

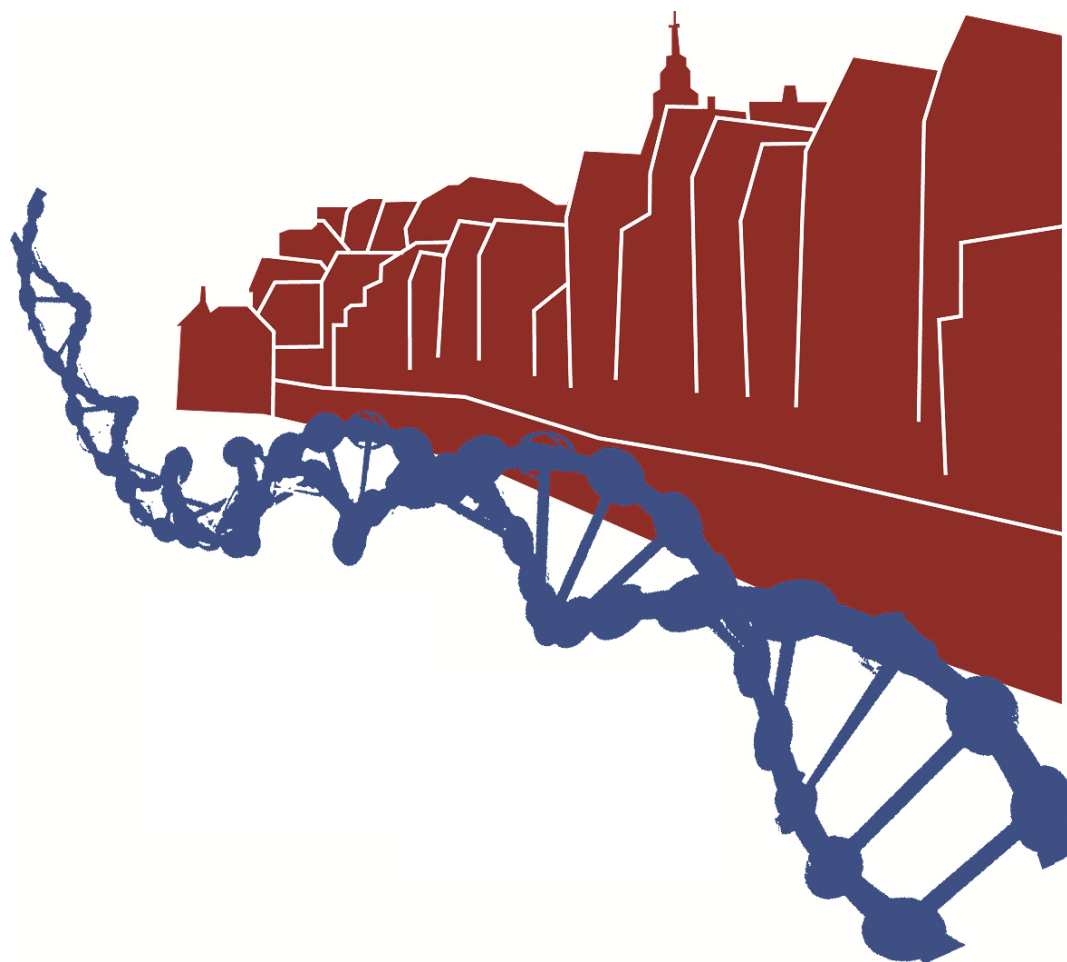
# Syndromtag • Klinische Genetik

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

## Syndromtag 2015

18.-19. September, Tübingen

### Next Generation Phenotyping



### Tagungsleitung

Prof. Dr. med. Olaf Rieß  
PD Dr. med. Andreas Dufke  
Dr. Birte Zurek  
Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik  
Zentrum für Seltene Erkrankungen  
Universitätsklinikum Tübingen  
Calwer Straße 7  
72076 Tübingen

andreas.dufke@med.uni-tuebingen.de  
olaf.riess@med.uni-tuebingen.de  
birte.zurek@med.uni-tuebingen.de

### Tagungsort

CRONA Kliniken (Uni-Kliniken Berg)  
Großer Hörsaal (HS210), Gebäude 420, Ebene B04  
Hoppe-Seyler-Straße 3  
72076 Tübingen

### Tagungsorganisation

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

### Website

[www.syndromtag.de](http://www.syndromtag.de)

**Wir danken den Sponsoren und Spendern  
für die freundliche Unterstützung des Syndromtags 2015**

	Sponsor	Betrag in €	Leistungen
	PhenoSystems SA, Belgien	1250,00	Stand und Beilage in der Tagungsmappe
	Agilent Technologies Sales & Services GmbH & Co. KG Life Sciences & Chemical Analysis, Waldbronn	1250,00	Stand und Beilage in der Tagungsmappe
	c.ATG, Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Universitätsklinikum Tübingen	1000,00	Industriestand
	Dr. Brigitte Majewski	300,00	Spende für Frank-Majewski-Preis

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

der grundlegende Wandel der molekulargenetischen Untersuchungsmöglichkeiten sowie der rasante Fortschritt bei der Entdeckung neuer krankheitsrelevanter Gene haben die klinische genetische Diagnostik erheblich verändert. Noch sind die neuen Untersuchungsmöglichkeiten nicht vollständig in der deutschen Gesundheitsversorgung angekommen. Schon jetzt wird jedoch deutlich, dass bei verkürzten Analysezeiten bis zur Diagnose seltener syndromaler Erkrankungen und der verbesserten Aufklärungsrate bei der kombinierten Anwendung von Array-Analysen und Next-Generation-Sequencing-Ansätzen neue Herausforderungen auf Ärzte zukommen. Dies gilt sowohl für die Aufklärung und Beratung von Patienten und deren Familien vor „Next-Generation“-Untersuchungsansätzen und bei Befundmitteilung als auch für die klinische Interpretation der genetischen Ergebnisse. Eine umfassende Kenntnis des Phänotyps und des klinischen Spektrums syndromaler Erkrankungen wird immer wichtiger für die Interpretation der genetischen Daten. Stand bei der gezielten Einzelgenanalyse die klinische Verdachtsdiagnose im Vordergrund, verschiebt sich die Rolle des Kliniklers nun auf die Mitbeurteilung der genetischen Varianten im klinischen Kontext.

Der Syndromtag 2015 widmet sich am Beispiel ausgewählter heterogener Krankheitsgruppen im Kindes- und Erwachsenenalter somit insbesondere dem „Next-Generation-Phenotyping“ und damit der Rolle des Kliniklers im Umgang mit komplexen genetischen Daten und Befunden. Im Zentrum des wissenschaftlichen Programms stehen Übersichtsreferate zu ausgewählten klinischen Symptomgruppen mit unerwarteten diagnostischen Zuordnungen.

Auch in diesem Jahr wird im Rahmen des Syndromtags der Frank-Majewski-Preis für eine herausragende Publikation mit klinisch syndromologischem Schwerpunkt vergeben und mit einem Vortrag am Eröffnungsabend gesondert gewürdigt. Der Tradition folgend werden wir auch wieder besonderen gelösten oder seltenen Fällen in einer eigenen Sitzung eine Plattform bieten und hoffen auf Ihre rege Teilnahme und Anmeldung von Fällen über unser Abstracteinreichungsportal.

