

Humangenetik

G. Gillessen-Kaesbach, Y. Hellenbroich

- 1.1 Klinische Genetik – 5**
- 1.2 Chromosomale Aberrationen – 5**
 - 1.2.1 Trisomie 21 (Down-Syndrom) – 5
 - 1.2.2 Weitere autosomale Aberrationen – 8
- 1.3 Störungen der Geschlechtschromosomen (gonosomale Chromosomenstörungen) – 8**
 - 1.3.1 Ullrich-Turner-Syndrom (UTS; 45,X) – 9
 - 1.3.2 Triple-X-Syndrom (Trisomie X; 47,XXX) – 10
 - 1.3.3 Klinefelter-Syndrom (47, XXY) – 10
 - 1.3.4 Klinefelter-Varianten (48, XXXY, 49, XXXXY) – 10
 - 1.3.5 47,XYY – 10
- 1.4 Mikrodeletionssyndrome („contiguous gene syndromes“) – 10**
 - 1.4.1 Prader-Willi-Syndrom – 11
 - 1.4.2 Angelman-Syndrom – 12
 - 1.4.3 Williams-Beuren-Syndrom – 13
 - 1.4.4 DiGeorge-Syndrom-Deletion 22q11 – 13
 - 1.4.5 Smith-Magenis-Syndrom – 14
 - 1.4.6 Wolf-Hirschhorn-Syndrom – 14
 - 1.4.7 Rubinstein-Taybi-Syndrom – 14
 - 1.4.8 Wiedemann-Beckwith-Syndrom – 14
- 1.5 Weitere Mikrodeletionssyndrome – 15**
 - 1.5.1 Mikrodeletionssyndrom 1q21.1 – 15
 - 1.5.2 Mikrodeletionssyndrom 9q34 – 15
 - 1.5.3 Mikrodeletionssyndrom 15q13.3 – 16
 - 1.5.4 Mikrodeletionssyndrom 16p11.2 – 16
 - 1.5.5 Mikrodeletionssyndrom 17q21.31 – 16
 - 1.5.6 Mikrodeletionssyndrom 22q13.3 (Phelan-McDermid-Syndrom) – 17
- 1.6 Monogene Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrome mit geklärter molekularer Ätiologie – 17**
 - 1.6.1 Cornelia-de-Lange-Syndrom (CdLS) – 17
 - 1.6.2 Noonan-Syndrom, kardiofaziokutanen Syndrom, Costello-Syndrom – 18

1.7 Humangenetische Beratung – 20

1.8 Next generation sequencing – 21

1.8.1 Whole genome sequencing – 21

1.8.2 Exom-Sequenzierung – 21

1.8.3 Diagnostische Anwendung des NGS – 22

1.8.4 NGS in der pränatalen Diagnostik – 22

1.8.5 Fazit und Ausblick – 22

Literatur – 22

1.1 Klinische Genetik

Das Manifestationsalter genetisch bedingter Erkrankungen liegt im **Kindesalter**. Zirka 30–35% aller verstorbenen Säuglinge haben genetische Erkrankungen oder Fehlbildungen. Etwa 70% der Patienten mit Intelligenzminderung haben eine genetische Ursache. Daraus wird ersichtlich, welche Bedeutung genetisch bedingte Krankheitsbilder in der Pädiatrie haben. In der Zwischenzeit wurde die aufwändige Sanger-Sequenzierung durch das „next generation sequencing“ (NGS) ersetzt. Die auf dieser Basis durchgeführten Gen-Panel-Untersuchungen erlauben insbesondere bei heterogenen Krankheitsbildern eine kostengünstige und zeitsparende Möglichkeit, die Mutation in den ursächlichen Genen zu diagnostizieren. Bei nicht bekannter Diagnose ist es mittlerweile in vielen Fällen möglich, auf Exom- oder sogar Genombasis die zugrundeliegende genetische Veränderung zu diagnostizieren. Dies hat dazu geführt, dass sich die Aufgabe des klinischen Genetikers geändert hat. Während es für eine Sanger-Sequenzierung notwendig war, eine exakte klinische Diagnose zu stellen, beginnt die Arbeit des klinischen Genetikers immer mehr erst nach der molekularen Klärung die Bedeutung des Befundes im Rahmen der genetischen Beratung zu vermitteln.

Die genetische Beratung bei Kindern mit einer genetisch bedingten Erkrankung erfordert eine Familienanamnese mit Aufzeichnung eines **Stammbaums** über 3 Generationen, das Hinzuziehen von Krankenunterlagen betroffener Familienangehöriger, eine genaue Schwangerschafts- und Geburtsanamnese sowie eine exakte Dokumentation von möglichen Dysmorphiezeichen und Fehlbildungen. Sehr hilfreich ist eine **fotographische Dokumentation**. Diese sollte auch bei der Mitbeurteilung von Feten mit Fehlbildungen und perinatalen Todesfällen erfolgen genauso wie eine postmortale Röntgenaufnahme (sog. Babygramm) und das Asservieren von sterilem Material (Haut, Achillessehne) für eine Fibroblastenkultur.

Dier Labordiagnostik erfolgt je nach Fragestellung durch eine zytogenetische oder molekulargenetische Untersuchung.

1.2 Chromosomale Aberrationen

■ Grundlagen

Bei etwa 0,5% der Neugeborenen findet sich eine Chromosomenstörung. Chromosomenaberrationen stellen eine wesentliche genetische Ursache für Spontanaborte dar. Im ersten Trimenon sind etwa 50% der Aborte auf Fehlgeburten zurückzuführen, im zweiten Trimenon liegt die Häufigkeit bei etwa 25%. Es überwiegen die autosomalen Trisomien (v. a. der Chromosomen 16, 21, 22 und 15) mit etwa 50–60%.

Numerische Aberrationen Der häufigste Mechanismus, der zu einer numerischen Chromosomenstörung führt, ist eine Fehlverteilung („Non-Disjunction“) in der Meiose I und II. Seltener (5%) erfolgt die Fehlverteilung durch ein postzygotisches, mitotisches „Non-Disjunction“. Von klinischer Bedeutung sind v. a. die Trisomien 13, 18 und 21, die meisten anderen Trisomien sind letal. Mit dem Leben vereinbar sind Mosaiktrisomien der Chromosomen 8 und 16.

Strukturelle Aberrationen Strukturelle Chromosomenaberrationen entstehen durch Brüche an einem oder mehreren Chromosomen. Unterschieden wird zwischen balancierten und unbalancierten Chromosomenstörungen. Bei balancierten Chromosomenstörungen liegt in der Regel kein Zugewinn oder Verlust von genetischem Material vor. Träger von balancierten Chromosomenstörungen sind meistens klinisch gesund. Nur in Fällen, in denen durch den Bruch-

punkt ein dominantes Gen zerstört, kann es zu phänotypischen Auswirkungen kommen. Strukturelle Chromosomenstörungen treten meist spontan auf, können aber auch als Folge ionisierender Strahlen, viraler Infektionen oder Chemikalien entstehen. Einige genetisch bedingte Krankheitsbilder (z. B. Fanconi-Syndrom, Nijmegen-Breakage-Syndrom) gehen ebenfalls mit einer erhöhten Brüchigkeit einher. Weitere strukturelle Aberrationen sind: Deletionen, Duplikationen, Inversionen, Isochromosomen und Ringchromosomen.

■ Klinik

Einige chromosomal bedingte Krankheitsbilder weisen einen klinisch **erkennbaren Phänotyp** auf. In vielen Fällen ist die Zuordnung zu einer definierten Chromosomenstörung jedoch schwierig oder nicht möglich. An eine Chromosomenstörung sollte gedacht, wenn eine Kombination von 2 der folgenden Kriterien vorliegt:

Entwicklungsrückstand Dieser umfasst prä- und postnatale Wachstumsstörungen, verzögerte statomotorische und geistige Entwicklung, insbesondere Sprachentwicklungsstörung.

Faziale Dysmorphien Dysmorphien der Fazies wie Synophrys, auffällige Lidachse, pathologischer Augenabstand und andere sind häufig Ausdruck einer Chromosomenstörung. Viele chromosomal bedingte Krankheitsbilder sind allein aufgrund der fazialen Dysmorphien zu erkennen (Wolf-Hirschhorn-Syndrom, Katzenschrei-Syndrom etc.).

Kleinere und größere Fehlbildungen Viele Chromosomenstörungen gehen mit Organfehlbildungen einher. Auch auf Fehlbildungen des Skeletts sollte geachtet werden:

1.2.1 Trisomie 21 (Down-Syndrom)

■ Epidemiologie

Die Trisomie 21 tritt mit einer Häufigkeit von 1 zu 700 Neugeborene dar und ist damit nicht nur die **häufigste Chromosomenstörung**, sondern auch die häufigste Ursache von Intelligenzminderung beim Menschen. Die durchschnittliche Lebenserwartung liegt bei etwa 50 Jahren und ist in den letzten Jahren kontinuierlich angestiegen. Etwa 15% der Kinder mit Trisomie 21 versterben im ersten Lebensjahr an den Folgen schwerer Herzfehler oder gastrointestinaler Fehlbildungen.

■ Klinik

Kraniofaziale Dysmorphien Diagnostisch hinweisend sind eine Brachyzephalie, ein hypoplastisches Mittelgesicht mit flachem Nasenrücken, von innen nach außen ansteigende Lidachsen, Epikanthus, kleiner und ein meist aufgrund der muskulären Hypotonie offen gehaltener Mund mit sichtbarer Zunge. Spezifisch sind auch die Brushfield-Flecken in der Iris. Die Ohren sind meist klein und tief angesetzt. Der Hals ist kurz und breit.

Weitere klinische Zeichen Es liegen eine ausgeprägte Muskelhypotonie sowie eine Hypermobilität der Gelenke vor. Bei vielen Kindern finden sich Nabel- und Leistenbrüche sowie eine Rektusdiastase. Die Patienten weisen eine Brachydaktylie sowie einen weiten Abstand zwischen 1. und 2. Zehe („Sandalenfurch“) auf. Häufig findet sich eine beidseitige Vierfingerfurch an den Händen. Während die Geburtsmaße meist im unteren Normbereich liegen, entwickelt sich bei allen Patienten ein postnataler Kleinwuchs mit einer Erwachsenengröße zwischen 140 und 160 cm. Sowohl die motori-

sche wie auch die sprachliche Entwicklung sind retardiert (IQ zwischen 20 und 50).

Fehlbildungen Etwa 45% der Patienten haben einen **Herzfehler**, am häufigsten einen AV-Kanal (atrioventrikulärer Septumdefekt), seltener finden sich isolierte Ventrikelseptumdefekte (VSD), isolierte Vorhofseptumdefekte (ASD) oder ein offener Ductus Botalli. Gastrointestinale Fehlbildungen haben eine Häufigkeit von 12%, wobei besonders auf eine Duodenalatresie und einen Morbus Hirschsprung zu achten ist.

Medizinische Probleme

Bei Neugeborenen kann ein transitorisches myeloproliferatives Syndrom auftreten. Bei ca. 1% der Patienten kann eine meist lymphatische Leukämie (ALL) auftreten, aber auch andere Leukämieformen werden beschrieben. Es besteht eine erhöhte **Infektneigung**. Das Risiko für eine Hypothyreose ist erhöht. Bei Erwachsenen besteht außerdem ein hohes Risiko einen Morbus Alzheimer zu entwickeln. Ursächlich wird die vermehrte Bildung von Amyloid-Precursor-Protein beschrieben (APP), dessen Gen auf dem Chromosom 21 lokalisiert ist.

■ **Diagnose**

Die Diagnose einer Trisomie 21 erfolgt fast immer als Blickdiagnose beim Neugeborenen aufgrund einer Kombination insbesondere fazialer Dysmorphien und Fehlbildungen.

➤ **Die klinische Verdachtsdiagnose sollte durch eine zytogenetische Untersuchung bewiesen oder ausgeschlossen werden. Für die genetische Beratung ist es unverzichtbar, zu wissen, ob eine freie Trisomie 21 oder eine Translokationstrisomie 21 vorliegt.**

Zytogenetik Eine **freie Trisomie** liegt bei ca. 95% der Patienten mit Down-Syndrom vor, wobei das überzählige Chromosom 21 meist maternalen Ursprungs ist. Bei ca. 2% findet sich eine Translokation zwischen 2 akrozentrischen Chromosomen (**Robertson-Translokation**) bevorzugt zwischen den Chromosomen 14 und 21. Bei fami-

liären Robertson-Translokationen besteht ein Risiko von etwa 10% für eine Trisomie 21, wenn die Mutter die Translokation trägt, von etwa 4%, wenn der Vater die Translokation trägt. Ein sehr hohes Risiko besteht für Nachkommen von Trägern einer Translokation 21/21 (Abb. 1.1). Bei etwa 2% der Patienten liegt ein neben einer trisomen Zelllinie eine normale Zelllinie vor (Mosaiktrisomie 21; Abb. 1.2). Der Phänotyp ist hier im Wesentlichen von der Verteilung der Zelllinien im Gehirn abhängig. In seltenen Fällen gelingt es mit Hilfe konventioneller zytogenetischer Techniken nicht, die klinische Diagnose einer Trisomie 21 zu beweisen. In solchen Fällen müssen zusätzlich molekularzytogenetische Untersuchungen (FISH) oder ein vergleichender Genom-Array (Array-CGH; Abb. 1.12) durchgeführt werden.

