

medgen 2010 · 22:365–376  
DOI 10.1007/s11825-010-0232-1  
© Springer-Verlag 2010

## Seltene Erkrankungen – Von der Diagnose zur Therapie

Tagungsbericht Syndromtag 2010  
18.–19.06.2010, Tübingen

Andreas Dufke

Am 18. und 19. Juni 2010 fand unter wissenschaftlicher Leitung des Instituts für Humangenetik, der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin und dem Zentrum für Seltene Erkrankungen Tübingen der diesjährige Syndromtag am Universitätsklinikum Tübingen statt.

Die Syndromtage blicken im Süddeutschen Raum auf eine mittlerweile 18jährige Tradition zurück. Der 1992 erstmals, und dann konsequent bis 2001 jährlich von Jürgen Mücke in Homburg wissenschaftlich geleitete Saarländische Syndromtag – zunächst noch Kolloquium genannt – wurde bereits 1993 ergänzt durch die von Rainer König organisierten „Frankfurter Dymorphologie Workshops“ und einmalig 2000 durch den von Gholamali Tariverdian in Heidelberg abgehaltenen „Syndromtag Baden-

Württemberg“. Konsequenterweise erfolgte dann 2002 der informelle Zusammenschluss zum „Südwestdeutschen Syndromtag“ mit wechselnden Veranstaltern im Südwestdeutschen Raum. Von 2002 bis 2007 wurde im Rahmen der „Südwestdeutschen Syndromtage“ der Frank Majewski Preis für herausragende klinisch-genetische Poster vergeben.

Bereits von Beginn an fanden die z.T. auch interdisziplinär organisierten Veranstaltungen Zuspruch aus dem gesamten Bundesgebiet mit Teilnehmern aus dem Fachgebiet der Humangenetik und der Pädiatrie sowohl aus dem universitären als auch niedergelassenem Sektor, so dass 2008 erstmals die regionale Einschränkung im Titel wegfiel (Tabelle 1). Ebenfalls neu eingeführt wurde von den Veranstaltern des Syndromtages 2008



Neckarfront mit Hölderlinturm. Foto: Peter-Michael Weber



(Heidelberg) eine Sitzung mit Kurzvorstellung gelöster besonderer oder seltener Fälle.

Neben aktuellen Vorträgen zu beispielhaften Erkrankungen und Poster- bzw. Fallvorstellungen zu klinisch-genetischen Themen, boten alle Syndromtage eine Plattform um klinische Fälle mit den Kollegen zu besprechen und vorzustellen sowie die Möglichkeit zur Intensivierung der schon immer sehr guten Zusammenarbeit zwischen Pädiatrie und Humangenetik.

Auch der diesjährige Syndromtag unter dem thematischen Schwerpunkt „Seltene Erkrankungen – Von der Diagnose zur Therapie“ stellte erneut die Notwendigkeit der interdisziplinären Betreuung der Patienten in den Vordergrund.

Der Syndromtag 2010 widmete sich somit insbesondere

der Diagnosestellung und den neuen therapeutischen Möglichkeiten genetisch bedingter Erkrankungen. Im Zentrum des wissenschaftlichen Programms standen Übersichtsreferate zu ausgewählten seltenen Erkrankungsgruppen mit Schwerpunkt auf aktuelle therapeutische Optionen (**Joachim Riethmüller**: Cystische Fibrose; **Mark Berneburg**: Erkrankungen mit defekter DNA-Reparatur; **Ingeborg Krägeloh-Mann**: Metachromatische Leukodystrophie), sowie zu den umfassenden diagnostischen Möglichkeiten, welche die moderne Genetik bietet (**Peter Bauer**: Whole Exome Sequencing; **Andreas Dufke**: Arrayanalysen). Der Tradition der Südwestdeutschen Syndromtage folgend wurden auch die klassischen syndromalen Erkrankungen in einer eigenen Sitzung mit mehreren

**Tabelle 1** „Syndromtage“ in Süddeutschland 1992–2011

Jahr	Titel	Ort	Thema
Februar 1992	1. Saarländischer Syndromtag	Homburg / Saar	Begriffsbestimmung der Dysmorphie heute
Februar 1993	2. Saarländischer Syndromtag	Homburg / Saar	Minderwuchs
November 1993	1. Frankfurter Dysmorphologie – Workshop	Frankfurt a.M.	
Februar 1994	3. Saarländischer Syndromtag	Homburg / Saar	Die Haut in der Syndromatologie
November 1994	2. Frankfurter Dysmorphologie – Workshop	Frankfurt a.M.	
Februar 1995	4. Saarländischer Syndromtag	Homburg / Saar	Das Gesicht
Februar 1996	5. Saarländischer Syndromtag	Homburg / Saar	Konstitutionelle Skeletterkrankungen
März 1997	6. Saarländischer Syndromtag	Homburg / Saar	Frühkindliche Entwicklungsstörungen
November 1997	3. Frankfurter Dysmorphologie – Workshop	Frankfurt a.M.	
März 1998	7. Saarländischer Syndromtag	Homburg / Saar	Malformationen Entstehung – Behandlung – Betreuung
Februar 1999	8. Saarländischer Syndromtag	Homburg / Saar	Geistige Behinderung
Februar 2000	1. Syndromtag Baden-Württemberg	Heidelberg	
Februar 2000	9. Saarländischer Syndromtag	Homburg / Saar	Die Krankheit und ihr Gen – Was ist wichtig für den Pädiater?
November 2000	4. Frankfurter Dysmorphologie – Workshop	Frankfurt a.M.	
März 2001	10. Saarländischer Syndromtag	Homburg / Saar	Vom Symptom zum Syndrom: Diagnostische Leitlinien Worauf kommt es an?
Februar 2002	1. Südwestdeutscher Syndromtag	Heidelberg	Neurokutane und angiomatöse Syndrome
März 2003	2. Südwestdeutscher Syndromtag	Frankfurt a.M.	Mentale Retardierung
Februar 2004	3. Südwestdeutscher Syndromtag	Homburg / Saar	Hören-Sehen-Fühlen Genetisch bedingte Störungen der sinnlichen Wahrnehmung
Februar 2005	4. Südwestdeutscher Syndromtag	Freiburg i. Br.	Diagnostik und Therapie genetischer Erkrankungen des Skelettsystems
Januar 2006	5. Südwestdeutscher Syndromtag	Heidelberg	Neurogenetische Erkrankungen im Kindesalter: Vom Befund zur Diagnose
Mai 2007	6. Südwestdeutscher Syndromtag	Tübingen	Wechselnde Phänotypen – ungewöhnliche Erbgänge: Regel oder Ausnahme?
Juni 2008	Syndromtag 2008	Heidelberg	Im Blickpunkt der interdisziplinären Sprechstunde: Kinder mit neurogenetischen Syndromen
Juni 2010	Syndromtag 2010	Tübingen	Seltene Erkrankungen – Von der Diagnose zur Therapie
13./14.05.2011	Syndromtag 2011	Bonn	N.N.

Übersichtsreferaten gewürdigt (**Dagmar Wieczorek**: Neue Syndrome; **Martin Zenker**: Kleinwuchs; **Ute Moog**: Mikrozephalie). Gerne haben wir auch die von den Veranstaltern des Syndromtages 2008 mit überragendem Zuspruch eingeführte Sitzung mit Kurzvorstellung gelöster besonderer oder seltener Fälle übernommen.

Eröffnet wurde die Veranstaltung mit einem Vortrag von **Carsten Pusch** zu seinen in Kairo und Tübingen durchgeführten genetischen Analysen zur Abstammung und Erkrankungen von Tutanchamun und einem Ausblick von **Olaf Rieß** auf die Bedeutung der „genetischen Me-

dizin“ mit Fokus auf kurative Therapien genetischer Erkrankungen.