Am Freitagabend bietet ein gemeinsames Abendessen im „Boxenstopp“, einem wunderschönen privaten Auto- und Spielzeugmuseum nahe der malerischen Tübinger Altstadt, Gelegenheit zum Austausch in geselliger Runde.

Wir hoffen, dass wir wieder ein spannendes und vielfältiges Programm zusammenstellen konnten und freuen uns sehr, Sie nach 2007 und 2010 erneut zum Syndromtag in Tübingen begrüßen zu dürfen!

PD Dr. Andreas Dufke  
Prof. Dr. Olaf Rieß

Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik  
Universität Tübingen

**Freitag, 18. September 2015**

- 17:00 **Begrüßung**
- 17:30 **Festvortrag** von Peter N. Robinson „Next Generation Computational Phenotyping“
- 18:30 Vortrag des **Frank-Majewski-Preisträgers Prof. Dr. Frank Kaiser**
- 19:30 Abendessen im „Boxenstop Auto- und Spielzeugmuseum Tübingen“

**Samstag, 19. September 2015**

- 09:00 Peter Bauer: **Klinische Einführung in Next-Generation-Sequencing: Was leisten Panels?**
- 09:40 Hanns Lochmüller: **Was steckt hinter Gliedergürtelsyndromen, welche sind behandelbar?**
- 10:20 *Kaffeepause*
- 10:50 Olaf Rieß: **Clinical Genomics**
- 11:30 Christian Netzer und Oliver Semler: **Chamäleons der genetisch bedingten Fraktur – Diagnostik und Therapie**
- 12:20 *Mittagessen*
- 13:30 Ute Hehr: **cMRT-basierte genetische Abklärung von Hirnfehlbildungen**
- 14:00 Ingrid Bader: **Zwei Knaben mit Joubert-Syndrom: was sagen die Gene?**
- 14:20 Janina Gburek-Augustat: **STXBP1: Ein Epilepsie-Gen ohne Epilepsie, aber mit Entwicklungsstörung**
- 14:40 Birgit Zirn: **Neue Makrozephalie-Phänotypen durch NGS**
- 15:10 *Kaffeepause*
- 15:30 **Seltene un-/gelöste Fälle** (aus angemeldeten Abstracts)
- 17:00 **Schlussworte**

**Dr. med. Ingrid Bader**

Klinische Genetik, Universitätskinderklinik,  
Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg, Österreich

**Prof. Dr. med. Peter Bauer**

Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik,  
Universitätsklinikum Tübingen

**Dr. med. Janina Gburek-Augustat**

Abteilung für Neuropädiatrie,  
Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie,  
Universitätskinderklinik Tübingen

**PD Dr. med. Ute Hehr**

Zentrum und Institut für Humangenetik,  
Universität Regensburg

**Prof. Dr. med. Hanns Lochmüller**

Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, UK

**Prof. Dr. med. Christian Netzer**

Institut für Humangenetik, Uniklinik Köln

**Prof. Dr. med. Olaf Rieß**

Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik,  
Zentrum für Seltene Erkrankungen,  
Universitätsklinikum Tübingen

**Prof. Dr. med. Peter N. Robinson**

Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik,  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

**PD Dr. med. J. Oliver Semler**

Spezialambulanz für Skelettdysplasien,  
Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin,  
Uniklinik Köln

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Birgit Zirn**

Genetikum Stuttgart



### Prof. Dr. rer. nat. Frank Kaiser

**1999** Diplom in Biologie an der Ruhr-Universität Bochum;  
Thema: Aufreinigung und Charakterisierung der ADP-Ribosyltransferase ModB

**2003** Promotion im Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Essen, Universität Duisburg-Essen; Thema: Identifizierung von Interaktionspartnern des Transkriptionsfaktors TRPS1

**2013** Habilitation im Bereich „Humangenetik“, vorgelegt der Sektion Medizin der Universität zu Lübeck; Thema: Funktionelle und Molekulargenetische Analysen von Fehlbildungssyndromen.

**2013** Universitätsprofessor (W2) für funktionelle Genetik (Lübeck)

## Der Frank-Majewski-Preis wird verliehen für die Arbeit

### Loss-of-function *HDAC8* mutations cause a phenotypic spectrum of Cornelia de Lange syndrome-like features, ocular hypertelorism, large fontanelle and X-linked inheritance (Hum Mol Genet. 2014 Jun 1;23(11):2888-900)

Frank J. Kaiser<sup>1</sup>, Morad Ansari<sup>2</sup>, Diana Braunholz<sup>1</sup>, et al.

1) Sektion für Funktionelle Genetik am Institut für Humangenetik, Universität zu Lübeck, Lübeck 23538, Germany

2) MRC Human Genetics Unit, IGMM, University of Edinburgh, Edinburgh EH4 2XU, UK

Das Cornelia de Lange-Syndrom (CdLS) gehört mit einer Inzidenz von weniger als fünf Betroffenen pro 10.000 Menschen zur Gruppe der seltenen Erkrankungen. Beim CdLS handelt es sich um ein sogenanntes Dysmorphien- bzw. Fehlbildungssyndrom. Obwohl sich der „CdLS-Phänotyp“ sowohl in seinem Schweregrad als auch in der Beeinträchtigung verschiedener Entwicklungsprozesse und Organsysteme als sehr heterogen erweist, zeigen Patienten mit CdLS einige typischen Merkmale. Hierzu zählen unter anderem eine charakteristische Fazies, Mikrozephalie, eine generelle Entwicklungsverzögerung, eine Intelligenzminderung aber auch gastrointestinale Störungen.

Als genetische Ursache für das CdLS waren Mutationen in vier Genen beschrieben worden, die entweder strukturelle Komponenten des Cohesin-Komplexes (*RAD21*, *SMC1A* und *SMC3*) oder für das funktionell assoziierte Delangin-Protein (*NIPBL*) kodieren. Während Mutationen in den Genen *RAD21*, *SMC1A* und *SMC3* in circa 5% der Patienten mit einer klinischen Verdachtsdiagnose „CdLS“ identifiziert werden können, zeigen circa 70% der Patienten eine Mutation im *NIPBL*-Gen. Vor der Veröffentlichung der hier vorgestellten Arbeit konnten wir in sechs Patienten Mutationen in einem weiteren X-chromosomalen Gen, *HDAC8*, als neue genetische Ursache für das CdLS identifizieren. Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine große internationale Studie, in der insgesamt 38 Patienten mit Mutationen im *HDAC8*-Gen identifiziert werden konnten. Durch diese große Anzahl an Patienten konnten erstmalig Einblicke in die klinische Variabilität des „*HDAC8*-assoziierten Phänotypen“ gewonnen werden. Während weibliche Patienten einen sehr variablen „phänotypischen Schweregrad“ aufzeigten, waren männlichen Patienten meist schwer betroffen.

Patienten mit Mutationen in *HDAC8* zeigen eine Vielzahl von phänotypischen Überlappungen mit einem „charakteristischen CdLS“. Als für eine spezifische Diagnose hilfreichen Merkmale konnten in diesen Patienten einige zusätzliche Auffälligkeiten, wie beispielsweise ein häufig verspäteter Verschluss der anterioren Fontanelle, ein Hypertelorismus, eine breite Nase und verschiedene dentale Anomalien festgestellt werden. In funktionellen Analysen konnten wir nachweisen, dass alle Mutationen zu einem Verlust der *HDAC8*-Deacetylasefunktion führen. Es bleibt festzuhalten, dass eine verringerte *HDAC8*-Aktivität mit einem größeren Spektrum von Fehlbildungen assoziiert ist, wobei große Überschneidungen mit einem CdLS auftreten können.

