

## **FØTOSandbjerg Guideline – ENDELIGE 160116**

### **Prænatal array-CGH(Comparativ Genomisk Hybridisering)**

Arbejdsgruppens medlemmer:

Charlotte Ekelund, Christina Fagerberg, Susanne Kjærgaard, Maiken Lundstrøm, Lone Nørgaard, Olav Bjørn Petersen (tovholder), Lillian Skibsted, Lene Sperling, Karin Sundberg, Ann Tabor, Ida Vogel

Indholdsfortegnelse:

<b>Guideline .....</b>	<b>2</b>
<b>Baggrund .....</b>	<b>3</b>
Array-CGH: Teknisk beskrivelse .....	4
Diagnostisk gevinst ved array-CGH .....	5
Generelt .....	5
Misdannelser .....	5
Nakkefold $\geq$ 3,5 mm .....	5
Små biometrier .....	6
Overvejelser vedr forældreblodprøver .....	7
Overvejelser vedr hasteanalyse/aneuploiditest .....	8
Overvejelser vedr specifik diagnostik og/eller array-CGH.....	8
Mulige undersøgelsesresultater ved array-CGH.....	9
1. Normal array-CGH (90%) .....	9
2. Abnorm array-CGH med sikker betydning for føtal sygdom (5-10%).....	9
3. Abnorm array-CGH med usikker betydning for føtal sygdom (ca 1%).....	9
4. Abnorm array-CGH uden relation til indikation for undersøgelsen, men som kan have helbredsmæssig betydning for fostret og andre familiemedlemmer (0,1%) .....	9
Registrering (i Astraia) .....	10
<b>Referencer .....</b>	<b>11</b>

## Guideline

1. Array-CGH kan med fordel tilbydes som primær cytogenetisk undersøgelse ved prænatal fund af følgende føtale anomalier.

### 1.1. Misdannelse, uanset gestationsalder.

- 1.1.1. Man må selvfølgelig overveje om man også skal tilbyde array-CGH ved misdannelser, der aktuelt ikke synes associeret med kromosomanomali, som f.eks.
  - 1.1.1.1. Unilateral nyresygdom, b.la. hydronefrose
  - 1.1.1.2. Unilaterale disruptions sekvenser (f.eks. amnion bånd syndrom)
  - 1.1.1.3. Unilateral talipes
  - 1.1.1.4. Gastroschisis

### 1.2. Nakkefold $\geq 3,5$ mm

### 1.3. Små biometrier i 2. – 3. Trimester

- 1.3.1. Mistanke om mikrocefali: HC  $< -3$  SD
  - 1.3.1.1. Overvejes ved HC  $< -2$ SD, og FL+HL  $> -2$  SDEller
- 1.3.2. Mistanke om skeletdysplasi: FL  $< -3$  SD, OG HL  $< -3$ SD
  - 1.3.2.1. Overvejes ved FL og HL  $< -2$  SD og HC  $> -2$ SDEller
- 1.3.3. Universelt små biometrier  $< -3$  SD
  - 1.3.3.1. Overvejes ved universielt små biometrier  $< -2$  SD
- 1.3.4. Laves array-CGH uden kromosomundersøgelse kan man overveje om det er bedre at lave CVS end AC, også som primær undersøgelsesmetode, for at påvise/udelukke placentalmosaicisme, som årsag til vækstretdering. Bør diskuteres med den lokale genetiske afdeling.

### 1.4. Uforklarlig intrauterin fosterdød (fra uge 16-evt før), eller uforklarlig intrapartum/neonatal død

2. Det vil ofte være indiceret også at tilbyde hasteanalyse/aneuploiditest (QF-PCR/MLPA). Forud for array-CGH kan det lokalt overvejes om hasteanalysen kan udelades, med følgende forbehold
  - 2.1. Man vil miste diagnostik af triploidi ved at frafalde QF-PCR. MLPA kan ikke sikkert detektere triploidi, så her supplerer MLPA ikke array-CGH.
  - 2.2. Ved høj gestationsalder kan hasteanalyse/aneuploiditest være af afgørende betydning for at fastholde kvindens mulighed for abort ved trisomi.
3. Ved mistanke om specifik monogen sygdom, bør i hvert enkelt tilfælde vurderes, om der ud over specifik mutationsdiagnostik er indikation for aneuploiditest og/eller array-CGH, og/eller alm G-bånds karyotype
4. Der vil ofte ikke være indikation for array-CGH alene pgr af fund af 2 bløde markører, såfremt der foreligger normal 1. Trimester kombineret test

