



Medizinische Universität Graz

ultraschall update⁷ 2022

16.-17. September 2022, Schloss Seggau

**WANN MACHT EINE GENETISCHE ABKLÄRUNG SINN? UND WENN JA, WELCHE?
FÄLLE AUS DER PRAXIS**

assoc. Prof. PD Dr. Philipp Klaritsch

ÖGUM-DEGUM Stufe III

Klinische Abteilung für Geburtshilfe

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Medizinische Universität Graz, Österreich





Take Home Message



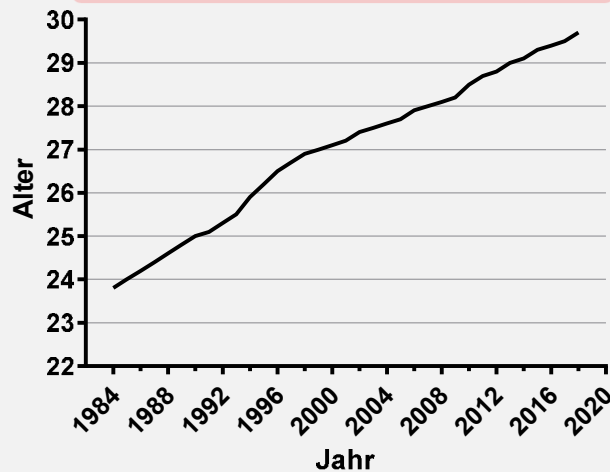
Risiko der diagnostischen Punktionen:

- ▶ Die **Verlustraten** nach diagnostischen Punktionen liegen in Expertenhand um **1 bis 3 auf 1000 (0,1-0,3%)** über der natürlichen Verlustrate
- Indikationen zur genetischen Abklärung (d.h. Punktion sollte empfohlen werden):
 - ▶ **erhöhtes Risiko nach Ersttrimester-Screening**
 - ▶ z.B. ab 1:100 (oder ab 1:50, jedenfalls aber ab 1:10!)
 - ▶ **erhöhte Nackentransparenz**
 - ▶ > 95. Perzentile (jedenfalls ab > 3,5mm)
 - ▶ **auffällige biochemische Befunde**
 - ▶ PAPP-A < 0,2 MoM bzw. fßHCG < 0,2 oder > 5 MoM
 - ▶ **auffällige Befunde des cfDNA-Screenings** -> Absicherung des cfDNA-Befundes notwendig - falsch-positive möglich!
 - ▶ **bei cfDNA-Testversagern** -> hier besteht eine höhere Rate pathologischer Befunde.
 - ▶ **fetale Fehlbildungen**
 - ▶ bei strukturellen Auffälligkeiten und unauffälligem Karyotyp immer Array-CGH und ggf. WES anfordern!
 - ▶ **fetale Wachstumsrestriktion (FGR)**
 - ▶ vor allem, wenn early-onset oder ausgeprägte FGR und wenn keine typischen Dopplerveränderungen/keine Hinweise auf Plazentainsuffizienz
 - ▶ Ev. Alter > 45 Jahre
 - ▶ Wunsch der Schwangeren bei Sorge vor genetischer Anomalie

Demographie und Einfluss auf Reproduktion

1984-2018

Maternales Alter bei erster Geburt



Quelle Statistik Austria 2020

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Advanced Maternal Age — How Old Is Too Old?

Linda J. Heffner, M.D., Ph.D.

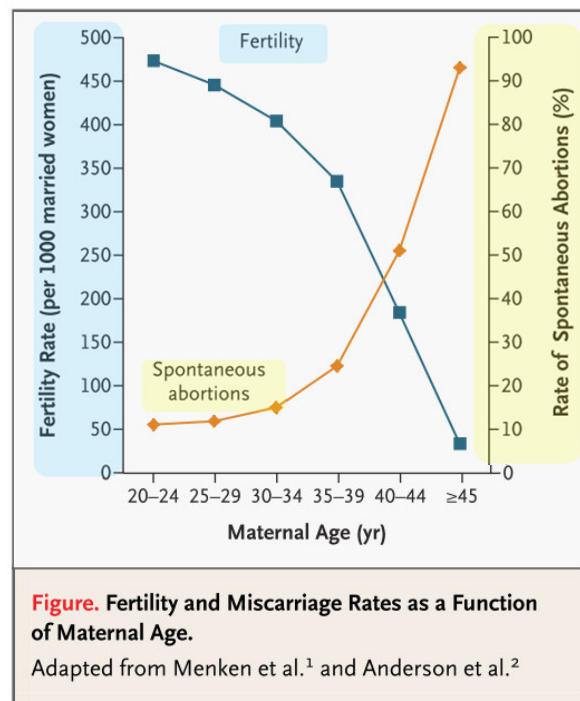
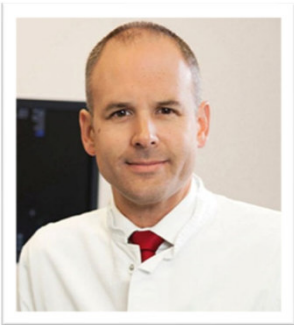


Table. Risk of Down's Syndrome and Chromosomal Abnormalities at Live Birth, According to Maternal Age.*

Maternal Age at Delivery (yr)	Risk of Down's Syndrome	Risk of Any Chromosomal Abnormality
20	1/1667	1/526
25	1/1200	1/476
30	1/952	1/385
35	1/378	1/192
40	1/106	1/66
45	1/30	1/21

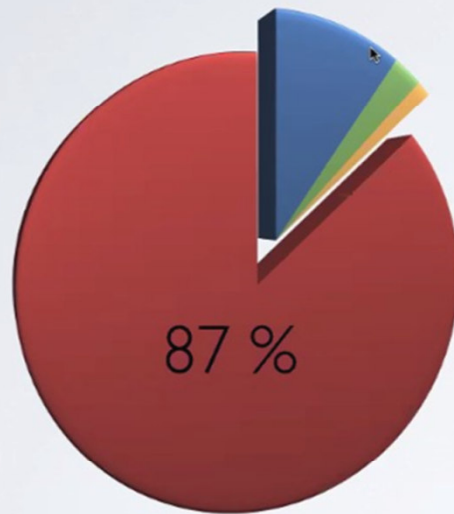
* Modified from Hook et al.³

Heffner et al. NEJM 2004



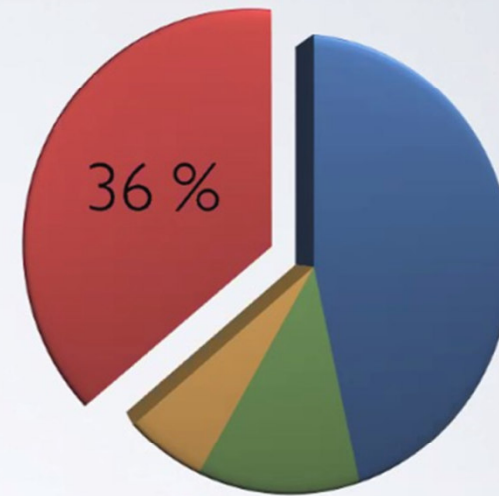
Prof. K.O. Kagan

20 JAHRE
RISIKO INSGESAMT: 1 IN 122



- Trisomie 21
- Trisomie 18
- Trisomie 13
- Andere

40 JAHRE
RISIKO INSGESAMT: 1 IN 40



- Trisomie 21
- Trisomie 18
- Trisomie 13
- Andere

Altersabhängige Risiken für genetische Auffälligkeiten

Alter	Trisomie 21	klinisch relevante <u>mikroskopische</u> chromosomale Auffälligkeiten	klinisch relevante <u>submikroskopische</u> Auffälligkeiten	alle chromosomalen Auffälligkeiten (<u>mikroskopisch +</u> <u>submikroskopisch</u>)
20	1:2000	1:555	1:270	1:179
30	1:1111	1:384	1:270	1:159
35	1:400	1:178	1:270	1:108
40	1:117	1:63	1:270	1:51
45	1:35	1:19	1:270	1:17

nach Srebniak et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2018; 51: 445-452

Tab. 1 Entwicklung der Zahlen der nach Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) abgerechneten pränataldiagnostischer Punktionen und Lebendgeborene pro Jahr in Deutschland (Quelle: Abrechnungsstatistik der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und Statistisches Bundesamt)

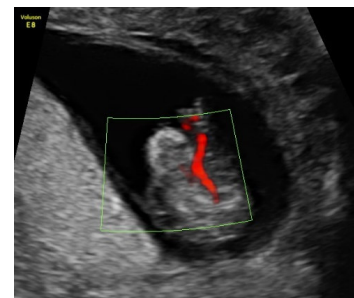
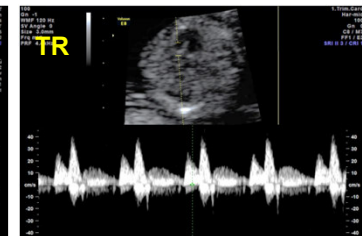
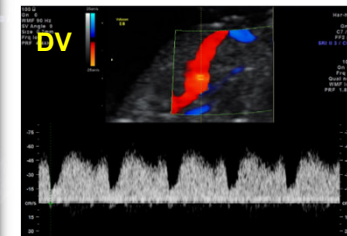
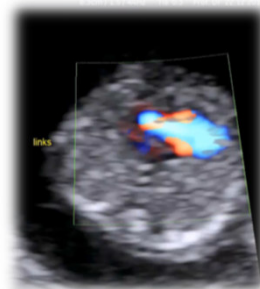
GOP	2003	2013	2015	2017	2019	2020	
01781 – AZ -	54.393	17.809	12.330	9.265	7.163	7.182	
01787 – CVS -	4.493	4.611	4.101	4.112	4.084	4.284	
Summe	58.886	22.420	16.431	13.377	11.247	11.466	
Geburten	706.721	682.069	737.575	784.901	778.100	773.100	
Anteil AZ + CVS pro Geburten	8,3 %	3,3 %	2,3 %	1,7 %	1,4 %	1,5 %	

Kähler et al. UiM - Entwurf

Detailed screening for fetal anomalies and cardiac defects at the 11–13-week scan

