontroll-DNA mit einem roten Fluoreszenzfarbstoff markiert und zusammen auf den Array hybridisiert. Chromosomale Zugewinne oder Verluste werden anhand des veränderten Verhältnisses der beiden Farben von Patienten- zu Kontroll-DNA nachgewiesen. Diese Farbverschiebung wird mit einem Laserscanner automatisch erfasst und mit einer speziellen Software statistisch ausgewertet. Auf dem Array ist jeder Bereich des Erbgutes durch eine Vielzahl von **Oligo-Nukleotiden** (kurze, einsträngige Nukleinsäure-ketten) bei **Oligo-Mikroarrays** oder **BAC-Klonen** (größere DNA-Fragmente) bei **BAC-Mikroarrays** repräsentiert.

Die Nachweisgrenze für Deletionen und Duplikationen liegt bei dem hier eingesetzten Oligo-Array (CytoChip Oligo 2x105k, Fa. BlueGnome/Agilent, GB) im Durchschnitt bei 30 kb, im Bereich der 137 in der OMIM-Datenbank beschriebenen klinisch relevanten Gene der derzeit bekannten Mikrodeletions- und Mikroduplikationssyndrome und der Subtelomere bei unter 10 kb. Zur statistischen Absicherung werden erst 5 veränderte, konsekutive 60mer-Oligonukleotide und/oder Imbalancen größer als 100 kb gewertet und befundet.

Imbalancen außerhalb der analysierten Genomabschnitte werden nicht erfasst. Balancierte Anomalien, Polyploidien, Punktmutationen, uniparentale Disomien, imprinting-Defekte, sowie Mosaikkonstellationen mit geringem Anteil aberranter Zellen können mit dieser Methode nicht nachgewiesen werden.

Beurteilung:

Es wurde eine ca. 9.3 Mb große terminale Deletion aus der Chromosomenregion 1p36.33 bis 1p36.22 nachgewiesen.

Im Bereich 1p36.33 bis 1p36.22 zeigt sich eine terminale Deletion von ca. 9.3 Mb in deren Bereich 143 in der HGNC- und 81 in der OMIM-Datenbank beschriebene Gene liegen.

Eine Mikrodeletion am terminalen Ende des kurzen Arms des Chromosoms 1, wie sie bei Tim vorliegt, führt zum sogenannten **1p36-Deletionssyndrom** (OMIM 607872). Die Größe der Deletion variiert bei den bisher beschriebenen Patienten von etwa 1.5 Mb bis zu 10 Mb. Somit liegt bei Tim - mit 9.3 Mb - eine sehr große Deletion vor. In ca. 40% der beschriebenen Patienten liegen die Deletionsbruchpunkte ca. 3 bis 5 Mb vom Telomer entfernt.

Patienten mit einem 1p36-Deletionssyndrom zeigen häufig eine große vordere Fontanelle, Fehlbildungen des Zentralen Nervensystems, eine Micro- und Brachycephalie sowie eine Hypotonie. Nur ca. ein Viertel der Betroffenen lernt selbständig zu laufen. Meist tritt eine Entwicklungsverzögerung mit auffälliger mentaler Retardierung auf. Ein Großteil der Patienten entwickelt im 1. Lebensjahr eine Epilepsie. Verschiedene weitere dysmorphologische und klinische Auffälligkeiten werden in unterschiedlichem Ausmaß bei Patienten mit 1p36-Deletionssyndrom beschrieben. Hierzu gehören tiefsitzende, nach hinten rotierte, z.T. auch asymmetrische Ohren, eine flache tiefe Nasenwurzel, Herzfehler, Hörstörungen, Fehlsichtigkeit, Genital- und Nierenfehlbildungen,

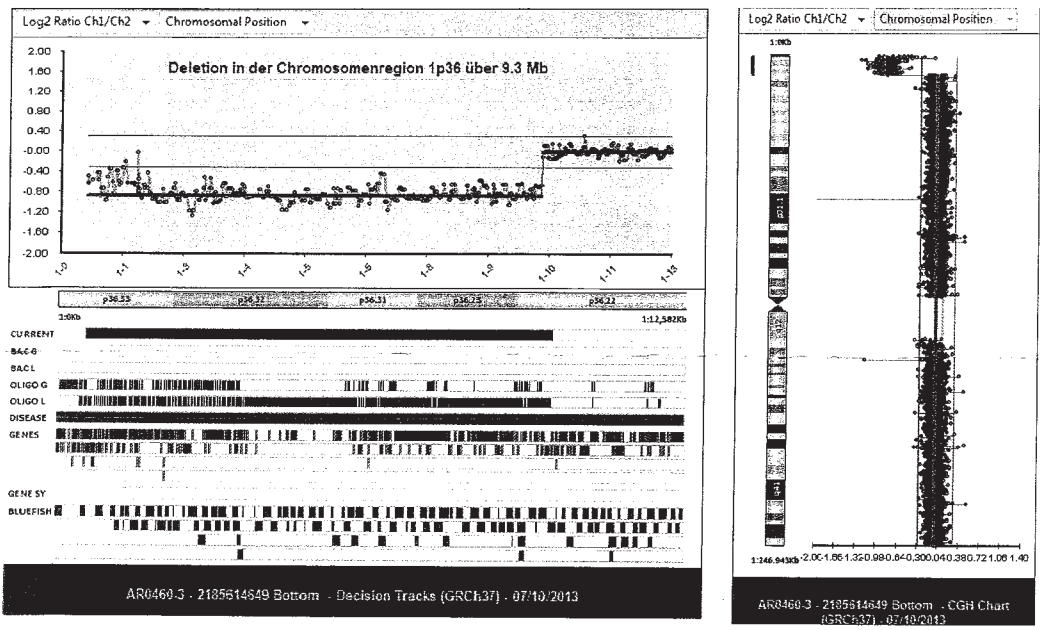
Die bereits molekular-zytogenetisch nachgewiesene Deletion im terminalen kurzen Arm eines Chromosoms 1 konnte mittels der Array-CGH-Analyse näher charakterisiert werden. Die Größe der deletierten Region (ca. 9.3 Mb) lässt sich anhand der Literatur mit dem klinischen Bild bei Tim korrelieren.

Es wurden keine weiteren Deletionen oder Duplikationen nachgewiesen.

Es wurden mehrere Polymorphismen detektiert, die aber nach heutigem Kenntnisstand keinen Krankheitswert für den Träger haben und auf Anfrage mitgeteilt werden können.

Für eventuelle Rückfragen stehen wir gerne jederzeit zur Verfügung.

Abb. 1: Mikrodeletion aus der Chromosomenregion 1p36.33 bis 1p36.22 mit einer Größe von ca. 9.3 Mb



S. Biskup
 Dr. Dr. Saskia Biskup
 Fachärztin für Humangenetik
 Ärztliche Direktorin

D. Bartholdi
 PD Dr. med. Deborah Bartholdi
 Fachärztin für Humangenetik
 Leitende Oberärztin

B. Gläser
 Dr. rer. nat. Birgitta Gläser
 Fachhumangenetikerin

Array: CytoChip Oligo 2x105k v1.1 BlueGnome/Agilent
 Software: BlueFuse Multi v3.2 BlueGnome (Cambridge, GB)
 Detection threshold: log2 Del: -0.299; log2 Dup: +0.299
 Database: Ensembl release 70/73; DGV (11/2010); Decipher v 7.0
 Genome Build: GRCh37/hg19
 DLR: 0.15 (limits RiliBÄK < 0.4)