5. Forældreblodprøver

- 5.1.1. Der bør altid tages forældreblodprøver samtidigt med CVS/Amnio.
- 5.1.2. Der medsendes kun prøver fra biologiske forældre
- 5.1.3. Forældreprøverne kan analyseres ved abnorm føtal array-CGH, eller samtidigt med den føtale prøve (feks ved høj GA eller andre forhold, der kræver kortest mulige svartid).

6. Præ test information/rådgivning

6.1. Der skal orienteres om hvad array-CGH kan og ikke kan påvise og at resultatet kan være følgende:

- 6.1.1. Normal array (ca. 90%)
- 6.1.2. Abnorm array med sikker betydning for føtal sygdom (5-10%)
- 6.1.3. Abnorm array med usikker betydning for føtal sygdom (1%)
- 6.1.4. Abnorm array uden relation til indikationen for undersøgelsen (0,1%)

6.2. Der skal orienteres om at forældreprøverne ofte ikke analyseres, og at en evt forældreanalyse ikke nødvendigvis er en fuld undersøgelse, men kan være rettet mod specifik afklaring af fund hos fostret.

7. Post-test information/rådgivning

- 7.1. Ved normalt undersøgelsesresultat **(1)** vil svar-afgivelse og videre plan for graviditeten oftest kunne varetages af en føtalmediciner på den gynækologisk-obstetriske afdeling.
- 7.2. Ved abnormt resultat med sikker betydning for føtal sygdom **(2)**, bør man vurdere om svarafgivelsen bedst varetages af en føtalmediciner på den gynækologisk-obstetriske afdeling, af en klinisk genetiker, eller ved en multidisciplinær fælleskonsultation.
- 7.3. Ved abnorme fund med usikker betydning **(3)** eller abnorme fund uden relation til indikation for undersøgelsen **(4)** bør forældrene henvises til genetisk rådgivning hos en genetiker, eller rådgives i fællesskab af føtalmediciner og klinisk genetiker.

8. Registrering i Astraia

- 8.1. En kommende opgradering af Astraia vil inkludere registrering af både karyotype og array-CGH
- 8.2. Indtil da registreres array-CGH svar både under fanebladet "Karyotype", OG under fanebladet "DNA-undersøgelse"

## Baggrund

Da array-CGH er en teknik, der både hvad angår anvendelse, laboratorieteknik og pris er inde i en meget hurtig udvikling, vil grundlaget for denne guidelines anbefalinger også

ændres, og man må forvente en udvikling, hvor prænatale kromosomundersøgelser i stigende grad udføres som array-CGH.

### **Array-CGH: Teknisk beskrivelse**

Array-baseret komparativ genomisk hybridisering (array-CGH) er en meget følsom DNA-baseret undersøgelse, som screener hele det menneskelige genom (alle kromosomerne) for kopiantalsvariationer - CNV'er (copy number variations) (1). CNV'er forekommer i form af delektioner (tab af genmateriale) og duplikationer (ekstra kopier af genmateriale). Sammenlignet med den traditionelle kromosomundersøgelse hvor man kan påvise lysmikroskopisk synlige forandringer ned til 5 millioner baser (megabaser, Mb), har array-CGH en langt højere opløsning og kan beskrive kromosomafvigelser med stor nøjagtighed mht. lokalisation og involverede gener. For nuværende anbefales det internationalt, at opløsningen som minimum er 200 kb (200.000 bp), når analysemetoden anvendes til kliniske formål (2).

