

Tagungsbericht Syndromtag 2012

HIRN, HERZ, HAUT – Neues zu Seltenen Erkrankungen

19.–20.10.2012, Heidelberg

Der Syndromtag 2012 fand am 19. und 20. Oktober in Heidelberg unter wissenschaftlicher Leitung des Instituts für Human-genetik und in Zusammenarbeit mit der Neuropädiatrie des Zentrums für Kinder- und Jugend-medicin sowie mit dem Zentrum für Seltene Erkrankungen (ZSE) Universitätsmedizin Heidelberg statt.

Nach der Etablierung des Syndromtags als bundesweite Fortbildungsveranstaltung im Jahr 2008 (auch in Heidelberg) und der ersten sehr erfolgreichen Durchführung nördlich des Mains 2011 in Bonn, konnte der diesjährige Syndromtag seinen Ruf als wichtiges deutschsprachiges Symposium zu Themen der Klinischen Genetik weiter ausbauen. Die überraschend hohe Besucherzahl von fast 150 Teilnehmern aus allen Teilen Deutschlands sowie der Österreich und der Schweiz sowie die vertretenen Selbsthilfegruppen

fanden im zur Verfügung stehenden Foyer und Hörsaal des Kommunikationszentrums des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) ausreichend Platz und ein sehr angenehmes Ambiente (Abb. 1).

Die Veranstaltung wurde mit einem Festvortrag von **Koenraad Devriendt** aus Leuven eröffnet, der unter dem Titel „Syndromology – Science and Art“ ein Kaleidoskop von Konzepten und Bildern zur Dysmorphologie zeigte. Anschließend wurde nach mehrjähriger Pause wieder der **Frank-Majewski-Preis** verliehen, erstmals mit dem neuen Prinzip, eine herausragende Publikation mit klinisch syndromologischem Schwerpunkt des Vorjahres zu ehren. Die Auswahlkommission (Andreas Dufke, Gabriele Gillissen-Kaesbach, Ute Moog, Martina Kreis-Nachtsheim und Dagmar Wiczorek) kürte die Autorengruppe **C. Dafinger et al.** für den 2011 in *The Journal of*



Clinical Investigation publizierten Artikel „Mutations in KIF7 link Joubert syndrome with Sonic Hedgehog signaling and microtubule dynamics“. Stellvertretend nahm **Hanno Bolz** den Preis entgegen (Abb. 2) und stellte die Arbeit in einem Vortrag zum Thema „Was hat ein Backenzahn im Gehirn zu suchen? Neues zum Joubert Syndrom“ vor. Anschließend bot sich bei Weinprobe und Abendessen im Weingut Clauer bei Heidelberg die Gelegenheit zu geselligem Beisammensein und kollegialem Austausch.

Die Vorträge des folgenden Samstag gruppieren sich um ausgewählte Aspekte seltener Erkrankungen aus den Bereichen Kardiologie, Neuropädiatrie und „Haut/Haare/Zähne“. Die kardiologische Session umfasste ein aktuelles Übersichtsreferat zu angeborenen Herzfehlern und ihren Stellenwert in der Syn-

dromdiagnostik (**Nicola Dikow**), kardiologische Therapiekonzepte beim Marfan-Syndrom (**Klaus Kallenbach**) und die Diagnostik des Long-QT-Syndroms und seine Konsequenzen. Die nachfolgende neuropädiatrische Session führte mit Vorträgen von **Susanne Schubert-Bast** (Genetisch bedingte Epilepsien im frühen Kindesalter), **Andreas Tzschach** (Neues zu syndromaler X-chromosomaler geistiger Behinderung) und **Gökhan Uyanik** (Klinik und Genetik ausgewählter Kleinhirnefehlbildungen) eindrucklich die Vielfalt der Methoden vor Augen, die eine Mustererkennung erlauben und somit zu einer Syndromdiagnose führen. Gerne haben wir die inzwischen bewährte Tradition der Vorstellung gelöster Fälle mit seltenen Diagnosen fortgesetzt, deren Abstracts ebenso wie die Abstracts der Vorträge sich an diesen Tagungsbericht anschlie-



Abb. 1 ▲ Selbsthilfegruppenstände und Teilnehmer des Syndromtags im Foyer des Kommunikationszentrums des DKFZ Heidelberg (Foto: Karin Mombaur, Heidelberg)



Abb. 2 ▲ (v.l.n.r.): PD Dr. Dr. med. Ute Moog, Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg; Prof. Dr. Hanno J. Bolz, Institut für Humangenetik, Universität Köln; Prof. Dr. Joachim Pietz, Neuropädiater aus der Kinderklinik Heidelberg (Foto: Pamela Okun, Heidelberg)

ßen. Der Syndromtag schloss mit Vorträgen zu Syndromen mit ektodermalen Manifestationen. **Johannes Zschocke** berichtete von der langen, schließlich erfolgreichen Suche nach dem Gen für das Kohlschütter-Tönz-Syndrom. **Anna Wolff** illustrierte eindrucksvoll die Herausforderung der Patientenversorgung beim Vorliegen orofazialer Manifestationen. **Axel Bohring** erläuterte das phänotypische Spektrum WNT10A-assoziiierter Krankheiten und **Maurice van Steensel** präsentierte ein ganzes Bündel verschiedener Syndrome mit Haarauffälligkeiten.

Andreas Dufke hat 2010 die Entwicklung des Syndromtags von einer durch Jürgen Mücke über viele Jahre getragenen regionalen Veranstaltung zu einer bundesweiten Fortbildungsveranstaltung nachgezeichnet. Seitdem hat sich der Syndromtag als anspruchsvolle Fachtagung auf dem Gebiet der Klinischen Genetik bewährt und Teilnehmer in steigender Anzahl angezogen. Um die Kontinuität des Syndromtags zu sichern, seine weitere Entwicklung zu fördern und ihn unter das Dach der GfH zu stellen, liegt dem Vorstand der GfH der Antrag auf Gründung einer „Kommission Syndromtag“ vor, zu deren Aufgaben auch die

Auswahl des Frank-Majewski-Preisträgers gehören soll. Wir möchten Brigitte Majewski an dieser Stelle sehr herzlich für ihre anhaltende Unterstützung bei diesen Bemühungen danken.

Unser ausdrücklicher Dank richtet sich auch an alle ReferentInnen und ModeratorInnen sowie nicht zuletzt alle KollegInnen, die zur reibungslosen Organisation des Syndromtags 2012 beigetragen haben.

Der nächste Syndromtag wird vom **27.–28. September 2013 in Essen** stattfinden, die wissenschaftliche Leitung hat Dagmar Wiczorek (dagmar.wiczorek@uni-duisburg-essen.de).