R. BECKER and R.-D. WEGNER

Conclusion The overall detection rate of fetal anomalies including fetal cardiac defects following a specialist scan at 11 + 0 to 13 + 6 weeks' gestation is about 84% and is increased when NT ≥ 2.5 mm. This extends the possibilities of a first-trimester scan beyond risk assessment for fetal chromosomal defects. In experienced hands with adequate equipment, the majority of severe malformations as well as major CHD may be detected



philipp.klaritsch@medunigraz.at

Becker et al. UOG 2006



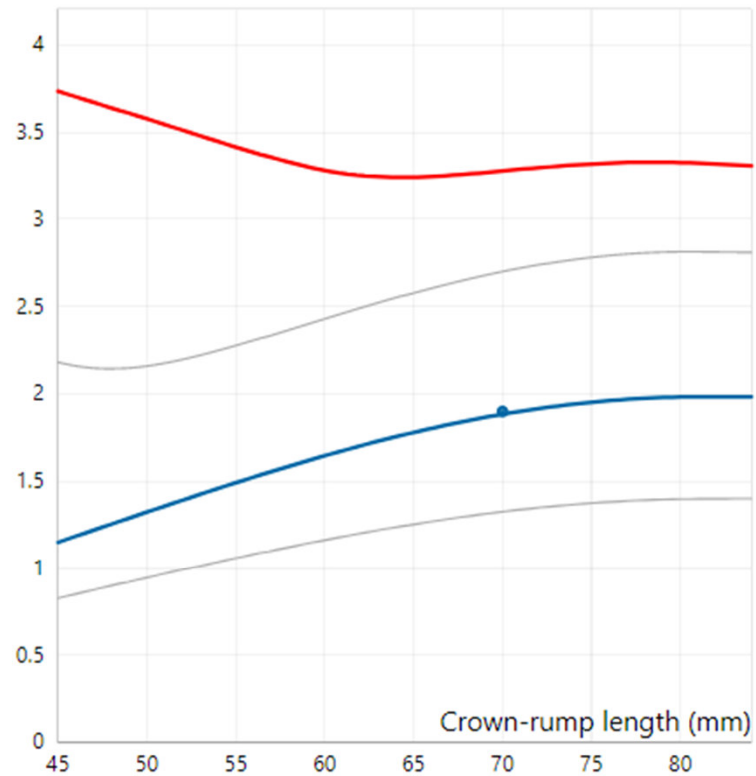


Risiko der diagnostischen Punktionen:

- ▶ Die Verlustraten nach diagnostischen Punktionen liegen in Expertenhand um 1 bis 3 auf 1000 (0,1-0,3%) über der natürlichen Verlustrate (Indikationen zur genetischen Abklärung (d.h. Punktion sollte empfohlen werden):
- ▶ **erhöhtes Risiko nach Ersttrimester-Screening**
 - ▶ z.B. ab 1:100 (oder ab 1:50, jedenfalls aber ab 1:10!)
- ▶ **erhöhte Nackentransparenz**
 - ▶ > 95. Perzentile (jedenfalls ab > 3,5mm)
- ▶ **auffällige biochemische Befunde**
 - ▶ PAPP-A < 0,2 MoM bzw. fßHCG < 0,2 oder > 5 MoM
- ▶ auffällige Befunde des cfDNA-Screenings -> Absicherung des cfDNA-Befundes notwendig - falsch-positive möglich!
- ▶ bei cfDNA-Testversagern -> Hier besteht eine höhere Rate pathologischer Befunde.
- ▶ fetale Fehlbildungen
 - ▶ bei strukturellen Auffälligkeiten und unauffälligem Karyotyp immer Array-CGH und ggf. WES anfordern!
- ▶ Fetale Wachstumsrestriktion (FGR)
 - ▶ vor allem, wenn early-onset oder ausgeprägte FGR und wenn keine typischen Dopplerveränderungen/keine Hinweise auf Plazentainsuffizienz
- ▶ Wunsch der Schwangeren bei Sorge vor genetischer Anomalie

Nuchal translucency (mm)

- median
- 5th and 95th centiles
- 99th centile



<https://fetalmedicine.org/research/assess/nt>



NT als bester
„Surrogatmarker“
für körperliche
und genetische
Anomalien!!!!

Wright D, Kagan KO, Molina FS, Gazzoni A, Nicolaides KH. A mixture model of nuchal translucency thickness in screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:376-83

Erhöhte NT weist auf genetische oder strukturelle Anomalien hin.

► **Tab. 6** Häufigkeit chromosomaler Anomalien in Abhängigkeit von ETS-Befund und NT-Breite. (Publikationen ohne Einschluss chromosomaler Microarrays).

Autor	Kriterium	n	Karyotyppathologisch (%)	Anteil aller pathol. Karyotypen (%)	davon Trisomien und SCA (%)	andere Anomalien (%)	Anteil aller anderen Anomalien
Kagan 2006 [88]	NT > 95. Perz.	11 315	2168 (19,2)	100	2014 (92,9)	154 (7,1)	100
	NT ≥ 3,5 mm	4206	1661 (39,4)	76,6	1557 (93,7)	104 (6,3)	67,5
Äyräs 2013 [89]	NT > 95. Perz.	1063	224 (21,5)	100	206 (91,9)	18 (8,0)	100
	NT ≥ 3,5 mm	384	159 (41,4)	71,0	145 (91,2)	14 (8,8)	77,8
Petersen 2014 [87]	NT < 95. Perz.	209 257	682 (0,33)	53,4	429 (62,9)	253 (37,1)	84,9
	NT ≥ 95. Perz.	5966	596 (10,0)	46,6	551 (92,4)	45 (7,6)	15,0
	NT ≥ 99. Perz.	1362	422 (31,0)	33,0	391 (92,6)	31 (7,3)	10,4
	Komb. ETS-Risik ≤ 1:300	185 620	352 (0,19)	31,4	174 (49,4)	178 (50,6)	67,9
	> 1:300	8018	770 (9,6)	68,6	686 (89,1)	84 (10,9)	32,1
	> 1:100	4002	667 (16,7)	59,4	603 (90,4)	64 (9,6)	24,4
	> 1:10	734	378 (51,5)	33,7	365 (96,5)	13 (3,5)	5,0

NT: Nackentransparenz, ETS: Ersttrimester-Screening, SCA: Anomalien der Geschlechtschromosomen. Besonderheiten der Studien: Kagan: Kollektiv nur NT > 95. Perzentile; nur Karyogramme, keine Array-CGH; keine Angabe über Anzahl der Feten mit Fehlbildungen; Äyräs: Kollektiv nur NT > 95. Perzentile; nur Karyogramme, keine Array-CGH; 74 mit Fehlbildungen; Petersen: keine Angabe über Anzahl der Feten mit Fehlbildungen; keine Aufgliederung nach Karyogramm und Array-CGH.



Cut-offs und die Bildung von Bereichen hoher, intermediärer oder geringer Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen genetischer Anomalien dienen der Erläuterung der Erkennungs- und der Falsch-positiv-Raten.

► **Tab. 8** ETS-Risikogruppen und Prävalenz chromosomaler Pathologie (Daten nach Santorum 2017[39]).

ETS-Risiko 21,18,13	n	%	Patho	Häufigkeit von Chromosomenanomalien (konventionelle Zytogenetik)	Anteil an Gesamtheit aller pathologischen Chromosomenbefunde	Tr 21,18,13
> 1:10	1486	1,4	653	43,9	75,1	526
> 1:50	3699	3,4	742	20,0	85,3	585
> 1:100	5760	5,3	771	13,4	88,6	610

Gesamt-n = 108 982; Chromosomenanomalien-n = 870 (0,8 %); „Zuwachs“ anerkannter Pathol. von > 1:10 auf > 1:50 n = 89 (10,2 % der gesamten Pathologie), von > 1:10 auf > 1:100 n = 118 (13,6 % der gesamten Pathologie).

In der Beratung muss das individuelle Bedürfnisprofil der Schwangeren für entsprechendes Vorgehen (keine weitere Abklärung - Screening an zellfreier DNA - diagnostische Punktion) ermittelt werden.

Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening

O. B. PETERSEN*, I. VOGEL†‡, C. EKELUND‡, J. HYETT§, A. TABOR ‡, the Danish Fetal Medicine Study Group and the Danish Clinical Genetics Study Group

Wertigkeit der auffälligen Biochemie?



Table 4 Chromosomal abnormalities stratified by pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) multiples of the median (MoM) and by free β -human chorionic gonadotropin (β -hCG) MoM in a population of 194 443 singleton pregnancies

Risk group	Total pregnancies*	Pre- or postnatal karyotyping performed†	Abnormal karyotype‡	Atypical abnormal karyotype§	Prevalence of atypical abnormal karyotype (% (95% CI))†
PAPP-A MoM					
< 0.2	936 (0.5)	775 (82.8)	166 (21.4)	39 (23.5)	4.17 (3.07–5.65)
0.2–0.399	9067 (4.7)	2916 (32.2)	304 (10.4)	39 (12.8)	0.43 (0.31–0.59)
0.4–0.999	84 923 (43.7)	4397 (5.2)	499 (11.3)	103 (20.6)	0.12 (0.10–0.15)
1.0–1.999	79 429 (40.8)	1740 (2.2)	133 (7.6)	73 (54.9)	0.09 (0.07–0.11)
≥ 2.0	20 088 (10.3)	435 (2.2)	31 (7.1)	11 (35.5)	0.05 (0.03–0.09)
Free β-hCG MoM					
< 0.2	227 (0.1)	76 (33.5)	43 (56.6)	16 (37.2)	7.05 (4.39–11.14)
0.2–0.999	92 123 (47.4)	4196 (4.6)	504 (12.0)	146 (29.0)	0.16 (0.14–0.19)
1.0–1.999	76 887 (39.5)	3795 (4.9)	352 (9.3)	67 (19.0)	0.09 (0.07–0.11)
2.0–3.999	22 834 (11.7)	1805 (7.9)	85 (4.7)	30 (35.3)	0.13 (0.09–0.19)
4.0–4.999	1515 (0.8)	216 (14.3)	30 (13.9)	2 (6.7)	0.13 (0.04–0.48)
≥ 5.0	857 (0.4)	175 (20.4)	19 (10.9)	4 (21.1)	0.47 (0.18–1.2)
Total	194 443 (100.0)	10 263 (5.3)	1133 (11.0)	265 (23.4)	0.14 (0.12–0.16)

Data given as *n* (%) except where indicated. *% of total population. †% of pregnancies in individual risk group. ‡% of those with karyotyping performed in risk group. §% of those with abnormal karyotype in risk group.

Potential diagnostic consequences of applying non-invasive prenatal testing: population-based study from a country with existing first-trimester screening

O. B. PETERSEN*, I. VOGEL†, C. EKELUND‡, J. HYETT§, A. TABOR ‡, the Danish Fetal Medicine Study Group and the Danish Clinical Genetics Study Group

Performance verschiedener Screeningstrategien?



