

Chromosomale Ursachen der geistigen Behinderung

Aneuploidien und Aneusomien

Aneuploidien und Aneusomien, d. h. chromosomale Imbalancen, stellen die häufigste bekannte Ursache mentaler Retardierung (MR) dar [30]. Allen voran ist die Trisomie 21 mit einer Prävalenz von 9,2% unter Kindern mit mentaler Retardierung bzw. multiplen kongenitalen Anomalien immer noch die häufigste Einzelursache der MR. Das damit einhergehende Down-Syndrom ist u. a. durch eine leichte bis mittelgradige geistige Behinderung, Kleinwuchs, Brachycephalie, muskuläre Hypotonie, Dysmorphien mit flachem Profil, aufsteigenden Lidachsen, Epikanthus, kleinen Ohren, Vierfingerfurchen, Klinobrachydaktylie V, Sandalenlücken und variablen Fehlbildungen, v. a. kardialen Septierungsdefekten, und Morbus Hirschsprung sowie einer Veranlagung zu Leukämien und frühzeitiger Demenz gekennzeichnet. Es wird vermutet, dass die klinische Variabilität bei kompletter Trisomie 21 auf allelspezifische Effekte einzelner dosissensitiver Gene oder auf komplexe Störungen durch einen Dosiseffekt nichtkodierender regulatorischer Elemente zurückzuführen ist [1].

Daneben ist eine Vielzahl von zahlenmäßigen und strukturellen chromosomalen Aberrationen mit MR assoziiert. Die lichtmikroskopisch erfassbaren Aberrationen sind seit Jahrzehnten das „täglich Brot“ der Humangenetik und machen insgesamt 15% der Diagnosen aus, weshalb auch die konventionelle Karyotypisierung bislang die primäre Diagnostik bei allen Fällen von ungeklärter MR

darstellt [30]. Albert Schinzel [31] hat in seinem „Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man“ die Phänotypen der lichtmikroskopisch erkennbaren Aberrationen zusammengetragen. Die meisten davon weisen jedoch individuelle Bruchpunkte auf, sodass oft nur Patienten mit erheblichen Unterschieden in den chromosomalen Imbalancen verglichen werden können, weshalb die Definition einheitlicher Krankheitsbilder meist schwierig ist. Aber selbst bei relativ ähnlichen Aberrationen ist häufig keine konsistente Genotyp-Phänotyp-Korrelation zu erkennen, was wahrscheinlich auch darauf zurückzuführen ist, dass die Position mikroskopisch definierter Imbalancen einer molekularen Überprüfung in 85% der Fälle nicht standhält (Albert Schinzel, persönliche Mitteilung). Nichtsdestotrotz wird die klinische Manifestation in einigen chromosomalen Regionen so stark von einem phänokritischen Gen dominiert, dass selbst bei erheblichen Größenunterschieden ein einheitliches Krankheitsbild erkennbar wird. Ein Paradebeispiel hierfür stellt das Wolf-Hirschhorn-Syndrom dar, welches durch mehr oder weniger ausgeprägte Deletionen des *WHSCR*-Locus in 4p16.3 verursacht wird und durch mehr oder weniger stark ausgeprägte Dystrophie, mentale Retardierung, pathognomonische Fazies mit breiter Glabella, flacher Nasenspitze und kurzem Philtrum, Epilepsie sowie variablen weiteren Symptomen gekennzeichnet ist [40]. Da der Gesamtphänotyp nach molekularer Präzisierung der chromosomalen Imbalance aber in der Regel

eine gewisse Beziehung zu Art und Lage der Veränderung erkennen lässt, ist davon auszugehen, dass mehrere dosissensitive Gene aus der betroffenen Region ursächlich sind, sodass bei den meisten chromosomalen Imbalancen von einem „contiguous gene syndrome“ ausgegangen werden kann.

Neben den durch eine Karyotypisierung aus Blutzellen detektierbaren chromosomalen Imbalancen wurden auch bei 0,7% mental retardierter Patienten unklarer Ursache in Fibroblasten chromosomale Trisomien oder partielle Tetrasomien im Mosaik nachgewiesen [30]. Bei 0,6% Patienten mit mentaler Retardierung zeigt sich eine de novo entstandene, auch molekular balancierte Translokation mit Ruptur eines phänokritischen Gens. Daneben tragen uniparentale Disomien allein des Chromosoms 15 (Angelman-Syndrom/Prader-Willi-Syndrom) in 0,3% zur Ätiologie der mentalen Retardierung bei [30].