Abschließend danken die Organisatoren ganz herzlich den engagierten Referenten und Moderatoren für das gute Gelingen der wissenschaftlichen Veranstaltung und freuen uns bereits an dieser Stelle den Syndromtag 2011 in Bonn unter der wissenschaftlichen Leitung von Frau Kreiß-Nachtsheim ankündigen zu dürfen.

**Danksagung:** Herzlichen Dank an Prof. Jürgen Mücke für die wertvollen Informationen zu den frühen Homburger Tagungen.

#### Korrespondenzadresse:

**Dr. med. Andreas Dufke**  
Institut für Humangenetik  
Medizinische Genetik  
Calwerstrasse 7  
D-72076 Tübingen  
E-Mail: andreas.dufke@med.uni-tuebingen.de

# Abstracts Symposium

## Neue Syndrome – Neue Gesichter

**Dagmar Wieczorek**

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen

Vor dem Hintergrund der sich rasant entwickelnden neuen Technologien wird die molekulargenetische Ursache von immer mehr syndromalen Krankheitsbildern aufgeklärt.

Es gibt syndromale Krankheitsbilder, deren klinische Diagnosestellung aufgrund sehr typischer kraniofazialer Fehlbildungen einfach ist. Als Beispiele hierzu sollen z.B. das Miller-Syndrom und die ALX-assoziierten frontonasalen Dysplasien dargestellt werden. Auch neu beschriebene Syndrome, z.B. die Duplikation der Rubinstein-Taybi-Syndrom kritischen Region, oder schon länger bekannte Syndrome, deren genetische Ursache erst jetzt identifiziert wurde, z.B. das Schinzel-Giedion-Syndrom und das Woodhouse-Sakati-Syndrom, sollen in diesem Übersichtsvortrag diskutiert werden. Bei anderen Entitäten kann der faziale Phänotyp weitaus variabler sein als früher angenommen. Auch hierzu sollen exemplarisch Beispiele gezeigt werden.

## Cystische Fibrose – Gibt es neue Therapieoptionen?

**Joachim Riethmüller**

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Die Mukoviszidose (Zystische Fibrose - CF) ist eine Erkrankung der sekretorischen Schweißdrüsen mit einer Prävalenz von 1:2.500, wobei ein defekter membranöser Chloridionenkanal (CFTR) die Klinik mit zähem, eingedicktem Sekret bedingt. Die klinische Ausprägung ist sehr variabel und betrifft vor allem die Lunge, die maßgeblich für die Lebenserwartung der Patienten verantwortlich ist. Durch optimale Therapie konnte die mittlere Lebenserwartung der Patienten auf 40 Jahre angehoben werden.

Die Grundpfeiler der Therapie sind eine hochkalorische Ernährung mit angepasster Pankreasenzymsubstitution, regelmäßiger Physiotherapie zur Sekretmobilisation und eine Vielzahl von medikamentösen Therapien zur a.) Sekretolyse (hypertones NaCl, rhDNase), b.) antiinfektöser (inhalative und systemische Antibiotika), c.) antiinflammatorischer (Ibuprofen, Inhalativa) und d.) antiobstruktiver Therapie analog der Asthmatherapie.

Im Vortrag werden Neuerungen in der sekretolytischen und antiinflammatorischen Therapie vorgestellt (Mannitol, Amitriptylin, Glutathion, Phosphodiesterase-5 Inhibitor, ACC, Simvastatin, Methotrexat, Docosahexaensäure, IL-8-Rezeptorblocker, Hydroxychloroquin, Pioglitazon, Alpha-1-Antitrypsin), die im Moment in der klinischen Prüfung erprobt werden.

Eine kausale Therapie der CF gab es bisher nicht, da die Gentherapie nur eine sehr kurzfristigen Effekt gezeigt hat und klinisch nicht umsetzbar war. In der klinischen Prüfung befinden sich zur Zeit drei CFTR-Modulatoren bzw. alternative Chloridionenkanalaktivatoren (Vx-770, Vx-809, Denufosol), die die Chloridkonzentration im sezernierten Sekret verbessert. Hiermit stünde zum ersten Mal eine kausale Therapie zur Verfügung, die den Grunddefekt der CF zu therapieren in der Lage wäre und damit die Lebenserwartung der Patienten weiter anheben könnte.

## Erkrankungen mit defekter DNA Reparatur: Von molekularen Mechanismen zur Klinik

**Mark Berneburg**

Universitäts-Hautklinik Tübingen

Xeroderma pigmentosum, Trichothiodystrophie und Cockayne-Syndrom sind seltene, autosomal rezessive Genodermatosen, welche klinisch ein heterogenes Bild aufweisen. Xeroderma pigmentosum ist gekennzeichnet durch Photosensitivität, poikilodermatisches Erscheinungsbild der Haut, neurologische Veränderungen und ein bis zu 1000-fach erhöhtes Hautkrebsrisiko. Trichothiodystrophie zeigt Photosensitivität, Wachstums- und geistige Retardierung, sowie, als Hauptmerkmal, brüchiges Haar, welches einen reduzierten Schwefelgehalt aufweist. Auch Cockayne-Syndrom ist durch Photosensitivität sowie geistige und Wachstumsretardierung charakterisiert, zeigt aber weiterhin eine typische Facies, intracerebrale Verkalkungen und vor allem Alterungssymptome mit dem zentralen Symptom des Verlusts des subkutanen Fettgewebes. Daher wird vor allem CS heute als wichtiges Progeroidsyndrom verstanden. Deshalb stellen Syndrome mit defekter DNA Reparatur wichtige Modellerkrankungen für die Pathogenese von Hauttumoren und die Alterung dar. Neuere wissenschaftliche Erkenntnisse in den Bereichen DNS-Reparatur im Zellkern und vor allem der mitochondrialen DNA, Transkriptionsregulation und Immunologie haben geholfen die zugrundeliegenden Mechanismen dieser Erkrankungen weiter aufzuklären.

Diese Übersicht soll die klinischen Merkmale dieser seltenen Syndrome aufzeigen und die zugrundeliegenden Mechanismen als Ursache der einzelnen Symptome verdeutlichen.

## Neues zu den Leukodystrophien – am Beispiel der metachromatischen Leukodystrophie (MLD)

**Ingeborg Krägeloh-Mann, Christiane Kehrer, Samuel Gröschel,**

**Judith Böhringer, Birgit Kustermann-Kuhn, Ingo Müller**

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Im Bereich der Leukodystrophien haben sich in den letzten Jahren Fortschritte ergeben, die gekennzeichnet sind durch Ergebnisse translationaler Forschung, d.h. der Umsetzung grundlagenwissenschaftlicher Erkenntnisse in klinische Ansätze. Die Auswirkung auf Diagnose- und Prognosestellung sowie auf Therapieansätze soll am Beispiel der metachromatischen Leukodystrophie (MLD) gezeigt werden.

Die MLD wird verursacht durch eine Defizienz der Arylsulfatase A (ASA). Sulfatide werden nicht mehr ausreichend abgebaut und lysosomal gespeichert, dies führt zu einer Demyelinisierung des peripheren und zentralen Nervensystems und zu schweren Funktionsdefiziten. Die Häufigkeit beträgt ca. 1:100.000. Der genetische Defekt der autosomal rezessiven Erkrankung liegt auf Chromosom 22q13.

Therapeutische Ansätze sind Gegenstand aktueller Forschung und beziehen sich darauf, das Enzym medikamentös (anstehend eine Phase III Studie mit i.th. Enzym) oder endogen über Stammzelltransplantation (SZT) oder Gentherapie zu substituieren.