Table 6 Estimated performance of different screening strategies of chorionic villus sampling (CVS), non-invasive prenatal testing (NIPT), or their combination in a first-trimester screened population of 193 638 singleton pregnancies

Strategy	CVS (n)	NIPT (n)	Estimated detection rate of:			
			Trisomy 21 (n (DR))	Trisomy 13/ trisomy 18/sex (n (DR))	Atypical abnormal karyotype† (n (DR))	Phenotypically important abnormal karyotype (n (DR (95% CI)))
NIPT in all cases	—	193 638	500 (100)	315 (100)	—	815 (75.7 (73.0–78.1))
NIPT in all > 1:3000	—	44 391	488 (97.6)	279 (88.6)	—	767 (71.2 (68.4–73.8))
NIPT in all > 1:1000	—	19 153	467 (93.4)	251 (79.7)	—	718 (66.7 (63.8–69.4))
CVS > 1:10; NIPT 1:10 to 1:1000	734	18 419	467 (93.4)	251 (79.7)	13 (4.9)	731 (67.9 (65.0–70.6))
CVS > 1:100; NIPT 1:100 to 1:1000	4002	15 151	467 (93.4)	251 (79.7)	64 (24.4)	782 (72.6 (69.9–75.2))
CVS if one or more risk factor(s)*	5584	—	406 (81.2)	222 (69.6)	89 (34.4)	717 (66.6 (63.7–69.3))
CVS if one or more risk factor(s)* and NIPT 1:100 to 1:1000	5584	13 792	467 (93.4)	263 (83.5)	89 (34.4)	819 (76.0 (73.4–78.5))
CVS > 1:300; NIPT 1:300 to 1:1000	8018	11 135	467 (93.4)	251 (79.7)	85 (32.4)	803 (74.6 (71.9–77.1))
CVS > 1:100; no NIPT	4002	—	404 (80.8)	190 (60.3)	64 (24.4)	658 (61.1 (58.3–64.0))
CVS > 1:300; no NIPT	8018	—	436 (87.2)	234 (74.3)	85 (32.2)	755 (70.1 (67.3–72.8))

Out of 1122 abnormal karyotypes, 1077 karyotypes were phenotypically important but, of these, 262 atypical abnormal karyotypes would be missed by (NIPT). *Risk factors: trisomy 21, risk > 1:100 and/or nuchal translucency ≥ 3.5 mm and/or pregnancy-associated plasma protein-A < 0.2 multiples of the median (MoM) and/or free β -human chorionic gonadotropin < 0.2 MoM or > 5.0 MoM and/or maternal age ≥ 45 years. †Atypical abnormal karyotype, karyotype (not trisomy or sex-chromosome aneuploidy) of probable phenotypic importance, undetectable by NIPT, including unbalanced karyotypes, marker chromosomes and triploidies; DR, detection rate; sex, sex chromosome aneuploidies

CVS wenn:

- ETS-Risiko (NT+bHCG+PAPP-A) > 1:100
- oder NT > 3,5mm
- PAPP-A < 0,2 MoM
- bHCG < 0,2
- bHCG > 5 MoM
- Alter > 45

NIPT wenn:

- ETS-Risiko (NT+bHCG+PAPP-A) 1:100 - 1:1000

Increased nuchal translucency after low-risk noninvasive prenatal testing: What should we tell prospective parents?

Joanne Kelley¹ | George McGillivray^{1,2} | Simon Meagher^{1,3,4} | Lisa Hui^{1,4}

NT>3,5mm + unauffällige NIPT?



TABLE 1 Conditions associated with increased NT after low-risk targeted NIPT^a

Associations	Most common example
Structural anomalies	Cardiac
Microdeletions (pathogenic submicroscopic copy number variants)	22q11.2 deletion syndrome ^b
Single gene disorders	Noonan syndrome
Other chromosomal	Triploidy ^b

Abbreviations: NIPT, noninvasive prenatal testing; NT, nuchal translucency.

^aAssuming targeted NIPT has excluded trisomy 21, 13, 18, and sex chromosome aneuploidy.

^bSome NIPT assays screen for these conditions.

Increased nuchal translucency after low-risk noninvasive prenatal testing: What should we tell prospective parents?

Joanne Kelley¹ | George McGillivray^{1,2} | Simon Meagher^{1,3,4} | Lisa Hui^{1,4}

NT>3,5mm + normaler Karyotyp?



NT (mm)	n	Chance of live-born without congenital anomaly	Risk of abnormal outcome
3.5–4.4	157	141 (90%)	1 in 10
4.5–5.4	38	30 (79%)	2 in 10
5.5–6.4	11	5 (45%)	5 in 10
≥6.5	17	3 (18%)	8 in 10
Total	223	149 (67%)	1 in 3

TABLE 2 Risk of abnormal pregnancy outcome after NT ≥3.5 mm and normal karyotype (adapted from Ayräs et al.¹⁵)

Note: Bold entries are to highlight the summary or pooled data.

Abbreviation: NT, nuchal translucency.

Increased nuchal translucency after low-risk noninvasive prenatal testing: What should we tell prospective parents?

Joanne Kelley¹ | George McGillivray^{1,2} | Simon Meagher^{1,3,4} | Lisa Hui^{1,4}

NT>3,5mm + normaler Array?



TABLE 5 Yield of fetal exome sequencing for isolated increased NT ≥ 3.5 mm after normal microarray

First author, year	Definition of increased NT	No. with isolated increased NT	Diagnostic yield n (%)
Lord, 2019	≥ 4.0 mm	93	3 (3.2)
Petrovski, 2019	≥ 3.5 mm	30	1 (3.3) ^a
Yang, 2020	≥ 3.5 mm	70	1 (1.4)
Sparks, 2020	≥ 3.5 mm	15	1 (7)
Choy, 2019	≥ 3.5 mm	34	3 (8.8)
Total pooled yield		242	9 (3.7%)

Note: Bold entries are to highlight the summary or pooled data.

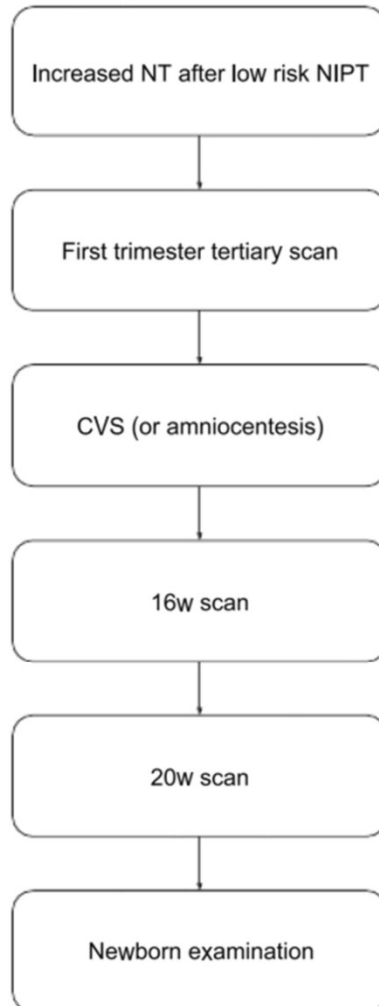
Abbreviation: NT, nuchal translucency.

^aInferred from Table 1 in Petrovski et al.⁴²

Increased nuchal translucency after low-risk noninvasive prenatal testing: What should we tell prospective parents?

Joanne Kelley¹ | George McGillivray^{1,2} | Simon Meagher^{1,3,4} | Lisa Hui^{1,4}

Diagnostic pathway



Key counselling points

- Increased chance of atypical chromosome condition, single gene condition, fetal structural anomaly, perinatal loss
- Overall risk of adverse outcome for NT ≥ 3.5 mm is 1 in 3* (See Table 2)
- 31% risk of structural anomaly with NT ≥ 3.5 mm* (ref. 28)
- Chromosomal microarray recommended, 11% chance of an atypical chromosome abnormality if a structural anomaly present vs 3% chance if no structural anomaly present (ref. 20)
- CVS may be preferable to amniocentesis, as it provides more DNA that can then be stored for subsequent genetic testing if required
- 85% favourable outcome if normal ultrasound at 16 weeks (ref. 28)
- Consider testing for RASopathy syndromes if NT at 11-13 weeks was > 5.0 mm and no alternative diagnosis by 16 weeks, or if other ultrasound features present (15% yield)
- Reassuring if normal, 98% normal outcome (ref. 10)
- Consider exome sequencing if multiple anomalies (24% yield)
- Exome yield of $\sim 3-4\%$ for isolated NT > 3.5 mm (including RASopathies)
- Consider 24 week fetal echocardiogram
- Reassuring if normal newborn examination, no long term follow up usually recommended

Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen

DEGUM, ÖGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures

Autoren:

Peter Krollenke¹, Ulrich Gombach², Markus Gemen³, Christiane Köhler⁴, Karl-Oliver Kugan⁵, Constantin von Kalenberg⁶, Philipp Klaritsch⁷, Harald Stöter⁸, Klaus Vetter⁹, Thomas Schreier¹⁰

Risiko der diagnostischen Punktionen:

- ▶ Die Verlustraten nach diagnostischen Punktionen liegen in Expertenhand um 1 bis 3 auf 1000 (0,1-0,3%) über der natürlichen Verlustrate
- Indikationen zur genetischen Abklärung (d.h. Punktion sollte empfohlen werden):
- ▶ erhöhtes Risiko nach Ersttrimester-Screening
 - ▶ z.B. ab 1:100 (oder ab 1:50, jedenfalls aber ab 1:10!)
- ▶ erhöhte Nackentransparenz
 - ▶ > 95. Perzentile (jedenfalls ab > 3,5mm)
- ▶ auffällige biochemische Befunde
 - ▶ PAPP-A < 0,2 MoM bzw. fβHCG < 0,2 oder > 5 MoM
- ▶ auffällige Befunde des cfDNA-Screenings -> Absicherung des cfDNA-Befundes notwendig - falsch-positive möglich!
- ▶ bei cfDNA-Testversagern -> Hier besteht eine höhere Rate pathologischer Befunde.
- ▶ **fetale Fehlbildungen**
 - ▶ bei strukturellen Auffälligkeiten und unauffälligem Karyotyp immer Array-CGH und ggf. WES anfordern!
- ▶ Fetale Wachstumsrestriktion (FGR)
 - ▶ vor allem, wenn early-onset oder ausgeprägte FGR und wenn keine typischen Dopplerveränderungen/keine Hinweise auf Plazentainsuffizienz
- ▶ Ev. Alter > 45 Jahre
- ▶ Wunsch der Schwangeren bei Sorge vor genetischer Anomalie

Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study

Slavé Petrovski*, Vimla Aggarwal*, Jessica L Giordano, Melissa Stosic, Karen Wou, Louise Bier, Erica Spiegel, Kelly Brennan, Nicholas Stong, Vaidehi Jobanputra, Zhong Ren, Xiaolin Zhu, Caroline Mebane, Odelia Nahum, Quanli Wang, Sitharthan Kamalakaran, Colin Malone, Kwame Anyane-Yeboah, Russell Miller, Brynn Levy, David B Goldstein†, Ronald J Wapner†

We detected diagnostic genetic variants in 10% of fetuses and in 19% of fetuses with more than one anomaly. The frequency

In a cohort of pregnancies with unselected fetal structural anomalies in which standard testing by karyotype and CMA were negative, we found that WES identified a well described genetic cause in 10% of cases. A genetic diagnosis was achieved 3 times more frequently in fetuses with several anomalies than in those with one anomaly (19% vs 6%). In fetuses with three or more anomalies, more than 30% had a diagnostic genetic variant.

