

Syndromtag • Klinische Genetik

Akademie Humangenetik
eine Einrichtung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V.

Syndromtag 2014

19.-20. September, Lübeck

Cohesinopathien, Ziliopathien, Rasopathien: Ein Update



Lübecker Zentrum für
seltene Erkrankungen



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein



Deutsche Gesellschaft
für Humangenetik

Tagungsleitung

Prof. Dr. med. Gabriele Gillessen-Kaesbach
Prof. Dr. rer. nat. Frank Kaiser
Institut für Humangenetik, Universität zu Lübeck/UKSH
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
g.gillessen@uksh.de
frank.kaiser@uksh.de

Tagungsort

Handwerkskammer Lübeck
Veranstaltungssaal
Breite Straße 10-12
23552 Lübeck

Tagungsorganisation

Dr. Christine Scholz
Deutsche Gesellschaft
für Humangenetik e. V.
Inselkammerstraße 5
82008 München-Unterhaching
organisation@gfhev.de

Informationen

www.syndromtag.de

Anfahrt

In unmittelbarer Nähe zum Hauptbahnhof liegt der zentrale Omnibusbahnhof (ZOB). Von dort mit den Linien 3, 12 oder 30 Richtung Gustav-Radbruch-Platz bis zur Haltestelle „Breite Straße“. Die Handwerkskammer Lübeck befindet sich direkt gegenüber der Haltestelle.

**Wir danken den Sponsoren und Spendern
für die freundliche Unterstützung des Syndromtags 2014**

Gesellschaft der Freunde und Förderer der Universität Lübeck

Possehl-Stiftung

Thermo Fisher Scientific – Life Technologies GmbH

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

zum Syndromtag 2014 „Cohesinopathien, Ziliopathien, Rasopathien: Ein Update“ möchten wir Sie gerne vom 19. bis 20. September nach Lübeck in die Stadt der 7 Türme einladen.

Der thematische Schwerpunkt liegt auf syndromalen Krankheitsbildern, die durch pathogenetische Mechanismen miteinander verknüpft sind. Zu diesen Themen konnten wir namhafte Rednerinnen und Redner gewinnen. Es erwarten sie aber auch interessante Vorträge aus dem Gebiet der Neurogenetik, der pädiatrischen Endokrinologie, der Hörstörungen und Kardiologie. Im Abendvortrag „Next generation sequencing demands next generation phenotyping“ wird Herr Professor Raoul Hennekam aus Amsterdam auf den Stellenwert der klinischen Genetik im Hinblick auf die wachsende Bedeutung neuer molekulargenetischer Techniken wie der Hochdurchsatzsequenzierung eingehen. Den Abschluss des Syndromtags bilden seltene un-/gelöste Fälle, die aus den eingereichten Abstractbeiträgen ausgewählt werden.

Das Tagungszentrum liegt mitten in der Altstadt, so dass Sie auch Zeit für einen Spaziergang durch das schöne Lübeck einplanen sollten.

Wir freuen uns sehr darauf, Sie im September 2014 in Lübeck begrüßen zu dürfen

Ihre

Prof. Dr. med. Gabriele Gillessen-Kaesbach
Prof. Dr. rer. nat. Frank Kaiser
Institut für Humangenetik, Universität zu Lübeck/UKSH

Grußwort

des Präsidenten der Universität zu Lübeck
Herrn Prof. Dr. Hendrik Lehnert

Freitag, 19. September 2014

17:00 Begrüßung

17:30 **Festvortrag** von Raoul Hennekam „Next generation sequencing demands next generation phenotyping“

18:30 **Frank-Majewski-Preisträgerin:** Vortrag von Christiane Zweier

19:30 **Abendessen im Restaurant „Cafe & Bar Celona“**

Samstag, 20. September 2014

08:30	Frank Kaiser Gabriele Gillissen-Kaesbach Claudius Werner Martin Zenker Bernd Wollnik	Cohesinopathien – Klinische Variabilität und molekulares Spektrum To beat or not to beat – Molekulare Defekte der Zilienmotilität Rasopathien – Ein Update Neue molekulare Mechanismen bei Syndromen mit vorzeitiger Alterung
--------------	--	--

10:30 **Kaffeepause**

11:00	Dagmar Wiczorek Jeanette Erdmann Reiner Siebert	Coffin-Siris- und Nicolaidis-Baraitser-Syndrome: Was gibt es Neues zum SWI/SNF-Komplex? Bedeutung des BMP-Signalweges bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern – Untersuchungen an Mensch und Zebrafisch Veränderungen der DNA-Methylierung bei Syndromen: Ursache, Modifier oder Konsequenz?
--------------	---	--

12:30 **Mittagessen**

13:30	Christine Klein Alexander Münchau Olaf Hiort Christian Kubisch	Die erblichen Dystonien: Neue „twists and turns“ Die bunten Facetten des Gilles de la Tourette-Syndroms Sinnvolle genetische Diagnostik bei Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung Genetische und molekulare Grundlagen von Hörstörungen
--------------	---	--