Im Rahmen des BMBF finanzierten LEUKONET (Koordinator Volkmar Gieselmann, Bonn) wird in Tübingen der klinische Verlauf der MLD untersucht, ein Prärequisit für die Beratung der Betroffenen und der Beurteilung therapeutischer Maßnahmen.

Standardisierte Scores für die Beschreibung des Verlusts motorischer Fähigkeiten und der leukodystrophen Veränderungen kern-

spintomographisch erlauben die spezifische Darstellung der verschiedenen Verlaufsformen

- **spätinfantil** mit Beginn vor dem Alter von 2 ½ Jahren, charakterisiert durch primäre und rasche motorische Verschlechterung und leukodystrophe Veränderungen im Verlauf
- **juvenil** mit Beginn zwischen 2 ½ und 16 Jahren, charakterisiert durch primäre kognitive Zeichen, nach Verlust des freien Gehens ebenso rasche motorische Verschlechterung und leukodystrophe Veränderungen schon zu Beginn der Krankheitsmanifestation

Die Genotypisierung der Patienten zeigt eine gute Genotyp-Phänotyp Korrelation insbesondere für die spätinfantile Verlaufsform; Nullallele kodieren für völlige Enzymdefizienz.

Durch die standardisierte Beschreibung wird ein Nachweis der Therapieeffizienz von SZT bei Patienten mit juveniler Form – im frühen Krankheitsverlauf – möglich.

## Arrayanalysen – Rückblick

**Andreas Dufke**

Institut für Humangenetik, Abteilung Medizinische Genetik, Tübingen

Seit Einführung der Microarrayanalysen bei der Untersuchung von Patienten mit Entwicklungsstörungen ungeklärter Ätiologie stehen die Indikationskriterien und die optimale Auflösung der Arrayanalysen zur Detektion von Mikrodeletionen und Mikroduplikationen im Fokus der Diskussion.

Für die molekulare Karyotypisierung werden eine Vielzahl unterschiedlicher Technologien (aCGH, Oliogo-, SNP-Arrays) mit variablem Arraydesign bezüglich der genomischen Abdeckung (gesamtem genomisch, lokusspezifisch) und Auflösung (> 1Mb bis < 30Kb) sowohl in der Routinediagnostik als auch unter Studienbedingungen eingesetzt. Die Bewertung der nachgewiesenen Copy Number Varianten (CNV), insbesondere für die überwiegende Mehrheit der nicht-rekurrenten CNV, ist ebenso uneinheitlich. Die Beurteilung einzelner CNV in den Datenbanken und der Literatur bezüglich der klinischen Signifikanz ist zum Teil widersprüchlich. U.a. die eingeschränkte Vergleichbarkeit der zahlreichen Studien führt dazu, dass sich erst in der jüngsten Vergangenheit Standards zur Indikation und Auswertung von Arrayanalysen auf breiter Basis zu etablieren beginnen (Miller et al., AJHG 86:749–764, 2010).

Der Vortrag gibt anhand von Fallbeispielen einen Überblick über die Möglichkeiten, aber auch Grenzen der molekularen Karyotypisierung im diagnostischen Einsatz, insbesondere im Hinblick auf die Beurteilung von CNV unklarer klinischer Signifikanz.

## Whole Exome Sequencing – Ausblick

**Peter Bauer**

Institut für Humangenetik, Abteilung Medizinische Genetik, Tübingen

Mit der Verfügbarkeit der zweiten Generation von Sequenziermaschinen („Next-Generation-Sequencing“) steht die molekulargenetische Forschung und Diagnostik vor einem Paradigmen-Wechsel. Dem ständig wachsenden Bedarf an molekularer Klärung genetischer Krankheitsursachen kann jetzt mit dieser Hochdurchsatz-Technologie Rechnung getragen werden. Mehrere Anbieter bieten derzeit Sequenziersysteme zum Kauf, mit denen von 100 Megabasen (Roche GSFLX

Junior) bis 150 Gigabasen (Illumina HiSeq 2000) Sequenzdaten in wenigen Tagen produziert werden können.

Für die molekulare Humangenetik werden insbesondere polygene Erkrankungen wie die erblichen Augenerkrankungen, erbliche Paraplegien und erbliche Retardierungssyndrome mit dieser neuen Technologie untersucht, weil die klassische Sequenzierdiagnostik hier schnell an Grenzen stößt. Für diagnostische Fragestellungen wird derzeit die PCR-basierte „Amplicon-Sequenzierung“ bevorzugt, weil für die gängigen Anreicherungsformate nicht sichergestellt werden kann, dass relevante individuelle Varianten (Mutationen) sicher entdeckt werden können.

Massive Parallelsequenzierung hat zuletzt auch zur Entdeckung von zahlreichen neuen Kandidatengen geführt, welche ebenfalls im konventionellen Ansatz – weil zu aufwendig – nicht untersucht werden konnten. Dabei kann insbesondere genutzt werden, dass durch Hybridisierungstechniken („Sequence Capture“) auch Teilbereiche des humanen Genoms angereichert werden können bevor eine Next-Generation-Sequenzierung gestartet wird. Also ist die umfassende Sequenzanalyse von megabasen großen Kandidatengenregionen heute innerhalb weniger Wochen möglich.

Mit der raschen Ausweitung der Sequenzkapazität auf bestehenden Systemen und den bereits angekündigten, noch leistungsfähigeren Modellen der dritten Generation (zum Beispiel im Sinne der Einzelmolekül-Sequenzierung – „single-molecule-sequencing“) wird die Sequenzieretechnologie das humane Exom und das humane Genom erschließen. Spätestens dann verschiebt sich der Aufwand eines Labors weitgehend von der Generierung der Daten hin zur Datenanalyse und Dateninterpretation.

## Das kleinwüchsige Kind: was tun?

**Martin Zenker**

Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Magdeburg

Kleinwuchs bei Kindern gehört zu den häufigeren Fragestellungen in der klinischen Genetik. Dabei geht es vor allem um die Suche nach möglichen monogenen / monokausalen Formen des Kleinwuchses im Hinblick auf Familienberatung, Wachstumsprognose und ggf. therapeutische Entscheidungen. Kleinwuchs ist aber ein extrem heterogenes und vermutlich in vielen Fällen auch komplexes genetisches Merkmal. In diesem Beitrag soll ein Überblick über Systematik und diagnostisches Procedere zur Abklärung einer Wachstumsverzögerung bzw. eines Kleinwuchses gegeben werden. Einige häufigere syndromale Kleinwuchs-Formen werden exemplarisch dargestellt.

Bei der Anamnese und klinischen Untersuchung ist besonders auf pränatales Wachstum (Geburtsmaße), familiären Hintergrund (Elterngrößen) und die Erfassung begleitender organischer oder psychomotorischer Entwicklungsauffälligkeiten zu achten. Neben der Körperhöhe sind stets Sitzhöhe, Armspannweite und Kopfumfang als Kenngrößen für die Körperproportionen zu bestimmen. Pubertätsstatus und Knochenalter sind wichtige Parameter für die Beurteilung des Wachstumsverlaufs. Mit Hilfe dieser Informationen und nach Ausschluss endokriner oder sekundärer Ursachen ist in der Regel eine Zuordnung in grobe Kategorien möglich: isolierter Kleinwuchs (konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät; „idiopathischer“ Kleinwuchs) und „syndromaler“ Kleinwuchs (Skelettdysplasien; syndromale Erkrankungen mit proportioniertem Kleinwuchs). Aus dieser Zuordnung ergeben sich die weiterführenden diagnostischen Schritte.