*Array-CGH teknologien - ultrakort:* Ved en array-CGH analyse anvendes typisk en lille glasplade, et microarray, som indeholder tusindvis af forskellige DNA-stykker, som repræsenterer specifikke områder i det menneskelige genom. Til glaspladen tilsættes fluorescensmærket DNA fra både patient og en kendt normal kontrol. DNA fra patient og kontrol konkurrerer nu om at hæfte til (hybridisere) DNA på glaspladen. Ved hjælp af software dannes et billede af de enkelte kromosomer og hvordan mængdeforholdet er mellem patient og kontrol DNA, som er indmærket med forskellig farve fluorescens. Hvis der er ulige vedhæftning betyder det, at der enten er et tab eller en duplikation.

*SNP-array-teknologi:* SNP(single nucleotide polymorphism)-array belyser som array-CGH kvantitative ændringer i hele genomet, men baserer sig på registrering af variation i enkelt-nukleotider og er ikke som array-CGH komparativ. SNP-array er et alternativ til array-CGH, men i de fleste studier med prænatale arrays anvendes array-CGH. De fleste laboratorier i Danmark anvender array-CGH, og denne guideline beskæftiger sig primært med array-CGH.

I guideline anvendes udtrykket "array-CGH" derfor som synonym for kromosomal mikroarray, dækkende både array-CGH og SNP-array, da array-CGH er den langt mest anvendte teknik i den føtamedicinske litteratur

*Hvilket prøvemateriale kan anvendes til array-CGH?* For postnatale analyser anvendes typisk DNA fra blod, men array-CGH kan udføres på DNA fra vidt forskellige humane prøver som placentavæv eller amnionvæske, og dyrkede celler fra fostervand, placentabiopsi eller fostervæv. Til undersøgelse af udyrket amnionvæske eller placentavæv er der brug for henholdsvis 15-20 ml amnion og 15-30 mg placentavæv. Før 16. graviditetsuge kan det dog være vanskeligt at opnå tilstrækkeligt DNA til undersøgelsen fra 20 ml amnion. Ved prænatal undersøgelse er det en fordel at kende kønnet på den undersøgte graviditet, fordi det giver mulighed for at anvende den bedste kontrol ved analysen.

*Hvor hurtigt får man svar på analysen?* Til forskel fra en kromosomundersøgelse kan array-CGH udføres på udyrkede celler og det giver mulighed for en kort svartid på analysen, gennemsnitligt 5-7 arbejdsdage, i særlige tilfælde ned til 3-4 arbejdsdage.

## **Diagnostisk gevinst ved array-CGH**

De talrige publikationer om prænatal array-CGH omfatter mange forskellige array platforme (forskelle i probetyper, antal prober, placering af prober), set ups ( $\pm$  forældreprøver,  $\pm$  aneuploiditest og konventionel kromosomanalyse), forskelle i hvad der rapporteres og i indikationer for analysen. Sammenligning af studierne skal derfor tages med dette forbehold.

### **Generelt**

En metaanalyse vedr. det diagnostiske udbytte af prænatal array-CGH sammenlignet med konventionel kromosomanalyse viser, at array-CGH detekterer yderligere 3,6% sygdomsfremkaldende kromosomafvigelser uanset undersøgelsesindikation (incl. alder og den gravides eget ønske). Hvis indikationen er strukturel misdannelse ved UL er antallet af påviste sygdomsfremkaldende kromosomafvigelser 5,2% højere end ved konventionel kromosomanalyse (3).

Et prospektivt multicenterstudie omfattende 4406 prænatale prøver på alle indikationer er netop publiceret (UL anomali: 1109, aetas: 2054, DS screen positiv: 827) (4). I dette studie blev der parallelt foretaget konventionel kromosomanalyse og array-CGH: Agilent 44 k, som dækker hele genomet, men med større følsomhed i regioner, hvor kromosomafvigelse har kendt betydning. Hos 4282 var det muligt at gennemføre begge analyser. Af disse, hvor cases med mosaiktilstand påvist ved konventionel kromosomanalyse blev ekskluderet, påviste array-CGH analysen alle aneuploidier og ubalancerede kromosomafvigelser, som blev påvist ved konventionel kromosomanalyse. Sammenlignet med normal konventionel kromosomanalyse, påviste array-CGH yderligere 1,7% sygdomsfremkaldende kromosomafvigelser, hvis indikationen var aetas eller positivt DS screeningsresultat. Det diagnostiske udbytte var derimod 6%, hvis indikationen var strukturel misdannelse. Studiet har ikke stratificeret resultatet efter specifikke misdannelser.

