

## Ärztinformation CF-Risiko

### Heterozygotentest auf cystische Fibrose (Präkonzeptioneller CF-Heterozygotentest bei Paaren mit Kinderwunsch)

#### Genetik und Klinik der cystischen Fibrose

Cystische Fibrose (CF, Mukoviscidose, Pankreasfibrose) ist die häufigste, autosomal rezessiv vererbte Erkrankung in der europäischen Bevölkerung. In der Schweiz rechnet man mit einer Häufigkeit von 1 auf 2000 Geburten. Ungefähr 1 auf 22 Personen in der Schweiz ist eine gesunde Überträgerin (heterozygot) für eine CF-Mutation. Aufgrund dieser hohen Genträgerfrequenz hat jedes 400. Paar das Risiko, ein an CF leidendes Kind zu bekommen. Eine präkonzeptionelle Untersuchung von Frauen (resp. Paaren) mit Kinderwunsch sollte deshalb empfohlen werden. Damit werden die Paare mit hohem Risiko erfasst und können adäquat beraten werden. Falls gewünscht steht ihnen danach eine zuverlässige Pränataldiagnostik zur Verfügung.

Ursachen für die Krankheit sind Mutationen im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator-Gen auf Chromosom 7q31). Die Mutationen führen zur charakteristischen Funktionsstörung der mukösen exokrinen Drüsen (zähflüssiger Schleim sowie Änderung des Salzgehaltes des Schweißes und anderer Körpersekrete). Prognostisch relevant ist die progrediente, obstruktive Pneumopathie mit chronisch-rezidivierenden Bronchopneumonien, die im Verlauf zu einer cardio-pulmonalen Dekompensation mit deutlich reduzierter Lebenserwartung führt (durchschnittlich bei schweren Fällen nur 25 Jahre). Die in ca. 85% der Fälle begleitende Pankreasinsuffizienz ist besser therapierbar. Bei Männern findet sich immer eine Infertilität aufgrund einer Samenleiteraplasie (CAVD).

#### Präanalytik

##### Entnahme und Zustellung

- Für die Analyse wird EDTA-Blut benötigt. Dabei können venös entnommene Proben (ca. 2 ml) oder auch Kapillarblutproben (200 µl) eingesandt werden.
- Untersuchungsmaterial zusammen mit dem Auftragsformular für molekulargenetische Untersuchungen mit A-Post einsenden.
- Wenn Zwischenlagerung notwendig, Material im Kühlschrank aufbewahren.

##### Auftragserteilung, Voranmeldung, Patienteneinwilligung

Die Auftragserteilung erfolgt mit dem Formular „Auftragsformular für molekulargenetische Untersuchungen“ unter der Rubrik „CF-Heterozygotentest“. Etnische Herkunft der Probandin angeben. Eine Voranmeldung ist nicht notwendig. Eine schriftliche oder mündliche Einwilligung des Probanden (Unterschrift auf Auftragsformular durch Proband oder Arzt) wird vorausgesetzt.

#### Analytik im Labor

##### Methode und Auswertung

Nach der DNA-Extraktion werden mittels PCR und Oligo-Ligation-Assay die folgenden 33 häufigsten Mutationen analysiert: F508del, 3905insT, G542X, G551D, N1303K, W1282X, 17171G>A, R553X, 621+1G>T, R117H, R1162X, 3849+10kbC>T, R334W, 3659delC, 1078delT, R347P, R347H, A455E, I507del, 3120+1G>A, 2789+5G>A, 1898+1G>A, 711+1G>T, G85E, 2184delA, I148T, R560T, S549N, S549R, V520F, 3876delA, 394delTT, IVS8 5T. Bei Bedarf werden 4 weitere Mutationen (S1251N, 2183AA>G, E60X, D1152H) mittels ARMS-PCR untersucht.

### **Sicherheit der Ergebnisse, Fehlerquellen**

Die Untersuchung erfasst >95% der in der Schweizer Bevölkerung häufigsten CF-Mutationen. Bei Paaren/Probanden aus anderen Populationen kann die Sensitivität des Tests kleiner sein. Angaben über die ethnische Herkunft sind deshalb zur Restrisikoberechnung wichtig!

### **Mögliche Resultate und Konsequenzen**

*Ausschluss der untersuchten CF-Mutationen:*

- Das Restrisiko für ein CF-Kind beträgt noch 1:16'000.
- Die Untersuchung des Partners ist nicht zwingend notwendig.

*Nachweis einer heterozygoten CF-Mutation (gesunder CF-Überträger):*

- Partner unbedingt untersuchen (kassenpflichtige Leistung!). CF-Risiko erhöht (1:160).
- Genetische Beratung wird empfohlen.
- Abklärung weiterer Familienmitglieder ist indiziert.

*Nachweis von 2 CF-Mutationen (milde oder asymptomatische CF bei Probandin):*

- klinische Sicherung der Zufallsdiagnose durch Schweißstest notwendig.
- Partner unbedingt untersuchen (kassenpflichtige Leistung!). CF-Risiko bei Nachkommen erhöht (1:80).
- Genetische Beratung ist indiziert.

### **Resultatmitteilung**

Normale Ergebnisse (Ausschluss der untersuchten Mutationen resp. heterozygoter Zustand) werden der untersuchten Person wie auch dem Arzt schriftlich mitgeteilt. Bei pathologischem Resultat (2 Mutationen) wird vorerst nur der betreuende Arzt informiert.

### **Dauer**

Das Resultat liegt innerhalb einer Arbeitswoche nach Probeneingang im Labor vor.

### **Kosten**

Die Kosten betragen Fr. 250.-. Sie sind nicht kassenpflichtig.

Werden weitere genetische Vorsorgeuntersuchungen gleichzeitig gewünscht reduzieren sich die Kosten um Fr. 50.-.

### **Auskunft, Beratung**

Das Labor kann jederzeit vor und nach der Untersuchung für Auskünfte kontaktiert werden.

Für eine genetische Beratung ist eine Anmeldung (telefonisch oder brieflich) erforderlich.