■ **Therapie**

Allgemeine Förderung und Fürsorge Für die Entwicklung eines Kindes mit Down-Syndrom sind 4 Faktoren von besonderer Bedeutung:

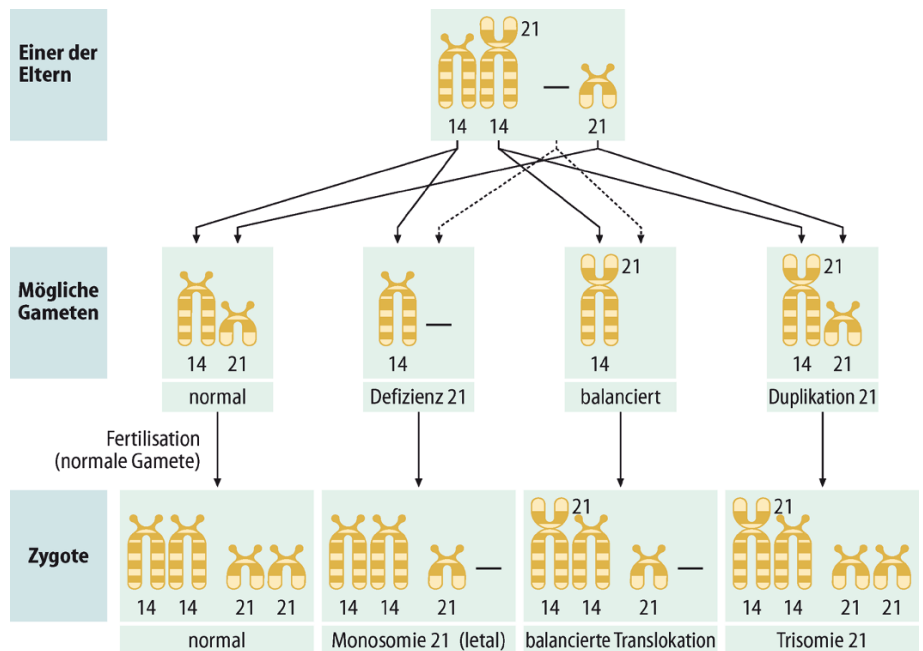
- Ein Kind mit Trisomie 21 bedarf derselben Fürsorge und elterlichen Liebe wie jedes andere Kind.
- Spezifische diagnostische Untersuchungen zur Erkennung von Fehlbildungen oder Krankheiten sind frühzeitig und kontinuierlich erforderlich.
- Die Fürsorge muss auch das geistige und soziale Wohlbefinden berücksichtigen.
- Neben den Eltern sollte ein interdisziplinäres Team in die Betreuung und Förderung einbezogen werden und ein Kontakt zur Selbsthilfegruppe empfohlen werden. Für die Koordination der Vorsorgemaßnahmen eignet sich ein sozialpädiatrisches Zentrum.

■ **Vorsorgeuntersuchungen**

Neugeborene Hier muss auf folgende Anomalien und Erkrankungen geachtet werden:

- Spezifische **Anomalien im Gastrointestinaltrakt**, die bei ca. 12% der Neugeborenen vorkommen: ösophageale Fistel, Duodenalatresie und -stenose, Pancreas anulare, aganglionäres Megakolon und Anus imperforatus.

■ **Abb. 1.1** Mögliche Segregation bei balancierter Translokation vom zentrischen Fusionstyp zwischen Chromosom 14 und 21








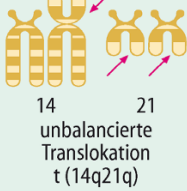

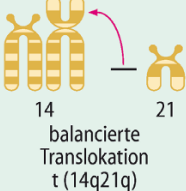
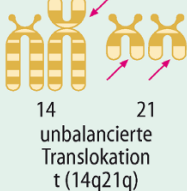


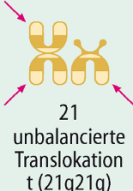


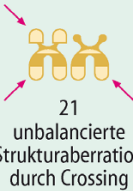
Diagnose	Vater	Mutter	Kind	Beratung
a freie Trisomie 21 (Neumutation)	 21 normal	 21 normal	 21 trisom	Wiederholungsrisiko - theoretisch: 0 % - empirisch: - bei Müttern unter 35 Jahren: 1-2 % Pränatale Diagnostik empfohlen
b Translokations- trisomie 21 (Neumutation)	 14 21 normal	 14 21 normal	 14 21 unbalancierte Translokation t (14q21q)	Wiederholungsrisiko - theoretisch: 0 % - empirisch: - bei Müttern unter 35 Jahren: 1-2 % Pränatale Diagnostik empfohlen
c Translokations- trisomie 21 (vererbt)	 14 21 normal	 14 21 balancierte Translokation t (14q21q)	 14 21 unbalancierte Translokation t (14q21q)	Wiederholungsrisiko - theoretisch: 25 % - empirisch: - Vater Carrier: 1-2 % - Mutter Carrier: 10-15 % Pränatale Diagnostik empfohlen
d Translokations- trisomie 21 (vererbt)	 21 normal	 21 balancierte Translokation t (21q21q)	 21 unbalancierte Translokation t (21q21q)	Wiederholungsrisiko - theoretisch: 25 % - empirisch: ca 50 % Da die übrigen 50 % der nach- kommen eine Monosomie 21 haben werden, ist von Fortpflanzung des Carriers abzuraten.
e partielle Trisomie 21 (vererbt)	 21 normal	 21 balancierte perizentrische Inversion inv(21) (p11;q22)	 21 unbalancierte Strukturaberration durch Crossing over in der Inversionsschleife	Wiederholungsrisiko theoretisch: 25 % empirisch: ? Pränatale Diagnostik empfohlen

Abb. 1.2 Zytogenetische Aberrationstypen und Bedeutung der Familienberatung bei Trisomie 21. Wiederholungsrisiko entspricht dem Risiko für das Wiederauftreten der gleichen oder einer anderen Chromosomenaberra-

tion. (Nach Boué u. Gallano, Mikkelsen u. Stene, Stene et al.; zit. nach Stengel-Rutkowski)

- **Kongenitale Herzerkrankungen** (in 30–50% der Fälle) bedürfen schon in den ersten Tagen einer echokardiographische Diagnostik und ggf. ein operativen Korrektur.
- **Augenfehlbildungen und Augenerkrankungen:** 3% der Kinder mit Down-Syndrom haben eine konnatale Katarakt, ca. 50% einen Strabismus, 75% Refraktionsfehler und 20% blockierte Tränenwege.

Säuglingsalter

- Krankengymnastik,
- Sicherung des metabolischen und endokrinologischen Screenings.
- Sicherung der aktiven Impfmaßnahmen, die analog zu gesunden Kindern durchgeführt werden sollten.
- Überwachung des sozialen Milieus und falls erforderlich, Einleitung von sozialen Hilfestellungen (Anbindung an ein sozialpädiatrisches Zentrum oder Frühförderstelle).

Kleinkindes- bis Jugendalter

- Kardiologische Verlaufskontrollen bei Vorliegen eines Herzfehlers,
- Anbindung an eine pädiatrische gastroenterologische Ambulanz bei Vorliegen von Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts,
- regelmäßige Kontrolle der Hörfunktion und der Sehfähigkeit,
- Untersuchungen zur Schilddrüsenfunktion,
- orthopädische Untersuchungen im Hinblick auf eine atlanto-axiale Instabilität, die zur Kompression der Medulla oblongata in Höhe von C1–C2 führen kann,
- Ernährungsberatung zur Vermeidung von Übergewicht.

Pubertät Die Pubertät verläuft bei Jungen und Mädchen oft verzögert (**Hypogonadismus**). Die Spermatogenese ist reduziert. Männer mit Trisomie 21 sind in der Regel nicht **zeugungsfähig**, wohingegen Frauen mit Trisomie 21 schwanger werden können. Für deren Kinder besteht ein erhöhtes Risiko, ebenfalls eine Trisomie 21 zu haben.



Abb. 1.3a–c Edwards-Syndrom (Trisomie 18). a Hypotrophes Neugeborenes mit Dolichocephalie, kleinem Mund, Mikrognathie und kleinen tiefsetzenden Ohren. b Beugekontrakturen mit typischer Überlagerung der Finger. c Dorsalflexion der Großzehe und weiter Abstand zwischen 1. und 2. Zehe

Tab. 1.1 Symptome bei einigen Autosomenaberrationen

	Trisomie 13 (Patau-Syndrom)	Trisomie 18 (Edwards-Syndrom; Abb. 1.3)	Partielle Monosomie 4p-Syndrom (Wolf-Hirschhorn-Syndrom)	Partielle Monosomie 5p-Syndrom („Cri-du-chat“-Syndrom)
Häufigkeit	1:5.000	1:3.000		1:10–50.000
Kopf	Mikrozephalie mit fliehender Stirn, Holoprosenzephalie, Aplasie des Corpus callosum	Mikrozephalie mit prominentem Hinterhaupt	Mikrozephalie, typisches Gesichtsprofil, wie griechischer Helm	Mikrozephalie, als Säugling rundliche Gesichtsform, später längsoval
Augen	Mikrophthalmus; Kolobome	Hypertelorismus	Hypertelorismus	Hypertelorismus
Untere Gesichtspartie	Lippenkiefergaumenspalte; plumpe Nase	Kleiner Mund	Lippenkiefergaumenspalte; schnabelförmige Nase	
Finger	Flexionskontraktur der Finger; „Wiegenkufen-Füße“; postaxiale Polydaktylie	Flexionskontraktur der Finger; „Wiegenkufen-Füße“; Klumpfuß; prominente Ferse	Schlanke Finger	Kurze Finger
Fehlbildungen	Herz- und Nierenfehlbildungen	Herz-, Nieren- und ZNS-Fehlbildungen	Vitium cordis	
Letalität	80–90% im 1. Jahr	90% im 1. Jahr	80% im 1. Jahr	10% im 1. Jahr; hohe Letalität im 3. und 4. Lebensjahrzehnt

Erwachsenenalter Fast alle Vorsorgeuntersuchungen, die für das Kindes- und Jugendalter empfohlen sind, sollten auch beim erwachsenen Patienten weiter fortgeführt werden. Zusätzlich ist häufig eine psychologische oder psychiatrische Therapie notwendig.

1.2.2 Weitere autosomale Aberrationen

Weitere autosomale Aberrationen und ihre phänotypischen Besonderheiten sind in Abb. 1.3 und in Tab. 1.1 dargestellt.

1.3 Störungen der Geschlechtschromosomen (gonosomale Chromosomenstörungen)

Die Fehlverteilung der Geschlechtschromosomen führt in der Regel im Vergleich zu den autosomalen Chromosomenstörungen zu einem milderem Phänotyp insbesondere im Hinblick auf die geistige Entwicklung.

1.3.1 Ullrich-Turner-Syndrom (UTS; 45,X)

■ Grundlagen und Epidemiologie

Das Krankheitsbild wurde 1929 von Ullrich und 1938 von Turner beschrieben. Die zytogenetische Ursache (Monosomie X) wurde erst 1959 durch Charles Ford geklärt.

Die Inzidenz beträgt 1 auf 1800–2500 neugeborene Mädchen. Erwähnenswert ist, dass eine Monosomie X sehr häufig Ursache von Aborten ist. Bei etwa 20% der Fehlgeburten, die eine chromosomale Ursache aufweisen, zeigt sich eine Monosomie X.

■ Genetik, Pathogenese

Zytogenetisch findet sich als Ursache des UTS eine **Monosomie X** (45,X). Die Monosomie X ist die einzige komplette Monosomie, die mit dem Leben vereinbar ist. Die Monosomie X entsteht in der Regel postzygotisch, was auch die häufigen Mosaikbefunde erklärt.

Pathogenetisch findet sich ein **defektes fetales Lymphgefäßsystem**. Etwa 90% der Feten mit Monosomie X weisen massive hydropische Veränderungen und begleitende Fehlbildungen auf, die zu einem Abort im 1. und 2. Trimenon führen.

■ Klinisch Zeichen

Fetus Im Ultraschall zeigen sich eine **intrauterine Wachstumsverzögerung** sowie eine deutlich erhöhte **Nackentransparenz** im Sinne eines zystischen Hygroms oder auch ein generalisierter Hydrops. Im weiteren Verlauf werden **Herzfehler** oder **Nierenfehlbildungen** auffällig.

Neugeborene Geburtsgewicht und Länge sind meist unterdurchschnittlich. Beim Neugeborenen sind **lymphangiektatische Ödeme** an Hand- und Fußrücken nahezu pathognomonisch (■ Abb. 1.4). Bei einigen Neugeborenen findet sich ein **Pterygium colli** (Flügelfell) als Ausdruck eines obliterierten zystischen Hygroms, sowie ein **tiefer Nackenhaaransatz** häufig mit inversem Haaransatz. Die **fazialen Dysmorphien** (■ Abb. 1.5) (Epikanthus, Ptosis, weiter Augenabstand) können in diesem Alter noch sehr diskret sein. Der Thorax hat häufig eine Schildform (**Schildthorax**) mit weit auseinander stehenden Mamillen. Es zeigt sich eine **Brachydaktylie** mit hypoplastischen Nägeln. Ein Teil der Mädchen hat einen angeborenen **Herzfehler** (bikuspide Aortenklappe, Aortenisthmusstenose, valvuläre Aortenstenose, Mitralklappenprolaps).

Säuglings- und Kleinkindalter Selten können Trinkprobleme auftreten, die sich meist spontan bessern. Mittelohrentzündungen sollten rechtzeitig behandelt werden, um eine Schallleitungsschwerhörigkeit zu vermeiden. Die Wachstumsgeschwindigkeit vermindert sich, gegen Ende des Kleinkindalters liegt das Längenmaß meist unterhalb der 3. Perzentile.