### **Misdannelser**

En nylig stor opgørelse, der omfatter 2858 cases med abnorm UL og normal konventionel kromosomanalyse (hvis udført), har stratificeret resultatet af array-CGH efter ultralydsfundet (3). Hos fostre med strukturel misdannelse i ét organsystem blev der påvist sygdomsfremkaldende kromosomafvigelse hos 5,3% (81/1519) og ved strukturel misdannelse i flere organsystemer 10% (58/579). Der er yderligere stratificeret efter specifikke misdannelser, men her bliver tallene i mange tilfælde små. Ved følgende misdannelser enten isoleret eller sammen med anden UL abnormitet var der dog særlig høj frekvens: holoprosencephali (10,6%, 9/85), posterior fossa defekt (14,6%, 21/144), skeletanomali (10,7%, 15/140), VSD (10,6%, 14/132), hypoplastic left heart (16,2%, 11/68) og læbe-/ganespalte (10,3%, 14/136).

I et nyt dansk studie fandtes sygdomsfremkaldende CNV i 11/89 (12,4%) graviditeter med abnorm ultralyd, og 3/89 havde derudover fund af usikker klinisk betydning (3,4%). (8)

### **Nakkefold $\geq$ 3,5 mm**

Ved isoleret øget nakkefoldstykkelser (ikke defineret) fandtes sygdomsfremkaldende kromosomafvigelse hos 3,3% (8/303). Ved øget NF mellem 3 og 4 mm som isoleret fund havde 0,9% (1/113) signifikant abnorm array, og ved NF  $\geq$  4 mm var andelen 6,3% (6/96) (5).

I et dansk studie med fostre med NF  $\geq 3,5$  mm og normal karyotype havde 5/48 (8,3%) abnorm karyotype ved array-CGH (7).

Omvendt kunne et andet dansk studie med 100 fostre med NF  $\geq 3,5$  mm og normal karyotype, ikke påvise klinisk betydende kromosomale anomalier ved anvendelse af HR-CGH. Der var dog i dette studie anvendt CGH med en opløsning på ca 3 Mbp, hvilket er en lavere opløsning end i de fleste array-CGH studier (13).

### **Små biometrier**

Der er ikke publiceret mange data vedrørende array-fund ved isolerede små biometrier. Den største serie, der er stratificeret ud fra UL-fund, er Shaffer et al (5) med 2.858 cases med abnorme fund ved UL, heraf dog kun få med isolerede små biometrier.

Ved isoleret fund af korte rørknogler havde 9,1% signifikant abnorm array, men der var her kun tale om 1 ud af 11.

Ved isoleret SGA (ikke defineret) fandtes sygdomsfremkaldende kromosomafvigelse hos 2,7% (2/74). Hvis SGA var kombineret med strukturel misdannelse, fandtes signifikant abnorm array hos 10,3% (14/136) (5).

I Lee et al's artikel med 3.171 prænatale array (9), var indikationen ved 2 ud af 55 abnorme array; SGA eller korte rørknogler, men de normale array var ikke stratificeret efter UL-fund.

Gruchy undersøgte 9 med isoleret SGA, men fandt ingen med abnorm array-CGH (BAC) (6).

Vedrørende små hovedbiometrier, er mikrocefali defineret som HC  $<-2$  SD, og svær mikrocefali som HC  $<-3$  SD (10)

Wladimiroff et al har ved gennemgang af 30 prænatale (middel uge 28) diagnosticerede mikrocefale fostre fundet at hos 25 var mikrocefali enten associeret med genetisk syndrom (20%), kromosomfejl (23%), anden CNS-anomali (17%) eller med multiple misdannelser (23%). 5 var isoleret mikrocefali.

