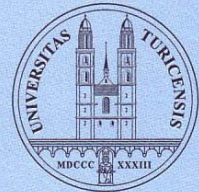


UZL



UniversitätsSpital
Zürich



Universitäres Zentrum für Labormedizin und Pathologie

Verbund von Kerninstitutionen für Labormedizin und Pathologie der Universität und des UniversitätsSpitals mit Vertretung von assoziierten USZ-Speziallabors

NEWS

Hämatologie

UniversitätsSpital Zürich
Prof. Dr. J. Fehr

Klinische Chemie

UniversitätsSpital Zürich
Prof. Dr. A. v. Eckardstein

Klinische Immunologie

UniversitätsSpital Zürich
Prof. Dr. A. Fontana

Medizinische Genetik

Universität Zürich
Prof. Dr. A. Schinzel

Medizinische Mikrobiologie

Universität Zürich
Prof. Dr. E. C. Böttger

Medizinische Virologie

Universität Zürich
Prof. Dr. Karin Mölling

Pathologie

UniversitätsSpital Zürich
Prof. Dr. H. Moch

Speziallabors

Verschiedene Kliniken und
Departemente

UZL-Geschäftsstelle

A. Macdonald

16

Ausgabe Nr. 16, Mai 2007

Redaktion: A. Macdonald



**UniversitätsSpital
Zürich**

UZL-Geschäftsstelle

UniversitätsSpital Zürich
SON6 E2
Sonneggstr. 6
8091 Zürich

Sekretariat:

Tel. 044 255 87 31

Fax 044 255 41 69

e-Mail: uzl.sekretariat@usz.ch

Inhaltsverzeichnis

Klinische Chemie

- Änderungen im Analysenprogramm der Abteilung Medikamente und Toxikologie 2
K. Rentsch, Institut für Klinische Chemie, UniversitätsSpital Zürich
- Ciclosporin A: Umstellung des Testverfahrens vom AxSYM[®], Abbott (FPIA) auf das P-Modular Analytics[®], Verfahren von Microgenics (CEDIA) 4
L. Bestmann, K. Rentsch, A. von Eckardstein, Institut für Klinische Chemie, UniversitätsSpital Zürich

Klinische Immunologie

- Freelite[™] - Freie Leichtketten im Serum. Verbesserte Diagnostik und Verlaufskontrolle bei monoklonalen Gammopathien 6
E. Probst-Müller, R.W. Dubs, A. Fontana, Klinik für Immunologie, Diagnostik AKI, UniversitätsSpital Zürich

Medizinische Genetik

- Molekulargenetische Diagnostik des Morbus Stargardt 7
W. Berger, Lehrstuhl Medizinische Molekulargenetik und Gendiagnostik, Institut für Med. Genetik, Universität Zürich
- Molekulargenetische Diagnostik des Marfan Syndroms 9
G. Mátyás, Lehrstuhl Medizinische Molekulargenetik und Gendiagnostik, Institut für Med. Genetik, Universität Zürich
- Array-based Comparative Genomic Hybridization (vergleichende genomische Hybridisierung) zur Erkennung von subtilen Chromosomenaberrationen 12
M. Riegel, Institut für Medizinische Genetik, Abt. Zytogenetik und fluoresz. in situ Hybridisierung, Universität Zürich

Medizinische Mikrobiologie

- Modifiziertes Auftragsformular des Instituts für Medizinische Mikrobiologie 14
R. Zbinden, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Universität Zürich

Molekulargenetische Diagnostik des Marfan Syndroms

Gábor Mátyás, Lehrstuhl Medizinische Molekulargenetik und Gendiagnostik, Institut für Medizinische Genetik, Universität Zürich