Literatur

Dufke A (2010) Seltene Erkrankungen – Von der Diagnose zur Therapie. Tagungsbericht Syndromtag 2010. *medgen* 22:365-373

Korrespondenzadresse

PD Dr. Dr. med. Ute Moog
Institut für Humangenetik
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 366
69120 Heidelberg
E-mail: ute.moog@med.uni-heidelberg.de

Abstracts der Vorträge des Syndromtags 2012 „HIRN, HERZ, HAUT – Neues zu Seltenen Erkrankungen“

Dysmorphology: Science and Art

Koen Devriendt

Center for Human Genetics, Leuven

Each individual human has a unique facial phenotype. This highly variable human face is a true biological billboard advertising our genotype, gender, ancestry, general health and environmental exposures. Phenotyping the human face thus offers unique opportunities to answer basic genetic and embryological questions on human development, but also as an entry point towards an etiological diagnosis in individuals with facial anomalies. Facial dysmorphism is the presence of multiple minor anomalies e.g. an abnormal position or shape of the eyes, nose, mouth etc. Because of the complexity of facial morphology and the lack of an objective contextual definition of facial dysmorphism, the expert opinion remains the golden standard. To define “dysmorphism” more objectively, minor anomalies can be classified as (a) extremes in normal variation of quantitative traits, e.g. hypertelorism, short philtrum. (b) Other quantitative features cannot be measured easily and are thus more descriptive, e.g. frontal bossing or anteversion of the nostrils. (c) A third category of minor anomalies are qualitative and are scored as either present or absent. These are found in a minority of normal individuals, e.g. preauricular pit. The presence of 3 or more minor anomalies are associated with a high risk of having a major malformation and a higher chance of reaching an etiological diagnosis. This number can thus be considered as a cut-off value for abnormal.

Amongst different initiatives that have been undertaken to analyse craniofacial morphology in an objective way, three-dimensional (3D) surface modelling holds the greatest promise. Given the current need for large groups of cases, its application in the diagnosis of rare syndromes will be limited in clinical practice. However, as we will illustrate, it is a promising research tool.

A syndrome is the running together of different features, caused by a single underlying cause. For the experienced brain, syndrome diagnosis or grouping of the different features, often is an immediate recognition of a “gestalt”, which is followed by a more systematic analysis of specific features to confirm the intuitive hypothesis. Inexperienced clinicians typically work the other way around, often aided by catalogues allowing a feature based search. An objective description of dysmorphic features is aided by clearly defined terminology, and several recent initiatives contribute to this, e.g. the Human Phenotype Ontology and the series “Elements of morphology” describing and illustrating different dysmorphic features (*AJMG* January 2009).

Pattern recognition often is aided by “pathogenesis” thinking, based on insight in normal embryonic or fetal development. Examples are neurocristopathies and fetal edema or hypokinesia sequences. In this era of genetics, research into the genetic basis of normal and abnormal facial characteristics has become possible. The indistinguishable features of monozygotic twins illustrate the nearly 100% heritability of facial features. However, this stands in sharp contrast to the still fairly poor insight in genes currently known to explain normal human variation. Nevertheless, gene identification in genetic syndromes has aided in defining underlying cellular pathways involved in similar phenotypes, e.g. genes from the well known Ras/MAPK pathway or more recently genes with a function related to the EHMT1 protein. These genes are all excellent

candidate genes to explain normal variation in those facial features that characterize these syndromes.

The clinical discipline of dysmorphology is therefore at the crossroad of many disciplines, and for those who master this art, the years to come promise to be particularly exciting.

Mutationen im *KIF7*-Gen führen zum Joubert-Syndrom Typ 12 (*JBTS12*)

Claudia Dafinger^{1,2}, Max Christoph Liebau^{2,3}, Solaf Mohamed Elsayed^{4,5}, Yorck Hellenbroich⁶, Eugen Boltshauser⁷, Georg Christoph Korenke⁸, Francesca Fabretti², Andreas Robert Janecke⁹, Inga Ebermann¹, Gudrun Nürnberg^{10,11}, Peter Nürnberg^{10,11}, Hanswalter Zentgraf¹², Friederike Koerber¹³, Klaus Addicks¹⁴, Ezzat Elsobky^{4,5}, Thomas Benzing^{2, 11}, Bernhard Schermer^{2, 11}, Hanno Jörn Bolz^{1,15}

¹Institute of Human Genetics, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany; ²Renal Division, Department of Medicine and Centre for Molecular Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany; ³Department of Pediatrics, University of Cologne, Germany; ⁴Medical Genetics Center, Cairo, Egypt; ⁵Children's Hospital, Ain Shams University, Cairo, Egypt; ⁶Institute of Human Genetics, University Hospital of Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Germany; ⁷Department of Paediatric Neurology, University Children's Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland; ⁸Klinikum Oldenburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Elisabeth Kinderkrankenhaus, Neuropädiatrie, Oldenburg, Germany; ⁹Department of Pediatrics II, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria; ¹⁰Cologne Center for Genomics and Centre for Molecular Medicine, University of Cologne, Cologne, Germany; ¹¹Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, University of Cologne, Cologne, Germany; ¹²Department of Tumor Virology, German Cancer Research Center Heidelberg, Germany; ¹³Department of Radiology, University of Cologne, Cologne, Germany; ¹⁴Department of Anatomy, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany; ¹⁵Bioscientia Center for Human Genetics, Ingelheim, Germany

Das Joubert-Syndrom (JBTS) ist durch eine charakteristische Hirnfehlbildung mit cerebellärer Hypoplasie, das "Backenzahnzeichen" (*molar tooth sign*), gekennzeichnet. Darüber hinaus weisen die Patienten in der Regel eine Ataxie, psychomotorische Retardierung sowie Atemstörungen in der Neonatalperiode auf. Je nach genetischem Subtyp können zusätzlich eine retinale Degeneration, Nierenzysten, Leberfibrose und eine Skelettbeteiligung (u.a. Polydaktylie) auftreten. Mittlerweile wurden Mutationen in 22 kausalen Genen publiziert, die durch eine Dysfunktion eines nahezu ubiquitären, evolutionär konservierten Zellorgans, des primären Ziliums, zum Joubert-Syndrom führen.

Wir kartierten einen neuen JBTS-Lokus, *JBTS12* auf Chromosom 15q25.3–q26.3, in einer konsanguinen ägyptischen Familie und identifizierten nachfolgend die ursächliche Mutation im *KIF7*-Gen. In der Folge wiesen wir Mutationen bei weiteren Patienten mit verschiedenen Ausprägungen des JBTS und Hinweisen auf eine oligogene Grundlage der Erkrankung nach: Eine Patientin mit einem COACH-Subtyp (JBTS mit Colobom und Leberfibrose) wies neben einer heterozygoten *KIF7*-Mutation zwei hypomorphe Mutationen in einem anderen JBTS-Gen, *TMEM67*, auf. Bei einem anderen Patienten (mit im Gegensatz zu den anderen Patienten fehlenden Dysmorphiezeichen und nur moderater Retardierung) fanden wir lediglich eine heterozygote trunkierende *KIF7*-Mutation, aber keine weitere Mutation in diesem oder einem anderen zum Zeitpunkt der Untersuchung bekannten JBTS-Gen. *KIF7* ist ein ziliäres putatives Motorprotein und ein Ortholog des *Drosophila-Kinesins Costal2*, einem bekannten zentralen Regulator des Hedgehog-Signalwegs. Wir konnten zeigen, dass *KIF7* mit Nephrocystin-1 (NPHP1), einem anderen JBTS-Protein, interagiert. Knockdown von *KIF7* führte zu veränderter Mikrotubulinstabilität mit gestörter Zilienbildung, abnormer Centrosomenduplikation und Fragmentierung des Golgiapparates, was einen neuen Pathomechanismus andeutet.