## Laudatio zur Verleihung des Frank-Majewski-Preises 2015 gehalten am 18. September 2015

Prof. Dr. Dr. med. Ute Moog, Institut für Humangenetik, Heidelberg

Der Frank-Majewski-Preis kann jährlich, nicht zuletzt dank der anhaltenden Unterstützung von Frau Dr. Majewski und der GfH, für eine herausragende Publikation des Vorjahres mit klinisch syndromologischem Schwerpunkt ausgelobt werden.

Dieses Jahr wird der Preis für die 2014 in Human Molecular Genetics erschienene Arbeit 'Loss-of-function HDAC8 mutations cause a phenotypic spectrum of Cornelia de Lange syndrome-like features, ocular hypertelorism, large fontanelle and X-linked inheritance' Herrn Prof. Dr. Frank Kaiser stellvertretend für eine sehr große, internationale Autorengruppe mit Matthew Deardorff als Senior-Autor zuerkannt [1].

Das Cornelia de Lange-Syndrom (CdLS) feiert seit der Erstbeschreibung eines betroffenen Fetus durch W. Brachmann in 1916 bald seinen 100. Geburtstag, wenngleich die Charakterisierung als Syndrom-Entität durch Cornelia de Lange noch mehr als ein Viertel Jahrhundert auf sich warten ließ. Es hat aufgrund der Kombination einer sehr typischen Fazies mit Extremitätenfehlbildungen und geistiger Behinderung einerseits sowie der starken phänotypischen Variabilität andererseits immer das Interesse der Kliniker geweckt. Die Frage "Hat dieser Patient ein CdLS?" dürfte über viele Jahrzehnte Gegenstand von Diskussionen unter dysmorphologisch interessierten Humangenetikern gewesen sein. Heute wissen wir, dass das CdLS heterogen ist und durch Mutationen in verschiedenen Genen verursacht wird, die Komponenten des Cohesin-Komplexes oder funktionell assoziierte Proteine kodieren.

In 2012 konnten Mutationen im X-chromosomalen HDAC8-Gen als genetische Ursache für das CdLS identifiziert werden. Die vorliegende Arbeit untersucht detailliert den HDAC8-assoziierten Phänotypen an 38 Patienten. Möglich war dies nur durch große internationale Kooperationen. Durch eine Kombination der klinischen Daten mit in silico-Analysen zur strukturellen Lokalisation der missense-Mutationen, X-Inaktivierungsanalysen, Bestimmung der HDAC8-Enzym-Aktivität und weiteren funktionellen Studien konnten die Mutationen als loss-of-function-Mutationen eingeordnet, klassifiziert und der Phänotyp als distinkte CdLS-Subgruppe oder mit dem CdLS überlappenden Phänotyp beschrieben werden. Die Frage "Ist es CdLS?" scheint an Aktualität nichts eingebüßt zu haben.

Herr Kaiser hat nach dem Biologiestudium in Bochum, am Institut für Humangenetik in Essen promoviert und dort als wissenschaftlicher Assistent gearbeitet. 2006 wechselte er als Arbeitsgruppenleiter und Leiter des Forschungslabors an das Institut für Humangenetik in Lübeck. Nach seiner Habilitation 2013 zu 'Funktionellen und Molekulargenetischen Analysen von Fehlbildungssyndromen' erhielt er eine W2-Professur für Funktionelle Genetik und ist seit Gründung der Sektion für Funktionelle Genetik am Institut für Humangenetik in Lübeck in 2014 deren Leiter. Herr Kaiser hat sich besonders um die phäno- und genotypische Charakterisierung der Cohesinopathien, besonders des CdLS, verdient gemacht und entscheidend zu deren pathogenetischem Verständnis beigetragen. Stärken seiner Arbeiten liegen in dem Bemühen, funktionelle Verbindungen zwischen klinisch definierten Fehlbildungs-Retardierungssyndromen zu suchen und hierdurch nicht zuletzt den Blick des Klinikers zu schärfen.

Die Auswahlkommission gratuliert Herrn Kaiser stellvertretend für die gesamte Autorengruppe sehr herzlich zu dieser für die Syndromologie bedeutenden Arbeit und wünscht ihm für seine Forschungsarbeiten weiterhin gutes Gelingen.

Wir freuen uns sehr auf Ihren Vortrag.

1] Kaiser FJ, Ansari M, Braunholz D, Concepción Gil-Rodríguez M, Decroos C, Wilde JJ, Fincher CT, Kaur M, Bando M, Amor DJ, Atwal PS, Bahlo M, Bowman CM, Bradley JJ, Brunner HG, Clark D, Del Campo M, Di Donato N, Diakumis P, Dubbs H, Dymont DA, Eckhold J, Ernst S, Ferreira JC, Francey LJ, Gehlken U, Guillén-Navarro E, Gyftodimou Y, Hall BD, Hennekam R, Hudgins L, Hullings M, Hunter JM, Yntema H, Innes AM, Kline AD, Krumina Z, Lee H, Leppig K, Lynch SA, Mallozzi MB, Mannini L, McKee S, Mehta SG, Micule I; Care4Rare Canada Consortium, Mohammed S, Moran E, Mortier GR, Moser JA, Noon SE, Nozaki N, Nunes L, Pappas JG, Penney LS, Pérez-Aytés A, Petersen MB, Puisac B, Revencu N, Roeder E, Saitta S, Scheuerle AE, Schindeler KL, Siu VM, Stark Z, Strom SP, Thiese H, Vater I, Willems P, Williamson K, Wilson LC; University of Washington Center for Mendelian Genomics, Hakonarson H, Quintero-Rivera F, Wierzbza J, Musio A, Gillissen-Kaesbach G, Ramos FJ, Jackson LG, Shirahige K, Pié J, Christianson DW, Krantz ID, Fitzpatrick DR, Deardorff MA.

Loss-of-function HDAC8 mutations cause a phenotypic spectrum of Cornelia de Lange syndrome-like features, ocular hypertelorism, large fontanelle and X-linked inheritance.

Hum Mol Genet 2014;23:2888-900.