ab 1.1.2012 Zentrum für Kardiovaskuläre Genetik und Gendiagnostik

Klinischer und molekulargenetischer Hintergrund

Beim Marfan Syndrom (MFS) handelt es sich um eine Krankheit des Bindegewebes, die mit einer Häufigkeit von mindestens 1:10'000 auftritt. Der Erbgang ist autosomal dominant. Die Wahrscheinlichkeit der Vererbung an die Nachkommenschaft liegt daher bei 50%, unabhängig vom Geschlecht. Die Diagnose MFS wird nach internationaler Übereinkunft (Genter Nosologie) klinisch gestellt, wenn eine bestimmte Kombination von Symptomen vorliegt (De Paepe et al., 1996). Die Hauptmanifestationen von MFS betreffen das Skelett- und Muskelsystem (Dolichostenomelie, Arachnodaktylie, Überstreckbarkeit der Gelenke, Hühner- oder Trichterbrust, Kyphoskoliose, Duraektasie, Protrusion des Acetabulum), die Augen (Linsenluxation, axiale Myopie) und das Herz-Gefäss-System (Dilatation und Dissektion der Aorta ascendens). Das phänotypische Spektrum von MFS reicht von der schweren neonatalen Form bis zum fast unauffälligen Habitus, hinter dem sich dennoch die Gefahr einer Aortendissektion (Längsspaltungen der Aorta) verbirgt. Die Symptome sind altersabhängig und bis zu einem gewissen Grad auch innerhalb einer Familie verschieden. Die grösste Gefahr geht von Veränderungen im Herz- und Gefässsystem aus. In der Gefässwand der Aorta können sich Aneurysmen (Aussackungen) und Dissektionen (Risse) bilden, die zum Platzen (Ruptur) der Aorta führen können. Der frühzeitigen Diagnose von MFS kommt eine besondere Bedeutung zu, da durch rechtzeitige kardiochirurgische Behandlung lebensbedrohende kardiovaskuläre Vorfälle verhindert werden können. Bei optimalem klinischem Management kann die Lebenserwartung von Patienten mit MFS von etwa 40 Jahren auf mehr als 60 Jahre angehoben werden. Oftmals, vor allem bei Kindern, ist der Phänotyp von MFS noch nicht eindeutig ausgeprägt, so dass molekulargenetische Untersuchungen hier diagnostische Sicherheit bieten können (vgl. Judge and Dietz, 2005; Summers et al., 2006).

Die Ursache des klassischen MFS liegt in einem quantitativen und/oder qualitativen Mangel an Fibrillin-1, einem 350 kDa grossen Glykoprotein, welches wesentlich am Aufbau der Mikrofibrillen und damit auch der extrazellulären elastischen Fasern beteiligt ist (Dietz et al., 1991). Das Gen für Fibrillin-1 (*FBN1*) liegt in der Chromosomenregion 15q21 und besteht aus insgesamt 65 Exons. Die Suche nach Mutationen in *FBN1* ist durch die Grösse des Gens erschwert. Zudem verteilen sich die bisher identifizierten ~600 *FBN1*-Mutationen fast uniform über das ganze Gen. In etwa 70% der Fälle tritt MFS familiär auf und in der Regel hat jede Familie mit MFS ihre eigene, «private» Mutation. Mit Ausnahme des neonatalen MFS, welches durch Mutationen in den Exons 24 bis 32 verursacht wird, besteht kein Zusammenhang zwischen Mutationsart und klinischem Erscheinungsbild. Aus diesen Gründen ist eine partielle Mutationsanalyse des *FBN1*-Gens oder die gezielte Suche nach bekannten Mutationen bei Betroffenen mit Verdacht auf MFS wenig sinnvoll. Den diagnostischen Kriterien der Genter Nosologie entsprechend gilt eine *FBN1*-Mutation als Hauptkriterium für die Diagnose MFS. Die durch *FBN1*-Mutationen verursachte Form von MFS wird als Marfan Syndrom Typ 1 (MFS1) bezeichnet. Liegen bei Personen mit einer *FBN1*-Mutation nur einzelne Symptome von MFS vor, so spricht man von Fibrillinopathien.

Seit den letzten Jahren ist bekannt, dass Mutationen in den Genen *TGFBR1* und *TGFBR2* zu Marfan Syndrom Typ 2 (MFS2), Loey-Dietz-Aortenaneurysma-Syndrom (LDS) sowie Thorakale Aneurysmen und Dissektionen der Aorta (TAAD) führen können (Mizuguchi et al., 2004; Loey et al., 2005; Pannu et al., 2005; Loey et al., 2006; Matyas et al., 2006). Patienten mit MFS2 erfüllen die Genter Kriterien für MFS ohne nachweisbare *FBN1*-Mutation. Patienten mit LDS, obwohl sie MFS ähnliche Symptome zeigen, erfüllen die Genter Kriterien für MFS nicht und weisen charakteristische Krankheitszeichen auf, wie beispielsweise ungewöhnlich weiter Augenabstand (Hypertelorismus), Gaumenspalte, gespaltenes Hals-