Klassische Mikrodeletionssyndrome

Mit der Entwicklung der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) und der Etablierung von Screeningmethoden für submikroskopische Aberrationen der Chromosomenenden in den 1990er Jahren, wurden eine Reihe von häufigeren Retardierungssyndromen aufgeklärt und sowohl klinisch als auch molekulargenetisch gut charakterisiert. Diese Mikrodeletionssyndrome gehen aufgrund eines oder mehrerer phänokritischer Gene mit

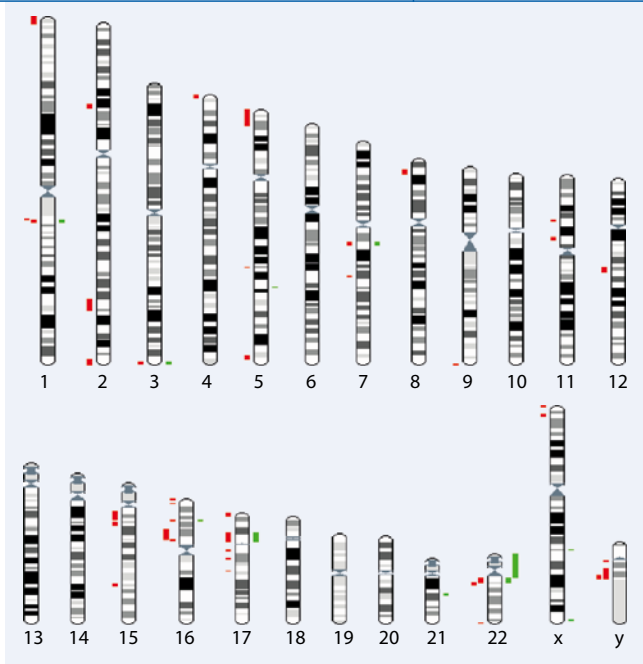


Abb. 1 ◀ Ideogramm mit bisher bekannten und mit einem Syndrom assoziierten chromosomalen Mikroaberrationen aus der DECIPHER v4.1 Datenbank (Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans using Ensembl Resources, <https://decipher.sanger.ac.uk/>), rot Deletionen, grün Duplikationen

einem relativ einheitlichen und deshalb erkennbaren Syndrom einher, weshalb deren diagnostischer Nachweis meist aufgrund eines klinischen Verdachts erfolgt. Die Deletionen entstehen in der Regel zwischen niedrig-repetitiven Sequenzen („low-copy repeats“; LCR) und haben somit sehr ähnliche Bruchpunkte. Die relative Häufigkeit dieser klassischen Mikrodeletionssyndrome erklärt sich durch die Begünstigung von ungleichem Cross-over zwischen LCR während der Meiose, weshalb auch der Begriff der „genomic disorders“ geprägt wurde [19]. Hierzu gehören klassischerweise die Monosomien 7q11.23 (Williams-Beuren-Syndrom), 15q11–13 (Prader-Willi- und Angelman-Syndrom), 17p11.2 (Smith-Magenis-Syndrom) und 22q11.2 (DiGeorge-/velokardiofaziales Syndrom). Im weiteren Sinne wurden jedoch auch das Wolf-Hirschhorn-, das Cri-du-chat- und das Miller-Dieker-Syndrom als Mikrodeletionssyndrome bezeichnet, da diese klinisch sehr charakteristischen Krankheitsbilder ebenfalls durch Deletionen im Megabasenbereich verursacht werden können, wenn auch mit variablen Bruchpunkten.

Durch die breite Anwendung der FISH-Diagnostik wurde offensichtlich, dass diese Mikrodeletionssyndrome im beträchtlichen Maß zur Ätiologie der mentalen Retardierung beitragen. Da trotzdem ein Großteil der Fälle mit geistiger Behinderung ungeklärt blieb, wurde allgemein

vermutet, dass es im Genom weitere, unerkannte Mikrodeletionen geben müsse. Aufgrund des Entstehungsmechanismus war außerdem anzunehmen, dass es zwischen den LCR auch Mikroduplikationen als Pendant zu den jeweiligen Mikrodeletionen gibt. Mit der Etablierung der MLPA („multiplex ligation-dependent probe amplification“)-Technik einerseits, aber v. a. durch die Entwicklung der so genannten Array- oder Matrix-CGH („comparative genomic hybridization“) [24, 33] sowie Hybridisierungsverfahren mit Oligonukleotidmikroarrays andererseits [10, 12, 28] wurden die Voraussetzungen für eine systematische, genomweite Analyse auf Kopienzahlveränderungen geschaffen. Auf die technischen Details wurde bereits im Themenheft „Molekulare Zytogenetik und Array-Technologien“ ausführlich eingegangen (Med Genet 20, Dezember 2008). Seit etwa 5 Jahren werden diese Techniken unter dem Oberbegriff „Molekulare Karyotypisierung“ [36] zur genomweiten Aufdeckung von Mikroaberrationen bei Patienten mit ungeklärter MR erfolgreich eingesetzt [37].