Interpretation Our analysis of WES data in a prospective cohort of unselected fetuses with structural anomalies shows the value added by WES following the use of routine genetic tests. Our findings suggest that, in cases of fetal anomalies in which assessment with karyotype testing and chromosomal microarray fail to determine the underlying cause of a structural anomaly, WES can add clinically relevant information that could assist current management of a pregnancy. The unique challenges of WES-based prenatal diagnostics require analysis by a multidisciplinary team of perinatal practitioners and laboratory specialists.

Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study

Slavé Petrovski*, Vimla Aggarwal*, Jessica L Giordano, Melissa Stosic, Karen Wou, Louise Bier, Erica Spiegel, Kelly Brennan, Nicholas Stong, Vaidehi Jobanputra, Zhong Ren, Xiaolin Zhu, Caroline Mebane, Odelia Nahum, Quanli Wang, Sitharthan Kamalakaran, Colin Malone, Kwame Anyane-Yeboah, Russell Miller, Brynn Levy, David B Goldstein†, Ronald J Wapner†

We detected diagnostic genetic variants in 10% of fetuses and in 19% of fetuses with more than one anomaly. The frequency



	Number of fetuses*	Diagnostic genetic variants (% trios)	Bioinformatic signatures (% trios)	Number of bioinformatic signatures that are also a diagnostic variant†
Heart	77 (49)	4 (5%)	17 (22%)	4 (24%)
Nuchal	51 (32)	6 (12%)	10 (20%)	4 (40%)
Central nervous system	49 (29)	11 (22%)	16 (33%)	9 (56%)
Skeletal	34 (12)	8 (24%)	8 (24%)	6 (75%)
Intrauterine growth restriction	29 (5)	3 (10%)	5 (17%)	3 (60%)
Renal	25 (13)	4 (16%)	6 (24%)	1 (17%)
Lymphatic or effusion	21 (5)	5 (24%)	3 (14%)	2 (67%)
Other isolated anomalies‡	15 (15)	0	0	..

Fetuses with several anomalies are counted several times. *Number in brackets is the number of fetuses with a single structural anomaly in this anatomical system. †Frequencies reflect the proportion of diagnostic genetic variants that overlapped with a bioinformatic signature. ‡Abdominal wall (n=3), face (n=3), gastrointestinal tract (n=6), spine (n=1), and thorax (n=2).

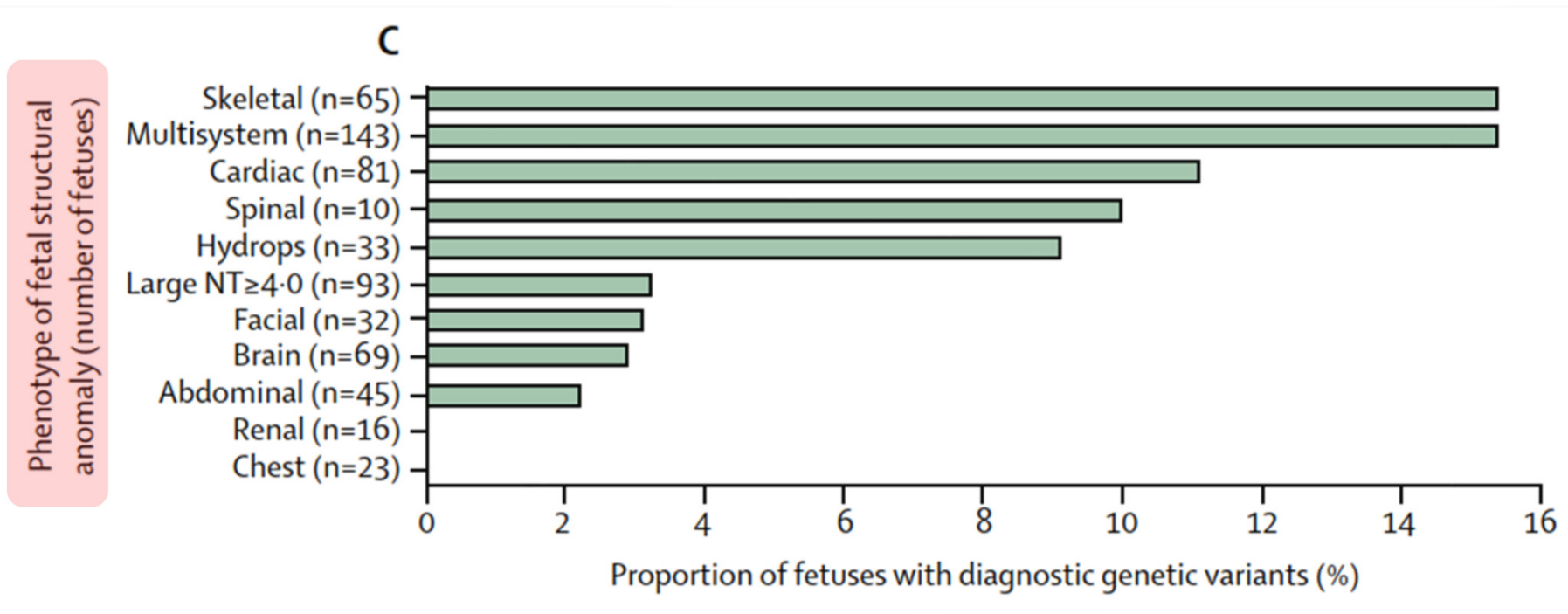
Table 2: Distribution of diagnostic genetic variants and bioinformatic signatures across the anatomical systems of unselected fetuses with structural anomalies

Petrovski et al. Lancet 2019; 393: 758-67

Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study

Jenny Lord*, Dominic J McMullan*, Ruth Y Eberhardt*, Gabriele Rinck, Susan J Hamilton, Elizabeth Quinlan-Jones, Elena Prigmore, Rebecca Keelagher, Sunayna K Best, Georgina K Carey, Rhiannon Mellis, Sarah Robart, Ian R Berry, Kate E Chandler, Deirdre Cilliers, Lara Cresswell, Sandra L Edwards, Carol Gardiner, Alex Henderson, Simon T Holden, Tessa Hamfray, Tracy Lester, Rebecca A Lewis, Ruth Newbury-Ecob, Katrina Prescott, Oliver W Quarrell, Simon C Ramsden, Eileen Roberts, Dagmar Tapon, Madeleine J Tooley, Pradeep C Vasudevan, Astrid P Weber, Diana G Wellesley, Paul Westwood, Helen White, Michael Parker, Denise Williams, Lucy Jenkins, Richard H Scott, Mark D Kilby†, Lyn S Chitty†, Matthew E Hurles†, Eamonn R Maher†, for the Prenatal Assessment of Genomes and Exomes Consortium†

detected diagnostic abnormalities in 8.5% of fetuses with structural anomalies. These data suggest that the addition of prenatal WES to chromosomal microarray would increase the detection of genetic causes of fetal structural anomalies and would provide important information on prognosis and future recurrence risks.



Lord et al. Lancet 2019; 393:747-57

The potential diagnostic yield of whole exome sequencing in pregnancies complicated by fetal ultrasound anomalies

Karin E. M. Diderich¹ | Kathleen Romijn¹ | Marieke Joosten¹ | Lutgarde C. P. Govaerts¹ |

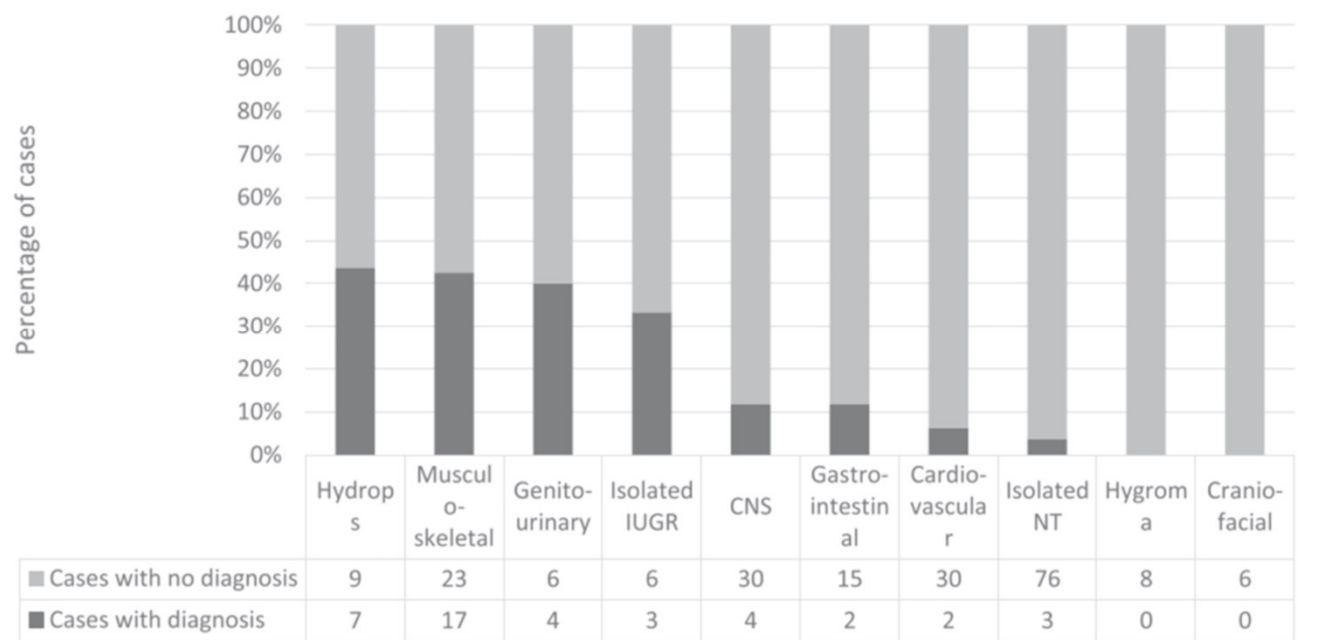


FIGURE 2 Number and percentage of cases with a molecular diagnosis per category of (apparently) isolated anomalies. The total number of cases with (apparently) isolated anomalies was 251. IUGR, intrauterine growth restriction; CNS, central nervous system; NT, nuchal translucency

Diderich et al. AOGS 2021;100:1106-1115.