Zu den häufigsten syndromalen Erkrankungen mit proportioniertem Kleinwuchs als Hauptmerkmal gehören das Ullrich-Turner-Syndrom und die Erkrankungsgruppe Noonan-/CFC-/Costello-Syndrom. Für viele definierte Syndrome stehen zytogenetische, oder gezielte molekular-zytogenetische oder molekulargenetische Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Bei syndromalen Erkrankungen unklarer Zuordnung ist eine molekulare Karyotypisierung zu empfehlen. Auf die Studie SHORT-NET zur Aufklärung genetischer Ursachen für Wachstumsstörungen sei hingewiesen (Studienleitung Dr. C. Thiel, Humangenetisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen).

#### Literatur:

- Oostdijk W et al. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res* 2009;72:206–217.  
Seaver L H and Irons M: ACMG practice guideline: Genetic evaluation of short stature. *Genetics in Medicine* 2009;11:465–470.  
Kant SG et al.: Genetic analysis of short stature. *Horm Res* 2003;60:157–165.

## Das mikrozephale Kind: was tun?

### Ute Moog

Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg

Mikrozephalie bezeichnet einen für Alter und Geschlecht zu kleinen Kopfumfang (KU), meist definiert als  $< -2SD$  und in diesem Sinne bei Geburt bei gut 0.5% der Kinder vorliegend. Die Messung des KU erfolgt idealerweise zweifach mit einem über die prominentesten Punkte von Hinterhaupt und Stirn gelegten Maßband, auch der Kopfumfang der Eltern sollte erhoben werden. Das Spektrum assoziierter neurologischer oder anderweitiger klinischer Symptome und die Anzahl möglicherweise zugrunde liegender Entitäten ist groß, allein bei OMIM sind über 500 genetische Krankheitsbilder mit (möglicher) Mikrozephalie katalogisiert. Wegweisend bei der komplexen Abklärung einer Mikrozephalie sind:

- Entstehung und Verlauf der Mikrozephalie, hiermit eine Einteilung in pränatale (kongenitale) und postnatale Mikrozephalie,
- der Grad der Mikrozephalie: Kinder mit schwerer Mikrozephalie ( $< -3SD$ ) zeigen häufiger (in 80%) auffällige Befunde in der Bildgebung und haben meist eine schwerere Beeinträchtigung ihrer Entwicklung,
- das Wachstum des Kindes: zur Unterscheidung von relativer und absoluter Mikrozephalie, sowie zur Identifikation von Mikrozephalie-Syndromen mit schwerer primärer Wachstumsretardierung (als Folge von Mutationen in ATR, BUB1B, PCTN),
- Kenntnis der Vorgeschichte und eine allgemeine körperliche und dysmorphologische Untersuchung: Diagnose von syndromaler Mikrozephalie (z.B. Angelman-, Cohen-, Rett- und verschiedene andere XLMR-Syndrome), sowie zur Abgrenzung von prä-/postnatal erworbener (u.a. durch Teratogene, Infektionen, Deprivationen) und genetisch bedingter Mikrozephalie,
- Bildgebende Verfahren, vorzugsweise eine MRT, die in (fast) allen Fällen einer Mikrozephalie indiziert ist: in 43–80% strukturelle Auffälligkeiten: Mikrozephalie mit normalem oder dünnem Cortex (u.a. autosomal rezessive primäre Mikrozephalie (MCPH) mit bisher 8 MCPH loci und 5 identifizierten Genen, ASPM-Mutationen in 40–50%); Mikrolissenzephalie; Mikrozephalie im Rahmen syndromaler Hirnfehlbildungen (z.B. Lissenzephalie, Holo-prosenzephalie) u.a.m.. Die Kenntnis über spezifische MRT-Phänotypen nimmt ständig zu.

In vielen Fällen ist eine gerichtete molekulargenetische oder (molekular)zytogenetische Diagnostik aufgrund der oben genannten Befunde möglich. Angeborene Stoffwechselerkrankungen sind seltene Ursachen einer Mikrozephalie und führen während der ersten beiden Lebensjahre (z.B. bei CDG, Menkes) oder selten kongenital (SLO) zu meist syndromaler Mikrozephalie.

Die verschiedenen mit Mikrozephalie assoziierten Krankheitsgruppen sollen jeweils anhand von Beispielen illustriert werden.

#### Literatur:

- Ashwal S et al. Practice parameter: evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review). *Neurology* 2009;73:887–897.  
Mochida GH. Genetics and biology of microcephaly and lissencephaly. *Semin Pediatr Neurol* 2009;16:120–126.  
Opitz JM, Holt MC. Microcephaly: general considerations and aids to nosology. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1990;10:175–204.  
Thornton GK, Woods CG. Primary microcephaly: do all roads lead to Rome? *Trends Genet* 2009;25:501–510.

## Vorstellung gelöster Fälle mit besonderen Diagnosen

### F1: Großwuchssyndrom mit Bindegewebschwäche, eine schwierige Pränataldiagnostik

Wolfram Kress<sup>1</sup>, Jürgen Kohlhas<sup>2</sup>, Marianne Rohrbach<sup>3</sup>, Erdmute Kunstmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Zentrum Medizinische Genetik Würzburg

<sup>2</sup> Praxis für Humangenetik Freiburg

<sup>3</sup> Kinderspital Zürich

Der Indexpatient, einziges Kind seiner Eltern, fiel im 1. Lebensjahr durch eine psychomotorische Entwicklungsstörung auf. Alle Körpermaße lagen im Bereich der höheren Perzentilen. In den ersten Monaten wurde ein Nabelbruch und Hernien bds. operiert. Auffallend waren abstehende große Ohren. Ein Stoffwechsel-Screening, die Routine-Chromosomenanalyse und die Suche nach einem fragilen X-Syndrom zeigten Normalbefunde. Infolge der Instabilität der Fußgelenke und der Muskelhypotonie lernte der Patient kürzlich mit 5 J. laufen. Die Sprachentwicklung beschränkt sich jetzt auf wenige Worte. Die Körpergröße liegt auf der 97. P.

Die weitere Diagnostik erfolgte unter dem Zeitdruck einer zweiten Schwangerschaft. Es stand jetzt ein NEVO-Syndrom (überlappt mit EDS VI) zur Diskussion. Der Indexpatient und dessen Vater zeigten eine kausale heterozygote Mutation im PLOD1-Gen und das Kind eine große de novo Mikrodeletion auf Chr. 6 im CGH-Array. Diese wurde als kausal angesehen und pränatal getestet.

### F2: Ein 14 Monate altes Mädchen mit einer Hirnfehlbildung und besonderer Nasenkonfiguration

Alma Kuechler<sup>1</sup>, Ute Hehr<sup>2</sup>, Bernd Schweiger<sup>3</sup>, Hermann-Josef Lueddecke<sup>1</sup>, Claus-Dominik Schmelting<sup>4</sup>, Dagmar Wiczorek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen

<sup>2</sup> Zentrum für Humangenetik, Regensburg

<sup>3</sup> Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie und Neuroradiologie, Universitätsklinikum Essen

<sup>4</sup> Universitätsklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Evangelische Huysens-Stiftung, Essen

Wir berichten über eine 14 Monate alte Patientin, die uns wegen fazialer Auffälligkeiten (aufwärts gerichtete, knopfartige Nasenspitze, tiefliegende Augen, Epikanthus, Telekanthus) kombiniert mit einer Hirnfehlbildung erstmals im Alter von 2 Tagen und erneut mit 5½ bzw. 14 Monaten vorgestellt wurde. Ihre Entwicklung verläuft bislang altersentsprechend. Sie ist das 3./3 Kindern gesunder, nicht-konsanguiner türkischer Eltern. In der Schwangerschaft wurden ein Gestationsdiabetes und ein Polyhydramnion diagnostiziert, die Geburt erfolgte nach 38 SSW per Sektio. Die makrosomen Geburtsmaße (4400 g, 52 cm GL, 36,5 cm Kopfumfang) haben sich inzwischen normalisiert. Der postnatal sonographisch geäußerte V.a. eine Balkenagenesie bestätigte sich im Schädel-MRT, wo sich eine Balkenhyoplasie mit Fehlen des Gyrus cinguli, Erweiterung der Hinter- und Temporalhörner sowie eine Kleinhirnhirnhypoplasie zeigten. Wir diskutieren die klinischen Daten im Hinblick auf mögliche Differentialdiagnosen.

