

Eberhard Passarge

Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum Essen

Zusammenfassung

Diese kurze Übersicht stellt die wesentlichen klinischen, diagnostischen und genetischen Grundlagen von fünf für die Kinderheilkunde wichtigen autosomal rezessiven Krankheiten dar: Bloom-Syndrom, Fanconi-Anämie, Ataxia telangiectatica, Nijmegen-Brüchigkeits-Syndrom und Werner Syndrom. Diese Krankheiten unterscheiden sich in ihrem charakteristischen klinischen Bild, den betroffenen Genen, Verlauf und Prognose. Dieser Krankheitsgruppe gemeinsam sind unterschiedliche Zeichen chromosomaler und genomischer Instabilität und ein erhöhtes Risiko für verschiedene maligne Erkrankungen. Umfassende klinische und genetische Beratung ist wichtig.

Schlüsselwörter

Bloom-Syndrom, Fanconi-Anämie, Ataxia telangiectatica, Nijmegen-Brüchigkeits-Syndrom, Werner Syndrom.

Summary

This brief review of five in pediatrics important disorders describes the main clinical, diagnostic and genetic aspects of Bloom syndrome, Fanconi anemia, ataxia telangiectatica, Nijmegen breakage syndrome and Werner syndrome. These disorders differ with respect to their characteristic clinical picture, genes involved, course and prognosis. Common to this group are different signs of chromosomal and genomic instability, and an increased risk for different types of malignant tumors.

Adequate clinical and genetic counseling is important.

Keywords

Bloom syndrome, Fanconi anemia, ataxia telangiectatica, Nijmegen breakage syndrome, Werner syndrome

Einleitung

Bei einigen Erkrankungen des Kindesalters treten spontan vermehrt Brüche und andere andere Zeichen von lichtmikroskopisch sichtbaren Zeichen einer Instabilität von Chromosomen in der Metaphase auf. Obwohl sich diese Krankheiten klinisch unterscheiden und verschiedenen genetischen Ursachen zugeordnet werden können, werden sie unter der Bezeichnung „Chromosomale Brüchigkeitssyndrome“ zusammengefasst. Die folgende kurze Übersicht schildert die wesentlichen klinischen, diagnostischen und prognostischen Merkmale der wichtigsten Vertreter dieser Krankheitsgruppe: Bloom-Syndrom, Fanconi-Anämie, Ataxia telangiectatica, Nijmegen-Brüchigkeits-Syndrom, Werner-Syndrom.

Bloom-Syndrom (McKusick Katalog-Nr. 210900)

Definition:
Autosomal rezessive Erkrankung mit prä- und postnatal manifestem Kleinwuchs und meist sehr charakteristischem Erscheinungsbild.

Klinische Merkmale:

Geburtsgewicht und Geburtslänge obligat deutlich reduziert (ca. 2000 g bzw. ca. 40 cm). Postnatales Wachstum unterhalb der 3. Perzentile. Durchschnittliche Erwachsenengröße um 140-145 cm. Charakteristische Kopf- und Gesichtsform: Dolichocephalie, schmales Gesicht, verminderter Kopfumfang (Abb. 1). Bei der Mehrzahl der Patienten entwickelt sich während des 1. oder 2. Lebensjahres ein sonnenlichtempfindliches telangiectatisches Erythem auf den Wangen, im Bereich der Augenlider, Ohren und Lippen, sowie auf der Dorsalseite der Hände. Die Meilensteine der Entwicklung sind insbesondere in motorischer Hinsicht weitgehend normal.

Andere Zeichen:

Infektanfälligkeit begleitet von variabel verminderter Konzentration von Serum-Immunglobulinen. Zeit lebenslang zu beachten ist eine erhöhte Neigung zu malignen Erkrankungen. Im Kindesalter stehen akute Leukämien und Lymphome im Vordergrund, im Jugend- und Erwachsenenalter überwiegen solide Tumoren, vor allem des Gastrointestinaltrakts, aber auch aller anderer Organsysteme und Gewebe. Neigung zu Diabetes mellitus und Pulmonalinsuffizienz treten bei einem kleinen Anteil der Patienten auf.

Diagnostischer Test:

Nachweis einer spontan erhöhten Rate von Schwesterchromatid-Austauschen (SCE) in Metaphasen aus Lymphozytenkulturen (ca. 50-60 pro Zelle statt normal 6-10, Abb. 2), sowie vermehrt auftretende Brüche und Aus-

Abb 1 Bloom Syndrom (BS)

Extreme intrauterine und postnatale Wachstumsverzögerung

Chromosomeninstabilität

Disposition für Leukämien, Lymphome und andere Tumorarten

Immundefekte

Sonnenlicht-induzierte Erytheme auf Gesichtspartien

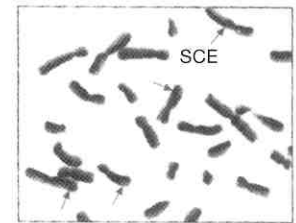
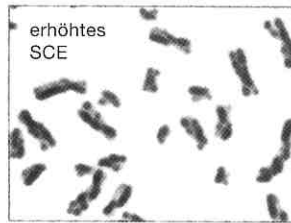
Hypo- und hyperpigmentierte Hautpartien

autosomal rezessiv

Genlokus auf dem Chromosom 15q26.1



2. Phänotyp



1. Wesentliche klinische Merkmale

Bloom Syndrom

normale Kontrollgruppe

3. Erhöhte Rate an Schwesterchromatid-Austauschen (SCE)

tauschfiguren zwischen homologen Chromosomen. Das aufnehmende Labor muss auf die Verdachtsdiagnose hingewiesen werden, weil die SCE-Analyse besonderer Kulturbedingungen bedarf.