Schulalter und Erwachsenenalter **Kleinwuchs** und das Ausbleiben der Pubertät sind häufig Anlass, die Mädchen in einer Wachstumssprechstunde vorzustellen. Die Endgröße bei nicht behandelten Mädchen liegt zwischen 140 und 150 cm. Bei einer radiologischen Untersuchung der linken Hand findet sich in der Regel ein verkürztes Metakarpale IV (**positives Metakarpalzeichen**). Es liegt eine **Gonadendysgenese** vor, die Ovarien sind bindegewebig verändert (Streak-Gonaden). Endokrinologisch zeigt sich ein **hypergonadotroper Hypogonadismus**. Wegen des erhöhten Risikos einer Dilatation der Aorta ascendens und einer Aortendissektion sollten regelmäßige Vorstellungen beim Kardiologen erfolgen. Außerdem sollte die Hörfähigkeit überprüft werden.



■ Abb. 1.4 Lymphangiektatisches Ödem am Handrücken als Leitsymptom des Turner-Syndroms beim Neugeborenen



■ Abb. 1.5 15-jähriges Mädchen mit Pterygium colli und Kleinwuchs (Karyotyp 45,X)

■ Diagnose

Die klinische Diagnostik erfolgt häufig erst im Schulalter aufgrund des proportionierten Kleinwuchses und der ausbleibenden Pubertät.

Zytogenetische Diagnostik Bei etwa der Hälfte der Patientinnen mit klinischen Zeichen eines UTS zeigt sich eine Monosomie X (45,X). Bei etwa 25% liegt ein gonosomales Mosaik vor (45,X/46,XX). Bei Mosaikbefunden zeigt sich häufig ein milderer Phänotyp mit spontaner Pubertät. Wichtig ist auch der Nachweis eines Mosaiks mit einer männlichen Zelllinie (45,X/46,XY), die häufig nur durch molekularzytogenetische Untersuchungen dargestellt werden können. In diesen Fällen besteht ein Risiko für Gonadoblastome. Auch **strukturelle Aberrationen** wie eine Deletion Xp, ein Ringchromosom X oder Isochromosom X [i(Xq)] können für ein Ullrich-Turner-Syndrom verantwortlich sein. Die phänotypischen Auffälligkeiten werden durch einen Verlust von Genen, die auf dem kurzen Arm lokalisiert sind, verursacht. Es ist bekannt, dass der Kleinwuchs durch eine Haploinsuffizienz des *SHOX*-Gens entsteht.

Endokrinologische Diagnostik Erniedrigte Basalwerte für die Gonadotropine sowie ein LH/RH-Test geben Auskunft über einen **hypergonadotropen Hypogonadismus**.

Fehlbildungsdiagnostik Nach Diagnosestellung eines UTS müssen gezielte Untersuchungen zum Ausschluss eines **Herzfehlers** sowie von **Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege** (Hufeisenniere, einseitige Nierenagenesie, Nierendoppelanlage etc.) durchgeführt werden.

■ Therapie

Wachstumshormontherapie Mehrere Multicenterstudien haben gezeigt, dass die Therapie mit Wachstumshormon das Längenwachstum und die Endgröße positiv beeinflussen können. Wesentliche Nachteile, außer den hohen Kosten, hat die Hormontherapie aber nicht.

Steroidhormonsubstitution Die Substitution mit Sexualsteroiden (Östrogen, Sequenztherapie mit Östrogen und Gestagen) zur Einleitung der Pubertät sollte erst jenseit seines Knochenalter von 12½–13 Jahren erfolgen. Unter der Hormontherapie bilden sich die **sekundären Geschlechtsmerkmale** und periodische Blutungen aus und der Körperbau nimmt weibliche Formen an. Die Hormontherapie wird durch endokrinologisch erfahrene Kinderärzte gesteuert. Durch ständig begleitende Gespräche müssen das Selbstbewusstsein stabilisiert, alle Fragen der Sexualität, auch die der Kinderlosigkeit besprochen und der Übergang der Betreuung zu gynäkologisch oder endokrinologisch erfahrenen Ärzten sichergestellt werden.

1.3.2 Triple-X-Syndrom (Trisomie X; 47,XXX)

■ Epidemiologie

Bei etwa 1 auf 1000 neugeborenen Mädchen findet sich eine Trisomie X (47, XXX). Fast immer stammt das zusätzliche Chromosom von der Mutter als Folge einer Fehlverteilung (Non-Disjunction).

Phänotyp

Der überwiegende Anteil von Mädchen und Frauen ist phänotypisch unauffällig. Viele Frauen mit einem überzähligen X-Chromosom werden nicht diagnostiziert. Allerdings gibt es auch Patientinnen, die einen Hochwuchs, Teilleistungsschwächen besonders im sprachlichen Bereich sowie ein vermindertes Selbstbewusstsein aufweisen. Es ist nicht bekannt, durch welche Faktoren der Phänotyp beeinflusst wird. Der Befund eines Triple-X-Syndroms im Rahmen der Pränataldiagnostik bedarf einer genetischen Beratung.

1.3.3 Klinefelter-Syndrom (47, XXY)

■ Epidemiologie

Das Klinefelter-Syndrom ist mit einer Inzidenz von 1–2 auf 1000 die häufigste gonosomale Chromosomenstörung. Männliche Infertilität ist in ca. 10% auf ein Klinefelter-Syndrom zurückzuführen. Das überzählige X-Chromosom stammt zur Hälfte vom Vater, zur Hälfte von der Mutter.

■ Phänotyp

Die Diagnosestellung erfolgt meistens erst aufgrund einer unvollständigen und spät auftretenden Pubertät, einer Gynäkomastie, eines Hochwuchses und eines kleinem Hodenvolumens. Selten zeigen sich eine Entwicklungsverzögerung sowie Konzentrations- und

Verhaltensprobleme. Da viele Männer aber phänotypisch unauffällig sein können, erfolgt die Diagnosestellung häufig erst im Erwachsenenalter bei der Abklärung einer **Infertilität**. Im Spermogramm findet sich eine Azoospermie oder eine Oligospermie mit meist unbeweglichen Spermien. Bei der endokrinologischen Untersuchung zeigt sich ein **hypergonadotroper Hypergonadismus**. Bei erwachsenen Männern besteht ein erhöhtes Risiko für Varikose, Diabetes mellitus und trophischen Hautveränderungen. Männer mit Klinefelter-Syndrom haben ein im Vergleich zu normalen Männern ein ca. 20-fach erhöhtes Risiko für Brustkrebs.

■ Therapie

Es sollte eine Substitutionstherapie mit **Testosteron** etwa im Alter von 12–14 Jahren begonnen werden (250 mg/Monat). Eine Testosterontherapie sollte auch dann erfolgen, wenn die Diagnose erst im Erwachsenenalter gestellt wurde, u. a. wegen des erhöhten Osteoporoserisikos. Es bestehen reproduktionsmedizinische Möglichkeiten (ICSI, Tesis) eigene Nachkommen zu haben.

1.3.4 Klinefelter-Varianten (48, XXXY, 49, XXXXY)

Mit jedem zusätzlichen X-Chromosom nehmen die geistige Behinderung, die fazialen Dysmorphien und Genitalfehlbildungen deutlich zu. Häufig findet sich eine radioulare Synostose als Leitsymptom.

1.3.5 47, XYY

Bei etwa 1 auf 1000 männliche Neugeborene findet sich ein 47, XYY-Karyotyp. Männer mit diesem Chromosomensatz sind häufig überdurchschnittlich groß, die Fertilität kann leicht eingeschränkt sein. Charakteristische phänotypische Auffälligkeiten zeigen sich in der Regel nicht

1.4 Mikrodeletionssyndrome („contiguous gene syndromes“)

■ Grundlagen

➤ **Unter einem Mikrodeletionssyndrom versteht man ein Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrom, das auf einer kleinen, durch konventionelle Methoden der Zytogenetik, nicht erkennbaren Deletion (submikroskopische Deletion) oder Duplikation von mehreren Genen beruht.**

Durch die Einführung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) konnte nachgewiesen werden, dass eine wachsende Zahl syndromaler Krankheitsbilder auf Mikrodeletionen oder -duplikationen beruht. Mikrodeletionen treten meist sporadisch auf, nur selten aufgrund einer chromosomalen Umstrukturierung. Die klinische Beschreibung erfolgte meistens vor der ursächlichen Klärung. ■ Tab. 1.2 gibt einen Überblick über die klassischen Mikrodeletionssyndrome.

■ Diagnose

Die Nachweisgrenze der **konventionellen Zytogenetik** liegt bei etwa 5 Mb. Mit Hilfe der **Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung** (FISH) können Deletionen bis ca. 0,1 Mb entdeckt werden. Bei der FISH wird die einzelsträngige DNA mit komplementärer DNA (DNA-Sonden), die mit einem Fluoreszenzfarbstoff versehen sind, hybridisiert. Für

Tab. 1.2 Chromosomale Mikrodeletionssyndrome. Die ursächlich beteiligten Gene sind überwiegend noch unbekannt

1p36	Retardierungssyndrom mit Leitsymptom große vordere Fontanelle
2q37	Kurze Daumenendglieder plus Hypotonie
3q25	Blepharophimose-Ptose-Epicanthus-inversus-Syndrom und Retardierung
4p16.3	Wolf-Hirschhorn-Syndrom, Pitt-Rogers-Danks-Syndrom
5p15	Cri-du-chat-Syndrom
7q11.23	Williams-Beuren-Syndrom
8q24.1	Langer-Giedion-Syndrom
10p13–14	DiGeorge-Syndrom 2
11p13	WAGR-Syndrom
11p13	Aniridie
11p11–12	EXT2/FPP-Syndrom (DEFECT-11-Syndrom)
13q14	Retinoblastom und Entwicklungsverzögerung
15q11.2	Prader-Willi-Syndrom
15q11.2	Angelman-Syndrom
16p13.3	α -Thalassämie und Retardierung
16p13–3	Rubinstein-Taybi-Syndrom
17p13.3	Miller-Dieker-Syndrom
17p11.2	Smith-Magenis-Syndrom
17q11.2	Neurofibromatose Typ 1 und Entwicklungsverzögerung
20p12–13	Alagille-Syndrom
22q11.2	DiGeorge-/velokardiofaziales Syndrom (CATCH 22)
Xp22.3	Kallmann-Syndrom, X-chromosomal
Xp22.3	Steroidsulfatasemangel
Xq28	Myotubuläre Myotonie und Hypogonadismus

die Diagnostik von Mikrodeletionssyndromen werden lokusspezifische Sonden verwendet. Wenn die DNA-Sonde bindet, erkennt man ein Fluoreszenzsignal; bei einer Deletion fehlt dieses Signal. Für viele Mikrodeletionssyndrome liegt ein erkennbarer Phänotyp vor. In diesen Fällen kann der Einsatz einer **lokusspezifischen Sonde** die Diagnose ausschließen oder beweisen. Wir wissen aber heute, dass das phänotypische Spektrum sehr groß sein kann, was eine eindeutige diagnostische Zuordnung erschwert. In diesen Fällen helfen neue Methoden, wie die vergleichende **genomische Hybridisierung** (CGH), die auf der DNA-Chip-Technologie beruht, auch weniger charakteristische Phänotypen ätiologisch zu klären.

1.4.1 Prader-Willi-Syndrom

Das Prader-Willi-Syndrom (PWS) illustriert zusammen mit dem Angelman-Syndrom (Abschn. 1.4.2) – obwohl phänotypisch ganz unterschiedlich – beispielhaft die Bedeutung der genomischen Prägung (**Imprinting**) beim Menschen. Gemeinsame Ursache ist der funktionelle Verlust von Genen der Region **15q11-q13**, die eine

unterschiedliche elternspezifische Prägung aufweisen und dem genomischen Imprinting unterliegen.

■ Epidemiologie

Die Inzidenz des Prader-Willi-Syndroms liegt bei 1 auf 10.000.

■ Phänotyp

Das klinische Bild kann in 4 Phasen unterteilt werden:

- **Fetale und neonatale Phase.** Kinder mit PWS haben meist ein niedriges Geburtsgewicht und werden aus Beckenendlage entbunden. Leitsymptom ist eine ausgeprägte **muskuläre Hypotonie** (Abb. 1.6), die sich auch schon pränatal durch reduzierte Kindsbewegungen bemerkbar macht. Zusätzlich bestehen im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter ausgeprägte **Fütterungsprobleme**, die häufig eine Sondenernährung notwendig machen. Das Trinkverhalten bessert sich meist gegen Ende des ersten Lebensjahres. Bei Jungen bestehen ein Hodenhochstand sowie ein Skrotalhypoplasie, während sich bei Mädchen hypoplastische kleine Labien finden.
- **Kleinkindphase.** Zwischen dem 1. und 5. Lebensjahr ändert sich das Essverhalten. Es entwickelt sich ein unstillbares Hungergefühl, das zu einer beginnenden **Adipositas** führt. Zusätzlich zeigen sich eine statomotorische und geistige **Entwicklungsverzögerung**. Fazial zeigen sich eine schmale Stirn mit bitemporalen Einziehungen und mandelförmige Augen. Auffällig ist ein zäher Speichel der die Entstehung von Karies begünstigt.
- **Kindes- und Jugendalter.** Häufig findet sich jetzt **Adipositas per magna** auf (Abb. 1.7). Zusätzlich bestehen ein **Kleinwuchs** sowie eine **Akromikrie** (kleine Hände und Füße). Die **Pubertätsentwicklung** ist aufgrund eines hypogonadotropen Hypogonadismus **verzögert** und unvollständig. **Verhaltensprobleme** wie Stimmungsschwankungen, aggressive Tendenzen und Hautkratzen („skin picking“) sind häufig. Die Intelligenzentwicklung kann von **niedrig normal bis geistig behindert** reichen.
- **Erwachsenenalter.** Unbehandelte Patienten sind kleinwüchsig (145–160 cm), haben eine Adipositas per magna sowie kleine Hände und Füße. Der unstillbare Appetit macht das Zusammenleben schwierig. Mangelndes Selbstwertgefühl und Verhaltensprobleme bis hin zur Psychose kennzeichnen diese Phase. Nur sehr wenige Patienten haben eine abgeschlossene Berufsausbildung, meistens erfolgte eine Tätigkeit in einer betreuten Werkstatt. Zunehmend sind sich in Deutschland betreute Wohngruppen für Erwachsene mit PWS entstanden.