Zwischenzeitlich wurden *KIF7*-Mutationen auch als Ursache des fetalen Hydrothalamus-Syndroms, ACLS (*acrocallosal syndrome*) und eines ebenfalls autosomal-rezessiven Syndroms mit Makrozephalie, epiphyssäer Dysplasie und fazialer Dysmorphie nachgewiesen. *KIF7* ist darüber hinaus auch als Kandidatengen für verwandte Ziliopathien wie Meckel-Gruber-, Senior-Loken- oder Bardet-Biedl-Syndrom sowie Lebersche congenitale Amaurose und Nephronophthase anzusehen.

Syndromdiagnostik mit Herz: Vom kardiologischen Befund zur Diagnose

Nicola Dikow

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Heidelberg

Angeborene Herzfehler sind häufig und kommen bei etwa 7/1000 lebend geborenen Kindern vor. Das familiäre Wiederholungsrisiko von 2-5% für isolierte Herzfehler entspricht der meist polygenen und multifaktoriellen Entstehung. Bei etwa 20% aller Patienten mit Herzfehlern kann dagegen eine spezifische Ursache identifiziert werden. Die Diagnosesicherung ist relevant sowohl für das Management beim Patienten selbst und seinen evtl. milder betroffenen Angehörigen, als auch für die Familienplanung bei monogenen Erbgängen.

Bei manchen syndromalen Erkrankungen trägt der spezifische Herzfehler als Leitsymptom zur Diagnose bei. Am Beispiel von Fehlbildungen der rechtsventrikulären Ausflusssbahn, des Aortenausflusstraktes, von konotrunkalen Defekten und dem atrioventrikulären Septumdefekt werden wichtige Differentialdiagnosen vorgestellt. Dabei wird besonders auf syndromtypische Varianten des kardialen Phänotyps, die Konsequenzen der Diagnosesicherung und sofern bekannt, auf pathogenetische Aspekte eingegangen.

Erlaubt der klinische Phänotyp keine Zuordnung zu einem genetischen Syndrom, so gehört die Microarray-Diagnostik zum Standard der ursächlichen Abklärung syndromaler Herzfehler, die Detektionsrate liegt bei 18%. In den vergangenen Jahren wurden damit zahlreiche wiederkehrende Mikrodeletionssyndrome mit Herzfehlern definiert. Auf einige Beispiele, wie die Mikrodeletionen 17q21.31, 10q22q23 und 12q14 wird im Vortrag näher eingegangen. Der Einsatz der Array-Diagnostik bei isolierten Herzfehlern wird dagegen noch kontrovers diskutiert. Angesichts fließender Übergänge zwischen den syndromalen und nicht syndromalen Formen besonders bei sehr jungen Kindern und Mikrodeletionssyndromen mit hoher Variabilität, erscheint die weiterführende Diagnostik mindestens bei schweren Formen von isolierten Herzfehlern indiziert, wie anhand von aktuellen Beispielen aus der Literatur belegt wird.

Der Einsatz neuer Sequenziertechnologien erlaubt die effiziente Identifizierung von Genen, deren Defekt zu Syndromen mit Herzfehlern führt. Beispiele aus diesem Jahr sind *ABCC9*, *KAT6B*, *SRCAP* oder *PIGL*. Noch sind diese Technologien nicht in der Routinediagnostik angekommen, sie tragen aber zum pathogenetischen Verständnis angeborener Herzfehler bei und erlauben neben der Hoffnung auf zukünftig Therapieoptionen eine zielgerichtete Diagnostik bei einer wachsenden Zahl klinisch erkennbarer Syndrome.

Medikamentöse und chirurgische Therapiekonzepte beim Marfan-Syndrom

Klaus Kallenbach

Klinik für Herzchirurgie, Interdisziplinäres Marfan-Zentrum, Universitätsklinikum Heidelberg

Beim Marfan-Syndrom (MFS), mit einer Inzidenz von 2-3 pro 10.000 Geburten eine seltene hereditäre Erkrankung, kommt es zu Fibrillin-Vernetzungsstörungen in allen Organen. Die Hauptmanifestationen betreffen Skelett, Auge, Hirnhäute und insbesondere das kardiovaskuläre System. Hier steht die Erkrankung der Aorta mit dem typischen Aortenwurzelaaneurysma und der gefürchteten Aortendissektion als

lebensbedrohliches Ereignis klinisch und therapeutisch im Vordergrund. Die Diagnose wird anhand der überarbeiteten Ghent-Nosologie gestellt, in welcher der Nachweis einer Mutation im Fibrillin-1-Gen (FBN1) heute eine wichtige Rolle spielt. Die Differentialdiagnosen der Aortenerkrankungen müssen beachtet werden, da z.B. das Loeys-Dietz-Syndrom häufig eine frühzeitigere chirurgische Intervention an der Aorta erfordert.

Die medikamentöse Therapie des MFS steht im Umbruch. Während bisher die Therapie mit Beta-Blockern den Goldstandard darstellte, um die Aneurysmbildung zu verzögern, zeigen tierexperimentelle Ergebnisse, dass AT-II-Rezeptor-Antagonisten (z.B. Lorasatan) ein höheres Potential zur Behandlung der Fibrillin-Vernetzungsstörung besitzen könnten. Derzeit sind weltweit mehrere klinische Studien angelaufen, um den Benefit dieser Substanzgruppe auch am Menschen zu belegen; Ergebnisse, die schon heute eine Lorasatan-Therapie bei MFS rechtfertigen, liegen jedoch noch nicht vor.

Die operative Sanierung des Aortenwurzelaneurysmas sollte bei gesichertem MFS ab einem Durchmesser von 4,5 cm erfolgen, um die katastrophale Komplikation der Aortendissektion zu vermeiden. Die hervorragenden Ergebnisse mit einer Letalität von unter 3% bei gesunden, elektiven MFS-Patienten rechtfertigen eine frühe Operation. Zur Anwendung kommen heute überwiegend klappenerhaltende Verfahren des Aortenersatzes, so z.B. die Aortenlappenreimplantation nach T. David, die eine sehr gute Langzeitstabilität ohne notwendige Antikoagulation aufweist. Bei Vorliegen eines Mitralklappenprolaps ist die Mitralklappenrekonstruktion heute unbedingt anzustreben, ein Klappenersatz kann meist vermieden werden. Dank systematischer Betreuung in Marfan-Zentren und rechtzeitiger chirurgischer Intervention ist die Lebenserwartung von Marfan-Patienten heute deutlich verbessert.

QT-Verlängerung! Was nun ?

Markus Fischer

Pädiatrische Kardiologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Das Long-QT-Syndrom (LQTS) ist eine erbliche Ionenkanalerkrankung des Herzens, die eine Störung der ventrikulären Repolarisation verursacht und hierdurch zu lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen (Torsades de Pointes) und im EKG zu einer QT-Verlängerung führen kann. Das LQTS kommt angeboren (primär) oder erworben (sekundär) vor. Bei einer Prävalenz von ca. 1:2500 gehört das LQTS zu den Seltenen Erkrankungen. Schwerpunkte des Vortrages sind die Diagnosestellung einer QT-Verlängerung sowie daraus folgenden therapeutischen Konsequenzen.