15:30 **Kaffeepause**

16:00 Seltene un-/gelöste Fälle (aus angemeldeten Abstracts)

16.00 -16.10	Patientin mit komplexem Phänotyp durch Stopp-Mutation in SMC1A Luisa Mackenroth, Institut für klinische Genetik, Dresden
16.10-16.20	51kb-Deletion im PHF6 – Gen bei 2jährigen Mädchen mit Borjeson-Forssman-Lehman Syndrom Olaf Rittinger, Pädiatrische Klinik, Salzburg
16.20-16.30	6 jähriger Junge mit unklarem Fehlbildungs-/Retardierungssyndrom Anna Lena Burgemeister, Genetikum, Stuttgart
16.30-16.40	Multiple Café-au-lait-Flecken als Leitsymptom bei einer kindlichen Tumorerkrankung Neda Dragicevic, Institut für Humangenetik, Würzburg
16.40-16.50	Neues (?) autosomal-dominantes Syndrom mit Fehlen ossifizierter Handwurzelknochen, sensorineuraler Schwerhörigkeit und Katarakt Kerstin Kutsche, Institut für Humangenetik, Hamburg
16.50-17.00	Ungelöster Fall Luitgard Graul-Neumann, Institut für Humangenetik, Berlin

17:00 **Schlussworte**

Prof. Dr. rer. nat. Jeanette Erdmann
Institut für Integrative und Experimentelle Genomik der Universität
zu Lübeck

Prof. Dr. med. Gabriele Gillessen-Kaesbach
Institut für Humangenetik, Universität zu Lübeck, UKSH

Prof. Dr. Raoul Hennekam
Academic Medical Center, Department of Pediatrics,
University of Amsterdam, Niederlande

Prof. Dr. med. Olaf Hiort
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität zu Lübeck, UKSH

Prof. Dr. rer. nat. Frank Kaiser
Institut für Humangenetik, Universität zu Lübeck, UKSH

Prof. Dr. med. Christine Klein
Institut für Neurogenetik der Universität zu Lübeck

Prof. Dr. med. Christian Kubisch
Institut für Humangenetik, Universität Hamburg, UKE

Prof. Dr. med. Alexander Münchau
Zentrum für seltene Erkrankungen, Universität zu Lübeck, UKSH

Prof. Dr. med. Reiner Siebert
Institut für Humangenetik, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, UKSH

Dr. med. Claudius Werner
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Allgemeine Pädiatrie,
Westfälische-Wilhelms-Universität-Münster

Prof. Dr. med. Dagmar Wieczorek
Institut für Humangenetik, Universität Duisburg-Essen, UKE

Prof. Dr. med. Bernd Wollnik
Institut für Humangenetik, Universität zu Köln

Prof. Dr. med. Martin Zenker
Institut für Humangenetik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

PD Dr. med. Christiane Zweier
Institut für Humangenetik, Friedrich-Alexander Universität
Erlangen-Nürnberg



PD Dr. med. Christiane Zweier

Arbeitsgruppenleiterin am Institut für Humangenetik, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen

1997-2003: Studium der Humanmedizin an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg · 2003: Staatsexamen · 2004: Ärztin im Praktikum · 2004: Approbation als Ärztin · Seit Okt. 2004: Assistenzärztin am Humangenetischen Institut, Universität Erlangen-Nürnberg · Dez. 2004: Dissertation: Das Mowat-Wilson-Syndrom: Klinische und genetische Definition einer neuen Krankheitsentität, Humangenetisches Institut Erlangen, Betreuung: Prof. Dr. A. Rauch.

2009: Gastwissenschaftlicher Aufenthalt in der Gruppe von Prof. Annette Schenck am Department of Human Genetics der Radboud Universität Nijmegen, Niederlande · Seit Okt. 2009: Arbeitsgruppenleiterin am Humangenetischen Institut Erlangen · 2012: Fachärztin für Humangenetik

Der Frank-Majewski-Preis wird verliehen für die Arbeit

**A new face of Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome?
De novo mutations in PHF6 in seven females with a distinct phenotype**

Zweier C, Kraus C, Brueton L, Cole T, Degenhardt F, Engels H, Gillissen-Kaesbach G, Graul-Neumann L, Horn D, Hoyer J, Just W, Rauch A, Reis A, Wollnik B, Zeschnigk M, Lüdecke HJ, Wieczorek D

J Med Genet 2013;0:1–10. doi:10.1136/j.medgenet-2013-101918

Das Borjeson-Forssman-Lehmann-Syndrom (BFLS) ist eine X-gebundene Entwicklungsstörung, die durch Mutationen im PHF6-Gen verursacht wird und klinisch durch eine variable geistige Behinderung, Dysmorphien, Adipositas und einen Hypogonadismus charakterisiert ist. Anlageträgerinnen zeigen in der Regel keine oder nur milde Symptome, und de novo Veränderungen in PHF6 waren bisher nur bei zwei Patientinnen mit (milder) Entwicklungsstörung beschrieben.