Fall - mildes Hautödem, Poly, Makrosomie

- ▶ 38j, G 2 P 1, 22+5 SSW
- ▶ Erstvorstellung bei auffälligem Organscreening wegen fetalem Hautödem
- ▶ BG B pos. - AK-Suchtest unauffällig
- ▶ TORCH unauffällig bei grenzwertigem Polyhydramnion.

Fall - mildes Hautödem, Poly, Makrosomie

- ▶ generalisiertes, dezentos Hautödem mit deutlichem Nackenödem,
- ▶ das Herz zeigt eine Achsenabweichung von rund 15° - jedoch ohne Hinweis auf abnorme Herzanatomie.
- ▶ keine weiteren morphologischen Auffälligkeiten ersichtlich.
- ▶ Eutrophes Wachstum, fetale Doppler zufriedenstellend.
- ▶ Kein Hinweis auf fetale Anämie.
- ▶ Bei vorliegender Situation ist eine invasive Abklärung mittels Fruchtwasserpunktion zur Klärung der kindlichen Genetik inkl. Chromosomenstatus und WES angeraten. Die Pat. versteht die Situation gut und ist einverstanden.
- ▶ AC wurde vorgenommen, Schnelltest und Langzeitkultur veranlasst. Maternales EDTA-Blut wurde mitgeschickt.
- ▶ Väterliches EDTA-Blut wurde zur weiteren genetischen Abklärung (Trio-WES) ebenfalls abgenommen und mitgeschickt.

- ▶ 26+4 SSW
- ▶ Verlaufskontrolle: bei der letzten MuKi Pass Untersuchung deutliches Polyhydramnion festgestellt
- ▶ Das massiven Polyhydramnion kann bestätigt werden: derzeit 14cm!
- ▶ Biometrie an der 95. Perzentile
- ▶ die fetalen Dopplerwerte sind unauffällig.



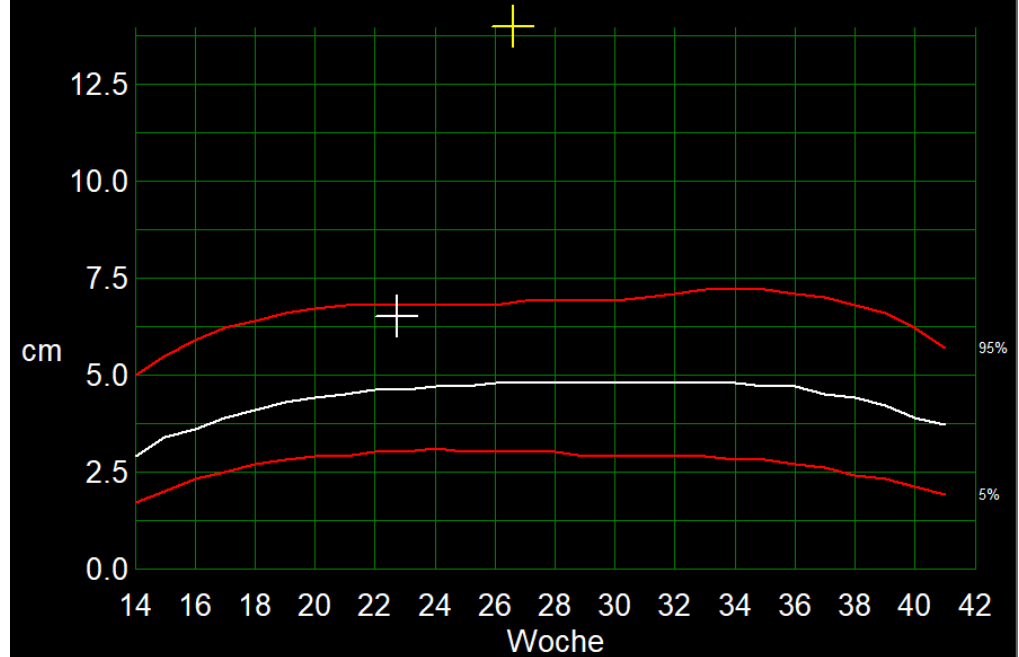
Fall

Geschätztes Fetalgewicht



Marsal K, Persson PH, Larsen T, Lilja H, Selbing A, Sultan B. Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. Acta Paediatr 1996; 85: 843-848

Tiefstes FW-Depot



Magann EF, Sanderson M, Martin JN, Chauhan S. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. Am J Obst Gynecol 2000; 182:1581-8

Befunde der Untersuchungen Ihrer Schwangerschaft 2022, untersuchtes Gewebe: Fruchtwasser

Der PCR-Schnelltest (Befundnr. 177842_1) hatte eine mütterliche Kontamination der Probe ausgeschlossen. Die Chromosomenuntersuchung (Befundnr. 177842_3) zeigte einen unauffälligen Befund, auch die hochauflösendere Array-Untersuchung (Befundnr. 177842_2) zeigte keinen Hinweis auf Kopienzahlveränderungen genetischen Materials (Stückverluste/Hinzugewinne).

Mittels **Trio-Exom-Untersuchung** (Befundnr. 177842_4) konnte die Ursache der Auffälligkeiten des Fetus festgestellt werden. Es wurde eine bereits **bekannte Mutation im HRAS-Gen** festgestellt, der Basenaustausch **c.35G>C, p.Gly12Ala**. Diese Veränderung ist mit den beschriebenen Ultraschallauffälligkeiten (generalisiertes fetales Hautödem, deutliches Nackenödem, grenzwertiges Polyhydramnion, Achsenabweichung des Herzens ohne Hinweis auf fetalen Herzfehler) gut vereinbar. Die Diagnose eines **Costello-Syndroms** kann molekulargenetisch gestellt werden.

- ▶ 28+0 SSW
- ▶ Das Paar kommt heute zum Fetoizid bei nachgewiesener fetaler genetischer Anomalie (Costello-Syndrom durch Mutation in HRAS-Gen).
- ▶ Heute Durchführung eines unkomplizierten Fetoizids.

Gewicht	1480 g	93	.P.	Geschlecht	weiblich	Tod vor Kl.aufn.	nein
Länge	38,0 cm	64	.P.	Lebendgeburt	nein	Todeszeitpunkt	antepartual
Kopfumfang	30,0 cm	97	.P.			Fetoizid	ja

Costello-Syndrom

[Kommentar](#)

Krankheitsdefinition

Ein seltenes Syndrom mit Intelligenzminderung, gekennzeichnet durch Gedeihstörung, Kleinwuchs, Gelenklaxität, weiche Haut und ausgeprägte Gesichtszüge. Eine kardiale und neurologische Beteiligung ist häufig und es besteht ein erhöhtes Lebenszeitrisiko für bestimmte Tumore. Das Costello-Syndrom gehört zu den RASopathien, einer Gruppe von Erkrankungen, die aus Keimbahn-Punktmutationen resultieren, die den RAS-Mitogen-aktivierten Proteinkinase-Signalweg betreffen.

Epidemiologie

Die geschätzte Zahl der Patienten mit Costello-Syndrom (CS) liegt weltweit bei 300. Die geschätzte Geburtsprävalenz wurde mit 1/300.000 bis 1/1 250 000 angegeben.

Klinische Beschreibung

Die Patienten haben ein überdurchschnittliches Geburtsgewicht bei leichtem Hydrops und zeigen in der Regel schwere postnatale Ernährungsschwierigkeiten und Gedeihstörungen. Die schweren Fütterungsschwierigkeiten machen typischerweise das Legen einer Ernährungssonde erforderlich. Entwicklungsverzögerung mit Kleinwuchs und leichte bis mittlere Intelligenzminderung sind in den meisten Fällen vorhanden. Zu den Merkmalen gehören relative Makrozephalie, grobe Gesichtszüge (Epikanthusfalten, volle Wangen, tief angesetzte und abstehende Ohren, nach oben gebogene Nasenspitze, großer Mund mit hervorstehenden Lippen), lockiges oder spärliches, feines Haar, lockere, weiche Haut mit tiefen Palmar- und Plantarfalten und Papillome (Rumpf, Extremitäten, perinasale und/oder perianale Region im Allgemeinen während der Kindheit). Zu den muskuloskelettalen Merkmalen gehören Gelenklaxität und Ulnardeviation der Handgelenke und Finger, Hüft dysplasie und Kyphoskoliose bei älteren Personen. Zu den kardiovaskulären Manifestationen gehören Lungenklappenstenose, Arrhythmie (ektopische oder multifokale atriale Tachykardie), hypertrophe Kardiomyopathie und selten Aortendilatation. Die berichteten neurologischen Zeichen sind Hydrozephalus, Krampfanfälle, Arnold-Chiari-Malformation Typ I, Syringomyelie und Tethered Spinal Cord. In der späteren Kindheit entwickeln die Patienten oft verkürzte Achillessehnen, die eine chirurgische Korrektur erfordern können. Die Pubertät ist oft verzögert oder beeinträchtigt. Die Störung schreitet mit dem Alter fort und die Patienten zeigen oft Anzeichen von vorzeitiger Alterung, Osteoporose und Osteopenie. Ein erhöhtes Risiko von etwa 10-15 % für solide bösartige Tumore (embryonales Rhabdomyosarkom, Neuroblastom im frühen Kindesalter und Transitionalzellkarzinom der Harnblase im Jugendalter) wird berichtet.

Ätiologie

CS wird durch heterozygote Keimbahnmutationen im Proto-Onkogen *HRAS* (11p15.5) verursacht, das an der Kontrolle des Zellwachstums und der Zellteilung in mehreren Organsystemen beteiligt ist. Die häufigste Variante ist die Aminosäuresubstitution p.Gly12Ser, die bei etwa 80 % der Patienten vorliegt.

ORPHA:3071

Klassifizierungsebene: Störung

Synonym(e):

FCS-Syndrom

Fazio-kutano-skelettales Syndrom

Prävalenz: Unbekannt

Erbgang: Autosomal-dominant oder Nicht anwendbar

Manifestationsalter: Neugeborenzeit, Vorgeburtlich

ICD-10: Q87.8

OMIM: [218040](#)

UMLS: C0587248

MeSH: D056685

GARD: [1550](#)

MedDRA: 10067380

JOHNSON ET AL



Fig 1. A, Patient 1 at age 18 months **B,** Patient 1: hands at age 8 months. Note deep palmar creases.