Abb. 1.6 Generalisierte Muskelhypotonie bei 2 Wochen altem Säugling als Leitsymptom des Prader-Willi-Syndroms



■ **Abb. 1.7** 6 ½-jähriges Mädchen mit Prader-Willi-Syndrom (Deletio 15q11-13): Kleinwuchs (-2,77 SDS), Adipositas (BMI 24,76 kg/m² >97. Perzentile), Intelligenzminderung

■ Therapie

Bis heute gibt es keine ätiologische Therapie, die das mangelnde Sättigungsgefühl beeinflussen kann. Eine konsequente Durchführung einer Diät ist lebenslanglich notwendig. Internationale Studien konnten zeigen, dass durch diese Behandlung nicht nur die Endgröße verbessert wird, sondern dass aufgrund der anabolen Wirkung auch eine Umwandlung von Fett- in Muskelgewebe erfolgt, was bei vielen Patienten eine Verbesserung der Körperproportionen bewirkt. Seit einigen Jahren werden die Kosten für eine Therapie mit **Wachstumshormon** übernommen. Insgesamt sind in allen Phasen **symptomatische Fördermaßnahmen** wie z. B. Krankengymnastik, Ergotherapie und Logopädie notwendig.

■ Genetik

Bei etwa 70% der Patienten mit PWS findet sich eine ca. 4 Mb interstitielle **Deletion am paternalen Chromosom 15 (15q11-q13)**, die überwiegend de novo entsteht. Ca. 25% der Patienten haben eine **maternale uniparentale Disomie 15**; dies bedeutet, dass beide Chromosomen 15 von der Mutter vererbt werden. In diesem Fall sind zwar 2 Kopien der PWS-Gene vorhanden, aber beide Gene sind stumm, sodass ein vollständiger Funktionsverlust dieser Gene resultiert. Bei wenigen Patienten die weder eine Deletion 15q11-q13 noch eine UPDmat aufweisen, zeigen beide Chromosomen 15 jedoch eine mütterliche Prägung (**Imprintingfehler**). Als Folge hiervon sind die PWS-Gene auf dem väterlichen Chromosom stumm. Es ergibt sich somit ein Effekt ähnlich wie bei einer uniparentalen Disomie. Man spricht auch von einer funktionellen Disomie. Bei einem Teil der Patienten mit Imprintingfehler findet sich eine Mikrodeletion (IC-Mutation).

1.4.2 Angelman-Syndrom

■ Epidemiologie

Das Angelman-Syndrom (AS) weist eine Inzidenz von ca. 1 auf 15.000 Neugeborene auf. Wie beim PWS ist ursächlich ein funktioneller Verlust von Genen der chromosomalen Region **15q11-q13** vorhanden.

■ Klinik

Im **Neugeborenenalter** ist die Diagnosestellung meist schwierig. Niedriges Geburtsgewicht und eine nur mäßig ausgeprägte Hypotonie sowie eine Mikrozephalie sind eher unspezifische Marker. Bei der neurologischen Untersuchung zeigt sich häufig eine Rumpfhypotonie auf. **EEG-Veränderungen** im Sinne von großamplitudigen „slow waves“ und frontal betonten „spikes“ und „sharp waves“ sind auch in diesem Alter schon vorhanden. Der häufigste Zeitpunkt der Diagnosestellung ist das **späte Kleinkindalter**. Eine deutlich verzögerte statomotorische und geistige Entwicklung, Ataxie, Krampfanfälle und besonders die ausbleibende Sprachentwicklung im Zusammenhang mit den typischen Veränderungen im EEG machen ein AS wahrscheinlich. Nicht alle Patienten lernen laufen. Auch aufgrund der schweren Ataxie ist meist ein Rollstuhl notwendig. Die Patienten zeigen unmotiviertes Lachen, was den Erstbeschreiber, den englischen Pädiater Harry Angelman im Zusammenhang mit der Ataxie von einem „**happy puppet syndrome**“ sprechen ließ. Belastend für die Familie sind die Schlafprobleme. Die fazialen Merkmale beim AS sind nicht spezifisch, bei Erwachsenen zeigt sich ein zunehmend längliches Gesicht mit Progenie (prominentes Kinn). Die Patienten weisen im Gegensatz zum PWS fast immer eine schwere geistige Intelligenzminderung auf.

■ Genetik

Wie beim PWS findet sich bei der Mehrzahl (70%) der Patienten eine Deletion **15q11-q13**, in diesem Fall aber eine **maternale Deletion 15**. Eine **paternale uniparentale Disomie 15** liegt nur bei 1–2% der Patienten mit AS vor, Imprintingfehler treten mit einer Häufigkeit von etwa 5% auf. Ungefähr 20% der Patienten mit AS haben weder eine Deletion noch eine uniparentale Disomie noch einen Imprintingfehler, sondern eine Mutation im in dem für AS ursächlichen **UBE3A-Gen**, das in Gehirnzellen dem Imprinting unterliegt. Bei etwa 20% der Patienten mit den klinischen Zeichen eines AS lässt sich die molekulare Ätiologie nicht klären. Hier ist aber auch zu bedenken, dass möglicherweise andere Krankheitsbilder vorliegen, die ein ähnliches klinisches Bild aufweisen.

■ Diagnostik

Heute wird die Diagnostik für das PWS und AS mit Hilfe einer methylierungsspezifischen-PCR oder einer spezifischen MLPA („multiplex ligation dependent probe amplification“) durchgeführt. Mit diesen Testverfahren ist es möglich, ein PWS sicher auszuschließen oder zu beweisen, bei AS werden nur die Patienten, die eine Punktmutation im **UBE3A-Gen** aufweisen nicht erfasst. Bei auffälligem Methylierungstest sollte dann durch weitere Untersuchungen die molekulare Ätiologie geklärt werden, die Voraussetzung für die genetische Beratung und die Angabe des Wiederholungsrisikos ist. Bei nachgewiesenem Imprintingdefekt muss nach einer IC-Deletion geschaut werden, da in diesen Fällen von einem erhöhten Wiederholungsrisiko (50%) auszugehen ist.

■ Therapie

Behandlung der Schlafstörungen mit Melatonin, antikonvulsive Therapie der Krampfanfälle, bei ausgeprägter Hyperaktivität kann eine Ritalintherapie erfolgreich sein.

1.4.3 Williams-Beuren-Syndrom

■ Epidemiologie

Die Häufigkeit beträgt ca. 1 auf 20.000/50.000 Neugeborene. Die Erstbeschreibung erfolgte 1961 durch Williams und 1962 durch den Göttinger Kinderkardiologen Beuren.

■ Phänotyp

Im Neugeborenenalter zeigen sich ein reduziertes Geburtsgewicht, eine intermittierende Hyperkalzämie und Ernährungsstörungen. Schon im jungen Alter fallen charakteristische **Gesichtsdysmorphien** (hypoplastisches Mittelgesicht mit kurzer, breiter Nasenspitze und antevertierten Narinen, periorbitale Schwellungen, Strabismus, füllige Lippen, kleine weit auseinander stehende Zähne und etwas „hängende“ Wangen) auf, die eine Blickdiagnose erlauben (Abb. 1.8). Bei vielen Kindern fehlt eine besondere Struktur der Iris auf (**Iris stellata**; Abb. 1.8b). Supravalvuläre Aortenstenose sowie eine periphere Pulmonastenose sind häufige **Herzfehler**. Es besteht eine generalisierte **Bindegewebsschwäche**, die sich in Hernien, überstreckbaren Gelenken und weicher Haut äußert. Es bestehen ein **Kleinwuchs** sowie eine **Mikrozephalie**. Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom fallen besonders durch Ihren **Verhaltensphänotyp** auf. Sie sind freundlich zugewandt, extrovertiert, aber distanzlos, verfügen über eine ausdrucksstarke Sprache, allerdings ist das Gesprochene oft inhaltslos und inadäquat (Partytalker) bei IQ-Werten zwischen 40 und 80.

■ Genetik

Beim WBS besteht eine etwa 1,5 Mb große Mikrodeletion **7q11.23**, die mit Hilfe einer lokusspezifischen FISH-Sonde bei ca. 95% der Patienten nachgewiesen werden kann. Die Deletion erfolgt meistens de novo. In dieser Region konnten bisher mehr als 20 Gene identifiziert werden, darunter das Elastin-Gen (*ELN*) und Lim-Kinase1-Gen (*LMK1*). Mutationen im *ELN*-Gen können auch zu einer isolierten supravalvulären Aortenstenose führen. *LMK1* scheint eine Bedeutung für das räumliche Sehen zu haben.

■ Therapie

Behandlung der Hyperkalzämie, ggf. operative Therapie des Herzfehlers. Symptomatische Maßnahmen.

1.4.4 DiGeorge-Syndrom-Deletion 22q11

■ Synonyme

Velokardiofaziales-Syndrom, Shprintzen-Syndrom, konotrunkales Syndrom, asymmetrisches Schreigesicht.

■ Epidemiologie

Die im Jahr 1992 beschriebene Mikrodeletion 22q11 hat eine Inzidenz von ca. 1 auf 4000 Neugeborene und stellt damit eines der häufigsten Mikrodeletionssyndrome dar. Die ätiologische Klärung hat dazu geholfen, unterschiedliche Krankheitsbilder zusammenzufassen. Das 1965 beschriebene DiGeorge-Syndrom, gekennzeichnet durch einen Hypoparathyreodismus, konotrunkale Herzfehler und Thymushypoplasie mit hoher Letalitätsrate, steht den mildereren



■ **Abb. 1.8** Williams-Beuren-Syndrom. **a** bei 1½-jährigem Mädchen; **b** Iris stellata: typische radspeichenartige Musterung der Iris bei Patient mit Williams-Beuren-Syndrom

Phänotypen wie dem Shprintzen-Syndrom (velokardiofaziales Syndrom) mit Gaumenspalte, Herzfehler und charakteristischer Fazies gegenüber.

■ Phänotyp

Häufig bestehen neonatale **Fütterungsprobleme**, **Muskelhypotonie** sowie **Hypokalzämie**. Mehr als ¾ der Patienten weisen einen meist **konotrunkalen Herzfehler** (Fallot-Tetralogie, unterbrochener Aortenbogen, Ventrikelseptumdefekt) auf. Besonders beim Shprintzen-Syndrom finden sich **Gaumenspalten** (mediane und submuköse) und eine velopharyngeale Insuffizienz, die zu einer näselnden Sprache führt. **Fazial** zeigen sich kleine Lidspalten, ein rechteckiger prominenter Nasenrücken sowie kleine Ohren. Häufig besteht ein geringer **Kleinwuchs**. **Lernbehinderung** und auch schwere Intelligenzminderung werden beobachtet. **Psychiatrische Erkrankungen** wie eine Schizophrenie und bipolare Störungen scheinen mit einer Mikrodeletion 22q11 assoziiert zu sein. Es besteht eine erhebliche intrafamiliäre phänotypische Variabilität besteht.

■ Genetik

Der Nachweis einer meist de-novo 1,5–3 Mb großen Deletion erfolgt mit lokusspezifischen Sonden (TUPLE1, N25) der chromosomalen Region **22q11**. In der Region liegen ca. 25–30 Gene. Eine gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation zwischen Deletionsgröße und Phänotyp existiert nicht. Eine molekularzytogenetische Untersuchung der Eltern sollte immer erfolgen.

Therapie

Symptomatisch, ggf. operative Korrektur des Herzfehlers.

1.4.5 Smith-Magenis-Syndrom

Epidemiologie

Das von Ann Smith und Ellen Magenis 1982 beschriebene Krankheitsbild hat eine Inzidenz von ca. 1 auf 25.000 und ist durch einen besonderen Verhaltensphänotyp charakterisiert.

Phänotyp

Faziale Auffälligkeiten wie eine Mittelgesichtshypoplasie, eine Prognathie und tiefsitzende Ohren sind beim Neugeborenen noch diskret und werden erst beim Erwachsenen deutlicher, sind aber diagnostisch nicht beweisend. Der besondere **Verhaltensphänotyp** ist durch schwere Schlafstörungen, charakterisiert. Eine Onychotillomanie (Ausreißen von Finger- und Zehennägeln) scheint sehr charakteristisch zu sein. Typisch scheinen auch **Tics**, wie „self-hugging“ (sich selbst umarmen) und Händeklatschen. Auch aggressive Verhaltensweisen und Hyperaktivität treten auf. Die Patienten haben ein unterdurchschnittliches Längenmaß und eine Intelligenzminderung mit IQ-Werten zwischen 40 und 50.

Genetik

Ursächlich ist eine Deletion **17p11.2**, die molekularzytogenetisch mit DNA-Sonden, die das *RAI1*-Gen enthalten, erkannt wird. Die Deletion entsteht in der Regel de novo. Bei etwa 10% der Patienten finden sich Mutationen im *RAI1*-Gen.