## Zwei Knaben mit Joubert-Syndrom: was sagen die Gene?

Ingrid Bader<sup>1,2</sup>

Co-Autoren: Olaf Rittinger<sup>1</sup>, Peter Pietsch<sup>2</sup>, Carsten Bergmann<sup>3</sup>, Hanno Jörn Bolz<sup>3,5</sup>, Diana Mitter<sup>6</sup>

1) Clinical Genetics Unit, Children's Hospital, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

2) kbo-kinderzentrum, Technische Universität München, Germany

3) Bioscientia, Center for Human Genetics, Ingelheim, Germany

4) Center for Clinical Research and Department of Nephrology, University Hospital, Freiburg, Germany

5) Institute of für Human Genetics, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany

6) Institute of Human Genetics, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany

Das Joubert-Syndrom ist eine klinisch und genetisch heterogene Ziliopathie. Klinisch zeichnet sich das „reine“ Joubert-Syndrom durch episodische Apnoen/Hyperpnoen, Hypotonie, Ataxie, kongenitale Augenbewegungsstörungen und einen psychomotorischen Entwicklungsrückstand unterschiedlichen Ausmaßes aus. Magnetresonanztomographisch lässt sich in der Bildgebung des Gehirnes das sogenannte Backenzahnzeichen „molar-tooth-sign“ darstellen, das als pathognomonisch für ein Joubert-Syndrom gilt. Es sind derzeit mehr als 24 Gene bekannt, deren Mutationen ursächlich für ein Joubert-Syndrom sein können. Das Joubert-Syndrom wird in der Regel autosomal rezessiv vererbt, außer es findet sich eine ursächliche Mutation im OFD1-Gen, das X-chromosomal lokalisiert ist. In einer im Jahr 2015 publizierten Studie mit 51 Joubert-Syndrom Patienten aus Nord-Europa wurden Mutationen vor allem in folgenden Genen gefunden: C5orf42 (12%), TMEM67 (10%), und AH11 (8%). Ein Teil der Mutationen in C5orf42 scheint populationsspezifisch zu sein und auf eine dänische Gründermutation zurückzugehen. Es werden die Ergebnisse aus der NGS-basierten Multi-Gen-Panel Diagnostik aus einer Blutprobe von zwei Knaben vorgestellt, bei denen klinisch und magnetresonanztomografisch ein Joubert-Syndrom vorlag. Die Ergebnisse der Sequenzierung waren unerwartet, liegen in der Schnittmenge von wissenschaftlicher Forschung und unmittelbarem Nutzen für die Familien und sollen bei dem Vortrag diskutiert werden.

## Klinische Einführung in Next-Generation-Sequencing: Was leisten Panels?

Peter Bauer

Institut für Medizinische Genetik, Universitätsklinikum Tübingen, Germany

Die diagnostischen Möglichkeiten von Next-Generation Sequencing (NGS) sind geeignet, unsere alltäglichen ärztlichen Abläufe von den Symptomen, über diagnostische Untersuchungen, zur Diagnose und danach zur Therapie und Therapieüberwachung grundlegend zu verändern. Es überrascht wenig, dass gerade bei seltenen Erkrankungen eine breite NGS Diagnostik mit enormen Diagnoseraten besticht. Gleichzeitig gehen den behandelnden Ärzten damit immer komplexere Befunde zu, die zu fundierten therapeutischen Entscheidungen führen sollen.

Wenn also die komplette Genomsequenzierung eines Patienten scheinbar das Non-plus-ultra eines diagnostischen Tests darstellt, ist der diagnostische Nutzen dieser gewaltigen Datenproduktion aus mehreren Gesichtspunkten zu hinterfragen. Können Datenumfang und Datenqualität tatsächlich für die klinische Fragestellung maximal ausgeschöpft werden oder kommt es eher zur Dokumentation eines Datensatzes, der im Großen und Ganzen zukünftig einmal interpretiert werden könnte? Ist es dann nicht riskant und teuer, einen so umfassenden Datensatz im Kontext einer medizinischen Frage herzustellen? Schließlich: Welcher Anteil der Daten kann derzeit überhaupt potentiell interpretiert werden? Wie schnell und wie sicher ist die Beurteilung im Einzelfall möglich? Welche relevanten Nebenfunde sollten erhoben und mitgeteilt werden? Welche personellen Ressourcen und ärztlichen Qualifikationen sind für die Befundbesprechung erforderlich? Nicht zuletzt: was können



wir denn unseren Patienten und Familien zumuten? Und welche Erkenntnisse nehmen diese schließlich mit nach Hause?

Aus Sicht des molekulargenetischen Diagnostikers, nicht des Forschers, haben wir es mit einer faszinierenden Komplexität zu tun, die auf vielen Ebenen gleichzeitig gebändigt werden muss, um der Gefahr zu entgehen bei all der Fülle unseren Fokus zu verlieren. Die Untersuchung von symptom-orientierten Genpanels stellt uns dafür derzeit noch einen einigermaßen sicheren Rahmen zur Verfügung, in dem wir einfacher Wissen integrieren und kommunizieren können. Diese Sicherheit beginnt bei der Patientenaufklärung und einer Präzisierung des diagnostischen Auftrags, schließt einen validierten und oft hoch-sensitiven laboranalytischen Anteil und eine dezidierte bioinformatische Verarbeitung ein und endet bei einer konzentrierten Interpretation und Befundung von krankheitsassoziierten Varianten und Mutationen ohne größere Belastung mit ungefragten Nebenbefunden.

Die Zukunft wird kleiner, schneller und umfassender. Aber heute sind Gen-Panels das naheliegende Produkt, um NGS diagnostisch in die Klinik zu bringen.

## **STXBP1: Ein Epilepsie-Gen ohne Epilepsie, aber mit Entwicklungsstörung**

Janina Gburek-Augustat<sup>1</sup>

Co-Autoren: Martin Schöning<sup>1</sup>, Andreas Tzschach<sup>2</sup>, Peter Bauer<sup>2</sup>, Angelika Rieß<sup>2</sup>

1) Abteilung für Neuropädiatrie, Entwicklungsneurologie und Sozialpädiatrie, Universitätskinderklinik Tübingen, Germany

2) Institut für medizinische Genetik und angewandte Genomik, Universitätsklinikum Tübingen, Germany

Das STXBP1-Gen (auch bekannt als MUNC18-1) kodiert das Syntaxin binding Protein 1, welches im Gehirn exprimiert wird und eine Schlüsselfunktion bei der synaptischen Vesikelfreisetzung und Neurotransmittersekretion hat.

2008 wurde von Saitsu et al. beschrieben, dass autosomal-dominante de-novo Mutationen im STXBP1-Gen zu schweren epileptischen Encephalopathien im Sinne eines Ohtahara-Syndroms führen. Dabei handelt es sich um ein sehr schweres, innerhalb der ersten drei Lebensmonate beginnendes, therapierefraktäres Epilepsie-Syndrom mit Suppression-Burst-Muster im EEG und sehr häufig auftretenden, tonischen, klonischen sowie auch fokalen Anfällen. Die Kinder weisen neben einer destruktiven Epilepsie eine schwere psychomotorische Entwicklungsstörung auf und versterben in der Regel innerhalb der ersten Lebensjahre.

Durch neue Sequenziermethoden wurden in den letzten Jahren Patienten mit STXBP1-Mutation diagnostiziert, die auch weniger schwere Epilepsieverlaufsformen zeigten. Bei den Patienten besteht zudem eine schwere kognitiv-sprachliche Entwicklungsstörung, schwere Bewegungsauffälligkeiten und auch Verhaltensstörungen.

Wir möchten zwei unserer Patienten mit STXBP1-Mutation vorstellen, die im Rahmen des Next-Generation-Sequencing diagnostiziert wurden. Die Besonderheit ist, dass bei beiden Patientinnen keine Epilepsie aufgetreten ist und sie auch keine EEG-Auffälligkeiten zeigten. An eine STXBP1-Mutation wurde daher nicht in erster Linie gedacht.

Bei beiden Patientinnen besteht eine primäre kognitiv-sprachliche Entwicklungsstörung, beide weisen einen Tremor und eine Störung der Grobmotorik / Koordination bzw. eine Ataxie auf.

Bereits 2011 hatten Hamdan et al. einen männlichen Patienten ohne Epilepsie mit Mutation im STXBP1-Gen beschrieben.