Mittels Trio-Exom-Sequenzierung konnten wir nun bei einer Patientin mit initialem Verdacht auf ein Coffin-Siris-Syndrom und einem sehr distinkten Erscheinungsbild mit spärlichen Haaren, auffälligen Gesichtszügen, hypoplastischen Nägeln, einer linearen Pigmentierungsstörung und Zahnanomalien eine de novo missense Mutation im PHF6-Gen nachweisen. Eine gezielte Analyse dieses Gens bei vier weiteren Patientinnen mit einem ähnlichen Erscheinungsbild ergab daraufhin auch bei diesen de novo Veränderungen. Zwei weitere Patientinnen, bei denen in der Routinediagnostik mittels Molekularer Karyotypisierung de novo Deletionen von PHF6 gefunden wurden, zeigten ebenfalls die gleiche Symptomatik. Durch ein X-Inaktivierungsmuster, das in Blutlymphozyten verschoben, aber in Fibroblasten unauffällig war, konnten wir Hinweise auf ein funktionelles Mosaik finden.

Unsere Beobachtungen zeigen, dass de novo Aberrationen des PHF6-Gens bei Mädchen/Frauen mit einem spezifischen und wiedererkennbaren Phänotyp einhergehen. Dieser ist gekennzeichnet durch eine variable Intelligenzminderung, hypoplastische Nägel, Brachydaktylie, Klinodaktylie sowie Auffälligkeiten der Zähne und eine streifige Hautpigmentierung. Das charakteristische faciale Erscheinungsbild beinhaltet eine temporale Abflachung, spärlichen Haarwuchs, eine prominente supraorbitale Region mit geschwungenen Augenbrauen, eine Synophrys sowie eine kurze Nase mit einer hohen Nasenwurzel und einer prominenten Nasenspitze. Es bestehen zwar einige Ähnlichkeiten zum Borjeson-Forssman-Syndrom, jedoch auch zusätzliche, sehr spezifische Aspekte, so dass sich hierdurch für dieses Krankheitsbild neue Facetten ergeben.

Cohesinopathien – Klinische Variabilität und molekulares Spektrum

Frank Kaiser, Gabriele Gillissen-Kaesbach

Als Cohesinopathien (CP) bezeichnet man eine Gruppe von Dysmorphie-Syndromen, deren genetische Ursache Mutationen in Komponenten eines Multi-Protein-Komplexes, dem Cohesin, sind. Bekanntester Vertreter der CP ist das Cornelia de Lange-Syndrom (CdLS). Patienten mit CdLS zeigen einen Kleinwuchs, eine unterschiedlich stark ausgeprägte Intelligenzminderung, charakteristische kraniofaziale Merkmale und eine gastroösophogale Dysfunktion. Der sehr variable Phänotyp der CP erschwert häufig eine eindeutige klinische Diagnose. Trotz der Identifizierung von bisher fünf „CdLS-Genen“ (*NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *HDAC8*, *RAD21*) kann für viele Patienten mit der klinischen Diagnose CdLS keine genetische Ursache ermittelt werden. Neueste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass besonders Patienten mit typischen fazialen Merkmalen oftmals Mosaik-Mutationen im *NIPBL*-Gen zeigen, welche in Routineuntersuchungen des Blutes nicht detektiert wurden. Des Weiteren finden sich bei Patienten mit einer eher milden Ausprägung des CdLS zunehmend Mutationen in Genen, die bisher mit anderen Dysmorphie-Syndromen assoziiert sind, die aber klinische Überlappungen mit Cohesinopathien aufzeigen und als Differentialdiagnosen in Betracht gezogen werden sollten.

To beat or not to beat – Molekulare Defekte der Zilienmotilität

Claudius Werner

Die Primäre ziliäre Dyskinesie (Primary Ciliary Dyskinesia; PCD) ist eine genetisch heterogene, seltene Erkrankung motiler Zilien, die zu chronisch destruierenden Infektionen der Atemwege führt. Als extrapulmonale Erkrankungsmanifestationen können Fertilitätsprobleme und Lateralitätsstörungen auftreten. Aktuell wurden PCD-verursachende Mutationen in 31 verschiedenen Genen identifiziert. Dies erlaubt eine genetische Diagnose in 60-70% der Fälle. Molekulare Untersuchungen führten in den letzten Jahren zu einem neuen Verständnis der phänotypischen Variabilität der Erkrankung. Noch vor 10 Jahren ging man davon aus, dass PCD immer durch eine Zilien-Immotilität hervorgerufen wird. Inzwischen wurden zahlreiche Varianten identifiziert, bei denen Zilienschlag-Anomalien bei erhaltener Zilienschlagfrequenz vorliegen. Eine neue respiratorische Zilipathiegruppe (disorders with reduced generation of multiple motile cilia (RGMC)) durch Mutationen in den Genen *CCNO* oder *MCIDAS* führt, anders als bei PCD, nicht zu einem Defekt axonemaler Strukturen, sondern betrifft die Ziliogenese respiratorischer Epithelzellen.