Costello syndrome: Phenotype, natural history, differential diagnosis, and possible cause

Julia P. Johnson, MD, Melissa Gelski, MD, Mary E. Norton, MD, Robert M. Blumberg, MD, Gary M. Feldman, MD, Samuel P. Yang, MD, Bryan D. Hall, MD, Melissa H. Fryer, MD, and Julia C. Carey, MD

Noonan Syndrome

	<i>PTPN11</i> gene	PVS (exon 8) ASD (exon 3) AVCD (exons 2,3)
	<i>SOS1</i> gene	PVS ASD
	<i>RAF1</i> gene	HCM
	<i>RIT1</i> gene	PVS HCM
	<i>SHOC2</i> gene	PVS HCM
	<i>NRAS</i> gene	PVS
	<i>CBL</i> gene	AS MR

Noonan Syndrome with Multiple Lentigines

	<i>PTPN11</i> gene (Exon 7) (Exon 12) (Exon 13)	HCM Rhythm Disturbances
	<i>RAF1</i> gene	HCM

CardioFacioCutaneous Syndrome

	<i>BRAF</i> gene	PVS ASD HCM
	<i>MAP2K1</i> gene <i>MAP2K2</i> gene	PVS ASD

Costello Syndrome

	<i>HRAS</i> gene	PVS HCM AT ET
---	------------------	------------------------

RASopathien

<https://www.heartfailure.theclinics.com/article/S1551-7136%2817%2930125-3/fulltext>

**Perinatal Features of the RASopathies:
Noonan Syndrome, Cardiofaciocutaneous
Syndrome and Costello Syndrome**

Angela Myers,¹ Jonathan A. Bernstein,¹ Marie-Luise Brennan,¹ Cynthia Curry,^{3,4} Edward D. Esplin,¹
Amie Fisher,² Margaret Hommer,² Melanie A. Manning,² Eric A. Muller,² Anna-Kaisa Niemi,²
Julia H. Seaver,^{5,6} Cécile B. Miller,⁷ and Lorraine Hulse,^{1,8}

TABLE IV. Frequency of key findings in three RASopathies

Finding	Prenatal or neonatal	Noonan syndrome	Costello syndrome	Cardiofaciocutaneous syndrome
Long bones <5th centile	Prenatal	+++	++	+
Polyhydramnios	Prenatal	++	++++	++++
Cardiac – structural anomalies or cardiomyopathy	Prenatal	+	+++	+
	Neonatal	++++	+++	++++
Lymphatic dysplasia	Prenatal	+++	++++	+
	Neonatal	++++	+++	++
Macrosomia	Prenatal	++	+++++	+
	Neonatal	++	+++	+++
Head circumference >90th centile	Prenatal	++	++	+
	Neonatal	++	+++	+
Renal anomaly	Prenatal	+	+++++	+
	Neonatal	++	+++	++
Arrhythmia	Neonatal	1 case reported	+++	1 case reported
Feeding difficulty	Neonatal	++++	++++	+++++
Hypoglycemia	Neonatal	1 case reported	+++	1 case reported
Hypotonia	Neonatal	++	+++++	++++
Prematurity (<37 weeks)	Neonatal	+++	+++	+++
Respiratory distress	Neonatal	+++	++++	++

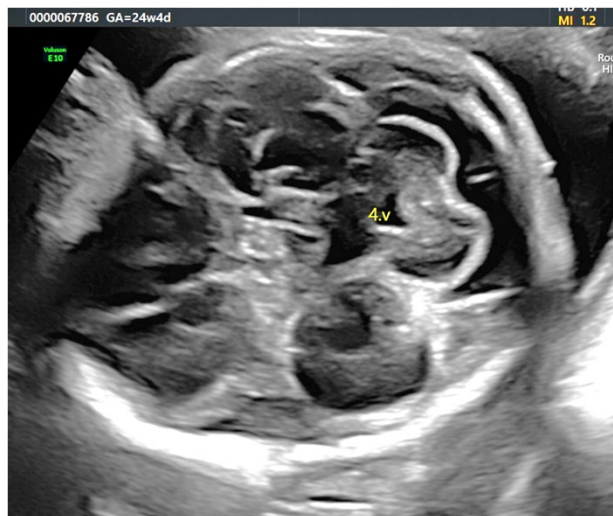
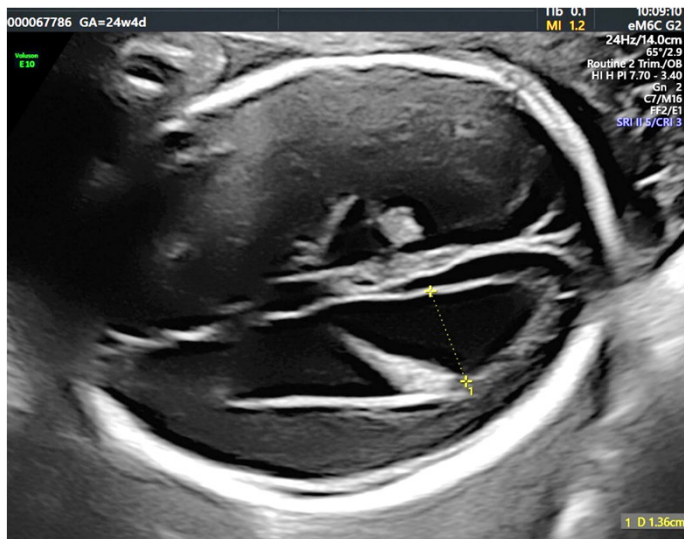
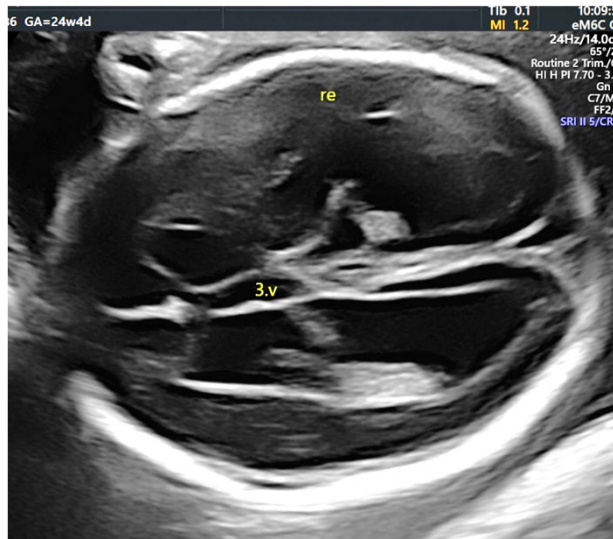
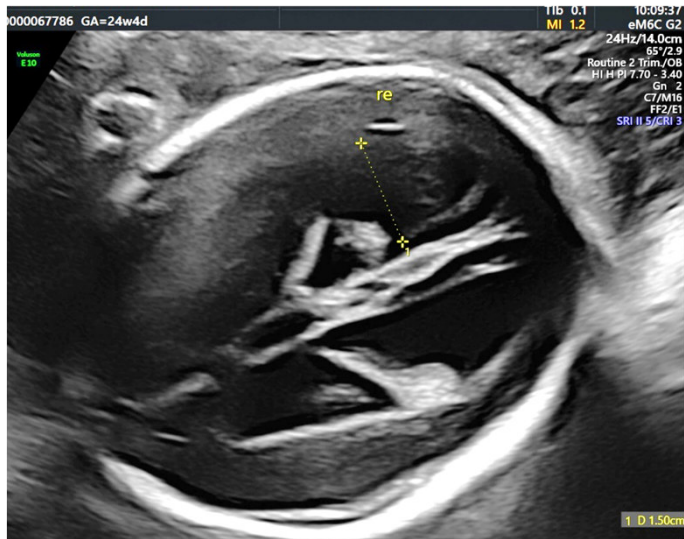
+ 1–20%, ++ 21–40%, +++ 41–60%, ++++ 61–80%, +++++ 81–100%.

- „...in addition to polyhydramnios, cardiac, and lymphatic abnormalities the shared perinatal phenotype of the RASopathies includes
- short long bones
 - renal anomalies
 - increased fetal weight and head circumference...”

Myers et al. Am J Med Genet 2014

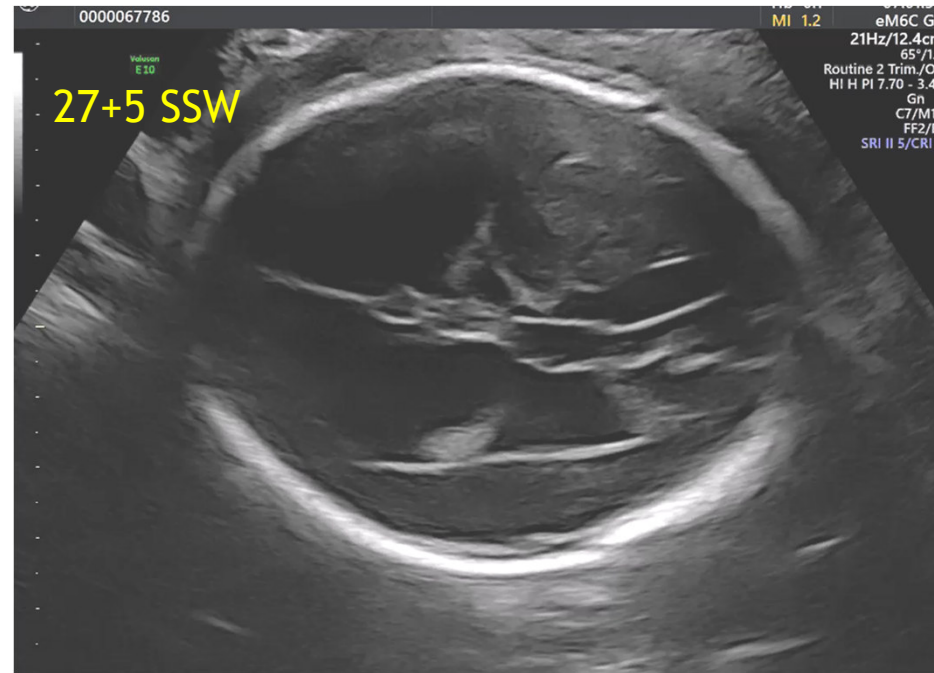
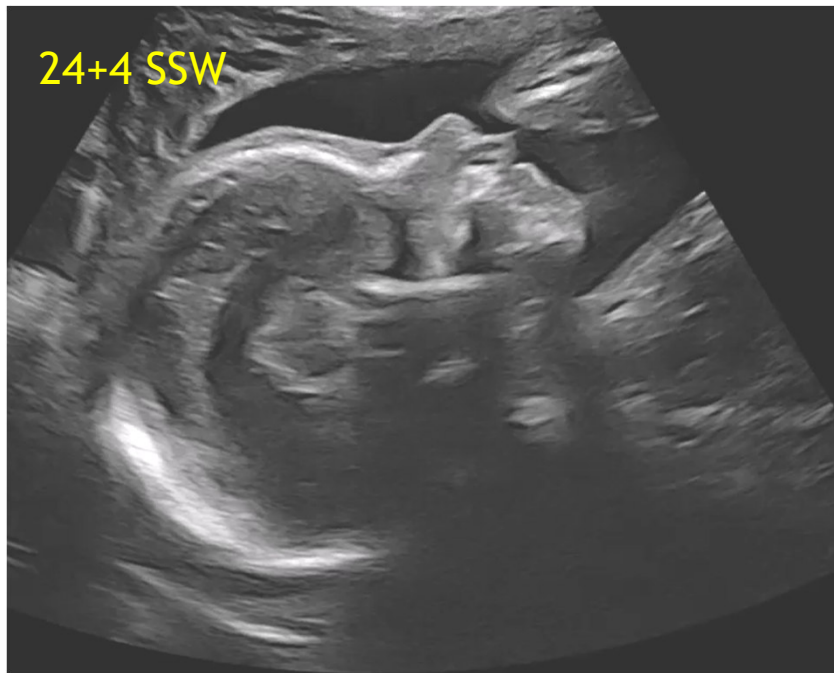
Fall - Fehlbildungen