zäpfchen (Uvula bifida) und abnorme Schlingelung der Arterien (arterielle Tortuositas). *TGFBR1*- und *TGFBR2*-Mutationen können zu besonders gefährlichen Aneurysmen führen, die auch bei kleineren Aussackungen, oder sogar ohne diese, reissen bzw. durchbrechen können (Williams et al., 2007). Aus diesem Grund ist beim Vorliegen einer *TGFBR1*- oder *TGFBR2*-Mutation eine regelmässige Kontrolle des kardiovaskulären Status und ein frühzeitiger operativer Eingriff bei Aortenaneurysmen besonders wichtig. Die Differentialdiagnose zwischen MFS1, MFS2 und LDS kann mit Hilfe einer molekulargenetischen Analyse der Gene *FBN1*, *TGFBR1* und *TGFBR2* erfolgen.

Molekulargenetische Diagnostik

Die Mutationsanalyse der Gene *FBN1*, *TGFBR1* und *TGFBR2* erfolgt in Zusammenarbeit mit dem Kinderspital Zürich (Prof. Dr. med. Beat Steinmann). Aufgrund von klinischen Daten wird bestimmt, in welcher Reihenfolge die drei Gene untersucht werden. Dazu werden von genomischer DNA alle Exons und Intron-Exon Übergänge (Spleissstellen) der drei Gene mittels PCR amplifiziert und anschliessend die Amplikons mit DHPLC (nur bei *FBN1*) und/oder mit direkter Sequenzierung analysiert. Darüber hinaus werden alle drei Gene mittels MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) auf Deletionen bzw. Duplikationen untersucht.

Der Bearbeitungszeitraum hängt vom Ausmass der Untersuchung ab und liegt für den Indexpatienten bei mindestens 2 Monaten. Mutationen können bei ca. 70-90% der Patienten, die die Genter Kriterien für MFS erfüllen, nachgewiesen werden. Bei Patienten, bei denen die krankheitsverursachende Mutation mittels dieser Mutationsanalyse nicht gefunden wird, kann die erfolgreiche «Suche nach der Nadel im Heuhaufen» mehrere Jahre dauern. Für den Nachweis bzw. den Ausschluss bereits bekannter Veränderungen bei weiteren Familienmitgliedern sind etwa zwei Wochen anzusetzen. Die molekulargenetische Abklärung von MFS ist eine von den Krankenversicherern im Rahmen der obligatorischen Krankenversicherung als Pflichtleistung zu vergütende Analyse (s. Analysenliste, Pos.-Nr. 8810.04). Die Untersuchungskosten betragen bis zu jeweils CHF 1'750 für *TGFBR1* und *TGFBR2* bzw. CHF 2'650 für *FBN1*.

ab 01.07.2009: CHF 2'470 für *TGFBR1*, CHF 2'040 für *TGFBR2* und CHF 3'760 für *FBN1*.

Benötigtes Untersuchungsmaterial

Für die Labordiagnostik genügt eine Blutprobe (nicht geronnenes EDTA-Blut, 5-10 ml vom Indexpatienten; 2 ml EDTA-Blut von weiteren Familienmitgliedern ersten Grades; Versand der Proben ungekühlt im Transportröhrchen), sowie ein ausgefülltes Anmeldeformular und die Einverständniserklärung der Patientin oder des Patienten benötigt. Die entsprechenden Formulare sind auf Anfrage oder auf unserer Homepage (<http://www.medgen.uzh.ch>) erhältlich.

ab 1.1.2012 www.genetikzentrum.ch

Kontaktpersonen:

Dr. sc. nat. Gábor Mátyás
Lehrstuhl Medizinische Molekulargenetik
Institut für Medizinische Genetik
Schorenstr. 16, 8603 Schwerzenbach
Tel. 044 655 70 31
e-Mail: matyas@medgen.uzh.ch

Prof. Dr. med. Beat Steinmann,
Abteilung für Stoffwechsel und Molekulare Pädiatrie
Universitäts-Kinderklinik
Steinwiesstrasse 75, 8032 Zürich
Tel. 044 266 73 10
e-Mail: beat.steinmann@kispi.unizh.ch

ab 1.1.2012
Zentrum für Kardiovaskuläre
Genetik und Gendiagnostik
Wagistrasse 25
8952 Schlieren
Tel. 043 433 86 86
e-Mail: matyas@genetikzentrum.ch