Ved isoleret mikrocefali ( $<-2$  SD) fandtes i Shaffers studie abnorm array hos 3,1% (1/32), og hos 5,4% (2/37) ved mikrocefali sammen med andre misdannelser (5).

Der er en række publikationer med påvisning af mikrodeletions syndromer som årsag til mikrocefali med forsinket udvikling, bla (12), der er dog tale om sjældne syndromer.

Det er væsentligt at vide at mikrocefali i sig selv – specielt med HC mellem -2 og -3 SD, er ikke entydigt associeret med dårligt neurologisk udkomme. Malinger et al har bl.a. publiceret en opgørelse over 19 cases af isoleret HC med Z-score mellem -2 og -3, diagnosticeret sent i graviditeten (middel uge 36), der alle havde normalt neurologisk udkomme (11). Der er dog en klar association mellem dårligt neurologisk udkomme, og HC mindre end -3 SD.

Ved mistanke om placentainsufficiens/svær FGR som årsag til små biometrier, kan man overveje om evt kromosomundersøgelse bør udføres på placentavæv fra CVS, da "Confined Placental Mosaicism" med bl.a. trisomi 16 medfører en betydelig risiko for intrauterin død, svær og tidlig IUGR/præeklampsi og neonatal død (12).

### **Uforklarlig intrauterin eller intrapartum fosterdød, eller uforklarlig neonatal død**

Der henvises til Sandbjerg Guideline 2013 (under udarbejdelse) (14)

### **Hvad kan prænatal array-CGH påvise?**

Ubalancerede kromosomafvigelser som:

Trisomi og monosomi

Deletioner og duplikationer - både mikroskopisk synlige og submikroskopiske

(påviser også hvad man kan ved "syndrom-MLPA" og "subtelomer MLPA" )

### **Hvad kan prænatal array-CGH ikke påvise?**

Balancerede kromosomale rearrangementer (translokationer, inversioner og insertioner).

Triploidi

Lav grad af mosaicisme (ca. < 20%) (detektionsgraden er sammenlignelig med almindelig kromosomanalyse)

Uniparental disomi

Fragilt X syndrom og andre trinukleotidsygdomme

Monogene sygdomme, f.eks. cystisk fibrose, Noonan syndrom, skeletdysplasier

Da der kan være forskelle mellem forskellige array-platforme, og pgr af stigende antal forskellige genetiske undersøgelsesmetoder, er det meget vigtigt at man har en tæt dialog med sin klinisk genetiske afdeling om den genetiske udredningsstrategi – både generelt, og i forbindelse med de enkelte cases.

### **Overvejelser vedr forældreblodprøver**

#### **Hvorfor er forældreblodprøver vigtige?**

Array-CGH detekterer hos den enkelte patient en række kopiantalsvariationer (Copy Number Variations, CNV'er). Alle mennesker har et antal godartede CNV'er - normalvarianter - som ofte er kendte i befolkningen eller er til stede hos netop patientens familie. Ved tolkningen af array-CGH er det vigtigt at skelne mellem normalvarianter og sygdomsfremkaldende CNV'er. Vurderingen af en given CNV foregår primært ud fra den tilgængelige viden i litteratur og databaser. Analyse af forældreblodprøver er endvidere et vigtigt redskab i vurderingen af en given CNV. Hvis en CNV er nedarvet fra en rask forælder, vil der således højst sandsynligt være tale om en normal variant, mens mistanken om sygdomsfremkaldende betydning skærpes hvis CNV'en er nyopstået hos fostret. Analyse af forældreblodprøver er også et vigtigt bidrag til rådgivningen om sygdomsfremkaldende CNV'er – dette gælder i særdeleshed for CNV'er, der er associeret med en relativt mild fænotype, og som ofte kan være arvet fra en forælder. Der er visse forhold, der skal tages højde for i anvendelsen af forældreblodprøver til vurdering af fænotype hos det ventede barn:

- nedsat penetrans (ikke alle får symptomer) er velkendt ved flere sygdomsfremkaldende CNV'er
- variabel ekspressivitet (berørte får symptomer i forskellig grad)
- nyopståede CNV'er er ikke nødvendigvis sygdomsfremkaldende
- en CNV kan være associeret med en autosomal recessiv lidelse hos barnet (f.eks. kan en deletion, som erkendes med array-CGH, udgøre mutationen på den ene allel, mens der findes en mutation på den anden allel, som ikke kan erkendes med metoden). Disse forhold kan forventes at være berørt i analysesvaret, hvor det findes relevant.

#### **Hvornår skal forældreblodprøverne tages?**

Forældreblodprøver bør tages samtidig med eller snarest muligt efter den prænatale prøve. Dette sparer tid og gør at man ikke behøver at forurolige forældrene med anmodning om blodprøve senere.

### **Overvejelser vedr hasteanalyse/aneuploiditest**

I tilfælde med klart øget risiko for trisomi, vil det være oplagt at udføre hasteanalyse/aneuploiditest forud for evt array-CGH, feks ved stor NF i 1. Trimester.

I tilfælde af misdannelser diagnosticeret i 2-3. Trimester, hvor der foreligger helt normal 1. Trimester risikovurdering med lav risiko for trisomi, kan man overveje om det er nødvendigt at udføre hasteanalyse/aneuploiditest forud for evt array-CGH – også af ressourcemæssige årsager, da langt de fleste hasteanalyser vil være normale. En særlig overvejelse i den forbindelse er triploidi, der ikke kan påvises med array-CGH, men ved hasteanalyse. Dels har triploidi en typisk UL-fænotype, dels vil det være meget sjældent med et levende triploidt foster i 2. Trimester, og alle dør inden fødslen.

### **Overvejelser vedr specifik diagnostik og/eller array-CGH**

I tilfælde med risiko for gentagen, kendt CNV'er (fx 22q11 mikodeletion), kan man anvende målrettede metoder som fx MLPA. Mange CNV'er vil dog være unikke og metoden vil i så fald være array-CGH.

### **Metodevalg i forhold til økonomi**

Der findes forskellige array-CGH-platforme i de danske laboratorier, og analysestrategien kan derfor variere fra sted til sted. Ved nogle platforme kan det af økonomiske hensyn være relevant at analysere forældrene mod hinanden, det vil sige med hinanden som reference. Ved andre platforme er dette ikke relevant.

### **Svartid kontra økonomi**

Der skal foretages et valg om hvorvidt forældreblodprøverne skal analyseres umiddelbart (altså samtidig med den prænatale prøve) eller skal vente til der evt. bliver behov. Beslutningen herom er en afvejning af økonomiske og tidsmæssige hensyn. Svartiden på en prænatal array-CGH er op til 7 arbejdsdage og afhænger af lokale forhold og hvornår prøven ankommer til laboratoriet i forhold til laboratoriets arbejdsdage. Hvis der skal udføres forældreblodprøver efterfølgende, forlænges svartiden yderligere. Nærmer gestationsalderen sig abortgrænsen, bør man derfor overveje om forældreblodprøver skal køres samtidigt med den prænatale prøve.

### **Præ test information/rådgivning**

Array-CGH er en meget sensitiv analyse med mulighed for at detektere meget små kromosom-ubalancer. Metoden kræver derfor grundig information af forældrene før og efter analysen.

Der bør forud for prøven informeres om

- Hvad array-CGH kan – og ikke kan påvise (fordele og begrænsninger)
- I hvilke situationer forældreblodprøver analyseres
- Procedure for svar og forventet svartid.