- ▶ 33a, Grav III/2, 21+5 SSW
- ▶ Z.n. med IR mit 22 SSW bei Spina bifida
- ▶ Zuweisung wegen fetaler Ventrikulomegalie
- ▶ WS und Kleinhirn unauffällig



Beurteilung:

Fetale 3T-MRT in der 20. SSW. Moderate Ventrikulomegalie, in erster Linie hinweisend auf eine Aquäduktstenose. Keine intrakraniellen Blutabbauprodukte nachweisbar. Die Mittellinienstrukturen angelegt. Keine spinale Dysraphie nachweisbar.



Trio-WES:

Humangenetischer Befund

Untersuchung aus fetaler / kindlicher Probe:

Fruchtwasser

Befundnummer: 174374_4
 Probennummer: 33929
 Untersuchungsmaterial: siehe oben
 Abweichungen: 24ml, trüb

Probenabnahme: 07.10.2021
 Probeneingang: 08.10.2021
 Analysenbeginn: 08.10.2021
 Analysenabschluss: 21.10.2021

Indikation: Grav, auffälliger fetaler Ultraschall

Untersuchung: Zytogenetik von Fruchtwasserkultur

Befund:

Fruchtwasser: Karyotyp: 46,XY (normaler männlicher Chromosomensatz)

Humangenetischer Befund

Untersuchung aus fetaler / kindlicher Probe:

Fruchtwasser

Befundnummer: 174374_2
 Probennummer: W55890
 Untersuchungsmaterial: siehe oben
 Abweichungen: 24 ml trüb

Probenabnahme: 07.10.2021
 Probeneingang: 08.10.2021
 Analysenbeginn: 08.10.2021
 Analysenabschluss: 19.10.2021

Indikation: Auffälliger fetaler Ultraschall
 Verdacht auf X-linked Hydrozephalus

Untersuchung: Next-Generation Sequencing (Whole-Exome Sequencing: Genliste)
 Die analysierten Gene sind in zwei Gruppen geteilt: Hochrelevante Gene, die in Bezug auf die Indikation bzw. aufgrund eigen- und familienanamnestischer Angaben eine besondere Bedeutung aufweisen. Diese sind zu 100 % abgedeckt. Krankheitsassoziierte Gene werden im Rahmen einer Screeninguntersuchung analysiert, wobei eine mittlere Abdeckung von ~ 95 % erzielt wird.

Hochrelevante Gene: L1CAM
Krankheitsassoziierte Gene: -
Kopienzahlanalyse Gene: -

Ergebnis:

Untersuchung aus: Fruchtwasser

Unauffälliger Befund

Humangenetischer Befund

Untersuchung aus fetaler / kindlicher Probe:

Fruchtwasser

Befundnummer: 174374_3
 Probennummer: W55890
 Untersuchungsmaterial: siehe oben
 Abweichungen: 24ml, trüb

Probenabnahme: 07.10.2021
 Probeneingang: 08.10.2021
 Analysenbeginn: 18.10.2021
 Analysenabschluss: 20.10.2021

Indikation: Grav, auffälliger fetaler Ultraschall

Untersuchung: Cytogenomic Array-Untersuchung

Befund:

Fruchtwasser: Unauffälliger Befund

Humangenetischer Befund

Untersuchung aus fetaler / kindlicher Probe:

Fruchtwasser

Befundnummer: 174374_5
 Probennummer: W55890
 Untersuchungsmaterial: siehe oben
 Abweichungen: 24 ml trüb

Probenabnahme: 07.10.2021
 Probeneingang: 08.10.2021
 Analysenbeginn: 19.10.2021
 Analysenabschluss: 04.11.2021

Indikation: Auffälliger fetaler Ultraschall

Untersuchung: Next-Generation Sequencing (Whole-Exome Sequencing: Single-HPO-Auswertung)
 Sequenzierung aller Protein-codierenden Regionen des Genoms (Exom) mit anschließendem Phänotyp-gestütztem Screening. Die Varianten-Priorisierung erfolgte entsprechend der HPO-Terms: Ventriculomegaly HP:0002119, Aqueductal stenosis HP:0002410

Ergebnis:

Hauptbefund:

Untersuchung aus: Fruchtwasser

Auffälliger Befund

Gen	Variante ¹	Status	Erbgang ²	Klassifizierung ^{3,4}
AP4B1 [1p13.2]	c.1160_1161del, p.(Thr387Argfs*30)	compound heterozygot [maternal]	AR	pathogen [im homozygoten bzw. compound heterozygoten Status]
AP4B1 [1p13.2]	c.1216C>T, p.(Arg406*)	compound heterozygot [paternal]	AR	pathogen [im homozygoten bzw. compound heterozygoten Status]

¹Laut HGVS-Nomenklatur; ²AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv, XD: X-chromosomal dominant, XR: X-chromosomal rezessiv, XL: X-linked, mt: mitochondrial, Y: Y-chromosomal; multifaktoriell; ³Variantenklassifikation erfolgt in Anlehnung an die aktuellen ACMG Standards, UV (Sequenzvariante mit unklarer klinischer Relevanz); ⁴Anlageträgerschaft: Heterozygote Varianten sind in der Regel nicht ausreichend für eine klinische Manifestation. Risikofaktor: Die Variante wird signifikant häufiger bei Betroffenen gefunden, allerdings führt das alleinige Vorliegen nicht zur Erkrankung.

Interpretation:

Bei der Analyse der Exomdaten konnte eine mögliche Ursache für die klinischen Auffälligkeiten des Fetus festgestellt werden. Die Diagnose einer **spastischen Paraplegie Typ 47** kann molekulargenetisch gestellt werden und ist mit dem Phänotyp vereinbar.

Defining the clinical, molecular and imaging spectrum of adaptor protein complex 4-associated hereditary spastic paraplegia

©Darius Ebrahimi-Fakhari,¹ Julian Teinert,^{1,2} Robert Behne,^{1,3} Miriam Wimmer,¹

ORPHA:280763

Klassifizierungsebene: Störung

Synonym(e):

AP4-Mangel-Syndrom

Manifestationsalter: Kleinkindalter,
Neugeborenenzeit

UMLS: -

MeSH: -

ICD-10: -

GARD: 10999

Prävalenz: <1/1000 000

OMIM: 612936 613744 614066
614067

MedDRA: -

Erbgang: Autosomal-rezessiv



Table 1 Summary of clinical features of AP-4-HSP

Anthropometric data			
Height	-1.69 ± 1.63 (mean, SD) [range -5.76 to +2.45, n = 79]		
Weight	-0.53 ± 1.77 (mean, SD) [range -4.8 to +5.0, n = 78]		
Head circumference	-2.80 ± 1.36 (mean, SD) [range -7.2 to +0.25, n = 114]		
Dysmorphology			
Microcephaly (n = 101/122): 83%	AP4BI: 84%, n = 36/43	AP4MI: 85%, n = 41/48	AP4SI: 85%, n = 11/13
Dysmorphic facial features (n = 78/100): 78%	AP4BI: 84%, n = 31/37	AP4MI: 66%, n = 23/35	AP4SI: 88%, n = 15/17
Development			
Developmental delay / intellectual disability (n = 135/135): 100%	AP4BI: 100%, n = 50/50	AP4MI: 100%, n = 51/51	AP4SI: 100%, n = 34/34
Developmental regression or progressive cognitive deficits (n = 39/95): 41%	AP4BI: 26%, n = 9/35	AP4MI: 51%, n = 20/39	AP4SI: 46%, n = 6/13
Age at onset of developmental delay (n = 93, months): 9.2 ± 7.5 (SD)	AP4BI: 6.9 ± 4.6 (SD), range: 2–24, n = 34	AP4MI: 11.3 ± 9.5 (SD), range: 3–60, n = 42	AP4SI: 9.2 ± 6.1 (SD), range: 3–24, n = 11
Delayed motor development (n = 132/132): 100%	AP4BI: 100%, n = 46/46	AP4MI: 100%, n = 49/49	AP4SI: 100%, n = 19/19
Delayed speech development (n = 124/125): 99%	AP4BI: 98%, n = 42/43	AP4MI: 100%, n = 49/49	AP4SI: 100%, n = 18/18
Non-verbal: 50%, (n = 54/109)	AP4BI: 100%, n = 15/15	AP4MI: 100%, n = 18/18	AP4SI: 100%, n = 12/12
Shy character (n = 31/96): 32%	AP4BI: 35%, n = 12/34	AP4MI: 32%, n = 12/38	AP4SI: 33%, n = 4/12
Stereotypic laughter (56/100): 56%	AP4BI: 53%, n = 19/36	AP4MI: 50%, n = 20/40	AP4SI: 62%, n = 8/13