### F3: Retrospektive Diagnose „eines komplexen und ungewöhnlichen Fehlbildungssyndroms“

**Gertrud Strobl-Wildemann<sup>1</sup>, Angela Ovens-Raeder<sup>2</sup>, Jürgen Kohlhasse<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Humangenetik Ulm, MVZ

<sup>2</sup> Praxis für Humangenetik, München

<sup>3</sup> Praxis für Humangenetik, Freiburg

Eine Fruchtwasserprobe einer 38jährigen Schwangeren war mit der Information versehen, dass der Ehemann vor neun Jahren aus einer früheren Partnerschaft ein Kind hatte, das nach wenigen Wochen mit einem komplexen Fehlbildungssyndrom verstorben war.

Das ratsuchende Paar wurde einbestellt, der Ehemann berichtete von einer Lippenkiefergaumenspalte, einem Herzfehler und Hirnfehlbildungen bei seinem verstorbenen Kind. Mitgebrachte Fotos waren für eine syndromologische Beurteilung nicht hilfreich. Angeforderte Befunde ergaben das Vorliegen eines unklaren Dysmorphie-Syndroms mit einer Fallot'sche Tetralogie, einer Lippenkiefer-Spalte rechts, einer Gaumenspalte beidseits, einer Mikrophthalmie und einer progredienten Mikrocephalie mit schweren EEG-Veränderungen. Weiter lagen ein tiefer Ohransatz, ein Pterygium colli, eine Retrogenie, ein kleines Genitale, Iriskolobome, ein tiefansetzender Daumen und ein verkürztes Metacarpale I sowie eine hypophysäre Störung mit Wachstumshormonmangel vor.

Die chromosomale Abklärung ergab einen unauffälligen männlichen Chromosomensatz mit Ausschluss einer Deletion 22q11.2. Eine molekulargenetische Untersuchung des CFTR-Gens bei zähem Schleim der Lunge und exokriner Pancreasinsuffizienz erbrachte keine pathogene Mutation.

Der Knabe verstarb mit 4 Monaten. Die neuropathologische Untersuchung zeigte eine Arhinencephalie und Auffälligkeiten des Kleinhirns, die histologische Untersuchung der Augen ein „komplexes und ungewöhnliches Fehlbildungssyndrom“.

Aufgrund der vorliegenden Befunde wurde bei der genetischen Beratung des Paares ein hochgradiger Verdacht auf Vorliegen eines Syndroms gestellt. Aus einer noch asservierten DNA-Probe des verstorbenen Kindes konnte die Diagnose bestätigt und erwartungsgemäß die Mutation beim Vater bzw. in der Fruchtwasserzellkultur ausgeschlossen werden.

Diagnose: CHARGE-Syndrom,

Mutation: c.4844T>C; c.4846\_4850+3delTATGGGTA jeweils in heterozygoter Form in Exon 21 und Intron 21 des CHD7-Gens

### F4: Syndromale Erkrankung mit Bindegewebsbeteiligung bei einem Knaben

**Gertrud Strobl-Wildemann<sup>1</sup>, Florian Wild<sup>2</sup>, Ivo Henrichs<sup>2</sup>, Barbara Thamm<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Humangenetik Ulm, MVZ

<sup>2</sup> Kinderklinik St Elisabeth, Neuburg a. d. Donau

<sup>3</sup> Labor Dr. Reising-Ackermann, Leipzig

Nach unauffälliger Schwangerschaft wurde 2007 ein Junge in der 36.SSW geboren, der beidseits Luxationen von Knie- und Hüftgelenken, Klumpfüße und Kontrakturen der Finger sowie eine Arachnodaktylie aufwies. Die postpartale Echokardiographie zeigte eine Pulmonalstenose, die eine Prostaglandintherapie zur Aufrechterhaltung eines ausreichenden Blutflusses über den Ductus arteriosus erforderte. Es lagen eine Dolichocephalie, ein Hypertelorismus und eine Retrognathie vor. Mehrere Erkrankungen/ Syndrome wurden differentialdiagnostisch in Betracht gezogen.

Drei Wochen später war die Pulmonalstenose nicht mehr zu erkennen, es entwickelten sich eine progrediente Elongation und Erweiterung der Aorta. Es wurde die Verdachtsdiagnose gestellt, die jedoch aufgrund der Weigerung der Krankenkasse, die Kosten dafür zu übernehmen, erst deutlich später molekulargenetisch verifiziert werden konnte. Am Ende des ersten Lebensjahres wurde ein prothetischer Ersatz der Aorta ascendens mit Verschluss des PDA notwendig. Erst nach mehrfachem Nachfragen wurden die pathognomonischen Zeichen im MRT des Schädels gefunden, die die Radiologen zunächst nicht beschrieben hatten.

**Weiterer Verlauf:** Die Größe liegt mit 2 ½ Jahren 4cm über der 97. Perzentile. Der Knabe konnte mit 24 Monaten frei laufen, die geistige Entwicklung war unauffällig, es bestand ein leichter Sprachentwicklungsrückstand. Nach Operation der Achillessehnen benötigte das Kind Unterschenkelschienen, da trotz der durchgeführten Operation wieder eine Schlaffheit der Sehnen eingetreten ist. Am Thorax bestand eine deutliche Vorwölbung im Bereich der Thorakotomie. Es handelte sich um keine typische Kehlbrust, sondern um eine postoperative Instabilität der Rippen. Mit 2 ½ Jahren trat eine Darmproblematik mit Schleim und Blut im Stuhl auf, die eine Koloskopie erforderte. (Unmittelbar nach Abstract-Einreichung) mit drei Jahren verstarb das Kind in einer nicht genannten Klinik an einer spät diagnostizierten langstreckigen Ruptur der Aorta.

Diagnose: Loeys-Dietz-Syndrom

Mutation: Arg528His im Exon 7 des TGFBR2-Gen im heterozygoten Zustand

### F5: 3 1/2 jähriger Patient mit neonatalem Marfan-Syndrom und Nachweis einer FBN1 Mutation in Exon 26 (c.3217G>A; p.E1073K)

**Luitgard M. Graul-Neumann<sup>1</sup>, Peter N. Robinson<sup>1</sup>, Stanislav Ovroutskiy<sup>2</sup>, Petra Gehle<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Institute of Human Genetics, Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany

<sup>2</sup> Deutsches Herzzentrum Berlin, Germany

Wir stellen einen 3 1/2 jährigen Jungen vor, dessen Körpermaße über P97 liegen, mit auffälligem Gesichtaspekt mit nach lateral caudal verlaufenden Lidachsen, Pectus carinatum, Arachnodaktylie, Muskelhypotrophie, massive Knicksenkfüße und Genua valga, motorische Entwicklungsverzögerung, Mitral- Tricuspidal- sowie Aortenklappenin-

suffizienz und Ascendenserweiterung. Im Alter von 1 8/12 kardiochirurgische Behandlung: AV-Klappenhalbringprothese und Manschette um Aorta.

Aktuell stationäre Aufnahme zur Reoperation bei Mitral- und Aortenklappeninsuffizienz, sowie zur chirurgischen Behandlung der Aorta ascendens bei Wurzelaneurysma von 37 mm.

Ophthalmologische Untersuchung: deutliche Erweiterung des Bulbus oculi bds. möglicherweise bei Glaukom und bds. Optikusatrophy, Strabismus divergens. cMRT: partielle Balkenhypoplasie im zentralen Anteil.