- Mulige resultater af undersøgelsen (se nedenfor)

### **Mulige undersøgelsesresultater ved array-CGH**

- 1. Normal array-CGH (90%)**
- 2. Abnorm array-CGH med sikker betydning for føtal sygdom (5-10%)**
- 3. Abnorm array-CGH med usikker betydning for føtal sygdom (ca 1%)**
- 4. Abnorm array-CGH uden relation til indikation for undersøgelsen, men som kan have helbredsmæssig betydning for fostret og andre familiemedlemmer (0,1%)**
- 5. Analysen kan ikke gennemføres pga tekniske vanskeligheder (f.eks. for lidt væv eller dårlig kvalitet af oprenset DNA)**

### **Post test information/rådgivning**

- Ved normalt undersøgelsesresultat **(1)** vil svar-afgivelse og videre plan for graviditeten oftest kunne varetages af en føtalmediciner på den gynækologisk-obstetriske afdeling.
- Ved abnormt resultat med sikker betydning for føtal sygdom **(2)**, bør man vurdere om svarafgivelsen bedst varetages af en føtalmediciner på den gynækologisk-obstetriske afdeling, af en klinisk genetiker, eller ved en multidisciplinær fælleskonsultation.
- Ved abnorme fund med usikker betydning **(3)** eller abnorme fund uden relation til indikation for undersøgelsen **(4)** bør forældrene henvises til genetisk rådgivning hos en genetiker, eller rådgives i fællesskab af føtalmediciner og klinisk genetiker.

For at begrænse antallet af usikre fund og fund uden relation til indikationen for undersøgelsen har man på nogle laboratorier valgt et array, som fokuserer på områder med kendte syndromer og områder, som ved afvigelse er vist at have relation til mentalt og/eller fysisk handicap. Rådgivningen af forældrene ved fund med usikker betydning adskiller sig ikke væsentligt fra den rådgivning der i dag ydes ved konventionelle kromosomundersøgelser med fund af mindre kendt betydning f.eks. markerkromosomer. Idet undersøgelsen indtil videre forbeholdes gravide med ultralydspåviste abnormaliteter vil problematikken omkring fund med usikker betydning være sjælden og hastigt mindskes i takt med metodens udbredelse. Der indsamles viden om abnorme fund og relateret fænotype i såvel interne som store internationale databaser og de danske laboratorier har allerede stor erfaring fra de postnatale analyser.

Etisk råd har i 2012 udgivet en baggrundsrapport og en anbefaling om etiske dilemmaer ved genom-undersøgelser (15-16).

I rapporten fremhæves det, at dansk lovgivning stiller krav om, at der indhentes et informeret samtykke forud for igangsættelsen af genom-undersøgelser.

Det fremhæves endvidere at patienters ønsker vedrørende tilbagemelding om tilfældighedsfund altid bør afklares i sammenhæng med det informerede samtykke, før undersøgelsen indledes.

I praksis kan man tænke sig sjældne eksempler, hvor man ved prænatal array-CGH får oplysninger om mulig sygdomsdisposition hos fostret eller forældrene, som ikke relaterer sig til indikationen for undersøgelsen f.eks. disposition til cancer eller andre "late onset" sygdomme. I disse tilfælde vil det ifølge rapporten altid bero på et lægeligt skøn om patientens ret til "ikke at vide" skal respekteres. Lægen har dog som hovedregel pligt til at informere hvis

- Der er tale om en alvorlig sygdom,
- Der foreligger en sikker dokumenteret sammenhæng mellem den genetiske disposition og sygdomsudviklingen,
- De tests, som benyttes for at fastslå den genetiske disposition, er sikre,
- Sygdommen i væsentlig grad kan forebygges eller behandles.

Der er både i diagnostisk- og forskningsmæssig sammenhæng risiko for, at f.eks. forsikringsselskaber og arbejdsgivere får adgang til personfølsomme sundhedsinformationer. Det skal derfor nævnes, at forsikringsselskaber ifølge loven ikke må bede om resultater fra genetiske undersøgelser.

### Registrering (i Astraia)

I aktuelle versioner af Astraia (til og med 1.23.2) er der endnu ikke etableret standard felter til array-CGH svar. Det er aftalt med Astraia, at dette vil blive udviklet. Indtil da bør array-CGH svar registreres som:

1: Som føtal karyotype (se screendump). Man kan evt som vist skrive i kommentarfeltet, at der er tale om array-CGH.