Motor symptoms

Neonatal hypotonia (n = 97/109): 89%	AP4BI: 87%, n = 39/45	AP4MI: 90%, n = 35/39
Neonatal hypotonia progressing to spasticity (n = 104/116): 90%	AP4BI: 88%, n = 38/43	AP4MI: 92%, n = 43/47
Spasticity (n = 130/134): 97%	AP4BI: 96%, n = 46/48	AP4MI: 98%, n = 50/51
	Spastic diplegia: 61%	Spastic diplegia: 47%
	Spastic tetraplegia: 35%	Spastic tetraplegia: 51%
	AP4EI: 100%, n = 16/16	AP4SI: 95%, n = 18/19
	Spastic diplegia: 50%	Spastic diplegia: 63%
	Spastic tetraplegia: 50%	Spastic tetraplegia: 31%
Hyperreflexia (n = 97/106): 92%		
Contractures (n = 49/98): 50%		
Cerebellar signs (n = 26/76): 34%		
Swallowing dysfunction / aspiration (n = 18/63): 29%		
Seizures		
Seizures (n = 84/126): 67%	AP4BI: 65%, n = 32/49	AP4MI: 70%, n = 33/47
	AP4EI: 67%, n = 8/12	AP4SI: 61%, n = 11/18
Febrile seizures (n = 74/120): 62%	AP4BI: 69%, n = 31/45	AP4MI: 60%, n = 27/45
	AP4EI: 34%, n = 4/11	AP4SI: 63%, n = 12/19
Epilepsy (n = 69/105): 66%	AP4BI: 76%, n = 28/37	AP4MI: 62%, n = 24/39
	AP4EI: 67%, n = 6/12	AP4SI: 53%, n = 9/17
Status epilepticus (n = 24/65): 37%	AP4BI: 48%, n = 14/29	AP4MI: 24%, n = 6/25
	AP4EI: 40%, n = 2/5	AP4SI: 33%, n = 2/6
Response to AEDs (n = 64)	Complete 69%	
	Incomplete 31%	
Therapy with multiple AED or medically-refractory epilepsy (n = 67)	27%	

27+5 SSW Entscheidung der Eltern für Feto- und neonatologische
ausführlicher genetischer/neuropädiatrischer Beratung

Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen

DEGUM, ÖGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures

Autoren:

Peter Krollenke¹, Ulrich Gombach², Markus Gemen³, Christiane Köhler⁴, Karl-Oliver Kugan⁵, Constantin von Kalenberg⁶, Philipp Klaritsch⁷, Harald Stöter⁸, Klaus Vetter⁹, Thomas Schreier¹⁰

Risiko der diagnostischen Punktionen:

- ▶ Die Verlustraten nach diagnostischen Punktionen liegen in Expertenhand um 1 bis 3 auf 1000 (0,1-0,3%) über der natürlichen Verlustrate
- Indikationen zur genetischen Abklärung (d.h. Punktion sollte empfohlen werden):
- ▶ erhöhtes Risiko nach Ersttrimester-Screening
 - ▶ z.B. ab 1:100 (oder ab 1:50, jedenfalls aber ab 1:10!)
- ▶ erhöhte Nackentransparenz
 - ▶ > 95. Perzentile (jedenfalls ab > 3,5mm)
- ▶ auffällige biochemische Befunde
 - ▶ PAPP-A < 0,2 MoM bzw. fßHCG < 0,2 oder > 5 MoM
- ▶ auffällige Befunde des cfDNA-Screenings -> Absicherung des cfDNA-Befundes notwendig - falsch-positive möglich!
- ▶ bei cfDNA-Testversagern -> Hier besteht eine höhere Rate pathologischer Befunde.
- ▶ fetale Fehlbildungen
 - ▶ bei strukturellen Auffälligkeiten und unauffälligem Karyotyp immer Array-CGH und ggf. WES anfordern!
- ▶ **Fetale Wachstumsrestriktion (FGR)**
 - ▶ vor allem, wenn early-onset oder ausgeprägte FGR und wenn keine typischen Dopplerveränderungen/keine Hinweise auf Plazentainsuffizienz
- ▶ Ev. Alter > 45 Jahre
- ▶ Wunsch der Schwangeren bei Sorge vor genetischer Anomalie

**Intrauterine Wachstumsrestriktion. Leitlinie der DGGG
(S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/080, Oktober 2016)**

Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the
German Society of Gynecology and Obstetrics
(S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016)

► **Tab. 4** Risikofaktoren für die Entstehung einer intrauterinen Wachstumsrestriktion. Häufige Risikofaktoren sind **fett** hervorgehoben.

mütterliche Ursachen

Alkoholabusus [8]
Bluthochdruckerkrankung in der Schwangerschaft (**Präeklampsie, Gestationshypertonie**) [9]
Drogen-/Nikotinabusus [10, 11]
Embryo- oder fetotoxische Medikamente [12]
maternales Alter (≥ 35 / > 40 Jahre) [13]
maternales Gewicht (erhöhter oder sehr niedriger BMI) [14]
niedriger sozioökonomischer Status [15, 16]
Nulliparität [17]
Z. n. hypertensiver Erkrankung in vorheriger Schwangerschaft

fetale Ursachen

Chromosomenstörungen und syndromale Erkrankungen [26, 27]

intrauterine Infektionen (vor allem Zytomegalie, Toxoplasmose, Röteln, Varizellen)

Mehrlingsschwangerschaft [28]

chronische Nierenerkrankung [19]
Diabetes mellitus mit vaskulärer Erkrankung [20]
kardiale Erkrankungen mit zyanotischer Komponente [21]
schwere Anämie
systemischer Lupus erythematoses und **Antiphospholipidsyndrom** [22]

uteroplazentare Ursachen

Abruptio placentae [23]
Insertio velamentosa
Plazentainfarkte [24]
Plazentationsstörungen mit ungenügender Trophoblastinvasion und erhöhtem mütterlichem Präeklampsierisiko [25]
Plazentatumoren

fetale Ursachen

Chromosomenstörungen und syndromale Erkrankungen [26, 27]
intrauterine Infektionen (vor allem Zytomegalie, Toxoplasmose, Röteln, Varizellen)
Mehrlingsschwangerschaft [28]

**Intrauterine Wachstumsrestriktion. Leitlinie der DGGG
(S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/080, Oktober 2016)**

Intrauterine Growth Restriction. Guideline of the
German Society of Gynecology and Obstetrics
(S2k-Level, AWMF Registry No. 015/080, October 2016)

FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)
initiative on fetal growth: Best practice advice for screening,
diagnosis, and management of fetal growth restriction

**In 5-20% genetische
Anomalien**



Konsensbasierte Empfehlung 4.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Eine Karyotypisierung sollte bei Vorliegen eines SGA-/IUGR-Fetus insbesondere bei Verdacht auf eine Anomalie in Erwägung gezogen werden.



3. Amniocentesis for karyotype (as well as microarray and polymerase chain reaction for infectious agents when available) should be offered to women with suspected FGR, especially in cases with early-onset severe (estimated fetal weight <3rd percentile) FGR, in the presence of sonographic findings associated with genetic or infectious etiologies, no obvious signs of placental dysfunction, and when the findings are likely to affect management.

Melamed et al. IntJGynecolObstet. 2021

Kehl et al. Geb Fra 2016

TABLE 8 Summary of the main categories of genetic disorders associated with isolated FGR

Known prevalence in FGR	Common anomalies	Testing type	Tissue
CHROMOSOMAL ABNORMALITIES			
Pure (all cells affected)			
In: • FGR: 19% • Isolated FGR: 6.4% • Early FGR (<third centile): 18%	Triploidy, Trisomy 18	Karyotype, CMA, FISH, QF-PCR	CVS, AF, cord blood
Confined placental mosaicism			
In FGR: 9–16% (unknown rate in isolated FGR)	CPM16, Tetraploidy	Karyotype, CMA, FISH	CVS, placental biopsy
SUBMICROSCOPIC CHROMOSOMAL ABNORMALITIES			
In: • Isolated FGR with normal karyotype: 4.8–5.6% • Isolated FGR with nonstructural anomalies and normal karyotype: 10%	dup22q11.1, delXp22.3, del7q11.23	CMA, FISH	CVS, AF, cord blood
MONOGENIC DISORDERS			
Unknown rate	Noonan syndrome, achondroplasia, Seckel, 3 M, Meier Gorlin, Bloom syndromes.	Gene panels, WES, WGS	CVS, placental biopsy, AF, cord blood
EPIGENETIC CHANGES			
In: • Unknown rate • CPM: 2%	Silver Russell syndrome, UPD16	SNP-CMA, methylation studies	CVS, placental biopsy, AF, cord blood

Empfehlungen der DEGUM, der ÖGUM und der FMF Deutschland zum Einsatz von Ersttrimester-Screening, früher Fehlbildungsdiagnostik, Screening an zellfreier DNA (NIPT) und diagnostischen Punktionen
DEGUM, ÖGUM and FMF Germany Recommendations for the Implementation of First-Trimester Screening, Detailed Ultrasound, Cell-Free DNA Screening and Diagnostic Procedures

Autoren:
Peter Kralovský¹, Ulrich Gombach², Markus Gemen³, Christiane Köhler⁴, Karl-Oliver Kogen⁵, Constantin von Klobenberg⁶, Philipp Klaritsch⁷, Hans Söster⁸, Klaus Vetter⁹, Thomas Schreier¹⁰

Take Home Message



Risiko der diagnostischen Punktionen:

- ▶ Die **Verlustraten** nach diagnostischen Punktionen liegen in Expertenhand um **1 bis 3 auf 1000 (0,1-0,3%)** über der natürlichen Verlustrate

Indikationen zur genetischen Abklärung (d.h. Punktion sollte empfohlen werden):

- ▶ **erhöhtes Risiko nach Ersttrimester-Screening**
 - ▶ z.B. ab 1:100 (oder ab 1:50, jedenfalls aber ab 1:10!)
- ▶ **erhöhte Nackentransparenz**
 - ▶ > 95. Perzentile (jedenfalls ab > 3,5mm)
- ▶ **auffällige biochemische Befunde**
 - ▶ PAPP-A < 0,2 MoM bzw. fβHCG < 0,2 oder > 5 MoM
- ▶ **auffällige Befunde des cfDNA-Screenings -> Absicherung des cfDNA-Befundes notwendig - falsch-positive möglich!**
- ▶ **bei cfDNA-Testversagern -> Hier besteht eine höhere Rate pathologischer Befunde.**
- ▶ **fetale Fehlbildungen**
 - ▶ bei strukturellen Auffälligkeiten und unauffälligem Karyotyp immer Array-CGH und ggf. WES anfordern!
- ▶ **fetale Wachstumsrestriktion (FGR)**
 - ▶ vor allem, wenn early-onset oder ausgeprägte FGR und wenn keine typischen Dopplerveränderungen/keine Hinweise auf Plazentainsuffizienz
- ▶ **Ev. Alter > 45 Jahre**
- ▶ **Wunsch der Schwangeren bei Sorge vor genetischer Anomalie**



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