Rasopathien – Ein Update

Martin Zenker

Der Begriff RASopathien hat sich für eine heterogene Erkrankungsgruppe etabliert, deren gemeinsame pathogenetische Grundlage eine Dysregulation des RAS-MAPK-Signalwegs ist. Kleinwuchs, kardiale Anomalien (bestimmte angeborene Herzfehler, hypertrophe Kardiomyopathie), kraniofaziale Merkmale sowie eine variable Entwicklungsretardierung und Neigung zu Tumoren stellen die Kernsymptome der RASopathien dar, von denen Noonan-Syndrom und Neurofibromatose Typ 1 die häufigsten Vertreter sind. Die Liste der verantwortlichen Gene für Noonan-Syndrom und verwandte Erkrankungen hat sich auch in den letzten Jahren noch weiter verlängert. *RIT1* spielt unter den neuen Noonan-Genen die bedeutendste Rolle. Das Schimmelpenning-Feuerstein-Mims-Syndrom ist als Mosaik-RASopathie dazugekommen. Die Aufklärung von Pathophysiologie, Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und spezifischer Manifestationen (z.B. pränatal, Tumoren) sowie die Entwicklung therapeutischer Ansätze stellen wichtige Forschungsfelder dar.

Neue molekulare Mechanismen bei Syndromen mit vorzeitiger Alterung

Bernd Wollnik

Bei Patienten mit segmental progeroiden Syndromen verlaufen die Alterungsprozesse in einigen Geweben im Zeitraffer ab und führen so bei diesen Patienten u. a. zum frühzeitigen Auftreten sog. altersabhängiger Erkrankungen. Über 100 dieser Syndrome mit vorzeitiger Alterung sind beschrieben, unter diesen so bekannte Syndrome wie das Hutchinson-Gilford Progerie Syndrom, das Werner Syndrom oder das Cockayne Syndrom. Die Aufdeckung der zugrundeliegenden Gendefekte für einige dieser Syndrome und die nachfolgende funktionelle Charakterisierung der gefundenen Gene und Proteine brachte neue und faszinierende Einsichten in den Verlauf zellulärer Mechanismen der menschlichen Alterung. So konnte gezeigt werden, dass Fehlfunktionen der DNA-Reparatur, Defekte der Kernlamina sowie Veränderungen der extrazellulären Matrix, des Golgi-Apparates und der Mitochondrien bei Syndromen mit vorzeitiger Alterung eine wichtige Rolle spielen. In diesem Vortrag sollen interessante klinische Krankheitsbilder und deren molekulare Pathogenese vorgestellt werden.

Coffin-Siris- und Nicolaides-Baraitser-Syndrome: Was gibt es Neues zum SWI/SNF-Komplex?

Dagmar Wieczorek

Mutationen in unterschiedlichen Komponenten des SWI/SNF-Komplexes, einem ‚nucleosome remodeling complex‘ führen zum Coffin-Siris-Syndrom (CSS) oder Nicolaides-Baraitser-Syndrom (NCBRS).

Das CSS ist charakterisiert durch eine moderate bis schwere geistige Behinderung, charakteristische kraniofaziale Dismorphien (grobe Gesichtszüge, dichte und breite Augenbrauen, volle Lippen) und eine Hypoplasie des fünften Fingernagels an Händen und Füßen. Mutationen findet man in den Genen ARID1A, ARID1B, SMARCA4, SMARCB1 und SMARCE1.

Die charakteristischen klinischen Zeichen des NCBRS sind eine Intelligenzminde- rung, Kleinwuchs, Mikrozephalie, spärliches Haar, eine Brachydaktylie, prominente interphalangeale Gelenke, Verhaltensprobleme und Krampfanfälle. Ursächlich findet man nicht-trunkierende Mutationen im SMARCA2-Gen.

Im Einzelfall ist die klinische Abgrenzung dieser beiden Syndrome besonders im frühen Kindesalter schwierig, während im Jugend-/Erwachsenenalter die klinische Unterscheidung einfach ist. Ein überlappendes Phänotyp zeigt sich insbesondere auch zu betroffenen Mädchen mit Borjeson-Forssman-Lehmann-Syndrom.

Es werden das klinische und molekulargenetische Spektrum dieser Krankheitsbilder dargestellt und Differenzialdiagnosen diskutiert.

Bedeutung des BMP-Signalweges bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern – Untersuchungen an Mensch und Zebrafisch

Jeanette Erdmann

Atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD) sind seltene angeborene Herzfehler, die häufig in Verbindung mit Ebstein-Anomalie (EA), Wolff-Parkinson-White-Syndrom (WPW) oder Trikuspidalinsuffizienz auftreten.

