

Molekulargenetischen Diagnostik Intrahepatische Cholestase

Umfasst:

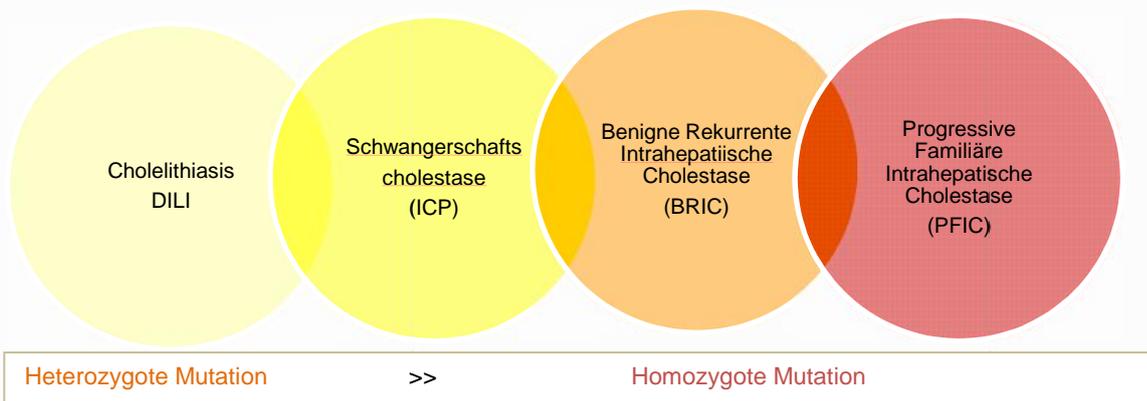
Progressive Familiäre intrahepatische Cholestase (PFIC)

Benigne Rekurrente intrahepatische Cholestase (BRIC)

Schwangerschaftscholestase (ICP)

Medikamentös induzierte Cholestase (DILI)

Familiäre Cholelithiasis (LPAC)



Klinik der progressiven familiären intrahepatischen Cholestase (PFIC):

Kinder mit autosomal- rezessiv vererbter progressiver familiärer intrahepatischer Cholestase (PFIC) erkranken an einer progredienten Leberzirrhose, die innerhalb der ersten oder zweiten Lebensdekade zum Leberversagen führt. Mutationen in drei Gene wurden bislang als ursächlich für die PFIC beschrieben: *ATP8B1*, *ABCB4* und *ABCB11*. Ihre Genprodukte sind für den Gallefluss über die kanalikuläre Membran des Hepatozyten verantwortlich. Betroffene Kinder fallen klinisch meist bereits innerhalb der ersten Lebensmonate mit Ikterus und/oder Pruritus auf. Extrahepatische Manifestationen können den klinischen Verlauf der Erkrankung bei PFIC Typ 1 (OMIM 211600; Gen: *ATP8B1*) erschweren. Bei PFIC Typ 2 Patienten mit Mutationen im *ABCB11* Gen (OMIM 601847) besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entstehung hepatozellulärer Karzinome (Lykavieris, 2003). Typischerweise ist die GGT bei Patienten mit PFIC1 und PFIC2 meist normwertig oder nur leicht erhöht. Bei Patienten mit PFIC3 liegt im Gegensatz dazu meist Erhöhung der GGT vor (OMIM 602347; Gen: *ABCB4*). Neben der pharmakologischen Therapie profitieren einige Patienten temporär auch von einer biliären Umleitungsoperation (Bustorff-Silva, 2007). Die einzige langfristige Therapieoption ist bisher die Lebertransplantation. Aktuell ist die PFIC für etwa 10-15% der Lebertransplantationen in Kindesalter verantwortlich (Davit-Spraul, 2009).

Mit einer gezielten genetischen Diagnostik können in unserem Labor aktuell für ca. 50% der Patienten mit familiärer intrahepatischer Cholestase die ursächlichen genetischen Veränderungen aufgeklärt werden

und ermöglichen eine präzise Beratung der Familie zum Krankheitsbild, evtl. zusätzlich notwendigen Vorsorgeuntersuchungen sowie zum Wiederholungsrisiko für weitere Angehörige. Für schwerwiegende Manifestationen kann dann auch die Möglichkeit einer gezielten vorgeburtlichen molekulargenetischen Diagnostik in einer nachfolgenden Schwangerschaft angesprochen werden.