Therapie

Die Therapie ist symptomatisch. Bei Schlafstörungen sollte eine Therapie mit Melatonin erwogen werden.

1.4.6 Wolf-Hirschhorn-Syndrom

Epidemiologie

Das von Wolf und Hirschhorn 1965 beschriebene Krankheitsbild zeigt eine Häufigkeit von 1 auf 50.000 Neugeborene. Spezifische faziale Dysmorphien lassen häufig eine Blickdiagnose zu.

Phänotyp

Prä- und postnatale **Wachstumsverzögerung**, **Gedeihstörungen** und eine **Muskelhypotonie** kennzeichnen die ersten Lebensmonate. **Fazial** sind charakteristisch: hohe Stirn mit prominenter Glabella, Hypertelorismus mit nach lateral abfallenden Lidachsen, kurzes Philtrum, nach unten gezogene Mundwinkel sowie einfach gemuschelte Ohren, die häufig Anhängsel oder Pits aufweisen. Begleitende **Fehlbildungen**, insbesondere Herzfehler, Lippen-Kiefer-Gaumenspalten sind häufig. Krampfanfälle treten bei der Mehrheit der Patienten auf. Häufigkeit und Intensität der Anfälle nehmen mit dem Alter ab. Meist schwere **Intelligenzminderung**, mildere Verläufe sind beschrieben.

Genetik

Ursächlich ist eine Deletion (meist de novo) der Region **4p16.3**, die in 60–70% der Fälle auch schon bei der konventionellen Chromosomenanalyse erkennbar ist. Molekularzytogenetisch kann die Deletion bei 95% der Patienten erkannt werden. Keine gute Phänotyp-Genotyp-Korrelation möglich. Wichtig ist, dass ca. 10% der Patienten komplexe chromosomale Aberrationen aufweisen, die

eine zytogenetische und molekularzytogenetische Untersuchung, einschließlich einer CGH-Arrayanalyse bei Patient und Eltern notwendig machen.

Therapie

Die Therapie ist symptomatisch.

1.4.7 Rubinstein-Taybi-Syndrom

Epidemiologie

Das 1963 von Rubinstein und Taybi beschriebene Syndrom tritt mit einer Häufigkeit von 1 auf ca. 10.000 Neugeborene auf und weist eine charakteristische Fazies sowie breite Daumen und Großzehen auf.

Phänotyp

Im Neugeborenenalter fallen oft **respiratorische Probleme**, **Fütterungsschwierigkeiten**, **geringe Gewichtszunahme** und **Infektionen** auf. Eine besondere diagnostische Bedeutung hat die **Fazies**, die durch folgende Dysmorphien gekennzeichnet ist: nach außen unten abfallende Lidachsen und eine gebogene Nase mit hypoplastischen Nasenflügeln mit verlängerter Kolumella. Bei Neugeborenen und jungen Säuglingen zeigt sich eine deutlich **behaarte Stirn**. Charakteristisch sind auch die verbreiterten Daumen und Zehenendglieder, die auch nach außen abweichen können. Es besteht eine unterschiedlich schwere **mentale Retardierung**. Erwachsene sind **kleinwüchsig** (140–155 cm).

Es besteht ein leicht erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen wie Leukämien oder Hirntumoren. Strabismus Katarakte, Nystagmus und Glaukom sind häufige pathologische Augenbefunde.

Genetik

Bei etwa 10% der Patienten lässt sich mit Hilfe von lokusspezifischen FISH-Sonden (*CREBP*-Gen) eine Mikrodeletion **16p13.3**, die in der Regel de novo auftritt, nachweisen. Punktmutationen im *CREBP*-Gen sind bei 40–60% der Patienten nachweisbar. Nur wenige Patienten (ca. 3%) haben Mutationen in einem zweiten für das Rubinstein-Taybi-Syndrom verantwortlichen Gen (*EP300*-Gen).

Therapie

Die Therapie ist symptomatisch.

1.4.8 Wiedemann-Beckwith-Syndrom

Epidemiologie

Die Häufigkeit des 1969 unabhängig von Wiedemann und Beckwith beschriebene Krankheitsbild liegt bei etwa 1 auf 15.000 Neugeborene auf.

Phänotyp

Die Neugeborenen sind **makrosom** und sind durch **Hypoglykämien** gefährdet. Das postnatale Wachstum verläuft entlang der 90. Perzentile. Zusätzlich haben viele Kinder ein asymmetrisches Wachstum einer Körperhälfte (**Hemihyperplasie**). Eine **Makroglossie** muss in manchen Fällen operativ korrigiert werden. Schon pränatal kann eine große Nabelhernie mit Darm- und Leberanteilen im Bruchsack auffallen. Es zeigen sich grobe Gesichtszüge mit **breiter** eingesenkter **Nasenwurzel**, Naevus flammeus im Stirnbereich und Kerben der Ohrfläppchen (Abb. 1.9). Mit zunehmendem Alter normalisiert sich das Gesicht. Es besteht ein erhöhtes Risiko (ca. 7%) für Tumoren, insbesondere Wilmstumoren, aber auch andere Tumoren wie



■ **Abb. 1.9** Wiedemann-Beckwith-Syndrom: muskuläre Makroglossie, Mittelgesichtshypoplasie, Naevus flammeus der Glabellaregion, Weichteilfallen unter den Augen

Hepatoblastom, Phäochromozytom, Rhabdomyosarkom wurden beobachtet.

■ Genetik

Die Genetik des auf dem Chromosom 11 (**11p15**) lokalisierten Krankheitsbilds ist sehr komplex, die kritische Region unterliegt dem Imprinting. Eine Duplikation 11p15 liegt bei nur bei ca. 1% der Patienten vor. Etwa 20% der Patienten haben eine paternale uniparentale Disomie 11p15. Die häufigste molekulare Ursache sind Imprintingdefekte der *LIT1/KCNQ1QT*-Gene (60%) sowie Imprintingdefekte in den Genen *H19* und *IGF2* (15%). Bei 4% der Patienten zeigt sich eine Mutation in einem weiteren Gen der Region 11p15, dem *CDKN1C*-Gen. Patienten, mit einem Imprintingdefekt im *LIT1*-Gen haben ein Tumorrisiko von 1–5%, wohingegen, bei Patienten mit Imprintingdefekten im *H19*-Gen ein Tumorrisiko von 35–45% besteht. Etwa 25–30% der Patienten mit einer paternalen uniparentalen Disomie 11p15 entwickeln einen Tumor, bei Patienten mit unauffälliger Methylierung liegt das Risiko für maligne Erkrankungen bei 10–15%. Die molekulargenetische Diagnostik hat also nicht nur das Ziel, die klinische Diagnose zu bestätigen, sondern hilft auch bei der Einschätzung des Tumorrisikos.

1.5 Weitere Mikrodeletionssyndrome

Die **vergleichende Genomhybridisierung** („comparative genomic hybridisation“; CGH) stellt eine neue Technik zum Nachweis kleinster struktureller Chromosomenveränderungen dar, die mit den konventionellen Methoden der Zytogenetik nicht erkannt werden können. Bei dieser Methode werden mit unterschiedlichen Fluoreszenzfarbstoffen markierte DNA-Proben eines Patienten und einer Kontrolle gegen tausende auf einem Trägermaterial immobilisierte DNA-Fragmente (z. B. Oligonukleotide oder BAC-Klone) aus unserem Erbgut hybridisiert. Durch Vergleich der Fluoreszenzintensität der Patienten- und Kontrollproben können mit diesem Verfahren je nach Auflösungsvermögen des eingesetzten Arrays Deletionen und Duplikationen von weniger als 100 Kilobasen erkannt werden.

Indikationen für diese Untersuchung stellen eine mentale Retardierung, tiefgreifende Entwicklungsstörungen des Autismus-Formen-

kreises, multiple angeborene Fehlbildungen oder Patienten mit multiplen dysmorphologischen Merkmalen dar. Die Detektionsrate einer klinisch relevanten Deletion oder Duplikation liegt in der Größenordnung von 10–15%. Mit Hilfe dieser Technik ist es gelungen, eine Vielzahl neuer Mikrodeletionssyndrome zu identifizieren, die allerdings nicht immer einen eindeutig klinisch erkennbaren Phänotyp aufweisen. Außerdem können mit Hilfe dieser Technik, insbesondere beim Einsatz hochauflösender Arrays, genetische Veränderungen detektiert werden, deren klinische Relevanz zum jetzigen Zeitpunkt noch unklar ist. In diesen Fällen ist häufig eine anschließende Testung der Eltern hilfreich. Neben Deletionen kommen die analogen Duplikationen vermutlich ähnlich häufig vor. Die klinische Ausprägung ist bei Duplikationen allerdings meist milder. Nicht selten werden insbesondere kleinere Deletionen oder Duplikationen auch bei einem Elternteil oder in geringer Frequenz auch in Kontrollpopulationen gefunden, sodass dann von einer verminderten Penetranz ausgegangen werden muss. Im Folgenden werden einige häufige neu identifizierte Mikrodeletionssyndrome vorgestellt.

1.5.1 Mikrodeletionssyndrom 1q21.1

■ Epidemiologie

Die Prävalenz dieses Mikrodeletionssyndroms wird auf ca. 0,2% aller Patienten mit einer mentalen Retardierung und/oder angeborenen Fehlbildungen geschätzt. In größeren Studien wurden über 100 Patienten mit diesem Syndrom identifiziert.

■ Klinik

Patienten mit einer 1q21.1-Mikrodeletion können ein weites Spektrum an klinischen Auffälligkeiten aufweisen. Hierzu zählen variable milde Dysmorphiezeichen (prominente Stirn, tiefsitzende Augen, Epikanthus), eine Entwicklungsverzögerung, eine Mikrozephalie, ein Kleinwuchs, variable Augenauffälligkeiten (z. B. Strabismus, Kollabome, Mikrophthalmie), angeborene Herzfehler, seltener auch eine Gelenkhypermobilität, Krampfanfälle oder Gehirnefehlbildungen. Dieses Mikrodeletionssyndrom ist in der Regel fazial nicht als Blickdiagnose zu stellen.

■ Genetik

Eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation wurde für diese rekurrente distale 1,35 Mb große 1q21.1-Deletion bislang nicht beschrieben. Nicht selten ist einer der gesunden Eltern ebenfalls Träger dieser Deletion. In unmittelbarer chromosomaler Nachbarschaft liegt die Mikrodeletionsregion für das TAR-Syndrom („thrombocytopenia absent radius“). Beide Regionen können manchmal gemeinsam deletiert sein.

■ Therapie

Die Therapie ist symptomatisch. Ophthalmologische und kardiologische Vorsorgeuntersuchungen.

1.5.2 Mikrodeletionssyndrom 9q34

■ Epidemiologie

Bisher wurden ca. 50 Patienten mit einem Mikrodeletionssyndrom 9q34 beschrieben.

■ Klinik

Die **fazialen Dysmorphien** (Synophrys, Mittelgesichtshypoplasie, kurze Nase, mit antevvertierten Nasenflügeln, betonte Unterlippe)



■ **Abb. 1.10** 18 Monate alter Junge mit submikroskopischer Deletion 9q34: Synophrys, Mittelgesichtshypoplasie, kurze, breite Nasenspitze

erlauben eine Blickdiagnose (■ Abb. 1.10). Zusätzlich zeigen sich u. a. eine muskuläre Hypotonie, Herzfehler, Krampfanfälle, Kleinwuchs und Verhaltensauffälligkeiten. Immer besteht eine mentale **Retardierung**.

■ Genetik

Ursächlich ist eine Haploinsuffizienz des *EHMT1*-Gens vorhanden. Einige Patienten ohne nachweisbare Deletion haben eine Mutation in diesem Gen.

■ Therapie

Symptomatische Maßnahmen, wegen der Neigung zu Übergewicht kontrollierte Nahrungsaufnahme.

1.5.3 Mikrodeletionssyndrom 15q13.3

■ Epidemiologie

Die Prävalenz dieser Mikrodeletion wird auf ca. 1:5000 in der allgemeinen Bevölkerung und auf ca. 0,3% bei Patienten mit einer mentalen Retardierung und 1–2% bei Patienten mit einer Epilepsie geschätzt.

■ Klinik

Neben einer mentalen Retardierung werden eine Epilepsie, Hyperaktivität, Autismus und Herzfehler bei den Patienten beschrieben. Die phänotypische Ausprägung kann sehr variabel sein.

■ Genetik

In 25% der Fälle tritt diese Mikrodeletion de novo auf, in 75% wird sie von einem Elternteil vererbt, der häufig lediglich eine milde klinische Ausprägung aufweisen oder sogar asymptomatisch sein kann.

■ Therapie

Die Therapie ist symptomatisch.

1.5.4 Mikrodeletionssyndrom 16p11.2

■ Epidemiologie

Die Prävalenz in der allgemeinen Bevölkerung wird auf mindestens 1:5000 und unter mental retardierten Patienten auf ca. 0,5% geschätzt.



■ **Abb. 1.11** Patient mit Mikrodeletionssyndrom 17q21.31: Mikrozephalie, tiefliegende Augen, breite, klobige Nase

■ Klinik

Im Vordergrund steht meist eine **sprachbetonte Entwicklungsverzögerung**. Die phänotypische Ausprägung kann allerdings sehr variabel sein. Die Intelligenz kann bei Trägern dieser Mikrodeletion vom Normalbereich bis zu einer leichten geistigen Behinderung reichen. Viele Patienten haben autistische Verhaltensweisen, einige neigen zu Übergewicht. Spezifische faziale Dismorphiezeichen, die die Diagnose erleichtern würde, liegen bei den Patienten nicht vor.