Hier berichten wir initial von einer Familie, in der EA, WPW-Syndrom, AVSD, angeborene Aortenstenose oder einer Kombination der genannten Phänotypen gehäuft auftritt. Von insgesamt 20 Familienmitgliedern sind 11 betroffen.

Um den Krankheitsmechanismus in dieser Familie aufzuklären, wurden das Exom und Genom von 4 betroffenen und einem gesunden Familienmitglied sequenziert. Die betroffenen Familienmitglieder tragen eine gemeinsame Variante im BMPR1A Gen, welche daraufhin in der gesamten Familie analysiert wurde. Dabei zeigte sich, dass die Variante in der Familie mit der Erkrankung ko-segregiert (LOD = 3,1).

BMPR1A kodiert für einen morphogenetischen Proteinrezeptor und gehört zur TGF- β -Superfamilie. BMPs spielen eine Rolle bei der Induktion von Knochen und Knorpel, der Differenzierung und Proliferation von Zellen, der Apoptose und bei intrazellulären Interaktionen während der Morphogenese. Darüber hinaus zeigen einige Studien den Einfluss von BMPs auf die Herzentwicklung.

Bisher sind abgesehen davon, dass es sich um ein plausibles Kandidatengen handelt, keine Mutationen von BMPR1A im Zusammenhang mit AVSD bekannt. Allerdings

beschreiben einige Studien Varianten in *BMPR1A* als ursächlich für das Juvenile Polyposis Syndrom (JPS), einer erblichen Veränderung des Darms, und erwähnen AVSD als seltenen sekundären Phänotyp. Darüber hinaus entwickeln Knock-Out Tiermodelle in Hühnern und Mäusen Herzfehlbildungen.

Nach der Identifikation dieses neuen Kandidatengens für AVSD war es unser nächstes Ziel zu prüfen, ob auch andere Varianten in *BMPR1A* oder im BMP-Pathway zu Herzphänotypen führen könnten. Dazu initiierten wir gemeinsam mit dem Institut für Humangenetik der Universität zu Lübeck ein Panelsequenzierungs-Projekt. Basierend auf einer Literatursuche wählten wir die plausibelsten Gene des BMP-Pathways aus und entwarfen ein Panel mit 8 Genen. Sieben dieser Gene kodieren für die Rezeptoren *ACVRL1*, *ACVR1*, *BMPR1A*, *BMPR1B*, *BMPR2*, *GFR1*, *TGFBR3* und eines für den Liganden *BMP2*.

Parallel zu den molekulargenetischen Analysen untersuchen wir den Einfluß der identifizierten Mutationen auf die Herzentwicklung im Zebrafisch.

Bisher haben wir über 90 Patienten und 30 Kontrollen sequenziert und analysiert. Die ersten Ergebnisse zeigen eine erhöhte Anzahl an Varianten in der Proteinkinase-Domäne der BMP Rezeptoren. Zur weiteren Validierung dieser Ergebnisse sequenzieren wir momentan weitere Patienten und Kontrollen.

Zusammenfassend ergibt sich aus der Identifikation einer kosegregierenden *BMPR1A* Variante in der Familie und den vorläufigen Ergebnissen der Panelsequenzierung eine starke Unterstützung für *BMPR1A* und weiteren Genen des BMP-Signalweges als neue Kandidatengene für AVSD und verwandte Phänotypen.

Veränderungen der DNA-Methylierung bei Syndromen: Ursache, Modifizier oder Konsequenz?

Reiner Siebert

Die Beschreibung epigenetischer Veränderungen gewinnt zunehmend an Bedeutung für das Verständnis der Entstehung von monogenen und multifaktoriellen Phänotypen. Dabei ist zu bedenken, dass das Epigenom Zelltyp-spezifisch und modifizierbar ist. Im International Human Epigenome Consortiums (IHEC) schaffen wir deshalb über die Definition von Referenzepigenomen zunächst wesentliche Voraussetzungen für die Analyse von Krankheiten.

Unter den epigenetischen Modifikationen ist die DNA-Methylierung sicherlich derzeit am besten untersucht. Störungen der DNA-Methylierung an imprinteten Genorten sind als wohl primäre Ursache definierter Syndrome gut bekannt, wobei erste Genom-weite Analysen das Spektrum dieser Störungen scheinbar noch erweitern. Zudem gibt es Hinweise darauf, dass Änderungen der DNA-Methylierung auch zur Entstehung von körperlichen und/oder geistigen Entwicklungsstörungen kausal oder im Sinne sekundärer Veränderungen bei Mutationen z.B. in epigenetischen Modifiern beitragen. Schließlich sind somatische epigenetische Änderungen z.B. bei angeborenen Herzfehlern Gegenstand aktueller Studien.