Genetisch bedingte Epilepsien im frühen Kindesalter

Susanne Schubert-Bast

Pädiatrische Neurologie, Universitätsklinikum Heidelberg

Die Inzidenz von Epilepsien ist im ersten Lebensjahr am höchsten. Die Ursachen dafür sind vielfältig. Neben strukturellen Veränderungen des Gehirns oder metabolischen Erkrankungen sind auch genetische Veränderungen für das Auftreten einer frühkindlichen Epilepsie verantwortlich. Die Identifizierung einer genetisch bedingten Ursache der Epilepsie ist bei einem Teil der Patienten wegweisend für die Behandlung, den Verlauf und die Prognose der Erkrankung. Dabei gibt es zum Einen die bekannten genetischen Syndrome wie beispielsweise die tuberöse Hirnsklerose, die sehr häufig mit einer Epilepsie einhergehen. Darüber hinaus werden im zunehmenden Maße Mikrodeletionen bei Kindern mit Epilepsie und geistiger Behinderung aufgedeckt. In den letzten Jahren sieht sich der Kliniker mit immer neuen Genmutationen konfrontiert, die als Ursache von Epilepsien identifiziert werden. Dabei wird es zunehmend schwierig, vom klinischen Bild auf einen bestimmten Genotyp zu schließen. Selten gibt die Familienanamnese Hinweise auf die Erkrankung, wie beispielsweise bei der benignen familiären

Neugeborenenepilepsie. Klinische Epilepsiesyndrome wie das Ohtahara- oder Westsyndrom können strukturell, metabolisch oder genetisch bedingt sein. Auf der anderen Seite erweitert sich das klinische Spektrum genetischer Erkrankungen wie beispielsweise des Glukosetransporterdefekts immer mehr. Der Vortrag soll deshalb einen klinischen Zugang zu genetisch sinnvollen Untersuchungen bei früh beginnenden Epilepsien bieten und gleichzeitig anhand von Fallbeispielen einen Überblick über die letzten Entwicklungen im Bereich der Epigenetik aufzeigen.

Neues zu syndromaler X-chromosomaler geistiger Behinderung

Andreas Tzschach

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Tübingen

Geistige Behinderung (GB, Prävalenz 1-3%) ist eine der häufigsten Fragestellungen in der genetischen Beratung. Bei 5-10% der männlichen GB-Patienten wird eine X-chromosomale Ursache vermutet. Derzeit sind ca. 100 mit GB assoziierte Gene auf dem X-Chromosom bekannt. Abgesehen von dieser genetischen Heterogenität wird eine zielgerichtete molekulargenetische Diagnostik auch dadurch erschwert, dass nur bei einem Teil dieser Gene Mutationen zu eindeutigen und wiedererkennbaren klinischen Manifestationen führen. Darüber hinaus sind die Übergänge zwischen syndromalen und nicht-syndromalen Formen oft fließend, und teilweise kann selbst intrafamiliär eine erhebliche klinische Variabilität beobachtet werden.

Der Einsatz neuer Sequenziertechnologien zur parallelen Untersuchung sämtlicher X-chromosomaler Krankheitsgene (X-Exom-Analyse) hat zwar den Mutationsnachweis erheblich vereinfacht, für die Bewertung der pathogenetischen Relevanz insbesondere von Missense-Varianten ist jedoch die Kenntnis des klinischen Spektrums für die entsprechenden Gene notwendig.

In diesem Vortrag werden X-chromosomale Krankheitsbilder vorgestellt, die mit besonders schwerer Ausprägung der GB einhergehen (SLC9A6-assoz. Christianson-Syndrom, UBE2A-assoz. Nascimento-Syndrom, SMC1A- und HDAC8-assoz. Cornelia-de-Lange-Syndrom) bzw. durch das Leitsymptom Adipositas gekennzeichnet sind (PHF6-assoz. Börjeson-Forssman-Lehmann-Syndrom, EIF2S3-assoz. MEHMO-Syndrom, LASIL-assoz. Wilson-Turner-Syndrom, CUL4B-Syndrom).

Klinik und Genetik ausgewählter Kleinhirnfehlbildungen

Gökhan Uyanik

Zentrum für Medizinische Genetik, Hanusch-Krankenhaus, Wien

Kleinhirnfehlbildungen zählen zu den häufigsten Fehlbildungen des Gehirns. Sie können isoliert auftreten, sind aber meist mit Malformationen weiterer Teile des Gehirns, hier insbesondere des Hirnstamms, assoziiert. Häufig liegen sie auch syndromal vor.

In dem Vortrag sollen ausgewählte Kleinhirnfehlbildungen und deren genetische Ursachen vorgestellt werden. In der Gruppe der Kleinhirnhypoplasien findet sich das Dandy-Walker-Kontinuum. Hierbei werden die klassische Dandy-Walker Malformation, die sogenannte Dandy-Walker-Variante und die Mega zisterna magna auf der Basis neuerer genetischer Erkenntnisse zusammengefasst. Deletionen von ZIC1 und ZIC4, sowie Mutationen des FOXC1 sind mit dem DW-Kontinuum assoziiert. Insbesondere die Beteiligung von FOXC1, das selbst nicht im Kleinhirn sondern in dem darüber liegenden Mesenchym exprimiert ist, ermöglicht neue Einblicke in die Pathogenese der Gehirnefehlbildungen. In der Gruppe der Kleinhirnfehlbildungen, die mit cerebralen Malformationen assoziiert sind, sind Cobblestone-Lissenzephalien, die neben Kleinhirnmalformation auch mit kongenitaler Muskeldystrophie und Augenfehlbildungen einhergehen, zu finden. Auch die Lissen-

zephalien mit cerebellärer Hypoplasie (LCH) in Folge von RELN oder VLDLR-Mutationen, aber auch die Tubulinopathien sind hier zuzuordnen. Die heterogenen Joubert-Syndrome werden in die Gruppe der cerebellären Dysgenesen eingeordnet und weisen als charakteristische Fehlbildung das „Molar Tooth Sign“ auf. Die klassischen pontocerebellären Hypoplasien (PCH), bei denen zusätzlich eine Mikrozephalie auftritt, und die CASK-assoziierte pontocerebelläre Hypoplasie mit Mikrozephalie (MICPCH) lassen sich durch distinkte Unterschiede in der Ausprägung der cerebellären Hypoplasie und der cerebralen Veränderungen unterscheiden.

Bislang wurden Kleinhirnfehlbildungen bei der Klassifizierung der Fehlbildungen des Cerebrums nicht speziell berücksichtigt. Doch die zunehmenden Verbesserungen in der cerebralen Bildgebung in Kombination mit den rasanten Entwicklungen in der Genetik und Neurobiologie erlauben, die Kleinhirnfehlbildungen näher zu charakterisieren und zu klassifizieren. Die vorgeschlagenen Schemata berücksichtigen dabei neben embryologischen Aspekten auch die zugrunde liegenden genetischen Ursachen.

