

Informationsblatt zur Einsendung bei somatischen Mosaikerkrankungen

Sehr geehrte Einsender,

die Labore des Instituts für Humangenetik des Universitätsklinikums Magdeburg erbringen diagnostische Dienstleistungen für die Patientenversorgung mit verschiedenen molekulargenetischen Methoden. Die Untersuchung bei somatischen Mosaikerkrankungen (Gefäßmalformationen, regionaler Überwuchs, kutane Mosaik) stellt dabei eine besondere Methode dar.

Um die speziellen Anforderungen an das Untersuchungsmaterial, dessen Transport und weitere damit zusammenhängende mögliche Fragen zu klären, sind im Folgenden die wichtigsten Punkte diesbezüglich zusammengefasst.

Geeignete Untersuchungsmaterialien:

- Standard für die genetische Analyse bei einer vermuteten Mosaikerkrankung ist die Untersuchung einer **läsionalen Gewebeprobe**, da die ursächliche genetische Veränderung bei solchen Erkrankungen oft nur in der Läsion selbst vorhanden / nachweisbar ist. Die besten Ergebnisse werden mit nativem, nicht fixiertem Gewebematerial erzielt. Bereits vorhandenes, fixiertes Gewebe (FFPE-Material, Paraffinblockchen) kann prinzipiell genutzt werden. Dabei kann es jedoch zu einer limitierten Analysequalität mit verminderter Sensitivität durch die geringere DNA-Ausbeute und Qualität kommen. Bei frischer Probenentnahme ist immer die native Gewebeprobe als Untersuchungsmaterial vorzuziehen.
- **EDTA-Blut**, das üblicherweise für genetische Untersuchungen verwendet wird, eignet sich in der Regel nur zur Abklärung von durch Keimbahnmutationen verursachte Differenzialdiagnosen (z.B. RASA1- oder EPHB4-bedingte kapilläre Malformation, arteriovenöse Malformation, glomuvenöse Malformationen, PTEN-assoziiierter Überwuchs / Gefäßmalformationen).
- Bei ausgedehnten Mosaiken ist der Nachweis über freie DNA im Blutplasma **cfDNA (Liquid Biopsy)** eine Alternative. Es ist aber zu bedenken, dass die Wahrscheinlichkeit des Nachweises einer Mosaik-Mutation in der cfDNA von der Anzahl der mutierten Zellen abhängt. Kleine, umschriebene Mosaik-Läsionen geben meist nicht genug mutierte DNA frei, dass die Detektionsschwelle, die bei guten Bedingungen bei 0,1% liegt, überschritten wird. Keimbahnmutationen findet man aber auch ebenso in der cfDNA. Bei lymphatischen Malformationen kann die Untersuchung von cfDNA aus Lymphflüssigkeit erwogen werden.
- **Andere Untersuchungsmaterialien** wie Mundschleimhautabstrich, Haarwurzeln, Nägel, epidermale Abrasionen können in Einzelfällen ein geeignetes Untersuchungsmaterial sein, wenn es aus klinischer Sicht evident ist, dass in der Zellfraktion mutierte Zellen vorhanden sind.

Materialgewinnung und Versand:**Native läsionale Gewebeprobe (bevorzugt):**

- Die Probe soll aus einem Bereich der Läsion, also aus nach klinischen Gesichtspunkten verändertem Gewebe genommen werden.
- Die Gewebeprobe sollte mindestens 2-3 mm groß sein.
- Beste Ergebnisse werden an nativem, unfixiertem (!) Gewebe erzielt.
- Die Probe sollte in einem sterilen fest verschließbaren Gefäß in steriler physiologischer Kochsalzlösung gelagert und versandt werden.
- Versand unter Umgebungstemperaturbedingungen; Versandart so wählen, dass Materialeingang nicht später als 3 Tage nach Probenentnahme.