Die erblichen Dystonien: Neue „twists and turns“

Christine Klein

Obwohl alle Dystonieformen die Kernsymptome von unwillkürlichen dystonen Dyskinesien aufweisen, zeichnen sie sich dennoch durch ein breites phänotypisches Spektrum sowie ätiologische Heterogenität aus. Die neue Klassifikation der Dystonien aus dem Jahr 2013 basiert entsprechend auf zwei Haupttaxen, einer klinischen und einer ätiologischen. Letztere enthält eine große Anzahl monogener Formen, von denen viele in die aktuell 25 „DYTs“ eingruppiert werden. Zur Zeit sind Gene für 10 verschiedene eindeutig bestätigte Formen von monogenen isolierten oder kombinierten Dystonien, bei denen die Dystonie mit einer anderen Bewegungsstörung wie z. B. Parkinsonismus oder Myoklonus assoziiert ist, beschrieben. Isolierte Dystonien können durch Mutationen in den Genen *TOR1A* (DYT1), *THAP1* (DYT6) und *GNAL* (DYT25) verursacht werden. Kombinierte Dystonien werden zusätzlich nach ihrem zeitlichen Muster in persistierende (*TUBB4* [DYT4], *GCHI* [DYT5], *SGCE* [DYT11], *ATP1A3* [DYT12]) oder paroxysmale Formen (*MR-1* [DYT8], *PRRT2* [DYT10], *SLC2A1* [DYT18]) unterteilt. Mit Hilfe von *Next generation sequencing* wurden zusätzliche Dystoniegene beschrieben, die jedoch nicht unabhängig bestätigt werden konnten (*CIZ1* [DYT23], *ANO3* [DYT24]). Die Vielzahl an klinischen Ausprägungen und unterschiedlichen Genen reflektierend, werden entsprechend viele und unterschiedliche pathogenetische Mechanismen für die Dystonien diskutiert.

Die bunten Facetten des Gilles de la Tourette-Syndroms

Alexander Münchau

Das Gilles de la Tourette Syndrom (GTS) ist die häufigste Ursache chronischer Tics. Nach DSM-V ist es als Störung definiert, bei der multiple motorische und vokale Tics vor dem 18. Lebensjahr auftreten und in der Ausprägung fluktuierend für mehr als ein Jahr anhalten. Tics sind rasche, sich wiederholende, zumeist nicht rhythmische Bewegungen oder Laute, die stark physiologischen Willkürbewegungen ähneln, allerdings im falschen Kontext oder übertrieben auftreten. Tics fluktuieren stark, betreffen vorrangig das Gesicht, Kopf und Schultern, werden von einem Dranggefühl begleitet und können, zumindest vorübergehend, unterdrückt werden. Neben Tics sind Echo-, Pali- und Koprophänomene typisch für das GTS. Sehr häufig ist das GTS mit anderen neuropsychiatrischen Störungen, insbesondere dem Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (AHDS) und Zwängen vergesellschaftet. Die Behandlung des GTS kann daher komplex und herausfordernd sein.

Sinnvolle genetische Diagnostik bei Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung

Olaf Hiort

Der medizinische Begriff „Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung“ (engl. Disorders of Sex Development, DSD) beschreibt eine sehr heterogene Gruppe von Menschen mit untypischer Verknüpfung des chromosomalen, gonadalen und phänotypischen Geschlechts und ist meist mit Abweichungen von der üblichen Entwicklung des Urogenitaltrakts und der Geschlechtsmerkmale assoziiert. Die genaue Diagnose und das Management der Betroffenen bedürfen eines zielgerichteten Vorgehens aus strukturierter klinischer Untersuchung, bildgebenden Verfahren, sowie endokrinologischer und genetischer Evaluation. Es sollte zunächst eine Bestimmung des Karyotyps erfolgen, dann – je nach Befundlage – eine zielgerichtete molekulargenetische Untersuchung. Hierzu gehört neben CGH Array, besonders bei syndromatischen Formen von DSD, die Sequenzierung definierter Gene. Next Generation Sequencing Verfahren sind zurzeit in der Erprobung und geben wertvolle Resultate, obwohl die Auswertung schwierig sein kann.

Genetische und molekulare Grundlagen von Hörstörungen

Christian Kubisch

Erbliche Hörstörungen zählen zu den häufigsten monogenen Erkrankungen des Menschen, wobei die Funktionsstörung eines wesentlichen Sinnessystems in Abhängigkeit von der Schwere der Symptomatik und dem Zeitpunkt des Auftretens zu maßgeblichen Problemen für den Betroffenen und sein soziales Umfeld führen kann. Die diagnostische Abklärung von Hörstörungen wird durch eine große phänotypische Variabilität und hochgradige genetische Heterogenie erschwert. Dennoch konnten genetische Forschungsansätze in den letzten Jahren eine Vielzahl monogener syndromaler und nicht-syndromaler Hörstörungen ursächlich aufklären. Neben einer verbesserten medizinischen Beratung und Betreuung der Patienten und Familien haben die genetischen Forschungsergebnisse maßgeblich dazu beigetragen, funktionell bedeutsame Moleküle des Innenohrs zu identifizieren und somit die molekulare Physiologie des Hörens bzw. pathophysiologische Grundlagen von Hörstörungen besser zu verstehen.