Epilepsie, schlechte Zähne und Pawlows Hund: Kohlschütter-Tönz-Syndrom

Johannes Zschocke¹, Anna Schossig¹, Nicole I. Wolf²

¹Division für Humangenetik, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

²Department of Child Neurology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Die Kombination einer Amelogenesis imperfecta mit Epilepsie und progredienter Entwicklungsstörung wurde als eigenständiges Krankheitsbild erstmals 1994 von Alfred Kohlschütter und Otmar Tönz in der Schweiz beschrieben und wird nach ihnen als Kohlschütter-Tönz-Syndrom (KTZS) bezeichnet. Bislang wurden etwa 20 betroffene Familien beschrieben; die Vererbung ist autosomal rezessiv. Kinder mit KTZS zeigen manchmal bereits im Säuglingsalter eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung, vielfach ist die Entwicklung aber zunächst unauffällig. Innerhalb der ersten beiden Lebensjahre entwickelt sich eine Epilepsie, in deren Folge oft Entwicklungsrückschritte auftreten. Die Milchzähne und bleibenden Zähne zeigen bereits beim Durchbruch einen Schmelzdefekt mit Verfärbung entsprechend einer Amelogenesis imperfecta. Der klinische Verlauf ist auch innerhalb der gleichen Familie variabel. Es gibt keine biochemischen oder andere Labormarker der Krankheit. KTZS wird durch Mutationen in *ROGDI* verursacht, einem Gen, das im Zusammenhang mit olfaktorischem Gedächtnis bei *Drosophila* beschrieben wurde und nach einem der Hunde von Pawlow benannt ist. Bislang fanden wir bei allen Patienten mit klassischem KTZS homozygote (oder compound-heterozygote) Nullmutationen, für die ein vollständiger Verlust der Proteinfunktion anzunehmen ist. Atypische Formen der Krankheit werden vermutlich meist durch Mutationen in anderen, bislang noch nicht bekannten Genen verursacht.

Zähne sind so anziehend!

Anna Wolff

Poliklinik für Zahnerhaltungskunde, Universitätsklinikum Heidelberg

Orofaziale Auffälligkeiten wie z.B. Strukturanomalien der Zähne, Abweichungen der Zahnzahl oder angeborene Spalten, sind bei Kindern mit syndromalen Erkrankungen häufig und werden sowohl in ihrer Prävalenz als auch in ihrer Bedeutung unterschätzt. Eine zahnärztliche Versorgung wird aus einer Vielzahl von Gründen meist erst zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt des pathologischen Geschehens durchgeführt. Ausgeprägte Einschränkungen in der oralen Gesundheit sind häufig die Folge. Hinzukommen können ästhetische Beeinträchtigungen, die einen weiteren Belastungsfaktor darstellen können. Auch werden orale Auffälligkeiten oft unzureichend als Diagnostikum

bei der ätiologischen Abklärung von syndromalen Erkrankungen berücksichtigt.

Der Vortrag beleuchtet die aktuell häufig anzutreffende orale Situation bei Kindern mit syndromalen Erkrankungen an Beispielen wie CHARGE-Syndrom, Rett-Syndrom oder 4H-Syndrom, und stellt die Herausforderungen der zahnärztlichen Versorgung von Kindern mit Entwicklungsstörungen sowie die koordinierte Versorgung dieser Patientengruppe vor. Er möchte Kollegen anderer Fachgebiete die Faszination der Zähne unserer Patienten mit syndromalen Erkrankungen nahe bringen und aufzeigen, wie für alle Beteiligten eine gewinnbringende Zusammenarbeit entstehen kann.

Genetische Neuigkeiten bei ektodermaler Dysplasie

Axel Bohring

Institut für Humangenetik, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster

Die ektodermale Dysplasie (ED) fasst eine heterogene Gruppe von hereditär bedingten Erkrankungen zusammen, die durch Defekte ektodermaler Strukturen charakterisiert ist. Zu den betroffenen Geweben gehören u.a. die Haut mit ihren Anhangsgebilden wie Schweiß-, Talg- und Brustdrüsen, Meibom'schen Drüsen, Haare, Nägel und Zähne. Betroffene können eine unterschiedliche Ausprägung und Kombination der Leitsymptome Hypo- oder Hyperhidrose, Hypotrichose, Onychodysplasie und Zahnanomalien mit Abweichungen in der Zahnzahl oder Zahnformveränderungen aufweisen. Die genetischen Ursachen sind derzeit nur zum Teil bekannt. Das Christ-Siemens-Touraine-Syndrom, verursacht durch Mutationen im *EDA*-Gen, ist die bekannteste und häufigste Form der hypohidrotischen/anhydrotischen ektodermalen Dysplasie und wird X-chromosomal vererbt (XHED; MIM 305100). Phänotypisch hiervon nicht abgrenzbar sind die autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv vererbte, durch Mutationen im *EDAR*- oder *EDARADD*-Gen verursachte, hypohidrotische ektodermale Dysplasie (MIM 129490, MIM 224900). Als zweithäufigste Gruppe der ektodermalen Dysplasien wurden inzwischen die mit Mutationen im *WNT10A*-Gen assoziierten Formen identifiziert. Wir werden hier die Leitsymptome der *WNT10A*-assoziierten ektodermalen Dysplasieformen und die wesentlichen klinischen Unterschiede zur XHED demonstrieren. Träger homozygoter oder compound-heterozygoter *WNT10A*-Mutationen weisen ein breites phänotypisches Spektrum auf, welches von einer mehr oder weniger isolierten Oligodontie (MIM 206780) über die Odonto-onycho-dermale Dysplasie (OODD; MIM 277980), bis hin zum Schöpf-Schulz-Passarge Syndrom (SSPS; MIM 224750) reicht. Das klinische Bild der OODD ist charakterisiert durch Oligodontie, Onychodysplasien, palmoplantare Hyperkeratose, Hyperhidrose insbesondere im Bereich der Handflächen und Fußsohlen bei ansonsten bestehender Normo- oder milder Hypohidrose und eine verringerte Anzahl der Papillae fungiformes. Beim SSPS treten neben den bei der OODD beschriebenen Symptomen auch zahlreiche Zysten entlang der Lidränder auf. Die mit *WNT10A*-Mutationen assoziierte Oligodontie betrifft überwiegend das permanente Gebiss. Die Zahl der Nichtanlagen bleibender Zähne reicht dabei in unserem Kollektiv von 14 bis 32. Träger einer heterozygoten *WNT10A*-Mutation können mildere Symptome im Sinne einer Hypodontie (*STHAG4*; MIM 150400), Nagelanomalien oder einer milden Hypotrichose aufweisen. Die Penetranz beträgt hierbei ca. 50%. Wir schlussfolgern, dass in vielen Fällen von Patienten mit Oligodontie oder selektiven Nichtanlagen insbesondere der bleibenden Zähne die Mutationsanalyse im *WNT10A*-Gen einen wichtigen diagnostischen Test darstellt.

Hair and Syndromes

Maurice A.M. van Steensel

Department of Dermatology, Maastricht University Medical Center

About one-third of all genetically determined syndromic disorders feature one or more skin symptoms. These can offer important clues to diagnosis and etiology. In addition, they can often be treated relatively easily, improving a patient's quality of life. However, cutaneous abnormalities tend to be pushed into the background by other, sometimes more pressing concerns about a patient's condition and a dermatologist is therefore not consulted.