■ Genetik

Die meisten Patienten haben eine ca. 550 kb große De-novo-Deletion. Es sind aber auch Fälle von Vererbung eines Elternteils auf ein Kind beschrieben. Ebenfalls nicht selten ist die reziproke Mikroduplikation dieser Region. Die klinische Signifikanz der Mikroduplikation 16p11.2 ist bislang umstritten, da diese deutlich häufiger als die Deletion auch in der Normalbevölkerung gefunden wird.

■ Therapie

Die Therapie ist symptomatisch.

1.5.5 Mikrodeletionssyndrom 17q21.31

■ Epidemiologie

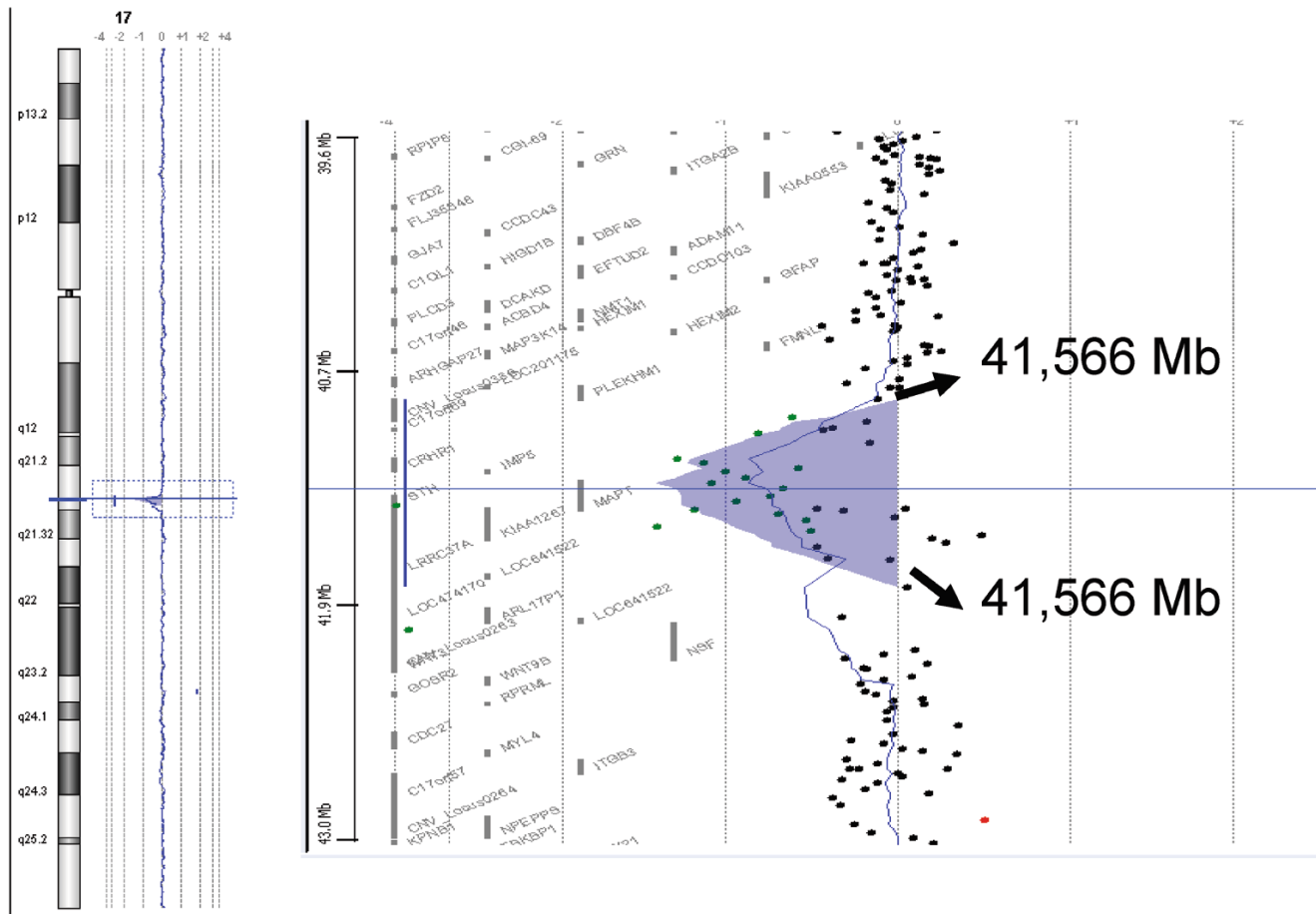
Die Prävalenz wird auf ca. 1:16.000 in der Bevölkerung geschätzt.

■ Klinik

Die Patienten haben eine schwere **muskuläre Hypotonie** verbunden mit einer deutlichen **motorischen Entwicklungsverzögerung**. Laufen ist meistens erst nach dem 3. Lebensjahr möglich. Die **fazialen Dismorphien** (hypotones Gesicht mit Ptosis, große, tief angesetzte Ohren, rechteckige, kolbenförmige Nase und ein langes Kinn) sind bei allen Patienten vorhanden, nicht immer aber so spezifisch, dass sie eine Blickdiagnose ermöglichen (■ Abb. 1.11). Weitere Symptome können eine Epilepsie, renale und urologische Auffälligkeiten und ein Kryptorchismus sein. Interessant ist, dass bei vielen bisher beschriebenen Patienten mit dieser Deletion differenzialdiagnostisch an ein Angelman-Syndrom (► Abschn. 1.4.2) gedacht wurde. Im Alter scheint das Gesicht länger und spezifischer zu werden.

■ Genetik

Die Deletion kann mittels der CGH-Arrayanalyse (■ Abb. 1.12) oder bei spezifischem Verdacht mittels FISH nachgewiesen werden. Die



■ **Abb. 1.12** Array-CGH mit Hybridisierung auf einem 105-K-Chip der Agilent (Kontrolle: gepoolte DNA von 10 männlichen Probanden mit normalem

Karyotyp), Scanning, Analyse mit der Software CGH Analytics (Fa. Agilent). Etwa 0,5 Mb große Deletion in der Region 17q21.31

Deletion tritt in aller Regel de novo auf. In der Deletionsregion befindet sich bei 20% der Europäer ein Inversionspolymorphismus, der fast immer bei einem der Eltern vorhanden ist.

■ Therapie

Die Therapie ist symptomatisch.

1.5.6 Mikrodeletionssyndrom 22q13.3 (Phelan-McDermid-Syndrom)

■ Epidemiologie

Zuverlässige Daten zur Prävalenz liegen nicht vor. In einer großen Studie wurde diese Mikrodeletion mit einer Häufigkeit von ca. 0,3% bei Kindern mit einer geistigen Behinderung festgestellt.

■ Klinik

Die Patienten haben neonatal eine deutliche **muskuläre Hypotonie** und später eine moderate bis schwere mentale **Retardierung** mit fehlender oder stark beeinträchtigter Sprachentwicklung. Das Größenwachstum ist in der Regel normal oder akzeleriert. Die Hände sind typischerweise groß und fleischig, die Zehennägel häufig dysplastisch. Die klinische Ausprägung ist abhängig von der Größe der Deletion.

■ Genetik

Es handelt sich um terminale oder interstitielle Deletionen der Region 22q13.3, die entweder de novo oder im Rahmen einer familiären balancierten Translokation oder Inversion auftreten können. Der Umfang des deletierten Bereichs ist variabel, er kann von ca. 100 kb bis zu bereits zytogenetisch sichtbaren Deletionen von 10 Mb reichen. Die kritische Region umfasst das Gen *SHANK3*, welches bei allen publizierten Fällen deletiert ist.

■ Therapie

Die Therapie ist symptomatisch. Es sollten hohe Umgebungstemperaturen gemieden werden, da bei einigen Kindern eine Neigung zur Überhitzung aufgrund einer reduzierten Schweißbildung beschrieben wurden.

1.6 Monogene Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrome mit geklärter molekularer Ätiologie

1.6.1 Cornelia-de-Lange-Syndrom (CdLS)

■ Epidemiologie

Das erstmalig von der niederländischen Kinderärztin Cornelia de Lange und nach ihr beschriebene Syndrom tritt mit einer Häufigkeit von 1–10 auf 100.000 Neugeborene auf.



■ **Abb. 1.13** 8 Tage altes Mädchen mit Cornelia-de-Lange-Syndrom mit ausgeprägtem Reduktionsdefekt (Monodaktylie)

■ Phänotyp

Charakteristische faziale Dysmorphien sind: Synophrys, lange, gebogene Augenwimpern, kleine Nase mit kurzer Nasenspitze und antevierten Narinen, betontes, verstrichenes Philtrum, schmales Lippenrot, kleine weit auseinanderstehende Zähne sowie eine meist deutliche Mikrozephalie. Bei vielen Kindern zeigen sich Reduktionsfehlbildungen der oberen Extremität, die von einem hypoplastischen Daumen bis zur Monodaktylie reichen können (■ Abb. 1.13). Es bestehen ein prä- und postnataler Kleinwuchs. Außerdem fast immer ein gastrointestinaler Reflux, der unbehandelt zu einer schweren Ess- und Verhaltensproblematik führt. Meistens liegt eine schwere Intelligenzminderung vor. Zusätzlich können unterschiedliche Organfehlbildungen und Krampfanfälle auftreten.

■ Genetik

Bei etwa 50% der Patienten zeigen sich heterozygote Mutationen im *NIPBL*-Gen (5p13.1). Weitere ursächliche Gene sind *SMC1A* (Xp11.22-p11.21), *SMC3*, *RAD21* und *HDAC8*. Insgesamt kann die Diagnose nur in gut der Hälfte der Fälle bewiesen werden. Bei Patienten mit milderem Phänotyp sollte an ein Mosaik gedacht werden. Außerdem gibt es Berichte über betroffene Geschwister, hier ist von einem Keimbahnmosaik auszugehen.

■ Therapie

Hier ist besonders auf die Therapie des gastrointestinalen Refluxes (häufig Fundoplikatio notwendig) hinzuweisen, ansonsten ist die Therapie symptomatisch.

1.6.2 Noonan-Syndrom, kardiofaziokutanes Syndrom, Costello-Syndrom

In den letzten Jahren haben molekulargenetischen Untersuchungen im RAS-Signalweg wesentlich dazu beigetragen, die Klassifikation von Krankheitsbildern des Noonan-Syndrom-Spektrums – Noonan-Syndrom, kardiofaziokutanes-Syndrom und Costello-Syndrom – zu

klären. Einige der Gene dieses Signalwegs sind als Onkogene schon lange bekannt.

Noonan-Syndrom

■ Epidemiologie

Das 1963 von Jacqueline Noonan und Ehmke beschriebene Krankheitsbild tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1 auf 2000 Neugeborene auf.

■ Klinik

Pränatal hinweisend sind eine erhöhte Nackentransparenz, ein Hydrops sowie ein Polyhydramnion. Die Fazies mit **Ptosis**, **Hyper-telorismus** und **tiefsitzenden Ohren** in Kombination mit einem Herzfehler, meist einer Pulmonalklappenstenose oder Kardiomyopathie, lassen eine Blickdiagnose zu. Zusätzlich finden sich häufig ein breiter Nacken mit inversem Haaransatz, ein Pectus excavatum sowie ophthalmologische und renale Probleme. Normale geistige Entwicklung bis hin zu schwerer Intelligenzminderung sind möglich.

■ Genetik

Ursächlich für das Noonan-Syndrom wurden zunächst Mutationen im *PTPN11*-Gen (12q24.1), das für das SHP-2-Protein kodiert, nachgewiesen. Diese Mutation findet sich bei etwa der Hälfte der Patienten mit Noonan-Syndrom, die in der Regel auch eine normale Entwicklung aufweisen. Auch Patienten mit **LEOPARD-Syndrom** (Akronym für: „Lentiginos, ECG-abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormalities of the genitalia, retardation of growth retardation“) finden sich ebenfalls Mutationen im *PTPN11*-Gen, die aber in bestimmten Regionen (Exon 7 und 12) des Gens liegen. Mutationen im *SOS1*-Gen (2p21-p22) sind in ca. 10–20% für das Noonan-Syndrom verantwortlich. Seltener (5%) findet man Mutationen im *KRAS*-Gen (12p12.1). In einigen dieser Fälle zeigt sich ein schwererer Phänotyp, der eher dem kardiofaziokutanen Syndrom zuzurechnen ist. Patienten mit Noonan-Phänotyp und hypertropher Kardiomyopathie und normaler Intelligenz weisen mit einer Häufigkeit von 3% Mutationen im *RAF1*-Gen (3p25) auf. Es gibt aber auch Patienten mit der klinischen Diagnose Noonan-Syndrom, bei denen keine molekulargenetische Auffälligkeit zu finden ist, was auf das Vorhandensein anderer Gene schließen lässt. Das Krankheitsbild wird autosomal-dominant vererbt, familiäre Fälle sind häufiger.

■ Therapie

Ggf. Korrektur des Herzfehlers, ansonsten symptomatische Therapie. Bei einigen Patienten mit Mutation im *PTPN11*-Gen besteht ein erhöhtes Risiko für Leukämien.

Kardiofaziokutanes Syndrom (CFC-Syndrom)

■ Epidemiologie

Die Häufigkeit des 1979 erstmalig von Blumberg beschriebenen Krankheitsbilds ist nicht bekannt. Weltweit gibt es wohl 200–300 Patienten. In der Literatur wurde immer wieder diskutiert, ob das CFC-Syndrom sich vom Noonan-Syndrom unterscheidet oder ob es sich lediglich um eine unterschiedliche Ausprägung ein und desselben Krankheitsbilds handelt. Hier konnte durch die molekulargenetischen Untersuchungsergebnisse eine Klärung herbeigeführt werden.