Fazit: Das STXBP1-Gen ist nicht nur für epileptische Encephalopathien oder andere Epilepsieformen ursächlich.

Bei der Symptomkonstellation von mentaler Retardierung, schwerer expressiver Sprachentwicklungsstörung, Tremor und Ataxie sollte auch an die Möglichkeit einer STXBP1-Mutation gedacht werden.

## cMRT-basierte genetische Abklärung von Hirnfehlbildungen

Ute Hehr<sup>1,2</sup>

Co-Autoren: Tanja Roedl<sup>1</sup>, Sophie Schirmer<sup>1</sup>, Tobias Geis<sup>3</sup>, Gerhard Schuierer<sup>4</sup>,  
Saskia M. Herbst<sup>1,2</sup>

1) Zentrum für Humangenetik, Regensburg, Germany

2) Institut für Humangenetik, Universität Regensburg, Germany

3) Abteilung für Neuropädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin St. Hedwig, Universitätsklinikum Regensburg, Germany

4) Institut für Neuroradiologie, Universitätsklinikum Regensburg, Germany

Strukturelle Hirnfehlbildungen sind eine wichtige Ursache für frühmanifeste Formen von psychomotorischer Entwicklungsverzögerung, geistiger Behinderung und therapieschwieriger Epilepsie. Die Klassifizierung erfolgt anhand spezifischer Leitbefunde in der zerebralen Bildgebung. Mittels konventioneller Sanger-Sequenzierung von durchschnittlich 1,5 Genen pro Patient konnten wir in unserem eigenen Labor bisher für ca. 20% unserer Gesamtkohorte (n>900) unabhängiger Patienten mit neuronalen Migrationsstörungen ursächliche Mutationen nachweisen, bei Einbeziehung des cMRT für 37,6% (n>100).

An ausgewählten Beispielen aus unserem eigenen Labor soll der konkrete Nutzen der Einführung der massiven parallelen Sequenzierung und der Stellenwert der Einbeziehung individueller klinischer Befunde und insbesondere der zerebralen Bildgebung bei der Bewertung aufgefundener Sequenzveränderungen aufgezeigt werden. In der Patientenversorgung können neben der parallelen Sequenzanalyse definierter Core-Gene hiermit auch Mutationen im somatischen Mosaik (z. B. in DCX) sowie intragenische Kopienzahlveränderungen (z. B. in LIS1) und Mutationen in zusätzlichen Genen mit kleinerem Teilbeitrag (z. B. in TUBG1) besser aufgefunden werden. Die Einbeziehung des cMRT unterstützt hierbei wesentlich die Prüfung der Kausalität und die Abgrenzung gegenüber Sequenzvarianten unklarer Bedeutung.

Die Analyse sehr großer Genpanel oder als Exome- oder Genome-Analyse sollte für Hirnfehlbildungen derzeit aufgrund der hohen Rate an Varianten unklarer Bedeutung im Rahmen wissenschaftlicher Ansätze erfolgen. Auch hierfür unterstützen klinische und Imaging-Daten entscheidend die Bewertung von Sequenzvarianten und ermöglichen die präzisere und teilweise deutlich breitere Definition des phänotypischen Spektrums. So konnten mittels NGS z.B. wiederholt neuronale Migrationsstörungen bei heterozygoten DYNC1H1-Mutationen beobachtet werden, welche zunächst mit Unterformen der SMA und CMT assoziiert waren. Insgesamt ist für diesen kombinierten Einsatz cMRT-basierter Core-Panel ein Benefit bei der diagnostischen Abklärung von Hirnfehlbildungen bereits jetzt erkennbar. Gleichzeitig eröffnet die Anwendung dieser neuen Sequenziertechnologien gemeinsam mit guten Daten zum Phänotyp im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen auch spannende neue Möglichkeiten zur Aufklärung von Signalwegen, oligogenen Vererbungsmustern und zukünftig evtl. auch für die Entwicklung Genotyp-basierter antikonvulsiver Therapieansätze.

## Was steckt hinter Gliedergürtelsyndromen, welche sind behandelbar?

Hanns Lochmüller

Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, UK

Unter den Begriff Gliedergürtelsyndrome fallen in der Regel schlaffe Paresen der Muskulatur des Schulter- oder Beckengürtels, vielfach auch als proximale Paresen bezeichnet. Differentialdiagnostisch kommen dabei Erkrankungen der Muskulatur selbst, der neuromuskulären Übertragung, des peripheren Nerven oder des Motoneurons in Betracht. Ätiologisch sind erworbene Ursachen von erblichen zu unterscheiden. Während die Therapie der erworbenen Gliedergürtelsyndrome sich an der Ursache orientiert (z. B. Autoimmunerkrankungen, Hormonstörungen), sind neuerdings auch einige genetische Erkrankungen effektiv behandelbar. Dazu gehören in erster Linie die sogenannten kongenitalen myasthenen Syndrome, sowie seltene metabolische und mitochondriale Erkrankungen. In diesen Fällen ist eine exakte genetische Diagnose Schlüssel zur Therapierbarkeit. In jedem Fall profitieren Patienten mit Gliedergürtelsyndromen von Physiotherapie und Hilfsmittelversorgung zur Verbesserung der Lebensqualität.

## Clinical Genomics

Olaf Rieß

Institut für Medizinische Genetik und Angewandte Genomik, Zentrum für Seltene Erkrankungen, Universitätsklinikum Tübingen, Germany

Genomanalysen haben in den letzten Jahren weltweit enorme Aufmerksamkeit hervorgerufen, da sie insbesondere bei seltenen Erkrankungen und bei genetisch bedingten Unterformen häufiger Erkrankungen eine klare Diagnosestellung und damit Informationen über die Ursache, den potentiellen Krankheitsverlauf und gegebenenfalls sogar über Therapieoptionen ermöglichen. Insbesondere bei Tumorerkrankungen sind zahlreiche auf eine genetische Mutation oder Gengruppe zielgerichtete Medikamente mit herausragender therapeutischer Ansprechbarkeit entwickelt worden. Über die Tumortherapie hinaus gibt es zahlreiche Beispiele jeder medizinischen Fachrichtung, bei denen die genetische Diagnostik Grundlage ist für die Ansprechbarkeit von Medikamenten (Pharmacogenomics), für präventive Maßnahmen (erbliche Tumore, Bindegewebserkrankungen) und für familien- und personenspezifische Risikokalkulationen. Diese Entwicklungen sind möglich geworden über eine weitreichende Verfügbarkeit neuer und preiswerter Sequenzierverfahren (Next Generation Sequencing, NGS). Je umfassender die Genomanalysen, umso weitreichender sind allerdings auch die im klinischen Kontext zu wertenden genetischen Befunde. Gegenwärtig für die Diagnostik schwierig ist die Tatsache, dass bis zu 30 % aller DNA Varianten in den gängigen Datenbanken falsch annotiert sind. Es gilt auch zu klären, wie mit genetischen Zusatzbefunden umgegangen wird, und wie künftig die Verfügbarkeit von personenbezogenen Genomdaten auch unter ethischen Gesichtspunkten gewährleistet werden kann (Stichwort: elektronische Gesundheitskarte). Fest steht jedoch, dass sich die organbezogene Medizin des letzten Jahrhunderts neu ausrichten muss, und die Genomanalytik als neues zentrales Kernelement einer modernen Medizin etabliert.

