Prader-Willi-Syndrom (PWS) und Angelman-Syndrom (AS)

Postnatale Diagnostik

Durchgeführt werden eine Methylierungs- und Dosisanalyse mittels methylierungs-spezifischer Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification (MS-MLPA) mit dem Probenset ME028 der Firma MRC Holland

1. zur Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose (Methylierungsanalyse an sechs unterschiedlichen Positionen im *SNRPN*-Gen und an einer Position im *MAGEL2*-Gen in 15q11q13)

2. zum Nachweis einer Deletion 15q11q13, die die häufigste Ursache von PWS und AS ist (quantitative Analyse von 36 spezifischen Sequenzen in 15q11q13) und zum Ausschluss einer Imprinting-Center Deletion.

Bei auffälliger Methylierung und Ausschluss einer Deletion 15q11q13 kann eine weiterführende Untersuchung zur Unterscheidung zwischen einer uniparentalen Disomie 15 und einem Imprintingdefekt mittels Mikrosatellitenanalyse durchgeführt werden. Für die Mikrosatellitenuntersuchung sind zusätzlich 2-5 ml EDTA-Blut der Eltern notwendig.

Bei Vorliegen einer Deletion 15q11q13 bieten wir eine zytogenetische und/oder molekular-zytogenetische Untersuchung zur Abklärung einer möglichen familiären Chromosomenaberration an. Dazu benötigen wir 5 ml heparinisiertes Venenblut vom Indexpatienten und einem Elternteil (bei PWS vom Vater, bei AS von der Mutter).

Bei Vorliegen einer uniparentalen Disomie 15 bieten wir zum Ausschluss einer Robertsonschen Translokation eine zytogenetische Untersuchung an. Dazu benötigen wir 5 ml heparinisiertes Venenblut vom Indexpatienten und beiden Eltern.

Veränderungen (Mikrodeletionen) des Imprinting-Centers bei Patienten mit AS bzw. PWS und einem Imprintingdefekt werden mit der MLPA erfasst.

Beim Nachweis einer Mikrodeletion des Imprinting-Centers bieten wir eine Untersuchung der Eltern an, um zwischen einer familiären und einer neu aufgetretenen Mikrodeletion zu unterscheiden. Dazu benötigen wir 2-5 ml EDTA Blut des entsprechenden Elternteils (bei PWS vom Vater, bei AS von der Mutter).

Da bei ca. 20 % aller Patienten mit der Verdachtsdiagnose AS keine dieser drei molekularen Ursachen vorliegt, ist die Diagnose eines Angelman-Syndroms nicht ausgeschlossen. Sollte weiterhin begründeter klinischer Verdacht auf ein Angelman-Syndrom bestehen, empfehlen wir, eine Mutationsanalyse des *UBE3A*-Gens durchzuführen (dies kann nach erneuter Beauftragung erfolgen). Neues Material des Indexpatienten ist dazu in der Regel nicht notwendig. Weiterhin bieten wir eine Untersuchung des *UBE3A*-Gens im Hinblick auf intragene Deletionen mittels MLPA an.

Differentialdiagnostisch sollten auch eine Chromosomenstörung und ein Rett-Syndrom in Erwägung gezogen werden (Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose AS) bzw. ein Schaaf-Yang-Syndrom und ein Temple-Syndrom (Patienten mit der klinischen Verdachtsdiagnose PWS).

Untersuchungen im Hinblick auf pathogene Varianten im *MAGEL2*-Gen (Schaaf-Yang-Syndrom) und genetischer und epigenetischer Veränderungen in der chromosomalen Region 14q32 (Temple-Syndrom) werden in unserem Institut durchgeführt. Dazu wären eine erneute Anforderung, eine erweiterte Einverständniserklärung und gegebenenfalls ein neuer Überweisungsschein erforderlich.

Pränatale Diagnostik

Methylierungs-spezifische- und Gendosis-Analyse mittels MS-MLPA. Bitte kontaktieren Sie uns vorab.