■ Phänotyp

Wie beim Noonan-Syndrom findet sich häufig ein Polyhydramnion. Ausgeprägte Fütterungsprobleme sind häufig. Die Fazies, die etwas grob wirkt mit der hohen Stirn mit bitemporalen Einziehungen,



■ **Abb. 1.14** 18 Monate altes Mädchen mit CFC-Syndrom (*KRAS*-Mutation)

Hypertelorismus, Ptosis und tief ansetzenden, nach hinten rotierten Ohren, macht eine Blickdiagnose möglich (■ **Abb. 1.14**). Die muskelhypotonen Patienten haben eine relative Makrozephalie und einen Kleinwuchs. Typische Herzfehler sind Pulmonalstenose, Vorhofseptumdefekt und hypertrophe Kardiomyopathie. Auch Herzrhythmusstörungen können auftreten. Die kutanen Auffälligkeiten (Hyperkeratose und Ekzeme) sind nur bei einem Teil der Patienten vorhanden. Das langsame wachsende spärliche Haar, das häufig lockig ist, hat eine zusätzlich diagnostische Bedeutung. Es besteht eine unterschiedlich ausgeprägte Intelligenzminderung. Etwa die Hälfte der Patienten entwickelt ein Anfallsleiden.

■ Genetik

Für das CFC-Syndrom wurden unterschiedlichen Gene des RAS-Signalwegs identifiziert. Am häufigsten (75–80%) zeigen sich Mutationen im *BRAF*-Gen (7q34), gefolgt von Mutationen (10–15%) im *MEK1*- (15q21) und *MEK2*-Gen (7q32). Etwa 5% der Patienten

haben eine Mutation im *KRAS*-Gen (12p12.1). Die Mutation tritt meist de novo auf, das Krankheitsbild wird autosomal-dominant vererbt.

■ Therapie

Symptomatische Therapie.

Costello-Syndrom

■ Epidemiologie

Die Häufigkeit des 1971 von Costello beschriebenen Krankheitsbilds ist nicht bekannt.

■ Phänotyp

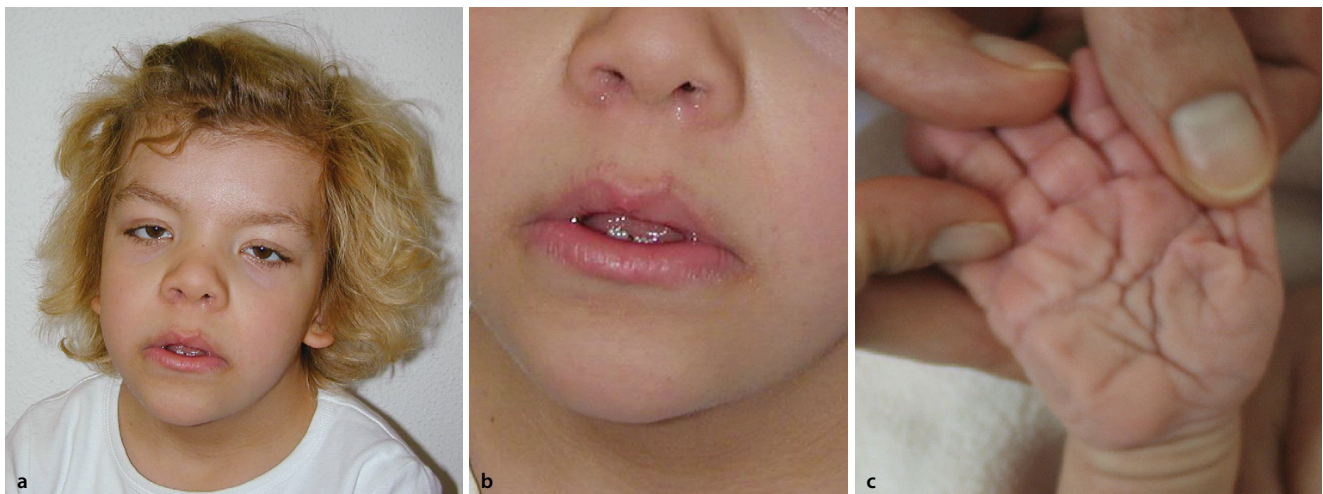
Pränatal fallen ein Polyhydramnion, postnatal ein Hydrops, hohes Geburtsgewicht und später Kleinwuchs auf. Die Gesichtsauffälligkeiten (relative Makrozephalie, Hypertelorismus, großer Mund mit vollen Lippen) werden mit zunehmendem Alter immer spezifischer und grober (■ **Abb. 1.15**). Ab dem späten Kindesalter können sich charakteristische Papillome (perioral und perianal; ■ **Abb. 1.15b**) zeigen. Die Haut ist häufig dunkel pigmentiert. Charakteristisch sind auch die tiefen Hautfurchen an den Händen und Füßen (■ **Abb. 1.15c**). Typische Herzfehler sind Pulmonalstenose und hypertrophe Kardiomyopathie. Auch Arrhythmien sind bekannt. Es besteht eine schwere mentale Retardierung. Patienten mit Costello-Syndrom haben ein erhöhtes Tumorrisiko (Rhabdomyosarkome, Neuroblastome, Blasenkarzinome).

■ Genetik

Bei fast 90% der Patienten findet sich dieselbe Missense-Mutation im *HRAS*-Gen (11p15.5). Nur einige wenige Patienten zeigen eine andere Mutation, in diesen Fällen unterscheidet sich der Phänotyp allerdings auch vom klassischen Costello-Syndrom. Die Mutationen sind alle neu entstanden. Aufgrund der schweren Retardierung erfolgt keine Fortpflanzung.

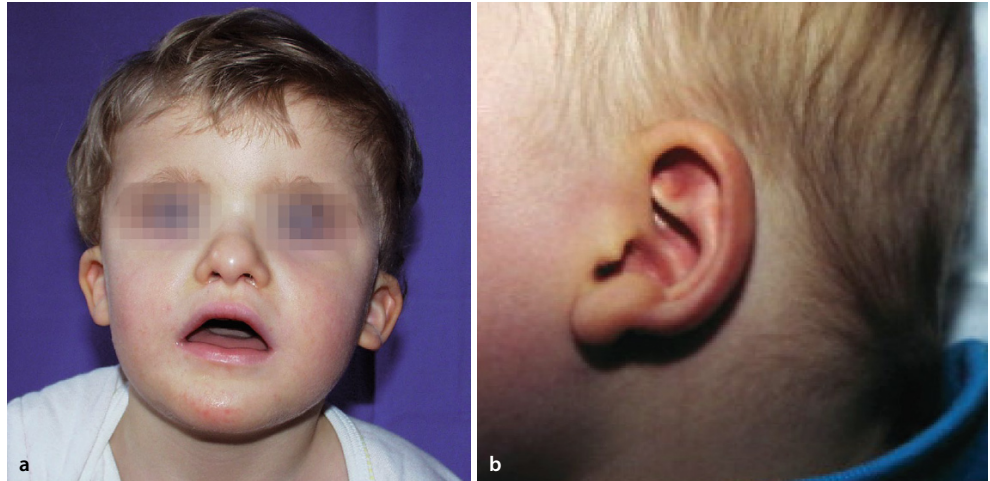
■ Therapie

Schwere Fütterungsprobleme bedürfen häufig einer PEG-Sonde. Wichtig ist die Tumоровorsorge auch schon im jungen Kindesalter. Kardiologische Kontrollen sind insbesondere bei einer Kardiomyopathie notwendig. Ansonsten symptomatische Maßnahmen.



■ **Abb. 1.15** Costello-Syndrom. **a** 10-jähriges Mädchen mit Costello-Syndrom (*HRAS*-Mutation), **b** charakteristische perinasale und periorale Papillome; **c** typische tiefe Hautfurchen

Abb. 1.16 4-jähriger Junge mit Mowat-Wilson-Syndrom. **a** Frontalaufnahme, **b** nach vorne gebogenes Ohrläppchen



Mowat-Wilson-Syndrom

■ Epidemiologie

Die Inzidenz des 1998 von Mowat et al. beschriebenen Krankheitsbilds ist bisher nicht klar. Zunächst wurde es als neue syndromale Form des Morbus Hirschsprung bezeichnet. Seit der Identifikation des zu Grunde liegenden Gens (*ZFHX1B*) weiß man, dass eine Hirschsprung-Erkrankung kein obligates klinisches Zeichen ist.

■ Phänotyp

Faziale Dysmorphien wie Hypertelorismus, medial wie verdoppelt wirkende Augenbrauen, ein pointiertes Kinn sowie nach vorne gebogene Ohrläppchen erlauben oft eine Blickdiagnose (Abb. 1.16). Postnatal häufig Mikrozephalie und Krampfanfälle. Selten strukturelle Augenfehlbildungen wie eine Mikrophthalmie. Ein Morbus Hirschsprung, eine Agenesie des Corpus callosum und Hypospadien haben zusammen mit den fazialen Auffälligkeiten eine hohe diagnostische Bedeutung. Die mentale Retardierung ist in der Regel schwer.

■ Genetik

In dem für Mowat-Wilson-Syndrom ursächlichen Gen (*ZFHX1B*), das auf 2q22 lokalisiert ist, wurden sowohl Deletionen wie Punktmutationen identifiziert. Missense-Mutationen scheinen selten zu sein. Ein Morbus Hirschsprung liegt nur bei gut 40% der Patienten mit gesicherter Diagnose vor. Geschwisterbeobachtungen lassen auf Keimbahnmosaik schließen, die aber sehr selten zu sein scheinen.

1.7 Humangenetische Beratung

► Bei dem raschen Erkenntniszuwachs auf dem Gebiet der medizinischen Genetik ist es sinnvoll, wenn der Kinderarzt die Probleme der humangenetischen Beratung in die Hände von Fachärzten für Humangenetik legt.

Grundprinzip einer genetischen Beratung ist das Recht des Patienten auf umfassende Aufklärung und Selbstbestimmung. Die genetische Beratung ist ein Kommunikationsprozess, der dem Ratsuchenden helfen soll, genetische Zusammenhänge in Bezug auf Krankheiten zu verstehen, Entscheidungsalternativen zu bedenken und so informierte, eigenständige und tragfähige Entscheidungen zu treffen, insbesondere bezüglich der Inanspruchnahme einer genetischen Untersuchung. Die Inanspruchnahme einer genetischen Beratung

ist freiwillig! Die Gesprächsführung sollte ergebnisoffen und non-direktiv erfolgen. Dies bedeutet insbesondere, dass die Entscheidung hinsichtlich der Familienplanung oder der Inanspruchnahme pränataler Diagnostik ausschließlich beim Ratsuchenden liegt.

Zu einer genetischen Beratung gehört üblicherweise zunächst die Klärung der persönlichen Fragestellung des Ratsuchenden, das Erheben der Anamnese und Aufzeichnen eines Familienstammbaums, die Einsicht in Vorbefunde und ggf. eine klinische Untersuchung des Ratsuchenden oder anderer Familienmitglieder. Auf Grundlage der so erhobenen Verdachtsdiagnose kann sich eine genetische Laboruntersuchung anschließen, die im Idealfall zu einer möglichst genauen Diagnose führt. Eine genetische Beratung kann daher häufig mehrere Gespräche im zeitlichen Abstand umfassen. Dem Ratsuchenden sollten anschließend ausführliche Informationen zu der diagnostizierten Erkrankung gegeben werden, dabei sind insbesondere genetische Risiken für Familienangehörige und mögliche Nachkommen zu thematisieren. Die Berechnung eines genetischen Risikos stellt dabei einen zentralen Bestandteil einer genetischen Beratung dar. Sie sollte die Möglichkeit einer verminderten Penetranz oder eines Keimzellmosaik berücksichtigen. Bei multifaktoriellen Erkrankungen ist in der Regel auf empirische Risikoziffern zurückzugreifen. Der Inhalt der genetischen Beratung wird für den Ratsuchenden in einem in verständlicher Sprache verfassten Brief zusammengefasst.

Neben den nüchternen medizinisch-genetischen Sachverhalten spielen auch psychologische Aspekte bei einer genetischen Beratung eine wichtige Rolle, da nicht selten die Diagnose einer genetisch bedingten Erkrankung zu Schuldgefühlen und Ängsten bei den Patienten führt. Ein häufiger Anlass für eine humangenetische Beratung sind Kinder mit Fehlbildungen oder Störungen der psychomotorischen Entwicklung. Dabei ist eine Diagnosestellung insbesondere für die Einschätzung des Wiederholungsrisikos für weitere Kinder der Eltern von großer Bedeutung. Bei schwerwiegenden Erkrankungen müssten dann auch die Möglichkeiten und Grenzen einer pränatalen Diagnostik thematisiert werden.

Der besondere Fall

Die Eltern eines 5-jährigen Kindes mit Mukoviszidose haben sich beim Kinderarzt und Humangenetiker umfassend über die Erkrankung und deren Vererbung informiert. Trotzdem wünschten sie in der nachfolgenden Schwangerschaft eine pränatale Diagnostik. Bereits in der 13. Schwangerschaftswoche erfuhren sie, dass ihr 2. Kind wieder die homozygote Mutation $\Delta F 508$ trägt. Die Fragen, die die Eltern aufwer-

fen, berühren jeden Arzt, der sich mit pränataler Diagnostik beschäftigt. „Können Sie entscheiden, ob das Kind mit Mukoviszidose leben möchte oder nicht? Wie messen Sie den Sinn des Lebens? Glauben Sie nicht, dass das Erkennen eigener Grenzen auch Chancen für ein intensiveres Leben bietet?“

Die Lebenserwartung von Mukoviszidosepatienten steigt jedes Jahr um fast 1 Jahr. Die Dynamik der Therapieverbesserung auf mehreren Gebieten bis hin zu ersten Versuchen der Gentherapie haben zur Folge, dass über die Lebenserwartung eines heute geborenen Kindes keine Aussage gemacht werden kann und darf.

