

Für welche Patientinnen ist der Erhalt der Fertilität ein Thema?

Anhand von 3 Beispielen soll die Rolle der humangenetischen Beratung bei Patientinnen mit dem Risiko einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz (POF) veranschaulicht werden.

I. Frauen mit Turner-Syndrom bzw.-Variante

1 von 1500 bis 2500 Frauen wird mit einem Turner Syndrom bzw. einer –Variante geboren. Darunter werden unterschiedliche Karyotypen subsummiert, wie der 45,X-Status, das 45,X/46,XX(/47,XXX) Mosaik und Frauen mit einem strukturell veränderten zweiten X-Chromosom (46,X,abn(X)). Während Frauen mit 45,X-Status nur selten eine normale Pubertätsentwicklung zeigen (ca. 9%) und äußerst selten spontan schwanger werden (ca. 1%), ist dies bei Frauen mit einer Turner-Variante etwas häufiger zu beobachten (normale Pubertätsentwicklung in mind. 20%). Bei den meisten dieser Frauen kommt es jedoch durch das Fehlen bestimmter Bereiche auf dem X-Chromosom (Xcen-Xp11.1 und Xq13-26) zu einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz.

Vor Beginn einer Familienplanung bzw. vor Abwägung bestimmter Therapieoptionen zur Erfüllung des Kinderwunsches sollten in einer humangenetischen Beratung über die Risiken für Nachkommen aufgrund des auffälligen Chromosomenbefundes der Patientin gesprochen werden.

Sowohl bei Frauen mit 45,X-Status als auch bei Frauen mit einem Mosaik besteht ein erhöhtes Fehl- und Totgeburtenrisiko sowie insbesondere ein erhöhtes Risiko eines Kindes mit einer zahlenmäßigen Chromosomenstörung (besonders häufig Trisomie 21). Daher sollte diesen meist noch jungen Patientinnen eine vorgeburtliche Chromosomenanalyse mittels CVS oder AC empfohlen werden. Für Frauen mit 45,X-Status wird zusätzlich noch ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie eine Hypertonie oder sogar eine Aortenruptur angegeben, so dass diese Patientinnen internistisch mitbetreut werden sollten. Frauen mit 46,X,abn(X) haben ein rechnerisches Risiko von 50%, das veränderte X-Chromosom an Nachkommen weiterzugeben. Dies führt in der Regel bei betroffenen Jungen zur Fehl- oder Totgeburt. Dementsprechend sollte auch diesen Patientinnen eine vorgeburtliche Diagnostik angeboten werden.

II. Frauen nach Radio- oder Chemotherapie

Nach Schätzungen der Child Cancer survival study von 2005 wird 2010 jeder 250. Erwachsene eine Krebserkrankung im Kindes- oder Jugendalter überlebt haben. Dies liegt an der gesteigerten Überlebensrate der Erkrankten, die 1960 noch ca. 27% betrug und heute bei 75% liegt. Die häufigsten Tumorerkrankungen in diesem Alter sind Leukämien, Lymphome und Tumore des ZNS.

Die Fertilität der Patientinnen hängt von der Art der Therapie, der Dosis und dem Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Behandlung ab.

Nach internationalem Konsens sollte ein Abstand vom Behandlungsende bis zu einer Schwangerschaft von 2 Jahren eingehalten werden.

Nach heutigem Kenntnisstand führt weder eine Chemo- noch Strahlentherapie zu einem signifikant erhöhten Fehl- oder Totgeburtenrisiko. Therapieinduzierte Schwangerschaftskomplikationen wurden bei den Patientinnen beschrieben, die durch die vorangegangene Behandlung Organschäden wie z.B. eine Kardiomyopathie erlitten haben, so dass diese Patientinnen von einem entsprechenden Spezialisten mitbereut werden sollten.

Die Kinder dieser Patientinnen haben kein erhöhtes Risiko einer angeborenen Fehlbildung bzw. Erkrankung (normales Basisrisiko 3-4%).

Einschränkend muss gesagt werden, dass neuere Therapieprotokolle auch in den neuesten Studien noch nicht berücksichtigt werden konnten.

Abgesehen von den genetisch bedingten Krebserkrankungen wie z.B. einem Retinoblastom besteht bei den Kindern kein erhöhtes Krebsrisiko.

III. Frauen mit Prämutation im FMR1-Gen

Das FMR1-Gen (Fragile Mental Retardation1-Gen) liegt auf dem langen Arm des X-Chromosoms (Xq27.3) und ist die Ursache der häufigsten erblichen geistigen Behinderung und des erblichen Autismus insbesondere bei Jungen. Das Krankheitsbild wird als Fragiles X-Syndrom bezeichnet.

Es handelt sich um eine Tripletterkrankung aus CytosinGuaninGuanin-Bausteinen. Ab einer Länge von mehr als 200 dieser CGG- Einheiten (sog. Vollmutation) kommt es zu einer „Abschaltung“ des FMR1-Gens durch eine Hypermethylierung und damit zum Fragilen X-Syndrom bei Jungen. Aber auch 70% der Mädchen mit einer Vollmutation weisen Lernschwächen und autistische Züge auf.

Die Prämutation (Vorstufenveränderung) wird für den Bereich von 55-200 der CGG-Bausteine angegeben und ist nach neuestem Kenntnisstand mit einem erhöhten Risiko einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz behaftet. Ca. 26% der Frauen mit einer Prämutation entwickeln eine POF. Die Ursache der POF ist noch unklar.

Bei ca. 7% der Frauen mit einer isolierten POF und bei ca. 13% der Frauen mit familiär gehäufte POF kann man wiederum eine Prämutation im FMR1-Gen nachweisen.

In der humangenetischen Beratung muss Frauen mit einer Prämutation neben dem X-chromosomalen Vererbungsmuster auch erklärt werden, dass eine Prämutation bei Weitergabe durch eine Frau zu einer Vollmutation expandieren kann. Demnach besteht für eine Frau mit einer Prämutation ein erhöhtes Risiko, einen Sohn mit einem Fragilen X-Syndrom zu bekommen. Bleibt es bei den Kindern bei einer Prämutation, haben die Mädchen ein erhöhtes Risiko einer POF und eines Fragilen-X-Syndroms bei den Nachkommen. Die Jungen mit einer Prämutation haben ein erhöhtes Risiko, im Alter von über 50 Jahren ein parkinsonähnliches Krankheitsbild zu entwickeln, das als fragile X associated tremor/ ataxia syndrome bezeichnet wird. Eine vorgeburtliche Diagnostik im Hinblick auf ein Fragiles X-Syndrom ist durch eine AC ab der 16.SSW möglich.