Patientin mit komplexem Phänotyp durch Stopp-Mutation in SMC1A

Luisa Mackenroth, Dresden

Co-Autor/en: Nataliya DiDonato, Jelena Pozojevic, Ilaria Parenti, Diana Braunholz, Frank Kaiser

Wir beschreiben erstmals einen komplexen klinischen Phänotyp, der durch eine Stoppmutation im SMC1A-Gen verursacht wird. Die vorgestellte Patientin zeigt eine geistige Entwicklungsstörung mit Kleinwuchs und Mikrozephalie, einen angeborenen Herzfehler, Muskelhypotonie und Gedeihstörung. Darüber hinaus traten bei ihr eine Epilepsie sowie Handstereotypien auf. Faziale Dysmorphien bestehen in medial ausgefranzten, geraden Augenbrauen, tief liegenden Augen, langen Lidspalten und einem schmalen Lippenrot.

Mittels NGS-Panel-Sequenzierung konnte eine Mutation im SMC1A-Gen identifiziert werden. SMC1A kodiert für das „Structural maintenance of chromosomes protein 1A“, einer Strukturkomponente des Cohesin-Komplexes. Missense-Mutationen in SMC1A führen zu einem Cornelia-de-Lange-Syndrom (CdLS). Stoppmutationen in diesem Gen wurden jedoch bislang noch nicht beschrieben.

51kb-Deletion im PHF6 Gen bei 2jährigen Mädchen mit Borjeson-Forsman-Lehman Syndrom

Olaf Rittinger, Salzburg

Co-Autor/en: Gabriele Sander, Ingrid Bader, Ingrid Vlasak

Das Borjeson-Forsman-Lehman Syndrom ist ein X-gebundenes Syndrom mit meist schwerer geistiger Retardierung, Mikrozephalie, auffälligem Gesicht, Epilepsie, Hypogonadismus, akralen Fehlbildungen, und Stammfettsucht. Konduktoren können symptomfrei sein oder gleichfalls Retardierung und auffällige Physiognomien zeigen. Deletionen bei Carriern sind bisher kaum berichtet. Fallbericht. 2. Kind, gesunder älterer Bruder, neonatal unauffällig, von Beginn an hypoton, freies Sitzen mit 21 mo. Ab dem 1.Lj. streifenförmige bräunliche Pigmentflecken am Rumpf. Bei Vorstellung 2a alt, dünnes Kopfhaar, hoher Nasenrücken, ansteigende Lidachsen, Strabismus convergens, Epikanthus, tief ansetzende Ohren. KU, Länge, Gewicht: Pc 3-10. Klinodaktylie V bds. Streifige Pigmentierungen (bes.Brustkorb). Keine Sprachentwicklung.

Labor: MicroArray: 51kb Del, den größten Teil des PHF6 Gens einnehmend, vollständiges XI-Skewing. Wir vergleichen den Phänotyp mit kürzlich publizierten heterozygoten Deletionspatienten

6jähriger Junge mit unklarem Fehlbildungs-/Retardierungssyndrom

Anna Lena Burgemeister, Stuttgart

Co-Autor/en: Eva Rossier, Birgit Zirn

Ehemaliges Frühgeborenes SSW 32+3 (normale Maße) mit Z.n. fetalem Hydrops, Aszites, Pleuraergüssen, Lymphödemen, transitorischem neonatalem DM, häutigen Syndaktylien und postaxialer Hexadaktylie der Hände bds., Syndaktylie Zehen II/III, Hypospadie, Hodenhochstand bei Schalkrotum, Ernährungsschwierigkeiten (PEG), anhaltender Gedeihstörung, Epilepsie und globaler EV. In der cMRT am ehesten Dandy-Walker Variante ohne Hydrocephalus, intrakranielle Verkalkungen. Faziale Dysmorphien bei asym. abgeflachtem Hinterkopf, Epikanthus, Ptosis R>L. Vierfingerfurche L, samtige Haut mit auffälliger Venenzeichnung, anhaltende Ödeme am Fußrücken. Trichterbrust, Skoliose.

Erstes Kind gesunder, nichtkonsanguiner Eltern; 3jähriger gesunder Bruder. Anamnestisch Gemeinsamkeiten mit der 30-jährig an einem Astrozytom verstorbenen, geistig und körperlich behinderten Tante vts (auch Lymphödeme, Dandy Walker Malformation).

Chrom., Array-CGH, ZFXB1, SLO biochemisch/DHCR7, GLI3, UPD6, Stoffwechsel oB.