One of the skin's most prominent appendages is the hair. Due to its complex developmental genetics, hair is exquisitely sensitive to genetic abnormalities and is affected in several important genetic disorders. In my lecture, I will discuss how hair abnormalities may be viewed in such a way as to aid in syndrome diagnosis. Although variation is the norm, particular hair patterns accompany certain syndrome families. A classic and relatively well-known example is the curly hair that people with Noonan/CFC/Costello syndrome often have. Similarly, tightly curled hair can signify an underlying desmosomal disorder, whereas very thin and blonde hair may reveal an ectodermal dysplasia.

At the end of my lecture, the audience will be more appreciative that careful examination of a patient's hair (and skin) should be an integral part of clinical dysmorphology.

Abstracts der Fallvorstellungen des Syndromtags 2012 „HIRN, HERZ, HAUT – Neues zu Seltenen Erkrankungen“

Differentialdiagnose der muskulären Hypotonie: Hypotonie-Cystinurie-Syndrom

Christine Fauth¹, Sabine Scholl-Bürgi², Johannes Zschocke¹

¹Department für Humangenetik, Med. Universität Innsbruck, Österreich

²Department für Pädiatrie IV, Med. Universität Innsbruck, Österreich

Die differentialdiagnostische Abklärung der muskulären Hypotonie im Kindesalter stellt für Kinderärzte und Humangenetiker oft eine Herausforderung dar, da die sie als Teilsymptom bei mehr als 500 genetisch bedingten Krankheiten vorkommen kann (Lisi und Cohn, 2011). Für die Diagnosefindung können zusätzlich vorliegende Befunde oft richtungweisend sein.

Wir berichten über einen 8jährigen Buben mit muskulärer Hypotonie, einer leichten psychomotorischen Entwicklungsverzögerung, diskreten fazialen Dysmorphien, einem Kleinwuchs sowie einer Cystinurie. In den ersten Lebensjahren bestand eine Gedeihstörung, gefolgt von einer raschen Gewichtszunahme ab dem 6. Lebensjahr (BMI 21,4kg/m², >P97). Die Eltern des Kindes sind konsanguin.

Aufgrund dieser Befunde ergab sich klinisch der Verdacht auf ein Hypotonie-Cystinurie-Syndrom. Die Verdachtsdiagnose wurde durch eine SNP-Array-Analyse bestätigt: Bei dem Patienten liegt eine ca. 30-40kb umfassende homozygote Mikrodeletion 2p21 vor, die Teile des SLC3A1-Gens (Untereinheit des renalen Cystintransporters) und des PREPL-Gens (Serin-Oligopeptidase) betrifft. Der jüngere Bruder des Patienten weist eine ähnliche Symptomatik auf und ist ebenfalls Träger der homozygoten Deletion.

Bei der genetischen Abklärung der muskulären Hypotonie im Kindesalter sollte immer auch an dieses Contiguous Gene Deletion-Syndrom

gedacht werden, das durch die einfache Brandprobe (Nitroprussidtest) im Urin erkannt werden kann.

Ein Junge mit Floating-Harbor-Syndrom

Martin Kehrer, Alf Beckmann, Ulrich Finckh, Andreas Dufke, Olaf Rieß, Andreas Tzschach

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Tübingen

Wir stellen einen knapp neun Jahre alten Jungen vor, welcher eine milde geistige Behinderung mit insbesondere deutlich verzögerter Sprachentwicklung, eine grenzwertige Längenentwicklung (entlang der 3. Perzentile) sowie Dysmorphien zeigt (große bulböse Nase mit breitem Nasenrücken, tiefliegende Augen, tiefstehende Columella, kurzes Philtrum, schmale Oberlippe, Klinodaktylie Dig. V bds., glanduläre Hypospadie). Das Röntgenbild der linken Hand zeigte ein deutlich verzögertes Knochenalter. Die klinische Verdachtsdiagnose eines Floating-Harbor-Syndroms konnte durch Nachweis einer Mutation im SRCAP-Gen molekulargenetisch bestätigt werden.

X-chromosomale VACTERL-Hydrozephalus-Assoziation (VACTERL-H) – Eine Fallbeschreibung

Barbara Mikat¹, Claudia Rolf², Detlev Schindler³, Dagmar Wiczorek¹

¹Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum, Essen

²Vestische Kinderklinik, Datteln

³Institut für Humangenetik, Würzburg

Die X-chromosomale VACTERL-H-Assoziation ist eine seltene Erkrankung, die durch Mutationen im *FANCB*-Gen hervorgerufen werden kann. Bislang gibt es in der Literatur erst wenige beschriebene Mutationen im *FANCB*-Gen (McCauley et al. 2011, Holden et al. 2006, Meetei et al. 2004).

Wir berichten über das erste Kind zweier nicht verwandter Eltern, bei dem pränatal in der 14. SSW ein Anhydramnion festgestellt wurde. Die weitere Diagnostik zeigte eine beidseitige Nierenagenesie, eine Fehlbildung der oberen Extremitäten, einen Hydrozephalus und eine Myokardhypertrophie. Nach vorzeitigem Blasensprung wurde der männliche Fet in der 25+6 SSW geboren und verstarb am ersten Lebenstag. Postmortal konnte die Verdachtsdiagnose einer VACTERL-Assoziation mit zusätzlichem Hydrozephalus klinisch bestätigt werden. Anamnestisch fiel auf, dass die Mutter aus elf Schwangerschaften nur drei lebende Kinder hat, nur Mädchen. Auch die Großmutter mütterlicherseits des betroffenen Kindes hat nur gesunde Mädchen und erlebte die Totgeburt eines Jungen.

Wir führten eine Analyse des *FANCB*-Gens bei der Mutter durch und fanden eine heterozygote Nonsense-Mutation (p.Q278*). Diese lag bei dem Sohn hemizygot vor. Zusätzlich leiteten wir eine X-Inaktivierungsanalyse bei der Mutter ein, das Ergebnis steht bislang aus.

Wir möchten diese Familie vorstellen und einen Review über dieses seltene Krankheitsbild geben.

Pränataler Fall mit Acampomeler Campomeler Dysplasie und Smith-Lemli-Opitz Syndrom und postnataler Fall mit Acampomeler campomeler Dysplasie

Angelika Rieß¹, Britta Hartmann², Dieter Gläser³, Karl Oliver Kagan⁴, Ulrike Mau-Holzmann¹

¹Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum, Tübingen

²Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum, Freiburg

³Genetikum, Neu-Ulm

⁴Universitätsfrauenklinik Tübingen, Pränataldiagnostik

Die Acampomele Campomele Dysplasie ist eine seltene Form der Skelettdysplasie, die wie die Campomele Dysplasie durch SOX9-Mutationen verursacht wird, jedoch nicht mit Campomelie der unteren Extremitäten einhergeht. Leitsymptome einer Acampomelien Campomelien Dysplasie sind ein weibliches Genitale bei männlichem Karyotyp, Klumpfüße, Pierre-Robin-Sequenz mit Gaumenspalte, relative Macrocephalie, Tracheobronchomalazie und Skapulahypoplasie. Vorgestellt werden ein prä- und ein postnataler Fall mit molekulargenetisch bestätigter SOX9-Mutation. Da bei dem pränatalen Fall zusätzlich ein relativ kleiner Kopfumfang, Hypotelorismus, Herzfehler (AVSD) und eine unauffällige Scapula sonographisch nachweisbar war, wurde differenzialdiagnostisch auch das Smith-Lemli-Opitz Syndrom molekulargenetisch abgeklärt und konnte durch den Nachweis der homozygoten Mutation c.452G>A im DHCR7-Gen bestätigt werden. Beide Fälle demonstrieren den variablen Phänotyp der Acampomelien Dysplasie. Der pränatale Fall beweist, dass nicht klassische Symptome sich mitunter durch eine zweite Diagnose erklären lassen.