FFPE-Material:

- Wenn FFPE-Gewebematerial aus einem vorhergehenden Eingriff vorhanden ist, kann dies in der Regel von der Pathologie angefordert werden.
- Versand mit normalen Postversand.

Plasma (cfDNA):

- Blutproben zur Extraktion der cfDNA aus Blutplasma können durch eine übliche periphere Venenpunktion gewonnen werden. Bei Gefäßmalformationen ist eine Abnahme aus einer Vene im Abstromgebiet der Läsion von Vorteil. Das gilt insbesondere für die direkte Entnahme aus dem abführenden Gefäß im Rahmen einer endovaskulären Intervention.
- Für die cfDNA-Extraktion sollten spezielle cfDNA-Röhrchen verwendet werden, z.B. Streck Cell-Free DNA BCT Röhrchen (enthalten Stabilisatoren für die zellfreie-DNA), die vollständig gefüllt werden sollten. Die Gebrauchsanleitung ist zu beachten.
- Menge: möglichst 2-3 cfDNA-Röhrchen (20 - 30 ml).
- Versand unter Umgebungstemperaturbedingungen; Versandart so wählen, dass Materialeingang nicht später als 3 Tage nach Probenentnahme.

EDTA-Blut (Einschränkungen beachten!):

- Probengewinnung durch eine übliche periphere Venenpunktion.
- Versand mit normalen Postversand.

Allgemeine Hinweise zum Versand:

- Der Versand sollte schnellstmöglich, kann im Allgemeinen aber ungekühlt bei Umgebungstemperatur per Post erfolgen.
- Bei zeitkritischen Proben sollte der Versand alternativ per Kurier erfolgen.
- Eine Probenentnahme und der sich anschließende Versand am Wochenanfang ist zu bevorzugen, sodass ein Eintreffen der Probe am Wochenende vermieden werden kann. Dies betrifft besonders natives Gewebe und Streck Cell-Free DNA BCT Röhrchen (Plasma) zur Analyse an cfDNA.
- Das Probengefäß (Primärgefäß) muss fest verschlossen sein und sich zum Versand in einem bruchsicheren, flüssigkeitsdichten Behälter in einer für den Transport geeigneten Verpackung befinden.
- Jede Probe muss mindestens mit dem Namen, Vornamen und Geburtsdatum des Patienten und dem Entnahmedatum beschriftet sein, um eine eindeutige Identifikation zu gewährleisten.

Begleitende Unterlagen:

Für die Durchführung einer humangenetischen Analyse sind folgende Unterlagen erforderlich bzw. wünschenswert:

- Untersuchungsauftrag (Formular oder formlos) mit Angaben zur Art des Untersuchungsmaterials, klinischer Fragestellung / Verdachtsdiagnose, gewünschter Analytik und den Kontaktdaten eines Ansprechpartners.
- Einwilligungserklärung nach GenDG (für molekulargenetische Untersuchungen). Dieses muss vom Patienten (bzw. dessen gesetzlichem Vertreter) und dem aufklärenden Arzt unterschrieben sein. Die humangenetische Untersuchung von nicht-einwilligungsfähigen Personen (Kinder, Jugendliche, Betreute) erfordert die schriftliche Einwilligung durch einen gesetzlichen Vertreter durch Unterschrift auf der Einverständniserklärung. Auf unserer Homepage finden Sie alle dafür nötigen Formulare, unter: www.ihg.ovgu.de/Formulare
- Laborüberweisungsschein Muster 10 bzw. Rechnungsanschrift (bei Aufträgen durch externe Kliniken) oder eine Wahlleistungsvereinbarung. Bei Privatpatienten muss die Kostenübernahme vor Beginn der Analysen geklärt sein. Gern erstellen wir dazu einen Indikations- und Patientenbezogenen Kostenvoranschlag.
- Wenn möglich aussagekräftige ärztliche Befunde oder ein zusammenfassender Arztbrief (in Kopie).