## Next Generation Computational Phenotyping

Peter N. Robinson

Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany

Die Exomsequenzierung hat zu einem Paradigmenwechsel in der Humangenetik geführt, da sie eine umfassende, wenngleich nicht komplette Bestimmung von Varianten in den proteinkodierenden Genen des Genoms ermöglicht. Hunderte von neuen Mendel'schen Krankheitsgenen sind mittels der Exomsequenzierung identifiziert worden, und diese Methodik wird zunehmend auch in diagnostischen Kontexten eingesetzt. Die Identifikation von krankheitsauslösenden Mutationen bleibt jedoch in vielen Fällen eine große Herausforderung, da auch nach bioinformatischen Verfahren zur "Filterung" der Daten auf seltene und wahrscheinlich pathogene Varianten typischerweise bis zu Hunderte von Kandidaten übrigbleiben können. Verschiedene Strategien zur Priorisierung solcher Kandidatenlisten sind in den letzten Jahren publiziert worden. Mit Priorisierung meint man eine bioinformatische Sortierung einer Kandidatenliste mit dem Ziel, die "besten" Kandidaten in den obersten Rängen der neu sortierten Liste zu platzieren. Funktioniert die Priorisierung gut, können Ärzte oder Forscher anhand der priorisierten Liste das "richtige" Kandidatengen in kurzer Zeit finden und entsprechende klinische Maßnahmen oder experimentelle Validierung vornehmen.

Aktuelle Strategien zur Exomsequenzierung beinhalten z.B. die gleichzeitige Analyse mehrerer betroffener Individuen, Kopplungsanalyse, Netzwerkanalyse und dergleichen mehr. Eine Strategie, die sich als besonders leistungsfähig erwiesen hat, ist die Priorisierung der Kandidatengene anhand phänotypischer Ähnlichkeit.

In dieser Präsentation werde ich zeigen, wie man mit der Human Phenotype Ontology (HPO) die phänotypische Ähnlichkeit zwischen Patientendaten und informatischen Krankheitsmodellen in Datenbanken berechnen kann. Insbesondere werde ich auf die Algorithmen PhenIX (für klinische Diagnostik) und Exomiser (für die Suche nach neuen Krankheitsgenen durch den Abgleich mit phänotypischen Abnormalitäten in genetisch veränderten Modellorganismen) eingehen.

## Chamäleons der genetisch bedingten Fraktur – Diagnostik und Therapie?

Jörg Semler<sup>1</sup> und Christian Netzer<sup>2</sup>

1) Spezialambulanz für Skelettdysplasien, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik Köln, Germany

2) Institut für Humangenetik, Uniklinik Köln, Germany

Frakturen sind im Kindesalter nicht selten und meist traumatisch bedingt. Bei Frakturen ohne adäquates Trauma müssen systemische Ursache ausgeschlossen werden. Hierzu zählen Mineralisierungsstörungen (z.B. Rachitis, Phosphatdiabetes und Hypophosphatasie), sowie primäre und sekundäre Formen der Osteoporose im Kindesalter (z.B. alimentäre bedingte Osteoporose, Immobilitätsosteoporose oder angeborene Skeletterkrankungen).

Die Diagnostik umfasst eine Beurteilung des Calcium-Phosphat-Haushaltes, Untersuchungen des Knochenstoffwechsels und ggf. weitere Laboruntersuchungen. Zusätzlich können Röntgenaufnahmen und Knochendichtemessungen Rückschlüsse auf die Ursache der Fraktur neigung liefern. Besteht der Verdacht einer genetischen Ursache, so sind entsprechende Untersuchungen erforderlich, auch um ggf. eine hereditäre Ursache bei Verdacht auf Kindesmisshandlung auszuschließen.

Die häufigste Form einer angeborenen Skelettdysplasie mit pathologischen Frakturen ist die Osteogenesis imperfecta (OI). Lange Zeit wurde die OI praktisch ausschließlich als „Kollagenopathie“ aufgefasst. Tatsächlich sind vermutlich deutlich über 80% der Fälle auf heterozygote Mutationen in einem der Gene COL1A1 und COL1A2 zurückzuführen. In den vergangenen 10 Jahren wurden jedoch eine weitere autosomal-dominant erbliche OI-Form, 11 autosomal-rezessiv erbliche OI-Typen, ein X-chromosomal erblicher OI-Subtyp sowie zwei Gene für syndromale OI-Formen beschrieben. Einige dieser 15 neuen „OI-Gene“ haben das pathophysiologische Ver-

ständnis der Erkrankung deutlich erweitert und das Kollagenopathie-Paradigma zumindest in seiner Ausschließlichkeit ins Wanken gebracht.

Im Kindesalter dominieren bei OI-Betroffenen die skelettalen Befunde (Extremitäten- und Wirbelkörperfrakturen, Skoliose), während später Kleinwuchs, Mobilitätseinschränkungen und Schwerhörigkeit im Vordergrund stehen. Die Behandlung konzentriert sich bis zum Abschluss der Pubertät auf das Skelettsystem und hat immer das Ziel eine möglichst große Selbständigkeit der Betroffenen zu erreichen.

Von medikamentöser Seite sind im Kindesalter Bisphosphonaten als Standardtherapie anzusehen. Die Indikation besteht bei mehr als 2 Frakturen der Extremitäten bei inadäquaten Traumata oder beim Vorliegen von Wirbelkörperfrakturen. Meist werden die Bisphosphonate intravenöse appliziert. Sie bewirken eine Reduktion der Knochenresorption durch Hemmung der Osteoklasten und führen so zu einer Zunahme der Knochenmasse, einer Abnahme der Frakturrate und der Skelettschmerzen und steigern so die Mobilität der Betroffenen. Zukünftig muss die Rolle neuer antiresorptiver oder osteoanaboler Medikamente (Denosumab/ Parathormon) untersucht werden.

Neben der medikamentösen Behandlung sind orthopädische Maßnahmen zur Behandlungen von Frakturen und Deformierungen ein wichtiges therapeutisches Element. Vermutlich die wichtigste Therapie stellen jedoch physiotherapeutische Maßnahmen zur Kräftigung der Muskulatur und Verbesserung von Bewegungsabläufen dar. Nur wenn die Betroffenen lernen ihr durch Bisphosphonaten stabilisiertes und durch Operationen begradigtes Skelettsystem zu nutzen haben Sie eine Chance später ein möglichst selbständiges Leben zu führen.

## Neue Makrozephalie-Phänotypen durch NGS

Birgit Zirn

Genetikum Stuttgart, Germany

Es werden zwei neue Phänotypen mit Makrozephalie vorgestellt:

Mutationen im BRWD3-Gen führen zu einer X-chromosomal vererbten Form einer meist primären Makrozephalie mit Entwicklungsstörung und wiedererkennbaren facialen Dysmorphien. Es werden Daten und Fotos von insgesamt sieben betroffenen Jungen aus fünf Familien vorgestellt (in Kooperation mit A. Küchler, Institut für Humangenetik, Universität Essen, und I. Schanze, Institut für Humangenetik, Universität Magdeburg).