Carney Complex Plus – ein weiterer Fall mit Mikrodeletion 17q24

Olaf Rittinger und Stefanie Wieser

Klinische Genetik, UK für Kinder- und Jugendheilkunde, PMU Salzburg

Mikrodeletionen an 17q24 wurden bislang nur sehr selten berichtet. Besondere Bedeutung erhalten sie durch Haploinsuffizienz des PRKARIA Gens, maßgeblich für den Carney Komplex, der für unterschiedliche Tumore zumal des Endokrinen Systems prädisponiert. Des weiteren erhält der deletierte Bereich das KCNJ2 Gen, in dem heterozygote Mutationen bei Patienten mit Andersen Syndrom (auch: Long QT-Syndrom 7) beschrieben wurden. Wir berichten von einem jetzt 10-jährigen Mädchen, das dystroph in der 37.SSW geboren wurde und sich bei uns im Alter von mit 3 Jahren erstmals mit Mikrozephalie, Kleinwuchs und moderatem Entwicklungsrückstand präsentierte. Die Physiognomie ist durch leicht ansteigende Lidachsen mit abgerundeten Lidspalten, besonders aber durch dichten Besatz mit Epheliden gekennzeichnet. Afebrile Krampfanfälle wurden bislang keine beobachtet. In der aCGH fand sich eine Mikrodeletion 17q24.22-q23 (ca 2.6 MB) de novo, im Ausmaß sehr ähnlich einer von Blyth et al (EJMG, 2008) als Carney Complex plus publizierten Patientin, sowie eine maternal vererbte Mikroduplikation Xq28. Über die bereits bei 17q24-deletionen beschriebenen Symptome hinaus zeigten sich im MRI noduläre subependymale Heterotopien bei unauffälligem FLNA Befund. Der Nachweis dieser hinsichtlich einer Tumordisposition bzw kardialen Auffälligkeiten präsymptomatisch diagnostizierten Mikrodeletion ist von Bedeutung zur Planung eines angepassten Präventionsprogramms (Tumorfrüherkennung, EKG) und führt zur erneuten Beschreibung einer bemerkenswerten Koinzidenz einer neuralen Migrationsstörung und einer Mikrodeletion (Kogelenberg, Mol Syndromol 2010).

Osteoporose-Pseudoglioma-Syndrom

Gertrud Strobl-Wildemann

Humangenetik Ulm, Ulm

Fallvorstellung: Bei einem 7-jährigen, wohl congenital blinden Mädchen bestehen zusätzlich eine Mikrocephalie, eine Skelettbeteiligung (dysproportionierter Minderwuchs mit verkürztem Rumpf, Fassthorax und Hyperkyphose) sowie eine mentale Retardierung. Eine craniale MRT zeigte eine Mikrophthalmie mit einem beidseitigen persistierenden hyperplastischen primären Glaskörper (PHPV), eine Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule ergab eine ausgeprägte Platypondylie, vereinbar mit schweren osteoporotischen Veränderungen. Die klinische Verdachtsdiagnose eines Osteoporose-Pseudoglioma-Syndroms

konnte durch das Vorliegen von zwei Mutationen im LRP5-Gen weitestgehend bewiesen.

Erbgang: Autosomal-rezessive Erkrankung mit Symptomen in verschiedenen Körperregionen verursacht durch Mutationen im LRP5-Gen

Symptomatik des Osteoporose-Pseudoglioma-Syndrom

Augen: Alle bisher beschriebenen Patienten mit diesem Krankheitsbild und nachgewiesenen LRP5-Mutationen weisen eine Augenbeteiligung auf. Die Augenbeteiligung kann von milden Veränderungen der Augen über einen PHPV bis hin zu einer schweren Retinopathie reichen. Die meisten Patienten mit Mutationen im LRP5-Gen sind seit Geburt auf beiden Augen blind. Die meisten Erwachsenen, die Mutationen in diesem Gen aufweisen, waren bis zum 15. Lebensjahr erblindet, alle waren bis zum 25. Lebensjahr erblindet. Auch eine isolierte Katarakt, Kolobome der Retina, eine Peters-Anomalie oder eine einseitige Augenbeteiligung wurden beschrieben.

Skelett: Auffälligkeiten des Skeletts waren bei nahezu allen jugendlichen Patienten mit LRP5-Mutationen beschrieben. Die Symptomatik zeigt sich hier durch Frakturen und eine radiologisch nachweisbare schwere Osteoporose. Oft wird die Skelettbeteiligung schon in den ersten zwei Lebensjahren nachgewiesen. Eine wissenschaftliche Veröffentlichung aus dem Jahre 2008 beschreibt eine positive Wirkung von Bisphosphonaten.

Entwicklung: Das Osteoporose-Pseudoglioma-Syndrom bedeutet unabhängig von der Schwere der Sehbehinderung in knapp 25% der Patienten mit nachgewiesenen LRP5-Mutationen eine kognitive Beeinträchtigung.

Symptomatik bei Anlageträgern: Bei den Eltern betroffener Kinder mit einem Osteoporose-Pseudoglioma-Syndrom wird gehäuft eine verminderte Knochendichte oder eine Osteoporose gefunden.

Moya-Moya-Erkrankung und Dysmelie bei einem Kind mit RASopathie: Neue Einblicke in die Genese von Vaskulopathien?

Christina Evers¹, Rainer Blank², Martin Zenker³, Ute Moog¹

¹Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, I Heidelberg

²Klinik für Kinderneurologie und Sozialpädiatrie, Kinderzentrum Maulbronn gGmbH, Maulbronn

³Institut für Humangenetik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Magdeburg

Unter dem Begriff RASopathien wird eine Gruppe von verwandten Erkrankungen zusammengefasst, deren gemeinsamer Pathomechanismus eine verstärkte Aktivierung des RAS-MAPK-Signalsweges ist. Ursache sind Keimbahnmutationen in verschiedenen Komponenten dieses Signal-transduktionsweges. Zu den RASopathien gehören das Noonan- CFC-, Costello- und LEOPARD-Syndrom sowie die Neurofibromatose Typ 1. Somatische Mutationen in Genen des RAS-MAPK-Signalsweges treten gehäuft bei hämatologischen Erkrankungen auf. So liegen bei etwa 15% der Patienten mit einer juvenilen myelomonozytäre Leukämie (JMML) somatische Mutationen im *CBL*-Gen vor. Keimbahnmutationen in diesem Gen wurden kürzlich bei Kindern mit JMML und einem dem Noonan-Syndrom ähnlichen Phänotyp beschrieben.