Klinik der milden Verlaufsformen der familiären intrahepatischen Cholestase:

Mildere allelische Verlaufsformen ohne Leberversagen umfassen die benigne rezurrenente intrahepatische Cholestase BRIC1 (OMIM 243300; Gen: *ATP8B1*) und BRIC2 (OMIM 605479; Gen: *ABCB11*), sowie die intrahepatische Cholestase in der Schwangerschaft (ICP) (OMIM 147480 und 614972), medikamentös induzierte Leberschäden (Drug- induced liver injury; insbesondere auch durch Kontrazeptiva) und die familiäre Cholelithiasis (LPAC) (OMIM 600803).

Vererbung: PFIC und BRIC klassisch autosomal-rezessiv; ohne klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation; Patienten mit Übergang von BRIC zu PFIC beschrieben. Milde Verlaufsformen ICP, Cholelithiasis und Medikamentös- induzierte Cholestase werden i.d.R. autosomal dominant vererbt mit Ausprägung einer Klinik bereits bei heterozygoter Anlageträgerschaft.

Genetische Diagnostik bei PFIC

Reihenfolge abhängig von Laborwertkonstellation (GGT) und klinischer Symptomatik (PFIC oder BRIC):

Gen	MIM Gen	chromosom. Lokalisation	MIM Phänotyp	Vererbung	Sequenzierung Exons	Untersuchungsdauer ca. Arbeitstage	
						regulär	eilig
<i>ATP8B1</i>	602397	18q21	PFIC1:211600 BRIC1:243300	Aut rez	27	20	15
<i>ABCB11</i>	603201	2q31.1	PFIC2:601847 BRIC2:605479	Aut rez	27	20	15
<i>ABCB4</i>	171060	7q21.12	PFIC3:602347	Aut rez	27	20	15

- ggf. DNA-Präparation
- **Sanger-Sequenzierung** komplette kodierende Gen-Region inkl. flankierender Intronsequenzen
- primär oder alternativ **NGS- Panelsequenzierung**
- Abklärung **Anlageträgerschaft** prä- und postnatal auf familiär bekannte Mutationen
- (spezifisch Exonsequenzierung von 2 unabhängigen PCR-Produkten)

Untersuchungsmethode milde Verlaufsformen

Reihenfolge abhängig von Laborwertkonstellation (GGT) und klinischer Symptomatik (ICP, familiäre Cholelithiasis, BRIC)

Gen	MIM Gen	chromosom. Lokalisation	MIM Phänotyp	Vererbung	Sequenzierung Exons	Untersuchungsdauer ca. Arbeitstage	
						regulär	eilig
<i>ATP8B1</i>	602397	18q21	ICP1:147480 OCIC	Aut dominant	27	20	15
<i>ABCB11</i>	603201	2q31.1		Aut dominant	27	20	15
<i>ABCB4</i>	171060	7q21.12	ICP3:614972 LPAC: 600803	Aut dominant	27	20	15

NGS-Panelsequenzierung

Sollte sich im Rahmen der Routinediagnostik mit Sanger-Sequenzierung die genetische Ursache der beobachteten Klinik nicht klären lassen oder aber aufgrund der klinischen Befunde kommen bereits primär auch andere erbliche Lebererkrankungen in Betracht, bieten wir ergänzend eine **Paneldiagnostik auf NGS-Basis** an. Diese ermöglicht eine massive Parallelsequenzierung für 84 Cholestase- und Hepatopathie-assoziierte Gene. Sollte eine solche Panel-Sequenzierung für Ihren Patienten in Frage kommen, bitten wir um Kontaktaufnahme zur Abstimmung der Indikation anhand der individuellen klinischen Befunde und zur Klärung der Kostenübernahme. Bei der klinischen Einordnung helfen neben den Laborbefunden incl. Ausschluss einer sekundären Hepatopathie (z.B. Hepatitis etc.) insbesondere Ergebnisse einer evtl. erfolgten Leberhistologie.