Die Familienanamnese ist unauffällig.

Bei Verdacht auf neonatales Marfan-Syndrom initiierten wir die Sequenzierung der „hot spot“ Region im FBN1-Gen, die den molekularen Nachweis erbracht hat.

### **F6: Drei Geschwister mit schwerer mentaler Retardierung, Katarakt, Iriskolobom und Kyphosis**

**Kimia Kahrizi<sup>1</sup>, Cougar Hao Hu<sup>2</sup>, Marzieh Mohsani<sup>1</sup>, Shirin Ghadami<sup>1</sup>, Roxana Kariminejad<sup>1</sup>, Reinhard Ullmann<sup>2</sup>, Masoud Garshasbi<sup>2</sup>, Wei Chen<sup>2</sup>, H.-Hilger Ropers<sup>2</sup>, Andreas W. Kuss<sup>2</sup>, Hossein Najmabadi<sup>1</sup>, Andreas Tzschach<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Genetics Research Center, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin

Es werden drei Geschwister – zwei Männer und eine Frau im Alter von 40 bis 45 Jahren – mit einem komplexen Krankheitsbild vorgestellt. Die iranischen Eltern waren entfernt konsanguin und gesund. Die Patienten litten an schwerer geistiger Behinderung (keine Sprachentwicklung, verzögerte motorische Entwicklung), Katarakt seit dem ca. 17. Lebensjahr, Kleinwuchs und grenzwertigem Mikrozephalus. Seit dem ca. 8. Lebensjahr hatten sich Kontrakturen der Knie- und Ellenbogengelenke und Kyphosis entwickelt. Zwei Patienten hatten ein unibzw. bilaterales Iriskolobom.

Nach Kopplungsanalyse und Mutationsscreening wurde eine homozygote Frameshift-Mutation in SRD5A3 nachgewiesen.

### **F7: Tragischer Verlauf eines Patienten mit Alström-Syndrom**

**Heide Seidel<sup>1</sup> und Stefan Kost<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik der TU, München

<sup>2</sup> Deutsches Herzzentrum, München

Ein Patient ist mit 13 Jahren an einem Alström-Syndrom verstorben. Mit 2 Lebensmonaten war er an einer dilatativen Kardiomyopathie ernsthaft erkrankt, was sich dann besserte. Ein Pendelnystagmus und eine Lichtempfindlichkeit endete in Blindheit. Auch das Hörvermögen ließ nach und er benötigte Hörgeräte. Er war normal intelligent. Kurz vor seinem Tod trat ein akutes Ereignis auf. Im Deutschen Herzzentrum in München kam es zum Herzstillstand mit Reanimation und Koma. Es wurde erneut eine dilatative Kardiomyopathie festgestellt. Es fiel eine Stammadipositas auf. Es wurde der Verdacht auf ein Alström-Syndrom geäußert. Die DNA-Analyse ergab 2 Mutationen im ALMS1-Gen, eine maternale Deletion und eine paternale Punktmutation. Somit wurde die Diagnose erst postmortal gestellt.

### **F8: Patient mit Makrosomie, Macrocephalie, Hypertelorismus, Skelett-, Gehirn- und Hautauffälligkeiten sowie mentaler Retardierung**

**Angelika Rieß<sup>1</sup>, Ute Moog<sup>2</sup>, Carolina Courage<sup>1</sup>, Michael Bonin<sup>1</sup> und Jürgen Kohlhase<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik, Abteilung Medizinische Genetik, Tübingen

<sup>2</sup> Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Heidelberg

<sup>3</sup> Praxis für Humangenetik Freiburg

Wir berichten über einen jungen Mann, der bis zur Vorstellung in der genetischen Beratung im Alter von 22 Jahren die Diagnose Simpson-Golabi-Behmel Syndrom (SGBS) hatte. Die Vorstellung des Patienten erfolgte aufgrund einer Schwangerschaft der Cousine, die nach dem Wiederholungsrisiko für das SGBS fragte. Der Patient war bereits bei Geburt macrosom und macrocephal. Weitere Symptome: Hypertelorismus, antimongoloide Lidachsenstellung, steile Stirn, Mittelgesichtshypoplasie, evertierte Unterlippe, hoher enger Gaumen, Gingivahyperplasie, Retrogenie, Strabismus divergens alternans, oculomotorische Apraxie, kurzer breiter Hals, Schildthorax, weiter Mamilienabstand, Skoliose, Gabelrippen, Platyspondylie, Bogenschlussstörung, Keilwirbel, Schulterblatthochstand, akzelliertes Knochenalter, Hyperpigmentierung der Unterschenkel und Füße, Verlust mehrerer Zähne nach rezidivierenden Kieferzysten, Z.n. Hodenhochstand und Leistenhernie, sowie leichte mentale Retardierung. Ultraschall Gehirn: Balkenmangel, fehlende vordere und hintere commissur, erweiterte Vorderhörner und 3. Ventrikel, Verkalkung der Falx cerebri. Körpermaße mit 22 J. G 130 kg (>>>P97), L 1,98 m (>>P97), KU 59,6 cm (>P97).

Aufgrund der Symptomatik (insbesondere Macrocephalie, rezidivierende Kieferzysten, Gabelrippen, Verkalkung der Falx cerebri) hatten wir den Verdacht auf ein Gorlin-Goltz-Syndrom. Die MLPA des PTCH1-Gens (9q22.3) zeigte eine Deletion des gesamten Gens. Mittels molekularer Karyotypisierung konnte eine 1,9 Mb große de novo Deletion für den Bereich 9q22.3 gezeigt werden, die 12 Gene - u.a. das PTCH1-Gen - umfasst. Für die Schwangere Cousine konnten wir ein Wiederholungsrisiko weitgehend ausschließen.

### **F9: Rett-Syndrom mit atypischem Verlauf bei klassischer MECP2-Mutation**

**Birgit Schulze<sup>1</sup> und Ute Moog<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Zentrum für Humangenetik Mannheim; MVZ Am Salzhaus, Frankfurt

<sup>2</sup> Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Heidelberg

Wir möchten drei Patientinnen mit atypischer Verlaufsform eines Rett-Syndroms vorstellen.

**Patient 1, PU:** Die Patientin wurde im Alter von 18 Monaten aufgrund von Gedeih- und Entwicklungsstörung vorgestellt. Sie wurde als zweites Kind nicht verwandter indischer Eltern nach unauffälliger SS normal entbunden (3130g, 49cm, KU 35,5cm, Apgar 10-10, NapH 7,16). Die somatischen Maße waren harmonisch unter P<sub>3</sub> abgesunken (KU 1cm<P<sub>3</sub>), aufgrund häufigen Erbrechens erfolgte eine gastroenterologische Abklärung ohne Auffälligkeiten. Die motorische Entwicklung war früh verzögert (Krabbeln ab 14.LM, noch kein freier Stand). P zeigte jetzt keine Dismorphien, eine körperliche Untersuchung war kaum möglich, da sie extrem unleidlich und abwehrend war. Bei einer Kontrolle vier Monate später fiel auf, dass P Ihre Hände wenig einsetzte und ihr häufiges Erbrechen im Zusammenhang mit einer über-

mäßigen Ängstlichkeit steht. Daraufhin erfolgte die MECP2-Gen Diagnostik mit Nachweis der pathogenen Mutation p.A358TfsX43 (c.1072\_1096del) in Exon 4 heterozygot.

