Molekulargenetische Untersuchung: Cystische Fibrose/CFTR-RD (*CFTR*-Gen)

Name:	**Hofmann, Charlotte**	Probennummer.	CF23-2 **(Case 2)**
Geburtsdatum/	25.03.1998	Material	DNA
Geburtsort:	Wien	Materialeingang	05.04.2023
Geografische Herkunft:	Österreich		
Geschlecht:	weiblich		
Status:	Patient		

INDIKATION

Rezidivierende idiopathische Pankreatitis; positive Familienanamnese hinsichtlich Cystischer Fibrose (CF), eine genetische Untersuchung beim CF-Patienten wurde nicht durchgeführt (verstarb vor 1989). Molekulargenetische Untersuchung zur Bestätigung oder zum Ausschluss der Verdachtsdiagnose einer CFTR-assoziierten Erkrankung (CFTR-RD) wie Pankreatitis.

ERGEBNIS

Bei oben genannter Patientin wurden die **beiden Varianten NM_000492.4:c.254G>A, p.(Gly85Glu)** und **NM_000492.4:c.3454G>C, p.(Asp1152His) jeweils heterozygot** nachgewiesen.

Weitere krankheitsrelevante Varianten wurden nicht nachgewiesen. Auch die CNV-Analyse der NGS Daten (Gendosis-Untersuchung) ergaben keine Deletion oder Duplikation in den analysierten Bereichen des *CFTR*-Gens.

Die Variante **c.254G>A, p.(Gly85Glu)** ist in der CFTR2 Datenbank als **krankheitsursächlich für eine klassische CF** gelistet und führt in Homozygotie bzw. in Compound-Heterozygotie mit einer weiteren schweren CF-Mutation zu einer klassischen CF (http://www.cftr2.org).

Die Variante **c.3454G>C, p.(Asp1152His)** ist in der CFTR2 Datenbank als Variante mit einer **variablen klinischen Ausprägung** (VVCC, variant of varying clinical consequence) gelistet, da sie in Kombination mit einer schweren Mutation bei einigen, jedoch nicht bei allen Patienten zu einer CF führt (http://www.cftr2.org).

DIAGNOSE/ INTERPRETATION

Unter der Annahme, dass die beiden nachgewiesenen Varianten in compound-heterozygoter Form vorliegen, **ist der Befund mit dem Vorliegen einer CFTR-related disorder (CFTR-RD) wie Pankreatitis vereinbar.**

Wir empfehlen eine Segregationsanalyse bei den Eltern der Patientin, um das Vorliegen der beiden Varianten in Compound-Heterozygotie zu bestätigen. Eine Vorstellung zur Weiter-/Mitbehandlung bei einem Lungenfacharzt sollte ggf. in Betracht gezogen werden.

Zudem ist sie **Anlageträgerin für eine klassische/schwere Cystische Fibrose** (Mukoviszidose). Bei Kinderwunsch empfehlen wir daher zur Überprüfung der Anlageträgerschaft auch eine molekulargenetische Analyse beim Partner.

Auch weiteren Familienmitgliedern sollte, nach erfolgter genetischer Beratung, eine Anlageträgerschaftstestung hinsichtlich der familiären Variante c.254G>A, p.(Gly85Glu) angeboten werden.

Der Befund und seine Bedeutung sollten gemäß GenDG in einem humangenetischen Beratungsgespräch erläutert werden.

Mit freundlichen Grüßen

Dipl.-Biol. XX
(Fachhumangenetiker)

Dr. med. XX
(Facharzt für Humangenetik)

Genetischer Hintergrund: Die Erkrankung Cystische Fibrose wird autosomal rezessiv vererbt. Sie lässt sich auf eine homozygot (auf beiden Allelen) oder auf zwei in Compoundheterozygotie (auf verschiedenen Allelen, trans-Position) vorliegende Varianten im *CFTR*-Gen zurückführen.

Methode: Anreicherung spezifischer Regionen des Genoms (Multi-Gen Panel von Twist Bioscience) mittels Hybrid-Capture-Verfahren und anschließende Sequenzierung mittels Next Generation Sequencing (NGS) auf einem Illumina MiSeq. Dabei werden alle 27 Exone des CFTR-Gens inklusive der Exon/Intron Übergänge bezüglich Punktmutationen und kleiner Insertionen/Deletionen, sowie drei intronische Regionen zum Nachweis der bekannten Intron-Varianten, analysiert. Für die zu untersuchenden Genabschnitte wurde für die diagnostische Aussage eine mindestens 50-fache Sequenziertiefe (coverage) erreicht. Größere Deletionen werden mittels CNV Analyse (Copy Number Variation Analysis) erfasst. Die Sensitivität des Assays liegt bei >99%, ein falsch negatives Ergebnis ist jedoch nicht ganz auszuschließen. Die Mutationsnomenklatur erfolgt nach HGVS (www.hgvs.org), wobei Adenin im Startcodon als Position 1 gezählt wird (Referenzsequenz NM_000492.4). Nebenbefundlich nachgewiesene Polymorphismen ohne Krankheitsrelevanz oder nicht beschriebene Varianten ohne erkennbare klinische Relevanz werden nicht aufgeführt.