Präanalytik

Benötigtes Material	bevorzugt 5 - 10 ml EDTA-Blut, alternativ genomische DNA
Benötigte Unterlagen	vollständig ausgefülltes Anforderungsformular Bestätigung der Einwilligung nach GenDG
Versandart	ungekühlt per Post im gepolsterten Umschlag

Materialversand an:

Humangenetisches Labor PD Dr. Hehr
des Zentrums für Humangenetik
Luitpoldstr. 4
93047 Regensburg
Deutschland

Kontakt:

gern stehen wir für Fragen zur Verfügung
Dr. med. Saskia Herbst
Tel: 0941-586133-11
Fax:0941-586133-29
info@humangenetik-regensburg.de

Kostenträger

Gesetzliche Krankenkasse:

Die ambulant veranlasste molekulargenetische Labordiagnostik inkl. humangenetischem Befundbericht wird bei Indikation von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen und unterliegt nicht dem Laborbudget des überweisenden Arztes. Die ambulante Abrechnung erfolgt mit einem Überweisungsschein (Muster 10). Bitte vermerken Sie hierfür auf der Überweisung im dafür vorgesehenen Feld (ggf. Kennziffer) die Ausnahmeziffer 32010.

Stationär veranlasste Analysen werden dem Einsender nach Aufwand mit GOÄ 1,0 in Rechnung gestellt.

Aktuell ist die NGS-Paneldiagnostik keine Leistung der gesetzlichen Krankenkassen, entsprechende Ziffern werden derzeit gemeinsam mit der Bundes-KV vorbereitet. Bis zu deren Einstellung in den EBM muss für jeden Patienten bei der zuständigen Bezirksstelle seiner Krankenkasse die Kostenübernahme individuell beantragt werden. Auf Wunsch senden wir Ihnen hierfür gern einen Kostenvoranschlag zu, ebenso auch zur Kostenklärung vor stationär veranlassten Untersuchungen zulasten der Klinik.

Privat:

Die Kosten für die Genanalyse inkl. DNA-Präparation und humangenetischem Befundbericht werden bei Indikation in der Regel von den privaten Krankenkassen übernommen. Wir empfehlen dennoch, sich vorab die Kostenübernahme bestätigen zu lassen. Auf Wunsch senden wir Ihnen hierfür gern einen Kostenvoranschlag zu.

Wissenschaftlicher Schwerpunkt: Cholestase

Derzeit führt unser Zentrum in Kooperation mit der Kinderklinik des Universitätsklinikums Regensburg eine **Studie zur Genotyp-Phänotyp-Korrelation sowie zum Langzeitverlauf bei Patienten mit Familiärer Intrahepatischer Cholestase** durch. Hierbei soll auch der Langzeitverlauf nach Lebertransplantation erfasst werden. Für Rückfragen zur Studie stehen wir Ihnen selbstverständlich jederzeit zur Verfügung. Für diese Studie liegt ein positives Votum der Ethik-Kommission der Universität Regensburg vor.

Literatur:

Lykavieris, P; van Mil, S; Cresteil, D; Fabre, M; et al. (2003): [Progressive familial intrahepatic cholestasis type 1 and extrahepatic features: no catch-up of stature growth, exacerbation of diarrhea, and appearance of liver steatosis after liver transplantation.](#)J.Hepatol 39 (3), S. 447–452.

Davit-Spraul, A; Gonzales, E; Baussan, C. et al (2009): [Progressive familial intrahepatic cholestasis.](#)Orphanet J Rare Dis 4, S. 1.

Bustorff-Silva j, Sbraggia Neto L; Olimpio H et al. (2007): [Partial internal biliary diversion through a cholecystojejunocolonic anastomosis--a novel surgical approach for patients with progressive familial intrahepatic cholestasis: a preliminary report.](#) J Pediatr Surg. 2007 Aug; 42(8):1337-40

Balistreri, WF.; Bezerra, JA.; Jansen, P, et al (2005): [Intrahepatic cholestasis: summary of an American Association for the Study of Liver Diseases single-topic conference.](#)Hepatology 42 (1), S. 222–235

Degiorgio D.,Colombo C, Seia M. et al: [Molecular characterization and structural implications of 25 new ABCB4 mutations in progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 \(PFIC3\).](#) European Journal of Human Genetics (2007) 15, 1230–1238

Strautnieks S, Byrne J et al (2008): [Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families.](#)Gastroenterology 2008;134:1203–1214