**Patient 2**, YM: Y. wurde als erstes Kind nicht verwandter Eltern infolge IVF-Behandlung und unauff. SS normal entbunden (3120g, 49cm, KU 35,5cm, Apgar 9-10-10, NapH 7,18). Bei prolongiertem Ikterus (Bili. bis 20) war Stillen nicht möglich, es lagen Herzgeräusch und Schielstellung beider Augen vor. Bei U7 und U8 wurden Sehbehinderung bei Strabismus conv., Nystagmus von Latenstyp und Hyperopie (+12/+13), sowie globale Entwicklungsverzögerung notiert. Im Alter von 2 ½ J Schieloperation und Herzecho mit Nachweis von VSD und offenem F.o.. Wiederholte neurologische Kontrollen erbrachten Hinweise auf eine ataktische Bewegungsstörung bei globaler Retardierung und verzögerter Sprachentwicklung. Durch EEG-Kontrollen v. a. fokale/komplex-fokale Anfälle ohne klinisches Korrelat. Die somatische Entwicklung war zunehmend dysharmonisch mit absinkender KL (P10), zunehmendem KG (>P97) bei Rumpfadipositas und KU >P50. Mit knapp 5 Jahren erstmals Hinweise auf Handdyspraxien und Äußerung inadäquater Ängste, so dass jetzt die MECP2-Gen Diagnostik erfolgte mit Nachweis der klassischen Rett-Syndrom Mutation c.397C>T heterozygot.

Bei **Patient 3** wurde in SSW 34 eine Wachstumsretardierung festgestellt, die Geburt in SSW 36+5 eingeleitet, Gewicht 2300g (P3-10), Länge 48cm (P25-50), Kopfumfang 31cm (P3). Während der ersten 5 Monate bestanden keine deutlichen Entwicklungsprobleme, dann rezidivierendes und schwallartiges Erbrechen, das ein deutliches Problem darstellte. Ab dem 6. Monat zeigte sich eine Entwicklungsretardierung, später auch eine muskuläre Hypotonie. Der Kopfumfang verlief weiter entsprechend der 3. Perzentile. Wir sahen das Mädchen zur Abklärung mit 20 und 23 Monaten. Zusätzlich zu den genannten Problemen bestanden inzwischen Verhaltensauffälligkeiten, keine Handstereotypien, keine Regression, keine Epilepsie. Nach einer diagnostischen Odyssee wurde eine MECP2-Analyse durchgeführt, die heterozygot in Exon 4 die Mutation p.P237R (c.710C>G) zeigte. Die Mutation ist als rekurrente Mutation mit der klassischen Verlaufsform des Rett-Syndroms beschrieben.

Mit der Präsentation der genannten Fälle hoffen wir Aufmerksamkeit für die große Variabilität des klinischen Verlaufs beim Rett-Syndrom zu schärfen.

### **F10: Kind mit Entwicklungsretardierung, Bewegungsstörung und Nystagmus**

**Harald Gaspar<sup>1</sup>, Stephanie Karch<sup>2</sup>, Günter Nass<sup>3</sup>, Katrin Hinderhofer<sup>1</sup>, Ute Moog<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Heidelberg

<sup>2</sup> Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

<sup>3</sup> Klinik für Kinderneurologie und Sozialpädiatrie, Maulbronn

Wir berichten von einem 2 1/2-jährigen Jungen, der zur Abklärung seiner neurologischen Befunde in der gemeinsamen neuropädiatrisch-genetischen Sprechstunde in Heidelberg vorgestellt wurde. Er wurde nach unauffälliger Schwangerschaft zum Termin geboren. Im Alter von etwa 10-14 Tagen fiel ein Horizontalnystagmus auf, der sich im Verlauf besserte, später wurde eine Myopie festgestellt. Früh zeigte sich eine cerebrale Bewegungsstörung mit athetoiden und dystonen

Elementen sowie eine ausgeprägte rumpfbetonte muskuläre Hypotonie. Seine Entwicklung verlief in allen Bereichen deutlich verzögert, er hat jedoch nie Entwicklungsrückschritte gemacht. Im Alter von 2 Monaten wurde eine erste MRT-Untersuchung durchgeführt, die einen Normalbefund zeigte.

Im Alter von 2 Jahren und 9 Monaten konnte er sich vom Bauch auf den Rücken und wieder zurück drehen, er kullerte durch den Raum, konnte aber weder krabbeln noch sich aufsetzen. Er sprach vier Worte und hatte ein freundliches und ausgeglichenes Wesen. Die Körpermaße lagen inklusive des Kopfumfanges im Normbereich, Dysmorphiezeichen lagen nicht vor. Der Rumpf war deutlich hypoton, die Extremitäten hypertont. Des Weiteren bestanden der bekannte horizontale Nystagmus sowie dyston-athetoiden Bewegungen.

Zur weiteren Abklärung bei der Befundkonstellation einer Retardierung, einer Bewegungsstörung und eines Nystagmus, wurde erneut eine MRT-Untersuchung veranlasst. Es zeigte sich eine Signalsteigerung der nahezu gesamten weißen Substanz in T2w als Zeichen einer fehlenden Myelinisierung (Hypomyelinisierung) und eines Mangels an weißer Substanz als typischer Befund des Pelizäus-Merzbacher-Syndroms (PMD). Bei einer MLPA-Analyse des *PLP1*-Gens stellten sich alle Exons in 2 Kopien dar, im Sinne einer Duplikation des gesamten *PLP1*-Gens. Somit sind sowohl die klinischen, als auch die molekulargenetischen Befunde passend zu einer klassischen Verlaufsform der PMD.

Die PMD ist eine X-chromosomal erbliche Erkrankung, die sich in der klassischen Verlaufsform im Säuglings- oder Kleinkindesalter mit Nystagmus, muskulärer Hypotonie, und Entwicklungsrückstand manifestiert. Im weiteren Verlauf entwickeln sich eine Spastik und eine Ataxie; die Lebenserwartung ist vermindert. Bei 50-60% der männlichen Betroffenen zeigen sich größere Deletionen bzw. Duplikationen im *PLP1*-Gen, in ca. 15-25% Punktmutationen. Vor allem in Familien mit milder betroffenen männlichen Familienmitgliedern können auch heterozygote Trägerinnen neurologische Befunde zeigen.

### **F11: Terminale Monosomie 11q und terminale Duplikation 16q bei einem Jungen mit okulärem Kolobom**

**Christina Evers<sup>1</sup>, Johannes W.G. Janssen<sup>1</sup>, Anna Jauch<sup>1</sup>, Ulrike Mau-Holzmann<sup>2</sup>, Michael Bonin<sup>2</sup>, Ute Moog<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg

<sup>2</sup> Institut für Humangenetik, Abteilung Medizinische Genetik, Tübingen

Eine terminale Deletion des langen Armes von Chromosom 11 führt zu einem erkennbaren Muster von Fehlbildungen, das auch als Jakobsen Syndrom oder *11q terminal deletion disorder* bezeichnet wird. Die Deletionsgröße variiert und beträgt etwa 5 bis 20 Mb, wobei der proximale Bruchpunkt in oder terminal der Bande 11q23.3 lokalisiert ist. Das Spektrum der klinischen Symptome ist variabel und wird von der Größe der Deletion beeinflusst. Zu den typischen Auffälligkeiten gehören eine psychomotorische Entwicklungsverzögerung, prä- und postnatale Wachstumsretardierung, Thrombo- oder Panzytopenie, Herzfehler, Trigonocephalus und Dysmorphiezeichen. Weiterhin können gastrointestinale, urogenitale und okuläre Fehlbildungen sowie immunologische Probleme auftreten. Im Gegensatz zur terminalen Deletion 11q ist der Phänotyp der terminalen Duplikation 16q weniger gut definiert. Es findet sich ein unspezifisches Bild mit verschiedenen Fehlbildungen und mentaler Retardierung.