Kürzlich wurde in einer großen Familie mit intrauterin beginnender Dystrophie und ausgeprägter relativer Makrozephalie eine Stopp-Mutation im IGF2-Gen nachgewiesen (c.191C>A, p.Ser64Ter). Das IGF2-Gen unterliegt dem Imprinting, das mütterliche Allel ist inaktiviert. Die IGF2-Mutation führt daher nur bei Vererbung über den Vater zu einem dem Silver-Russell-Syndrom ähnlichen Phänotyp. Die relative Makrozephalie imponiert vor allem im Säuglingsalter, im Verlauf steht klinisch ein proportionierter Kleinwuchs im Vordergrund (Begemann, Zirn et al. Paternally Inherited IGF2 Mutation and Growth Restriction. NEJM, July 8, 2015).

**Gelöster Fall und Call for Patients 49,XXXXY**

Anna Lena Burgemeister

Co-Autorin: Birgit Zirn

Genetikum Stuttgart, Germany

2-jähriger Patient mit Entwicklungsverzögerung, Plagio/Mikrozephalie, diskreter fazialer Dismorphie, Skrotum bifidum. Karyotyp 49,XXXXY. Dieser Karyotyp findet sich bei ca. 1:100.000 der männlichen Neugeborenen. Symptome sind diskrete faziale Dismorphien, erniedrigte Körpermaße z.T. schon pränatal, Genitalfehlbildungen, eine Entwicklungsstörung mit geistiger Behinderung im Verlauf, gehäuft orofaziale Dyspraxie mit Ernährungsstörung, Autismus-nahe Verhaltensstörungen, muskuloskeletale Veränderungen insbesondere Radioulnarsynostose, Infektanfälligkeit, leichte cMRT-Veränderungen. Geplante Fachveröffentlichung zum klinischen Spektrum und Verlauf: Call for Patients. Kurzer Ausblick über bereits rekrutierte Patienten.

**Geschwisterpaar mit geistiger Behinderung und Deletion von Exon 6 des AUTS2 Gens – weitere Charakterisierung des AUTS2-Syndroms**Maren Meinhard<sup>1</sup>,Co-Autoren: Bianca Röhrig<sup>1</sup>, Ulrich Haug<sup>2</sup>, Johannes W.G. Janssen<sup>1</sup>, Anna Jauch<sup>1</sup>,Katrin Hinderhofer<sup>1</sup>, Ute Moog<sup>1</sup>

1) Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Humangenetik, 69120 Heidelberg, Germany

2) Klinik für Kinderneurologie und Sozialpädiatrie, Kinderzentrum Maulbronn, 75433 Maulbronn, Germany

Verschiedene Alterationen des *AUTS2* (Autism Susceptibility Candidate 2) Gens auf Chromosom 7q11.22 können zu einer syndromalen Form der geistigen Behinderung mit einer Disposition zu Autismus-Spektrum-Störungen (ASD) führen (MIM 615834). Beschrieben sind Disruptionen durch chromosomale Aberrationen und diverse, insbesondere intragenische Duplikationen und Deletionen des *AUTS2* Gens, u.a. rezurrenente Deletionen von Exon 6. Besonders Deletionen gehen oft zusätzlich mit Mikrozephalie, fazialen Dismorphien und Kleinwuchs einher.

Wir berichten über Bruder und Schwester, 13 und 11 Jahre alt, mit geistiger Behinderung und Verhaltensauffälligkeiten (beim Jungen frühkindlicher Autismus, beim Mädchen unruhiges Verhalten). Zusätzlich bestand beim Mädchen eine Mikrozephalie. Beim Mädchen wurde mittels molekularer Karyotypisierung eine heterozygote Deletion (Größe 85 kb) im *AUTS2* Gen nachgewiesen, die Exon 6 inkl. flankierender intronischer Sequenzen umfasst. Der Befund wurde mittels multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA)-Analyse bestätigt. Auch beim Bruder wurde die identische Deletion von Exon 6 in *AUTS2* mittels MLPA-Analyse nachgewiesen. Untersuchungen der nicht konsanguinen Eltern der Kinder sowohl mittels MLPA-Analyse als auch klassischer Chromosomenuntersuchung und ergänzender FISH-Analyse zeigten jeweils einen unauffälligen Karyotyp ohne Strukturveränderung der Chromosomenregion 7q11.22, insbesondere nicht die bei beiden Kindern nachgewiesene Deletion von Exon 6 des *AUTS2* Gens.

Die vorliegende Fallbeschreibung unterstreicht die Bedeutung von *AUTS2* im Zusammenhang mit Entwicklungsstörungen und ASD. Bis dato noch nicht beschrieben, jedoch in diesem Fall sehr wahrscheinlich, ist das Vorliegen eines Keimbahnmosaiks bei einem der Eltern als Ursache für die bei beiden Kindern nachgewiesene Deletion von Exon 6 des *AUTS2* Gens. Wir geben eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation des auf Deletionen beruhenden *AUTS2*-Syndroms.

## Eine Hanhart-Syndrom-ähnliche schwere Meromelie mit unbalancierter Translokation t(4;10)

Olaf Rittinger

Co-Autorinnen: Ingrid Bader, Gabriele Sander

Clinical Genetics Unit, Children's Hospital, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria

Hintergrund: Die Kombination einer beidseitigen schweren Meromelie mit einer Hypoglossie und Retrognathie sowie kardialen Fehlbildungen (VSD,PDA) läßt primär an ein Hanhart-Syndrom (Syn.: Oromandibular limb hypogenesis syndrome, OLHS) denken, das bislang keine einheitliche genetische Ursache hat. Eine atypische komplexe Aortenisthmusstenose veranlasste eine SNP Array Analyse, wodurch eine erhebliche chromosomale Imbalance nachweisbar war. Anhand der Literatur wird versucht, die massiven klinischen Befunde den Aneusomien zuzuordnen.

Fallbericht: 1. Kind, Zst. n. IVF. FG 36.SSW, L, G, KU im Normbereich. Der äußere Aspekt vor allem durch Fehlbildung und Verkürzung der oberen Extremitäten geprägt: bds sehr schwächliche Unterarme, rudimentärer 1.und.2. Fingerstrahl, an den UE beidseitiger Hackenfuß und multipler Fehlstellungen der Zehen. Radiologisch beidseitige Ulnaaplasie und verminderte Metatarsalia. Retrogenie, mediane Weichgaumenspalte mit auffallend schmaler Zunge. ECHO: Präduktale atypische Isthmusstenose, dysplastische Pulmonalklappe; erfolgreiche OP der Isthmusstenose am 10. LTg.

Laborbefunde: MicroArray: Kombination einer hz-Deletion der terminalen Region 4q32.3>qter (~22Mb) mit einer hz-Duplikation der terminalen Region 10p13.3>pter (~18Mb). Nachweis des translozierten Segments von 10p mittels FISH (wcp10) am derivativen Chromosom 4. Die Elternuntersuchung derzeit noch ausständig.