Multiple Café-au-lait-Flecken als Leitsymptom bei einer kindlichen Tumorerkrankung

N. Dragicevic, Würzburg

Co-Autor/en: A. Gehring, M. Krause, E. Kunstmann

Ein 9-jähriger Junge wurde aufgrund rezidivierender Bauchschmerzen zur Ursachenabklärung in die Kinderklinik überwiesen. In der körperlichen Untersuchung fielen multiple Café-au-lait-Flecken auf, die seit frühester Kindheit bestehen. Die Koloskopie zeigte zwei Polypen im Bereich des Sigmas, tubuläre Adenome mit mäßiggradigen Atypien. Die MRT Untersuchung von Schädel und Wirbelsäule ergab mehrere Raumforderungen bei Verdacht auf niedriggradige Gliome. Der Bruder des Indexpatienten ist im Alter von 6 Jahren an einem Meduloblastom verstorben, auch er hatte multiple Café-au-lait-Flecken. Differentialdiagnostisch kommt das konstitutionelle Mismatch Repair Cancer Syndrom in Betracht, bei dem es zum Auftreten von Darmpolypen bzw. Dickdarmkarzinomen, Tumoren des zentralen und peripheren Nervensystems sowie malignen hämatologischen Erkrankungen kommen kann.

Neues (?) autosomal-dominantes Syndrom mit Fehlen ossifizierter Handwurzelknochen, sensorineuraler Schwerhörigkeit und Katarakt

Kerstin Kutsche, Hamburg

Co-Autor/en: Fanny Kortüm, Peter Meinecke, G. Christoph Korenke

Ein möglicherweise neues Syndrom liegt bei mind. 3 Familienmitgliedern in 3 aufeinander folgenden Generationen vor. Der 15-jährige Indexpatient zeigt sensorineurale Schwerhörigkeit, bilaterale Katarakt und Kleinwuchs (-2 SD). Noch im Alter von 8 Jahren waren ossifizierte Metacarpalia nicht nachweisbar, die epiphysäre Reifung der kurzen Röhrenknochen war um ~6 Jahre retardiert. Die Geburtsmaße waren normal, mit 13 Jahren war er 139 cm (-2 SD) groß und hatte einen KU von 53.2 cm (-0,8 SD). Die Entwicklung der Tarsalia entsprach der eines etwa 2-Jährigen. Er zeigt mandibuläre Hypoplasie, Zahnanlagestörung, milde Hypotrichose und ungewöhnlich viele Sommersprossen bei rötlich-hellem Hauttyp. Seine Mutter ist relativ klein (-1,5 SD), sensorineural schwerhörig, hatte bilaterale Katarakte und milde Hypotrichose. Sein Großvater ist klein (-2,2 SD), taub und hat Katarakte. Exomsequenzierung und Segregationsanalyse identifizierten eine mit der Krankheit kosegregierende Variante im STX10-Gen.

Ungelöster Fall

Luitgart Graul-Neumann, Berlin

Eltern (nicht konsanguin) u Bruder gesund, in SS Perikarderguß u. kurze Unterarme festgestellt. Chromosomenanalyse u. Brüchigkeit aus Nabelschnurblut o.p.B.

Geburt 36SSW, GG P3, GL P10 KU P10-25

Sono Schädel und Abdomen, Rö Schädel u. Hand o.p. B.

Rö Unterarme: Radiusköpfchenluxation u.-verkürzung, dysplastische Veränderungen prox. Radius bds., Taubheit bds., Hyperopie 6 u. 7 Dioptrien CCT o.p.B,

cMRT Arnold Chiari Typ 1 Mit 9 J. Ermüdungsfraktur Oberschenkelhals rechts-OP mit Platte versorgt, Coxa vara et retortorta bds.

Ca- und P- Stoffwechsel Unters., Array CGH, SALL4 Gen (Okiihiro S.) und FLNA Gen (Melnick-Needle, Otopalatodigitales S.) Exon 3-5,11,28-29,31 u. 44-47, HPO Panel unauffällig.

Mit 10 J. : KL 5cm < P3, KG < P3, KU 1,4 cm < P3 Mikrocephalie (postnatal), leicht brachycephal, spröde Haupthaare, kräftige Augenbrauen, milde Protrusio bulbi, blaue Skleren, Strabismus, Mittelgesichtshypoplasie, breite Nasenspitze, Hautnabel, Ellenbogen bis 45 Grad streckbar, schlanke Finger

Syndromtag, 19.-20.9.2014 in Lübeck

Tagungsort

Handwerkskammer Lübeck, Breite-Str. 10/12
 Tel.: 0451-1506107

Geselliger Abend

Bar Celona, Hafenstr. 1
 Tel.: 0451-8604870

Taxi-Rufnummern

Tel.: 0451-44-2-44 oder Tel.: 0451-8-11-22

Syndromtag-Registrierung

Mobil: 01520-98-14-886



Informiert sein – wissen um was es geht

Tagungen und Kurse, die Sie auch interessieren könnten

Syndromtag 2015 in Tübingen

www.syndromtag.de



GfH-Tagung 2015 Graz, 15.-17. April 2015

www.gfhev.de

AHG
Kursprogramm
2015

Fortbildung für Ärzte
und Naturwissenschaftler

www.akademie-humangenetik.de