Wir berichten über einen ein Jahr und acht Monate alten Jungen mit unilateralem okulärem Kolobom sowie einer milden muskulären Hypotonie in den ersten Lebensmonaten. Ansonsten liegen keine wei-



tere Fehlbildungen oder Anomalien vor. Der Junge zeigt nun nach einer Physiotherapie zur Behandlung seiner Hypotonie eine altersentsprechende psychomotorische Entwicklung. Zytogenetisch wurde eine partielle Deletion 11q25-qter und eine partielle Duplikation 16q22.3-qter nachgewiesen, die auf einer reziproken Translokation t(11;16)(q25;q22.3) beim Vater beruht. Die SNP-Microarray-Analyse des Patienten ergab eine etwa 2,2 Mb große terminale Deletion des langen Arms von Chromosom 11, die insgesamt 21 Gene umfasst, sowie eine etwa 15,7 Mb große terminale Duplikation des langen Armes von Chromosom 16. Bei der Deletion handelt es sich um die bisher kleinste beschriebene terminale Deletion 11q, die interessanterweise nicht mit dem typischen Bild des Jacobsen-Syndroms einhergeht, da bei dem betroffenen Patienten außer dem okulären Kolobom keine der typischen Auffälligkeiten vorliegen. Somit scheint die kritische Region für den Phänotyp des Jacobsen-Syndroms proximal von 11q25 zu liegen. Weiterhin zeigt unser Bericht, dass eine Duplikation von 16q23.3-qter mit einem nur milden Phänotyp mit kleineren Anomalien einhergehen kann.

**F12: Mädchen mit vermutlichem Toriello-Carey-Syndrom**

**Nicola Dikow und Ute Moog**

Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Heidelberg

Wir stellen ein kleines Mädchen vor, das mit multiplen Fehlbildungen geboren wurde: einer Analatresie, einem komplexen Herzfehler, Fehlbildungen einiger Wirbelkörper, einer Agenesie des Corpus Callosum und anderen cerebralen Auffälligkeiten. Gewicht und Kopfumfang lagen bei Geburt im unteren Normbereich, postnatal entwickelte sich eine Mikrozephalie und ein Wachstumsrückstand. Das Mädchen zeigte von Anfang an eine deutliche Entwicklungsretardierung mit muskulärer Hypotonie, anfangs bestand zudem eine Epilepsie mit BNS-Krämpfen. Es wurde eine Hyperopie festgestellt und eine geringgradige Schwerhörigkeit beidseits.

Bei der letzten Vorstellung im Alter von 4 Jahren war das Mädchen alert und stellte gut Kontakt her. Sie verfügte über eine eingeschränkte Kopfkontrolle und konnte greifen, kam in Bauchlage aber noch nicht in den Unterarmstütz. Es bestanden keine epileptischen Anfälle mehr. Sie lauterte, zeigte aber noch keine Sprachentwicklung. Es bestand weiterhin eine ausgeprägte Hypotonie, wegen einer Hyperopie von +4 dpt bds. trug sie eine Brille. Gewicht und Länge lagen unterhalb der 3. Perzentile, der Kopfumfang mit 47cm knapp unterhalb der 3. Perzentile. Das Mädchen hatte ein flaches Gesicht, zu kurze Lidspalten, eine schmale Nase, wenig entwickelte Nasenflügel und einen hohen engen Gaumen sowie eine Skoliose.

Die Diagnostik umfasste u.a. eine klassische Chromosomenuntersuchung, 500K SNP-Array-Diagnostik und Stoffwechseldiagnostik, die weitgehend unauffällig waren.

Differentialdiagnostisch kommt besonders ein Toriello-Carey-Syndrom in Betracht; Prof. John Carey, dem wir den Fall vorstellten, unterstützte diese Verdachtsdiagnose. Hierbei handelt es sich um ein Syndrom mit Entwicklungsretardierung, typischer kraniofazialer Dysmorphie mit u.a. kurzen Lidspalten und Mikrogenie, Fehlanlage des Balkens und anderen cerebralen Auffälligkeiten, muskulärer Hypotonie und postnataler Wachstumsretardierung und Mikrozephalie, in manchen Fällen besteht auch eine Epilepsie. Bisher sind 40-50 Patienten beschrieben, die meist allerdings eine weniger ausgeprägte Entwicklungsretardierung haben. Fehlbildungen der Wirbelsäule und des Anus sind untypisch. Wahrscheinlich handelt es sich um ein autosomal rezessiv erbliches Syndrom, die genetische Ursache ist bisher nicht bekannt.

**Tagungsankündigung**

Das Institut für Humangenetik und das Zentrum für Medizinrecht der Universität Göttingen laden ein zum

**Workshop „Das Gendiagnostikgesetz im Spannungsfeld von Humangenetik und Recht“**

**am 12. November 2010 in Göttingen**

**Programm**

12.30 Uhr Come together  
13.00 Uhr Begrüßung und Einführung in das Thema  
Prof. Dr. jur. Gunnar Duttge

**Teil 1** Moderation: Prof. Dr. jur. Gunnar Duttge  
13.15 Uhr Auswirkungen auf die genetischen Beratungen  
Prof. Dr. med. Wolfram Henn

13.50 Uhr Aufklärung, Einwilligung und Datenschutz  
Prof. Dr. jur. Ulrich Stockter  
14.25 Uhr Kaffeepause

**Teil 2** Moderation: Prof. Dr. med. Barbara Zoll  
15.00 Uhr Probleme für die vorgeburtliche Diagnostik  
Dr. med. Robin Schwerdtfeger

15.35 Uhr Genomsequenzierung – Konsequenzen für die prädiktive genetische Diagnostik  
Prof. Dr. med. Hans-Hilger Ropers

16.10 Uhr Aufgaben der Gendiagnostikkommission und relevante Fragestellungen  
Prof. Dr. jur. Henning Rosenau

16.45 Uhr Abschlussdebatte  
Moderation: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Engel  
17.45 Uhr Ausklang

**Referenten:**

Prof. Dr. med. Wolfram Henn  
Leiter der Genetischen Beratungsstelle der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg an der Saar

Prof. Dr. med. Hans-Hilger Ropers  
Direktor am MPI für Molekulare Genetik und Prof. am Institut für Humangenetik der Humboldt-Universität Berlin

Prof. Dr. jur. Henning Rosenau  
Lehrstuhl für Deutsches, Europäisches und Internationales Straf- und Strafrecht, Medizin- und Biorecht, Universität Augsburg,  
Stellvertretender Vorsitzender der Gendiagnostik-Kommission

Dr. med. Robin Schwerdtfeger  
FA für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Hannover

Ministerialrat Dr. jur. Ulrich Stockter  
Referat 204, Gesetzliche Familienförderung, Bundesministerium für Familie, Senioren, Frauen und Jugend Berlin

**Moderatoren:**

Prof. Dr. med. Barbara Zoll  
Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Humangenetik, Göttingen

Prof. Dr. jur. Gunnar Duttge  
Juristische Fakultät der Universität Göttingen, Zentrum für Medizinrecht,  
Institut für Kriminalwissenschaften, Göttingen

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wolfgang Engel  
Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Humangenetik, Göttingen

Für die Tagung wird keine Teilnahmegebühr erhoben. Fortbildungspunkte sind beantragt.

Veranstaltungsort: Institut für Humangenetik, Heinrich-Düker-Weg 12, 37073 Göttingen, Hörsaal 223

Anfahrt siehe unter [www.humangenetik.gwdg.de/Kontakte](http://www.humangenetik.gwdg.de/Kontakte)

Anmeldung für den Workshop „Das Gendiagnostikgesetz im Spannungsfeld von Humangenetik und Recht“ bis spätestens 31. Oktober 2010:

Institut für Humangenetik, Prof. Dr. Barbara Zoll,  
Heinrich-Düker-Weg 12, 37073 Göttingen