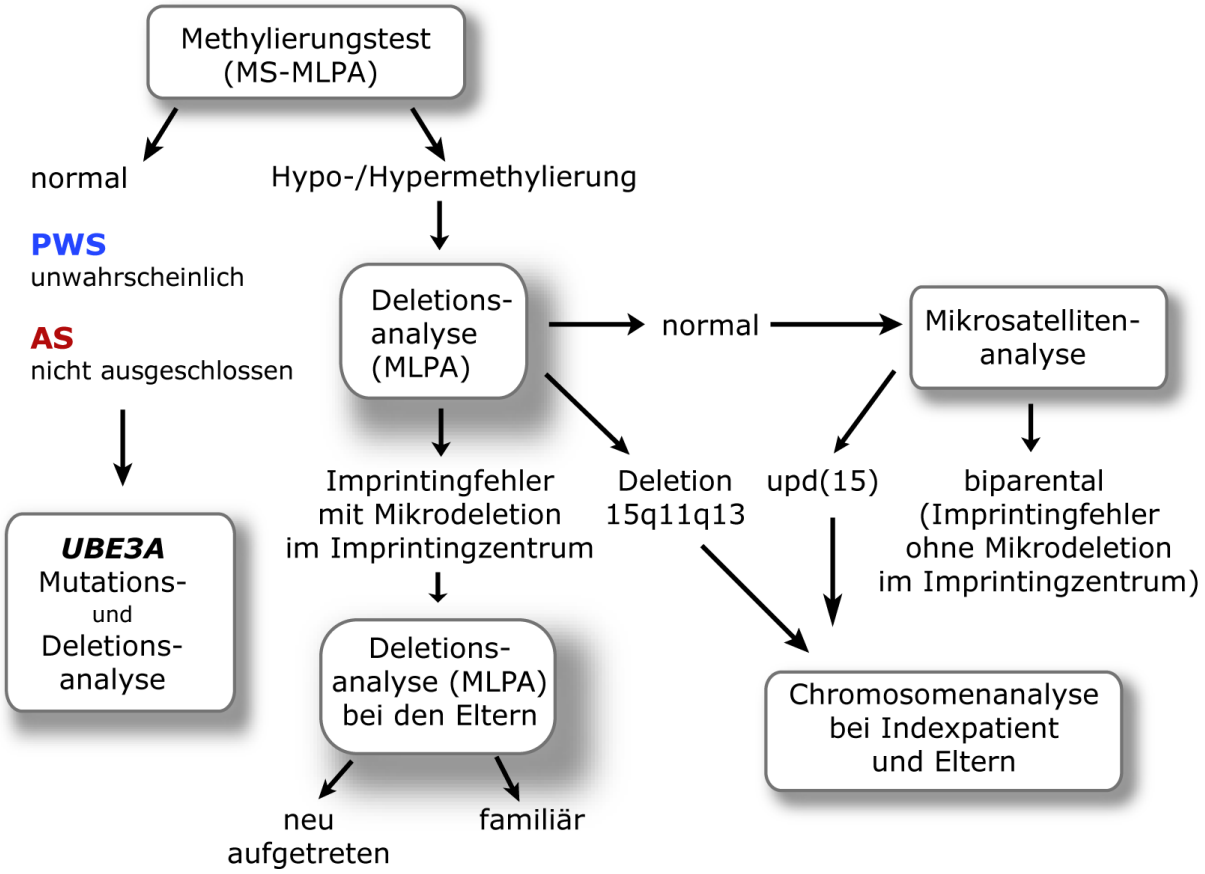
Ansprechpartner:

Dr. Jasmin Beygo

jasmin.beygo@uk-essen.de

Sekretariat:

Tel. 0201-723 4560

Literatur: Update of the EMQN/ACGS best practice guidelines for molecular analysis of Prader-Willi and Angelman syndromes, Beygo et al. 2019, https://doi.org/10.1038/s41431-019-0435-0

Diagnoseschema