Erforderliches Untersuchungsmaterial:

2 ml heparinisieretes Venenblut, begleitet von klinischen Angaben.

Prognose:

Die individuelle Prognose wird von den möglichen Komplikationen bestimmt, vor allem wiederholte Infekte, maligne Erkrankungen usw. Wann und wo sich ein maligner Tumor entwickeln wird, läßt sich nicht vorhersagen. Im statistischen Mittel ist über die erwartete Lebenszeit von ca. 30 Jahren jeder vierte Patient von einem oder mehreren Primärtumoren betroffen. Die Patienten reagieren extrem empfindlich auf Chemotherapie, insbesondere das Knochenmark. Die gleichzeitige Anwendung multipler und alkylierender Substanzen ist zu vermeiden. Die Dosis muß initial auf etwa 30-40 Prozent der üblichen Dosis reduziert werden.

Genetik:

Autosomal rezessiv, ohne bisher bekannte Heterogenität. Genlocus auf Chromosom 15q26.1.

Molekulare Genetik:

Das BLM Gen gehört zur Gruppe der DNA-Helicasen der RecQ-Familie. Es codiert für ein Genprodukt von 1417 Aminosäuren. Bei der Mehrzahl der Patienten können Mutationen nachge-

wiesen werden. Dies ist allerdings nur in Speziallabors möglich und für die Diagnose nicht erforderlich. Bei den meisten Patienten unterscheiden sich die Mutationen in den beiden Allelen (Compound Heterozygotie), wenn die Eltern nicht blutsverwandt sind. Bei elterlicher Blutsverwandtschaft sind die Mutationen in der Regel in beiden Allelen identisch (Allozygotie). Eine charakteristische Mutation tritt bei Patienten aschkenasisch-jüdischer Herkunft infolge Gründereffekt durch Herkunft von einer ancestralen Mutation auf.

Weiterführende Informationen:

McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man. 12th ed., Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1998 und Online Version OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>).

German J, Ellis NA: Bloom's syndrome, 733-751. In: Scriver CR et al. (editors): The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th edition, McGraw-Hill, New York, 2001.

Passarge E: Color Atlas of Genetics, 2nd edition. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2001.

Fanconi-Anämie (McKusick Katalog-Nr. 227650)

Definition:

Genetisch heterogene, autosomal rezessive charakteristische, aber sehr variable Kombination von multiplen Fehlbildungen und Pancytopenie.

Klinische Merkmale:

Wachstumsretardierung variabler Ausprägung, variable Fehlbildungen der Hände und Arme (vor allem Daumenhypoplasie oder -aplasie; Radiushypoplasie, Abb.2) bei 20-50%, Nie-

renfehlbildungen, Fehlbildungen des Gastrointestinaltrakts bei 1-5%, des Zentralnervensystems bei 1-4%.

Meist im 2.-7. Lebensjahr entwickeln sich über Verlauf und Prognose entscheidende hämatologische Manifestationen mit Pancytopenie, vor allem Erythrocytopenie und Thrombocytopenie. Hyper- und hypopigmentierte kleine Hautareale sind charakteristisch, aber nicht immer vorhanden. Der Kleinwuchs ist variabel, aber meistens vorhanden.

Diagnostischer Test:

Nachweis erhöhter Brüchigkeit in Metaphase-Chromosomen aus Lymphocytenkulturen (aber keine SCE-Erhöhung wie beim Bloom-Syndrom, s.o. Durch Diepoxybutan-Exposition bei der Lymphocytenkultur kann die chromosomale Brüchigkeit diagnostisch gesteigert werden. Das aufnehmende Labor muß auf die Verdachtsdiagnose hingewiesen werden. Erforderliches Material: 2 ml heparinisieretes Venenblut.

Verlauf und Prognose:

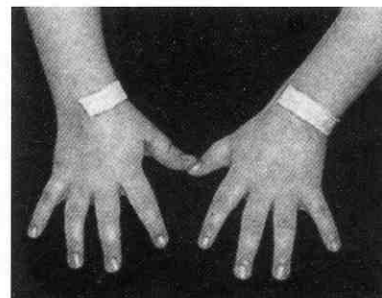
Sehr variabel, von schwer bis leicht. Die durchschnittliche Lebenserwartung ist auf ca. 10-15 Jahre reduziert, aber mit erheblichen individuellen Unterschieden, je nach Schweregrad der hämatologischen Erscheinungen.