Wir berichten über eine Patientin mit Entwicklungsverzögerung, Kleinwuchs, Pulmonalstenose, fazialen Dysmorphien mit u.a. abfallenden abfallenden Lidachsen und dysplastischen, tiefsitzenden Ohren sowie Pigmentauffälligkeiten der Haut. Außerdem bestehen bei ihr eine Dysmelie der linken Hand sowie eine cerebrale Gefäßfehlbildung (Moya-Moya-Erkrankung) und die Patientin entwickelte eine JMML. Bei einer zunächst an DNA aus Knochenmarkgewebe durchgeführten molekulargenetischen Untersuchung des *CBL*-Gens wurde die Spleißmutation c.1096-85_1096-8delinsT nachgewiesen. Untersuchungen an

DNA aus einem Mundschleimhautabstrich zeigten, dass es sich bei dieser Mutation um eine heterozygote *CBL*-Keimbahnmutation handelt. Der Vergleich des Phänotyps unserer Patientin mit den Auffälligkeiten der bisher beschriebenen Patienten mit *CBL*-Mutationen zeigte, dass die fazialen Dysmorphien, Pigmentauffälligkeiten der Haut, die Pulmonalstenose sowie die JMML auf die *CBL*-Mutation zurückgeführt werden können. Reduktionsfehlbildungen der Extremitäten sowie eine Moya-Moya-Erkrankung wurden bisher nicht beschrieben. Allerdings wurden bei einigen Patienten mit *CBL*-Mutationen andere Vaskulopathien beobachtet. Tierexperimentelle sowie in-vitro-Studien weisen außerdem darauf hin, dass *CBL* eine regulatorische Funktion während der Angiogenese zukommt. Die Moya-Moya-Erkrankung und Dysmelie der Patientin könnten daher auf einer embryonalen Störung der Vaskulogenese durch die *CBL*-Mutation beruhen.

Ein Kind mit Hämangiom, Sternumdefekt, Kleinhirndysplasie und Moya-Moya-Erkrankung

Anna Lena Burgemeister¹, Anne Behnecke¹, Joachim Pietz², Ute Moog¹

¹Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Heidelberg

²Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Neuropädiatrie, Universitätsklinikum, Heidelberg

Wir berichten über eine Patientin, die im Alter von 11 Monaten mit einem angeborenen Sternumdefekt und einem segmentalem Hämangiom vor allem der rechten Gesichtshälfte vorgestellt wurde. Das Hämangiom entwickelte sich in der ersten Lebenswoche und war im Verlauf unter Propranolol regredient. Im Rahmen einer MRT-Untersuchung mit Angiographie wurden später eine Kleinhirndysplasie und eine progrediente Vaskulopathie der Hirnarterien im Sinne eines Moya-Moya-artigen Gefäßprozesses festgestellt.

Bei der Patientin sind die Kriterien für ein PHACES-Syndrom erfüllt (P = Posterior Fossa Anomalien; H = Hämangiom; A = arterielle cerebrovaskuläre Anomalien, C = Cardiovaskuläre Anomalien, E = Eye Anomalien, S = Sternumdefekt/supraumbilikale Raphe). Zusätzlich können beim PHACES-Syndrom Endokrinopathien (z.B. Hypothyreose) bestehen; selten finden sich Ohrfehlbildungen und Hörminderung, Mikrognathie und/oder mediastinale Hämangiome. Cerebrovaskuläre Anomalien bestehen in knapp 80% der Fälle; es besteht die Gefahr vaskulärer Komplikationen unter anderem mit Hirninfarkt im Kindesalter. Neben einer kardiologischen und augenärztlichen Untersuchung ist bei Diagnosestellung daher insbesondere ein frühzeitiges cMRT mit Angiographie wichtig. Bei cerebrovaskulären Auffälligkeiten sollte ein weiteres Monitoring erfolgen. Bei progredienten intracerebralen Stenosen kann ein operatives Vorgehen mit Anastomosenbildung erwogen werden.

Drei Familien mit mentaler Retardierung Typ Nascimento

Johanna Christina Czeschik¹, Udo Koehler², Andreas Tzschach³, Peter Bauer³, Angelika Rieß³, Claudia Dufke³, Vanesa López-González⁴, Hermann-Josef Lüdecke¹, Alma Küchler¹, Dagmar Wiczorek¹

¹Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum, Essen

²MGZ - Medizinisch Genetisches Zentrum, München

³Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum, Tübingen

⁴Clinical Genetics Unit, Hospital Universitario Virgen de la Arrix, Murcia, Spain

Die X-chromosomal vererbte Form der mentalen Retardierung Typ Nascimento ist charakterisiert durch kraniofaziale Dysmorphien (Makrozephalie, Synophrys, prominente supraorbitale Höcker, mandelförmige, tief liegende Augen, große Ohren und großer Mund), einen Hirsutismus, einen Mikropenis und eine Onychodystrophie. Bisher wurden nur sieben Familien zu dieser Form der MR, die durch Mutationen im UBE2A-Gen verursacht wird, publiziert (Nascimento et al., 2006; Bud-

nyet al., 2010; de Leeuw et al., 2010; Honda et al., 2010). Wir stellen hier drei weitere Familien vor.

Die erste ist eine konsanguine libanesische Familie. Anlass für die Beratung in dieser Familie war die Schwangerschaft einer 17-jährigen Frau bei ungeklärter syndromaler Erkrankung von zwei mental retardierten Brüdern. Neben diesen zwei mental retardierten Brüdern gab es in zwei weiteren Zweigen der Familie jeweils ähnlich betroffene Jungen. Die Familienanamnese zusammen mit der deutlich verschobenen X-Inaktivierung bei der Schwangeren und der Mutter der betroffenen Jungen legte eine X-chromosomale MR nahe. Bei den zwei betroffenen Brüdern konnte mittels Array-CGH eine 7,1 Kb große Deletion von mindestens den ersten drei Exons des UBE2A-Gens nachgewiesen werden [arr Xq24(118,706,962-118,714,074)x0]. Die Deletion konnte mittels qPCR und Sequenzierung bestätigt werden. Die Ratsuchende und ihre Mutter sind gesunde Überträgerinnen. Daneben gab es noch eine Stoffwechselerkrankung in der Familie.

Aufgrund einer geistigen Behinderung und des sehr ähnlichen fazialen Phänotyps beim männlichen Indexpatienten und seinem Onkel mütterlicherseits stellten wir die Diagnose klinisch auch in einer spanischen Familie. Es konnte im UBE2A-Gen die Missense-Mutation c.236C>G (p.Pro79Arg) beim Indexpatienten nachgewiesen werden. Die Segregationsanalyse steht noch aus.

In einer dritten Familie wurde eine UBE2A-Mutation (c.387Gdup, p.Tyr130Valfs*9) beim Indexpatienten mittels X-Exom-Sequenzierung nachgewiesen. Dieser Patient zeigt zwar einen überlappenden Phänotyp, die fazialen Dysmorphien sind aber nicht so wieder erkennbar wie in den beiden anderen Familien. Die Familienuntersuchungen stehen noch aus.

Anhand der drei Familien und der Literaturdaten soll diese seltene, X-chromosomal vererbte Form der syndromalen geistigen Behinderung Typ Nascimento vorgestellt werden.