Diskussion: Einige der erwähnten Befunde des Patienten sind mit den nachgewiesenen Aneusomien des Patienten vereinbar; allerdings wurde dabei die Beobachtung einer derart ausgedehnten Meromelie unseres Wissens noch nie berichtet und läßt daher die ursprünglich angezogene Differentialdiagnose eines OLHS noch nicht vollständig ausschließen. Es ist denkbar, dass für diese massive Hemmungsfehlbildung weitere noch unbekannt genetische Faktoren von Bedeutung sind. Im Gegensatz zur überwiegend guten kognitiven Entwicklung bei OLHS muss angesichts dieser ausgedehnten chromosomalen Imbalance ein beträchtliches mentales Defizit befürchtet werden. Da es sich hier um eine IVF-Schwangerschaft handelt, ergibt sich zudem die Frage, inwieweit bei unerfüllt bleibendem Kinderwunsch generell mittels Array nach einem genetischen Hintergrund gefahndet werden sollte, wenn zytogenetische Translokationen unter Umständen der konventionellen Karyotypisierung entgehen können.



## Panel-Sequenzierung bei infantiler Cholestase

Sofie Schirmer<sup>1</sup>

Co-Autoren: C. Posovszky<sup>2</sup>, F. Jochum<sup>3</sup>, T. Rödl, J. A. Schroeder<sup>4</sup>, T. F. Barth<sup>5</sup>,  
M. Melter<sup>6</sup>, J. Vermehren<sup>6</sup>, U. Hehr<sup>1</sup>, S. Herbst<sup>1</sup>

- 1) Zentrum für Humangenetik am Universitätsklinikum Regensburg, Germany
- 2) Universitätsklinikum Ulm, Germany
- 3) Klinik für Neugeborenenmedizin, Martin-Luther-Krankenhaus, Berlin-Wilmersdorf, Germany
- 4) Zentrum und Institut für Humangenetik, Universität Regensburg, Germany
- 5) Institut für Pathologie, Universität Ulm, Germany
- 6) Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin KUNO, Universitätsklinikum Regensburg, Germany

Die infantile Cholestase tritt mit einer Häufigkeit von 1:2500-1:5000 bei Kindern auf. Die Differentialdiagnosen sind vielfältig und reichen von milden bis hin zu schweren Erscheinungsformen, welche eine Lebertransplantation in den ersten Lebensjahren erforderlich machen. Zusätzlich manifestieren sich viele Multisystemerkrankungen (z.B. mitochondriale Erkrankungen, Speichererkrankungen und Ziliopathien) oder Syndrome (z.B. Alagille) als cholestatische Lebererkrankung im Kleinkindalter. Neben nicht-genetischen Ursachen (z. B. biliäre Atresie, toxische/metabolische/infektiöse Ursachen) sind derzeit über 90 Gene bekannt, welche mit einer frühkindlichen Cholestase assoziiert sind. Der Nachweis der Ursache der infantilen Cholestase ist für die diagnostische Einordnung und weitere klinischen Betreuung von entscheidender Bedeutung: (1) gezielte Behandlung mit spezifischer Diät/Medikamenten, (2) frühzeitiger Therapiebeginn, um eine Leberzirrhose/Insuffizienz zu verhindern, (3) Planung/Kontraindikation einer Lebertransplantation. Wir berichten hier über die klinischen und genetischen Befunde von sechs Kindern mit infantiler Cholestase, für 3 dieser Kinder konnte mittels massiver paralleler Sequenzierung von insgesamt 93 Genen eine genetische Einordnung erreicht werden. Im Kontext mit den ausführlichen klinischen Befunden konnten sechs neue Mutationen, sowie zwei bereits in der Literatur beschriebene Mutationen nachgewiesen werden. Für ein 4 Monate altes Mädchen mit Ductalplattenmalformation wurden mittels Next Generation Sequencing zwei Missense-Varianten im PKHD1-Gen (p.Thr777Met und p.Tyr2260Cys) nachgewiesen. Bei einem vierjährigen Jungen mit atypischer PFIC konnte eine heterozygote ABCB11-Mutationen (p.Val1112Phe) gesichert, sowie eine pathogene Mutation im LBR-Gen (p.Arg372Cys) nachgewiesen werden. Des Weiteren konnte für ein männliches Neugeborenes die Verdachtsdiagnose eines Niemann-Pick-Syndromes Typ C1 mittels NGS gesichert werden (NPC1-Mutation: p.Arg116\* und p.Glu391Lys). Unsere Daten bestätigen die große genetische Heterogenität infantiler Cholestasen, welche im Rahmen der Patientenversorgung besser bevorzugt mittels Panel-Sequenzierung abgeklärt werden sollte. Außerdem zeigt sich wie wichtig eine enge Kooperation der beteiligten Ärzte, Pathologen und Genetiker ist, um letztlich die genetische Diagnose zu stellen.



**ADNP–Mutation bei einem Patienten mit Helsmoortel-van-der-Aa-Syndrom**

Andreas Tzschach

Co-Autoren: Nataliya Di Donato, Andreas Rump, Luisa Mackenroth

Institut für Klinische Genetik, Dresden, Germany

Helsmoortel-van-der-Aa-Syndrom (OMIM 615873) ist ein neues autosomal-dominantes Retardierungssyndrom mit charakteristischen fazialen Merkmalen, das durch Mutationen in ADNP verursacht wird. Obwohl seit der Erstbeschreibung 2014 erst 15 Patienten berichtet worden sind, könnte es sich dabei um eine der häufigeren Ursachen von geistiger Behinderung handeln. Wir berichten über einen 3 Jahre alten Patienten mit schwerer geistiger Behinderung, Kleinwuchs und Hypotonie, bei dem mittels NGS-Panel-Analyse (TruSight One) eine Frameshift-Mutation in ADNP nachgewiesen wurde.

**A new dominant de-novo mutation in Ullrich congenital muscular dystrophy**

Ann-Kathrin Zaum

Co-Autoren: Wolfram Kreß, Simone Rost

Institut für Humangenetik, Universität Würzburg, Germany

Collagen VI is encoded by three different genes COL6A1, COL6A2 and COL6A3, in which mutations are associated with Bethlem myopathy (BM) or Ullrich congenital muscular dystrophy (UCMD). UCMD is inherited autosomal recessively and defined by severe, progressive muscle weakness, hypotonia, respiratory insufficiency and hyperextensibility, whereas BM is dominant and has a milder phenotype. Recently cases of dominant UCMD were also described.

We report on a girl suffering from severe hypotonia and hyperextensible joints. She presented with long, flexible fingers, a long skull and congenital dysplasia of the hip. We discovered a heterozygous de-novo splice site mutation (c.954+3A>C) in the COL6A2 gene (OMIM #120240) by next generation sequencing. It is predicted to reduce the efficiency of the donor-splice site of exon 9 which should be further confirmed by RNA analysis. Due to the severe phenotype UCMD is suspected as clinical diagnosis, resulting in a new case of a dominant UCMD mutation.



# Informiert sein – wissen um was es geht

Tagungen und Kurse, die Sie auch interessieren könnten

**AHG**  
Kursprogramm  
2016

Fortbildung für Ärzte  
und Naturwissenschaftler

[www.akademie-humangenetik.de](http://www.akademie-humangenetik.de)

**27. Jahrestagung**  
der Deutschen Gesellschaft  
für Humangenetik



GfH-Tagung 2016  
Lübeck 16.-18.3.2016

[www.gfhev.de](http://www.gfhev.de)

**Syndromtag**  
2016

Friedrich-Alexander-Universität  
(FAU) Erlangen/Nürnberg  
Universitätsklinikum Erlangen  
23.-24.9.2016  
[www.syndromtag.de](http://www.syndromtag.de)

**Tumorgenetische  
Arbeitstagung**  
2016

in München  
19.-21.5.2016