Therapie:

Hämatopoietische Stammzellen aus Knochenmark oder Nabelschnurblut.

Abb 2 Fanconi Anämie (FA)

- Wachstumsretardierung, Variable Fehlbildungen der Hände und Arme
- Nierenfehlbildungen
- Fehlbildungen des Gastrointestinaltraktes
- Hyper- und hypopigmentierte kleine Hautareale
- autosomal rezessiv
- Unterschiedliche Genorte



1. Wesentliche klinische Merkmale

2. Phänotyp

3. Daumenhypoplasie

Genetik:

Autosomal rezessiv, genetisch heterogen mit drei verschiedenen Genen identifiziert (Fanconi-Anämie Typ A, FAA, auf Chromosom 16q24.3, FAC auf 9q22.3 und FAD auf 3p22-26, FAG auf 9p13), sowie fünf anderen Genloci kartiert.

Weiterführende Informationen:

McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man. 12th ed., Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1998 und Online Version OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>).

Auerbach AD, Buchwald M, Joenje H: Fanconi anemia. 753-768. In: Scriver CR et al., editors. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th edition. McGraw-Hill, New York, 2001.

Joentje H, Patel KJ: The emerging genetic and molecular basis fo Fanconi anaemia. Nature Rev Genet 2 (2001) 446-457

Ataxia Teleangiectatica (McKusick Katalog-Nr. 208900)

Definition:

Autosomal rezessives, progredientes, komplexes, variables Krankheitsbild mit cerebellärer Ataxie, Immundefizienz and konjunktivalen Teleangiectasien als Leitsymptomen.

Klinische Merkmale:

Immundefizienz, manifest durch frühkindliche Infektanfälligkeit, verminderte Immunglobulinspiegel (vor allem IgA) und verminderte zelluläre Immunkompetenz, progrediente cerebelläre Ataxie und sich meist während des 2.-4. Lebensjahres entwickelnde Teleangiectasien in den Konjunktivae (vor allem nasal) stehen im Vordergrund (Abb. 3). Patienten sind exzessiv strahlenempfindlich im Hinblick auf Röntgenstrahlen-induzierte Malignome, vor allem Lymphome.

Diagnostik:

klinisches Bild.

Laboruntersuchungen:

In Metaphasen aus Lymphocytenkulturen finden sich in einem geringen Anteil der Zellen chromosomale Umordnungen, vor allem der Chromosomen 7 und 14, aber nicht bei allen Patienten. Die bevorzugten Bruchpunkte sind 7p14, 7q35, 14q11-12 und 14q32. Serum Alpha-Fetoprotein ist bei 95% erhöht. Mit speziellen Untersuchungen kann in Zellkulturen eine erhöhte Röntgenstrahlen-Sensitivität nachgewiesen werden.

Verlauf und Prognose:

Bei unterschiedlicher Ausprägung und Progedienz ist die individuelle Prognose sehr variabel. Die Infektanfälligkeit und fortschreitende cerebelläre Ataxie bestimmen den Krankheitsverlauf, der bei den meisten Patienten während des 2. und 3 Lebensjahrzehnts zum Tode führt.

Komplikationen:

Neigung zu malignen Lymphomen.

Genetik:

Autosomal rezessiv, mit Genlocus auf Chromosom 11q23.

Gen:

ATM-Gen, normalerweise aktiviert durch DNA-Doppelstrangbrüche. Das ATM-Gen ist groß, besteht aus 66 Exons und codiert für ein 350 kDa

Protein aus 3056 Aminosäuren (ATM-Kinase). Es ist Teil eines komplexen Netzwerks von Genen, die an der Regulation des Zellzyklus nach DNA-Schäden beteiligt ist. Zahlreiche verschiedene Mutationen führen im homozygoten Zustand zur Erkrankung.

Weiterführende Informationen:

McKusick VA: Mendelian Inheritance in Man. 12th ed., Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore, 1998 und Online Version OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/>).

Gatti R: Ataxia telangiectatica, 275-300. In: Vogelstein B, Kinzler KW (editors): The Genetics Basis of Human Cancer. McGraw-Hill, New York, 2001.

Stuhrmann M, Dörk T, Karstens JH (Hrsg): Ataxia telangiectatica. medgen edition 1, München, 1999

Nijmegen-Brüchigkeits-Syndrom (McKusick Katalog-Nr. 251260)

Definition:

Autosomal rezessives, variables Krankheitsbild bestehend aus Immundefizienz, Mikrozephalie bei relativ normaler mentaler Entwicklung und charakteristischem Gesicht (Abb. 5).

Klinische Merkmale:

Kleinwuchs (meistens unterhalb der 3. Perzentile), fliehende Stirn, Retrognathie, prominentes Mittelgesicht, aufwärts verlaufende Augenlider, dysplastische Ohrmuscheln, längliche Nase. Infektanfälligkeit mit Sinusitis, Bronchitis, Bronchiektasen, Pneumonien, rekurrende Gastrointestinalinfekte. Geistige Entwicklung anfänglich weitgehend normal, aber dann zunehmend abfallend. Variable zusätzliche