Ähnliches gilt auch für humangenetische Beratungen von Schwangeren, bei denen z. B. sonographisch Auffälligkeiten beim Feten nachgewiesen wurden oder ein Altersrisiko besteht. Dabei kommt es insbesondere bei Erwägung eines Schwangerschaftsabbruchs nicht selten zu erheblichen psychischen und ethischen Konflikten der Ratsuchenden. Die persönliche Weltanschauung der Patientin einschließlich der religiösen Wertvorstellungen muss respektiert werden. Inanspruchnahme einer vorgeburtlichen Diagnostik präjudiziert bei einem pathologischen Befund in keinem Fall zwangsläufig einen Schwangerschaftsabbruch.

Der besondere Fall

Im Alter von 1½ Jahren wird bei dem Jungen mit Fehlbildungs-Retardierungs-Syndrom eine partielle Trisomie 13 diagnostiziert. Ursache der chromosomalen Aberration ist eine Inversion 13, die die Mutter und weitere Familienangehörige haben. In der 4. Schwangerschaft wird bei der pränatalen Diagnostik ein normaler männlicher Karyotyp nachgewiesen. Nach dem Tod des kranken Kindes gehen die Eltern eine weitere Schwangerschaft ein, die nach der pränatalen Diagnostik wieder eine partielle Trisomie 13 ergibt, aber von der Mutter ausgetragen wird. Die Eltern verlieren das Kind im Alter von 15 Monaten. Die letzte Schwangerschaft wird ohne pränatale Diagnostik ausgetragen. Das gesund geborene Kind hat die Inversion wie die Mutter. Die Eltern waren über die Prognose der chromosomalen Aberration informiert, haben sich mit der Alternative Austragen oder Abortiv intensiv auseinandergesetzt. Sie demonstrieren zugleich das Recht des Behinderten auf körperliche Unversehrtheit.

1.8 Next generation sequencing

Grundlage einer humangenetischen Beratung ist eine exakte Diagnose. In den letzten 30 Jahren ist es gelungen, zahlreiche Krankheitsgene zu identifizieren. Lange Zeit war eine Karyotypisierung die einzige Möglichkeit, eine ätiologische Klärung herbeizuführen. Molekularzytogenetische Methoden (FISH, Array-CGH) haben dann für eine Vielzahl von Fragestellungen eine ursächliche Klärung ermöglicht. Homozygotie-Mapping und Kopplungsanalysen stellen klassische aber aufwändige Verfahren dar, die es erlauben, neue Krankheitsgene zu identifizieren. Mitte der 1970er Jahre wurde es durch die Sequenzierungsmethode nach Sanger (Sanger, PNAS) möglich, Gensequenzen und schließlich krankheitsverursachende Mutationen in den kodierenden Bereichen (Exons) von Genen zu identifizieren. Die DNA-Sequenzierung von Genen stellte bis vor kurzem den Goldstandard in der humangenetischen Diagnostik dar. Allerdings sind diese Analysen in der Abhängigkeit von der Größe des Gens (Zahl der Exons) sehr kosten- und zeitintensiv. Ein weiterer Nachteil ergibt sich bei der Diagnostik von Krankheiten für die mehrere Gene (z. B. Hörstörungen, Epilepsien, Bindegewebskrankungen etc.) ursächlich bekannt sind.

■ ■ DNA-Sequenzierung

Seit ungefähr 10 Jahren wird an der Verbesserung der DNA-Sequenzierungsmethoden gearbeitet. Kaum jemand hätte erwartet, dass die Etablierung des „next generation sequencing“ (NGS), auch als „massively parallel sequencing“ (MPS) bezeichnet, so schnell Einzug in die Praxis genommen hätte. Diese Hochdurchsatzsequenzierung beinhaltet viele verschiedene Sequenzierungsmethoden. Während die Sanger-Sequenzierung sehr zeitaufwändig ist, ermöglicht das NGS, ein komplettes Genom innerhalb einer Woche zu sequenzieren. Dies wird durch paralleles Sequenzieren von Millionen von unterschiedlichen DNA-Fragmenten erreicht. Jeder Bereich des Genoms wird mehrfach parallel sequenziert. Dann erfolgt eine Fixierung eines Fragments an einer Oberfläche wie z. B. an kleinen Kügelchen („beads“) oder einer Glasoberfläche. Nach Abschluss der Sequenzierung werden Millionen von Reads mit einem Referenzgenom verglichen und bioinformatisch ausgewertet.

In der Zwischenzeit stehen für das NGS zahlreiche unterschiedliche Technologieplattformen zur Verfügung, die zugrundeliegenden Techniken und die notwendigen Chemikalien unterscheiden sich dabei erheblich. Die am häufigsten benutzten Plattformen werden von den Firmen Roche, Illumina und Applied Biosystems/Life Technology angeboten. Diese Systeme unterscheiden sich durch die Durchsatzmenge der Basen und die Länge der sequenzierten Fragmente und werden dementsprechend für verschiedene Fragestellungen genutzt.

1.8.1 Whole genome sequencing

Die Sequenzierung des gesamten Genoms („whole genome sequencing“, WGS) ist möglich. Einige bekannten Persönlichkeiten (Craig Venter, James Watson etc.) haben mittlerweile ihr gesamtes Genom sequenzieren lassen. Allerdings eignet sich diese Methode derzeit nicht, um in der Praxis routinemäßig eingesetzt zu werden, da die Vielzahl der gefundenen Sequenzvarianten ein erhebliches Problem bei der Interpretation der Daten mit sich zieht. In der Forschung konnte dieser Ansatz jedoch schon in vielen Fällen genutzt werden, um das krankheitsverursachende Gen zu identifizieren.

1.8.2 Exom-Sequenzierung

Für die diagnostische Anwendung des NGS ist die Sequenzierung der kodierenden Bereiche („exom-sequencing“) geeignet. Durchschnittlich werden hiermit etwa 25.000 „single nucleotide variants“ (SNV) entdeckt. Mehr als 95% dieser Varianten entsprechen bekannten Polymorphismen. Beim sog. „target enrichment“ wird die Anreicherung und Vervielfältigung der DNA-Probe des Patienten auf diejenigen Gene eingegrenzt, die aufgrund der klinischen Verdachtsdiagnose in Frage kommen. Die Arbeitsgruppe von Ngo et al. konnte mit Hilfe der Exomsequenzierung erstmalig 2010 erfolgreich das Gen für das autosomal rezessiv vererbte Miller-Syndrom identifizieren. Für diese Untersuchung reichten zwei betroffene Mitglieder einer Familie. Durch NGS konnte die Anzahl der Kandidatengene auf 9 reduziert werden. Durch anschließende Sanger-Sequenzierung konnte dann das *DHODH*-Gen als ursächliches Gen für das Miller-Syndrom identifiziert werden. In der Zwischenzeit ist es auch möglich, mit dieser Methode nach gemeinsamen Haplotypen zu suchen, was die Anzahl der Kandidatengene nochmals reduziert. Durch eine weitere Verbesserung der Methoden ist es sogar möglich gewesen, mit Hilfe von nur einem sporadischen Fall durch NGS das krankheitsrelevante Gen für das Sensenbrenner-Syndrom zu identifizieren.

Ein besonders vielsprechender Ansatz wurde von Vissers et al. im Jahr 2011 beschrieben. Unter der Annahme, dass viele Erkrankungen, die mit einem Intelligenzdefizit einhergehen, sporadisch auftreten, wurde die Hypothese aufgestellt, dass es sich in diesen Fällen um De-novo-Mutationen handeln könnte. In dieser Studie wurde eine Exom-Sequenzierung bei einem Betroffenen und seinen Eltern (Trios) durchgeführt. In 7 von 10 Fällen konnte auf diese Weise die krankheitsverursachende Mutation gefunden werden. Allerdings ist es bei diesem Ansatz (Trio-Strategie) notwendig, pro Patient 3 Exome zu sequenzieren.

Seit der Einführung des NGS werden wöchentlich neue Krankheitsgene für autosomal-rezessiv vererbte, aber auch für sehr seltene autosomal-dominante Krankheitsbilder identifiziert (Kabuki-Syndrom, Schinzel-Giedion-Syndrom, Nicolaides-Baraitser-Syndrom und viele andere).

1.8.3 Diagnostische Anwendung des NGS

Für die ursächliche Klärung von heterogenen Krankheitsbildern werden zunehmend **Diagnostik-Panels** auf Basis des NGS genutzt, die eine Untersuchung von zahlreichen Genen gleichzeitig ermöglichen. Diese Strategie ist insbesondere für heterogene Krankheitsbilder empfehlenswert, bei denen zahlreiche unterschiedliche Gene für ein Krankheitsbild verantwortlich sind. Zu diesen Krankheitsbildern gehören z. B. die Netzhauterkrankungen (Retinitis pigmentosa), die zu einer frühen Blindheit führen. Aber auch für die Diagnostik von erblichen Hörstörungen, Epilepsie, Mikrozephalien, Bindegewbserkrankungen und vielen anderen Fragestellungen stehen mittlerweile entsprechende „Panels“ zur Verfügung.

1.8.4 NGS in der pränatalen Diagnostik

Auch in der pränatalen Diagnostik hat das NGS Einzug gehalten. So gibt es mittlerweile einen Test, durch den es möglich ist, durch Untersuchung der fetalen DNA im mütterlichen Blut die Diagnose einer Trisomie 21 zu stellen. Hier ist zu erwarten, dass es in absehbarer Zeit auch realistisch sein wird, andere häufige Chromosomenstörungen wie die Trisomien 13 und 18 auf diese Weise zu erkennen. Grundsätzlich ist es denkbar, auch ein komplettes fetales Genom zu untersuchen. Hier erfolgte bereits eine erste Publikation. Allerdings ergeben sich doch erhebliche ethische Probleme, was den Umgang mit den gefundenen Daten angeht. Sowohl nicht interpretierbare Ergebnisse als auch Befunde, die ein relevantes Krankheits- oder Krebsrisiko darstellen, sind möglich. Hier sind die Ethikkommissionen gefragt, hohe ethische Standards zu etablieren. Unbedingt ist auf die Einhaltung des Gendiagnostikgesetzes zu achten, insbesondere auch auf das Recht auf Nichtwissen.

1.8.5 Fazit und Ausblick

Das NGS hat unerwartet schnell Einzug in die humangenetische Diagnostik genommen. Mit Hilfe dieser Methode ist es möglich, die Sequenzierung von Genen kosteneffizient und schnell durchzuführen. Es ist zu erwarten, dass die Methoden und insbesondere die bioinformatische Verarbeitung der Daten weiterhin kontinuierlich verbessert werden und in naher Zukunft die Diagnostik in der gesamten Medizin bestimmen. Durch die Exomsequenzierung wird es ermöglicht, viel häufiger als früher eine exakte Diagnose zu stellen, die dann auch Ausgangspunkt für mögliche Therapieansätze sein

kann. Auf der Basis einer exakten Diagnose kann dann auch eine bessere genetische Beratung erfolgen. Durch die Identifikation neuer Phänotypen wird in Zukunft auch eine genauere Genotyp-Phänotyp-Korrelation möglich sein.

➤ **Es wird von essenzieller Bedeutung sein, wie man mit Zufallsbefunden umgeht, die nicht im Zusammenhang mit der Fragestellung stehen.**

Literatur

- Caliebe A, Platzer K, Argyriou L et al (2012) Array-CGH: Erfahrungen aus Schleswig-Holstein. *Medizinische Genetik* 24:99–107
- Cooper GM, Coe BP, Girirajan S et al (2012) A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet* 43 838–846
- Desai AN, Jere A (2012) Next-generation sequencing: ready for the clinics? *Clin Genet* 81:503–510
- Kunze J (2009) *Wiedemanns Atlas der Klinischen Syndrome*, 6. Aufl. Schattauer, Stuttgart New York
- Murken J, Grimm T, Holinski-Feder E, Zerres K (2011) *Taschenlehrbuch Human-genetik*, 8. Aufl. Thieme, Stuttgart, New York
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), Johns Hopkins University, Baltimore
- Kulozik AE, Hentze MW, Hagemeyer C, Bartram CR (2000) *Molekulare Medizin*. de Gruyter, Berlin
- Navon D, Shwed U (2012) The chromosome 22 deletion: from the unification of biomedical field to a new kind of genetic condition. *Soc Sci Med* 75:1633–1641
- Ng SB, Buckingham KJ, Lee C et al (2009) Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder. *Nat Genet* 42:790–793
- Passarge E, Wirth J (2008) *Taschenatlas Humangenetik*. Thieme, Stuttgart New York
- Schmickel R (1986) Contiguous gene syndromes: A component of recognizable syndrom. *J Pediat* 109:231–241
- Vissers ELM, de Vries BBA, Veltman JA (2010) Genomic microarrays in mental retardation: from copy number variation to gene, from research to diagnosis *J Med Genet* 47:289–297
- Weise A, Mrasek K, Klein E et al (2012) Microdeletion and Microduplication syndromes. *J Histochem Cytochem* 60:346–358