

Bericht über den Ringversuch 2002 zur Qualitätssicherung der molekulargenetischen Diagnostik beim fra(X)-Syndrom (OMIM *309550)

Peter Steinbach, Ulm

Zu diesem Ringversuch waren 34 Institutionen angemeldet. Das sind nicht alle Labors, die über die Molekulargenetik-Datenbank des Berufsverbandes Medizinische Genetik eV Diagnostik beim fra(X)-Syndrom anbieten. Alle angemeldeten Teilnehmer erhielten DNA-Proben von drei Patienten mit begleitender Information zur diagnostischen Fragestellung in diesen Fällen.

Drei Fälle

- 1) Monika Hausmann, geb. 20. Februar 1990, hat Lernschwierigkeiten und Aufmerksamkeitsdefizite. Die Untersuchung wurde von einem Sozialpädiatrischen Zentrum veranlasst, weil bei einem von Monikas Neffen aufgrund phänotypischer Merkmale ein fra(X)-Syndrom vermutet wurde.
- 2) Rolf Müller, geb. 10. Oktober 1997, ist ein Knabe mit verzögerter Sprachentwicklung. Ein niedergelassener Kinderarzt bittet um einen molekulargenetischen Test auf fra(X)-Syndrom.
- 3) Michael Mehringer, geb. 16. August 1996, wurde von einem Neurologen überwiesen. Bei Michael sei ein signifikanter geistiger Entwicklungsrückstand festgestellt worden. Die molekulargenetische Untersuchung soll klären, ob ein fra(X)-Syndrom vorliegt. Eine chromosomale Imbalance ist bereits ausgeschlossen worden.

Anforderungen

Von den Teilnehmern wurde zu jedem Fall ein kompletter Befundbericht erbeten, darin insbesondere das Ergebnis der Genotypisierung und eine Befundinterpretation (Epikrise). Ferner sollten Fotos der Originaldokumente der Labordaten mit eingereicht werden, um Fehlerursachen ggf. entdecken und entsprechende Verbesserungsvorschläge machen zu können. Grundlage für die quantitative Bewertung der Ringversuchsergebnisse waren die Befundbriefe. Die Bewertung erfolgte nach einheitlichen, den Ringversuchsteilnehmern vorab bekannten Kriterien. Für die korrekte Angaben des Genotyps und für eine vollständige Epikrise wurden pro Fall je 2 Punkte zugeteilt. Bei fehlerhaftem Genotyp wurde kein Punkt vergeben, ebenso bei falscher oder fehlender Befundinterpretation. Bei unvollständiger Epikrise wurde nur ein Punkt vergeben.

Auswertung

Bewertbare Befundberichte wurden eingereicht von 30 Teilnehmern. Deren Unterlagen wurden von Dieter Gläser, Laborpraxis Dr. Mehnert, Neu-

Ulm, und vom Ringversuchsleiter ausgewertet. Beide legten vorab die Referenz fest, nach der dann alle Teilnehmer auf die gleiche Weise bewertet wurden.

Referenz

- 1) Monika Hausmann
Genotyp: 30/30 (Triplets) oder S/S (zwei Normalfragmente)
Epikrise: „Verdachtsdiagnose nicht bestätigt aber nicht ausgeschlossen“.
 - 2) Rolf Müller
Genotyp: 49 (Triplets) oder S (ein großes Normalfragment)
Epikrise: wie bei Monika Hausmann jedoch mit zusätzlicher Information zur Problematik intermediärer Allele (Grauzonenallele).
 - 3) Michael Mehringer
Genotyp: 800-900 (Triplets) oder L (Vollmutationsfragment)
Epikrise: „Verdachtsdiagnose bestätigt“, konkretes Angebot einer Genetischen Beratung.
- Maximal erreichbare Punktzahl: 12

Gesamtergebnis der qualitativen Bewertung

Die 30 Ringversuchsteilnehmer, die bewertbare Unterlagen eingereicht haben, hätten insgesamt 180 Genotyp- und 180 Epikrisepunkte erzielen sollen. Tatsächlich wurden 160 Genotyppunkte erreicht und 131 Epikrisepunkte. Die Genotyppunkte liegen damit 11,1 % und die Epikrisepunkte 27,2 % unter dem Sollwert.

Die Minderleistung bei der Genotypisierung basiert auf einer falsch positiven Diagnose bei Fall 2 sowie etlichen falschen Angaben zur Repeat- oder Fragmentlänge, fast alle bei Fall 2 und 3. Einmal wurden bei Fall 1 fälschlicherweise zwei verschieden große Normalallele anstelle des homozygoten 30/30-Genotyps diagnostiziert. Das vollmutierte Allel bei Fall 3 wurde von 5 Labors nicht nachgewiesen. Da dann gar keine Diagnose geschrieben wurde, kam es natürlich nicht zu einer Fehldiagnose. Die Angaben zu den Repeat- und/oder Fragmentlängen beim Fall 3 wichen bei 6 Teilnehmern signifikant von der Referenz ab, allerdings ohne die Folge einer Fehldiagnose.

Die Minderleistungen bei der Befundinterpretation beruhen auf zum Teil grob fehlerhaften und oft unvollständigen Angaben. Häufig fehlte bei Fall 1 und 2 der Hinweis, daß die aktuelle Untersuchung nicht alle beim

fra(X)-Syndrom bislang gefundenen FMR1-Mutationen entdeckt und ein normales Testresultat demzufolge dieses Syndrom auch nicht ausschließen kann. Oft fehlte der Hinweis auf die Bedeutung eines Grauzonenallels, den die beiden Referenzlabors bei Fall 2 für notwendig hielten.

Ausblick

Unsere Ringversuche sollen den Teilnehmern Hinweise geben, ob und wie sie die Qualität ihrer molekulargenetischen Diagnostik (Genotypisierung und Befundmitteilung) verbessern können oder müssen. Wie bei allen vorausgegangenen Ringversuchen beim fra(X)-Syndrom liegt die Hauptfehlerquelle in der Qualität des Southern-Blots, ohne diesen ist kein zuverlässiger Nachweis eines vollmutierten FMR1-CGG Repeats, der Hauptursache des fra(X)-Syndroms, möglich. Hierzu werden die Referenzlabors den Ringversuchsteilnehmern ein entsprechendes Seminar anbieten. Das bei diesem Ringversuch erstmals angewandte Bewertungssystem gibt uns die Möglichkeit, die beabsichtigte Verbesserung der diagnostischen Qualität zukünftig objektiver nachzuweisen.