Dette er især vigtigt hvis der kun er lavet array, og denne er normal. Dette skyldes at karyotypesvaret (normal/abnorm) anvendes af Astraia i flere forskellige situationer, f.eks. 1. Trim audit, genberegning af risiko i en evt efterfølgende graviditet

2: Hvis der er lavet både karyotype og array-CGH, kan man registrere array-CGH under fanebladet *Genetiske undersøgelser* oprette drop-down lister som vist i nedenstående screendump

Dato	GA	Prøve	Test	Indikation	Lab	Lab nummer	Godkendt	Resultat	Komme
12-12-2012	19+3	Fostervand	Array-CGH	Fostermisdanne...			Olav B Petersen	Normal array-C...	
2									

## Referencer

- (1) Brady PD et al. Genomic microarrays: a technology overview. *Prenat Diagn.* 2012;336-43.
- (2) Vermeesch JR. Vermeesch JR, Brady PD, Sanlaville D, Kok K, Hastings RJ. Genome-wide arrays: Quality criteria and platforms to be used in routine diagnostics. *Hum Mutat* 2012;33:906-15.
- (3) Hillman SC, Pretlove S, Coomarasamy A, McMullan DJ, Davison EV, Maher ER, Kilby MD. Additional information from array Comparative Genomic Hybridisation (array CGH) technology over conventional karyotyping in prenatal diagnosis - a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011; 37: 6-14. Wapner RJ et al. Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis. *NEJM* 2012; 367: 2175-84.
- (4) Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, Ravnan JB, Torchia BS, Ballif BC, Fisher AJ. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn.* 2012; 32 :986-95.
- (5) Leung TY, Vogel I, Lau TK, Chong W, Hyett JA, Petersen OB, Choy KW. Identification of submicroscopic chromosomal aberrations in fetuses with increased nuchal translucency and apparently normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011 Sep;38(3):314-9.
- (6) Gruchy N, Decamp M, Richard N, Jeanne-Pasquier C, Benoist G, Mittre H, Leporrier N. Array CGH analysis in high-risk pregnancies: comparing DNA from cultured cells and cell-free fetal DNA. *Prenat Diagn.* 2012 Apr;32(4):383-8.
- (7) Vestergaard EM, Christensen R, Petersen OB, Vogel. Prenatal diagnosis: Array Comparative Genomic Hybridization in fetuses with abnormal sonographic findings. Accepted AOGS.
- (8) Lee C-N, Lin S-Y, Lin C-H, Shih J-C, Lin T-H, Su Y-N. Clinical utility of array comparative genomic hybridisation for prenatal diagnosis: a cohort study of 3171 pregnancies. *BJOG* 2012;119:614-625
- (9) Congenital microrcephaly detected by prenatal ultrasound: genetic aspects and clinical significance. Den Hollander NS, Wessels MW, Los FJ, Ursem NTC, Niermeijer MF, Wladimiroff JW. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:282-287
- (10) Developmental outcome of isolated fetal microcephaly. Stoler-Poria S, Lev D, Schweiger A, Lerman-Sagie T, Malinger G. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:154-158
- (11) Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. Brunetti-Pierri N, Berg JS et al. *Nat Genet* 2008;40(12):1466-1471
- (12) Variable outcomes in mosaic trisomy 16: five case reports and literature analysis. Neiswanger K, Hohler PM, Hively-Thomas LB, McPherson EW, Hogge WA, Surti U. *Prenat Diagn.* 2006 May;26(5):454-61.
- (13) Increased nuchal translucency with normal karyotype: a follow-up study of 100 cases supplemented with CGH and MLPA analysis. Schou KV, Kurchhoff M, Nygaard U, Jørgensen C, Sundberg K. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:618-622
- (14) [Intrauterin fosterdød \(IUFD\) Sandbjerg Guideline 2013 \(link\).](#)
- (15) [Det etiske råds udtalelse vedr genom-undersøgelser 2012 \(link\)](#)
- (16) [Det etiske råds rapport vedr genom-undersøgelser 2012 \(link\)](#)