

## Ärzteinformation FRAXA-Risiko

### Konduktorinnentest auf Fragiles-X-Syndrom (Präkonzeptioneller FRAXA-Heterozygotentest bei Frauen mit Kinderwunsch)

#### Klinik und Genetik des Fragilen-X-Syndroms

Das Fragile-X-Syndrom (FRAXA) ist die häufigste familiäre Form von geistiger Behinderung (Inzidenz ca. 1:1600). Ca. eine auf 2500 Frauen ist Konduktorin (Überträgerin) für das Fragile-X-Syndrom und hat deshalb ein erhebliches Risiko (bis 50%) für geistig behinderte Nachkommen.

Der Name der Krankheit stammt von einer cytogenetisch sichtbaren, brüchigen Stelle auf dem X-Chromosom (Xq27.3).

Männliche Betroffene weisen nebst der zum Teil schweren geistigen Retardierung zusätzlich charakteristische Gesichtsdysmorphien, vergrösserte Hoden und bestimmte Verhaltensauffälligkeiten auf. Betroffene Frauen zeigen mildere Befunde, sind jedoch oft auch deutlich retardiert. Gesunde Überträgerinnen können als einzige klinische Manifestation verfrüht in die Menopause eintreten (Premature Ovarian Failure).

Der Erbgang ist X-chromosomal dominant mit geschlechtsabhängiger, unvollständiger Penetranz. Als verantwortliche Mutation wurde ein verlängerter CGG-Trinukleotidrepeat (= Expansion) identifiziert, der über eine zusätzliche Methylierung zur Inaktivierung des FMR-1-Gens und somit Manifestation der Krankheit führt.

Folgende Repeatzahlen respektive Mutationstypen sind definiert:

7-50 CGG = *Normaler, unmethylierter Repeat*: Kein Erkrankungs- oder Erbrisiko.

>50-200 = *unmethylierte Prämutation*: Männliche (*normale, transmittierende Männer*) und weibliche Prämutationsträger (*nicht-exprimierende Konduktorinnen*) sind klinisch immer gesund. Bei Nachkommen von weiblichen Prämutationsträgern besteht ein erheblich erhöhtes Risiko für Fragiles-X-Syndrom.

>200 bis 2000 CGG = *methylierte, volle Mutation*: Manifestes Fragiles-X-Syndrom

#### 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 „FRAXA-Konduktorinnentest“. 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 wird mittels konventioneller sowie semiquantitativer QF-PCR die Anzahl CGG-Repeats auf beiden X-Chromosomen ermittelt.

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

Mit der Untersuchung werden die Prämutationsträgerinnen erfasst. Ergeben sich Hinweise, dass eine volle Mutation bei einer Probandin vorliegt, müssen zusätzliche, externe Analysen durchgeführt werden.

### **Mögliche Resultate und Konsequenzen**

*Ausschluss einer FRAXA-Trägerschaft:*

- Der Nachweis von Repeatzahlen im normalen Bereich (< 50 CGG) reduziert das Risiko für ein Fragiles-X-Syndrom bei Nachkommen gegen Null.

*Nachweis einer Prämutation (gesunde Konduktorin):*

- Der Nachweis von Repeatzahlen im Prämutationsbereich (≥50 bis 200 Repeats) weist die Probandin als Konduktorin nach.
- Risiko für Söhne mit Fragilem-X-Syndrom ist abhängig von der Repeatzahl bei der Mutter deutlich erhöht (bis gegen 50%). Risiko für Mädchen mit mildem Fragilem-X-Syndrom ist mässig erhöht.
- Indikation zur invasiven Pränataldiagnostik gegeben.
- Genetische Beratung dringend indiziert.
- Abklärung von weiteren Familienmitgliedern mit Kinderwunsch wird empfohlen.

*Hinweis für Vorliegen einer vollen Mutation:*

- Durchführung einer Southern-Blot Analyse (externe Analytik) zur Bestätigung.
- Klinisch-genetische Untersuchung der Probandin indiziert.
- Genetische Beratung dringend indiziert.
- Abklärung von weiteren Familienmitgliedern mit Kinderwunsch wird empfohlen.

### **Resultatmitteilung**

Normale Ergebnisse werden der Patientin wie auch dem Arzt schriftlich mitgeteilt. Bei Nachweis einer Prämutation 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.