

Ärztinformation

Pränatale Untersuchung auf cystische Fibrose

(CF, Mukoviscidose, Pankreasfibrose)

Klinik und Genetik der cystischen Fibrose

Die cystische Fibrose ist mit einer Häufigkeit von 1 auf 2000 Geburten die häufigste autosomal rezessiv vererbte Erkrankung in der europäischen Bevölkerung. Ursache für die Krankheit ist ein Defekt im CFTR-Gen (Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator-Gen) auf Chromosom Nr. 7 (7q22-31). Dieser Defekt führt zu einer Funktionsstörung der mukösen exokrinen Drüsen. Die Folgen sind die Bildung des charakteristischen, zähflüssigen Schleims und eine Änderung des Salzgehaltes des Schweißes und anderer Körpersekrete. In etwa 10% der Fälle tritt perinatal ein Mekoniumileus auf und bei 85% der Patienten wird eine Pankreasinsuffizienz beobachtet. Prognostisch im Vordergrund steht die progrediente obstruktive Pneumopathie mit chronisch rezidivierenden Bronchopneumonien und in deren Verlauf Bronchiektasen, Atelektasen und Cor pulmonale. Die durchschnittliche Lebenserwartung beträgt 25–35 Jahre.

Der definitive Phänotyp ist zum Teil von den zugrundeliegenden Mutationen abhängig. Bis heute wurden über 1000 verschiedene Mutationen im CFTR-Gen beschrieben. Die häufigste ist die sogenannte F508del-Mutation, die weltweit bei rund 2/3 der CF-Patienten Ursache für die Erkrankung ist. Gesamthaft betrachtet ist bei uns 1 auf ca. 20 Personen (5% der Bevölkerung) Träger einer Mutation im CFTR-Gen. Theoretisch hat also jedes 400. Paar das Risiko, ein an CF leidendes Kind zu haben. Durch die Analyse von 50 häufigen Mutationen lässt sich eine pränatale Diagnose in rund 90% der Fälle stellen.

Präanalytik

Entnahme und Zustellung

- Für die Analyse werden 10 mg Chorionzotten oder 3 ml klares Fruchtwasser benötigt
- Um sowohl das CF-Screening als auch die Karyotypuntersuchung durchführen zu können, müssen bei der Chorionbiopsie im Minimum 20 mg Zotten und bei der Amniozentese 12 ml Fruchtwasser entnommen werden
- Untersuchungsmaterial zusammen mit dem Auftragsformular für die zytogenetische Untersuchung sofort per Express oder Kurier einsenden
- Wenn Zwischenlagerung notwendig, Material auf keinen Fall tiefgefrieren; bis zum Versand im Kühlschrank (4°C) aufbewahren

Auftragserteilung, Voranmeldung

Die Auftragserteilung erfolgt mit dem Formular «Auftragsformular für pränatale Chromosomenuntersuchungen» unter der Rubrik «Molekulare Diagnostik». Eine telefonische Voranmeldung der Untersuchung ist nicht erforderlich.

Analytik im Labor

Methode und Auswertung

Nach der DNA-Extraktion werden mittels ARMS-PCR die folgenden 50 häufigsten Mutationen analysiert: 1078delT, 1677delTA, 1717-1G>A, 1811+1.6kbA>G, 1898+1G>A, 2143delT, 2184delA, 2347delG, 2789+5G>A, 3120+1G>A, 3272-26A>G, 3659delC, 3849+10KbC>T, 3905insT, 394delTT, 444delA, 621+1G>T, 711+1G>T, A455E, CFTRdele2,3, D1152H, E60X, F508del, G542X, G551D, G85E, Intron 8 polyT (5T/7T/9T) und TGn, L206W, I507del, M1101K, N1303K, P67L, Q890X, R1066C, R1158X, R1162X, R117C, R117H, R334W, R347H, R347P, R553X, R560T, S1251N, S549N, S549R (T>G), V520F, W1282X, W846X, Y1092X(C>A), Y122X.

Sicherheit der Ergebnisse, Einschränkungen

Die Untersuchung erfasst rund 90% der in der Schweiz häufigen CF-Mutationen. Bei Paaren aus anderen Populationen kann die Sensitivität des Tests bedeutend kleiner sein. Durch Kontamination des fetalen Materials mit mütterlichem Gewebe oder Blut können falsch positive Resultate entstehen.

Mögliche Resultate

Nachweis von 2 CF-Mutationen: Das Kind wird mit grösster Wahrscheinlichkeit an CF erkranken. Nach einer genetischen Beratung kann auf Wunsch der Patientin ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden. Für das betroffene Paar besteht ein Wiederholungsrisiko von 25% für ein weiteres Kind mit CF.

Nachweis nur einer der untersuchten CF-Mutationen (Heterozygotie): In ca. 5% der Untersuchungen wird man heterozygote Genträgerschaft für eine Mutation finden. Diese Mutation stammt von einem der beiden Eltern. Das Kind ist ebenfalls gesunder Überträger. Da eine zweite, sehr seltene Mutation aber nicht ausgeschlossen werden kann, besteht ein kleines Restrisiko für CF von ca. 0.5%. In dieser Situation wird empfohlen, die Eltern genetisch zu beraten. Diese Zusatzleistung bieten wir kostenlos an.

Kein Nachweis einer CF-Mutation: Das Kind wird mit sehr grosser Sicherheit nicht an CF erkranken. Das verbleibende marginale Restrisiko für CF bedingt durch nicht erfasste seltene Mutationen beläuft sich auf ca. 1:350'000.

Resultatmitteilung

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

Dauer

Das Resultat liegt innerhalb von 8 Tagen vor.

Kosten

Die Kosten für die CF-Untersuchung betragen Fr. 555.–. Sie sind nicht kassenpflichtig.

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.