Neue Mikrodeletions-/Mikroduplikationssyndrome

Im Folgenden sollen die klinische Manifestation und, soweit bekannt, der Beitrag einzelner Gene einiger häufiger rekurrenter chromosomaler Aberrationen

beschrieben werden, die in jüngster Zeit identifiziert wurden. Auf die Darstellung schon länger bekannter Mikrodeletionssyndrome wird hier aus Platzgründen verzichtet. Entsprechend dem Entstehungsmechanismus werden oft sowohl Deletionen als auch die entsprechenden Duplikationen der jeweiligen chromosomalen Region beobachtet. Eine schematische Übersicht über derzeit bekannte Mikroaberrationssyndrome ist **Abb. 1** zu entnehmen. Obwohl die meisten neueren Mikrodeletions-/Mikroduplikationssyndrome ein typisches klinisches Spektrum zeigen, sind die jeweiligen Phänotypen abgesehen von der Mikrodeletion 17q21.31 klinisch bisher nur schwer zu diagnostizieren.

Deletion und Duplikation 1q21.1

Diese Mikrodeletion von 1,35 Mb an Position 145–146 Mb auf Chromosom 1q21.1 war ursprünglich bei Patienten mit angeborenen Herzfehlern, Entwicklungsverzögerung, Schizophrenie und verwandten Psychosen gefunden worden. In einer groß angelegten Studie an über 5200 Patienten mit ungeklärter MR, Autismus oder angeborenen Fehlbildungen lag die Prävalenz bei etwa 0,5% [21]. Der Phänotyp wird als sehr variabel beschrieben, mit leichter bis moderater MR, variablen Dysmorphien, Herzfehler und Katarakt. Ein konsistentes Merkmal scheint eine Mikrozephalie zu sein. Die reziproke Duplikation wurde bisher etwas seltener berichtet und war mit einer Makrozephalie assoziiert. Sie geht ebenfalls mit MR und autistischen Zügen einher. Als Kandidatengen für die Mikro-/Makrozephalie wird ein in der menschlichen Evolution in diesen Locus inseriertes Paralog des auf Chromosom 16q22.2 lokalisierten *HYDIN*-Gens vermutet, da Letzteres mit autosomal-rezessivem Hydrozephalus assoziiert ist [6].

Bei nur etwa 50% der Patienten war die Deletion de novo entstanden, bei den anderen von einem milder betroffenen Elternteil vererbt. Im Gegensatz zu vielen anderen Mikrodeletionssyndromen scheint die phänotypische Ausprägung weniger charakteristisch mit einem Spektrum von Entwicklungsverzögerung, neuropsychiatrischen Auffälligkeiten, Dysmorphien

und angeborenen Fehlbildungen mit entsprechend variabler Expressivität und Penetranz.

Deletion und Duplikation 3q29

In dieser Region werden neben rekurrenten Deletionen und Duplikationen auch partiell überlappende und flankierende Aberrationen beobachtet. Nur bei einem Teil der Aberrationen liegen die Bruchpunkte in LCR. Am häufigsten sind eine 1,6-Mb-Deletion sowie die reziproke Duplikation zwischen Position 197 und 199 Mb. Die klinische Manifestation ist variabel, neben einer leichten bis moderaten MR wies die Mehrzahl der Deletions- sowie der Duplikationspatienten eine Mikrozephalie auf. Die Dysmorphien bei den Deletionspatienten werden als wenig spezifisch beschrieben. Als häufigste Symptome wurden ein hoher Nasenrücken und ein kurzes Philtrum genannt, ein Teil der Patienten soll autistische Züge aufweisen. Die Zahl der Patienten mit Duplikationen ist noch begrenzt, der Phänotyp wird aber ebenfalls als sehr variabel und unspezifisch beschrieben, wenn auch für die Hälfte der Patienten eine Adipositas berichtet wird. Auch hier wurden neben de novo aufgetretenen Veränderungen auch in einer ganzen Reihe von Fällen über mild betroffene/gesunde Eltern vererbte Aberrationen beobachtet [2].

Deletion und Duplikation 15q13.3

Das erst im vergangenen Jahr identifizierte rekurrente 15q13.3-Mikrodeletions-syndrom umfasst typischerweise 1,5 Mb der Position 28–30 Mb, die distal an die Prader-Willi-/Angelman-Syndrom-Region angrenzt, zwischen den so genannten Bruchpunktregionen 4 und 5. Eines der darin enthaltenen 6 Gene ist das *CHRNA7*-Gen („acetylcholine receptor, neuronal nicotinic, $\alpha 7$ subunit“), welches bei der synaptischen Signaltransduktion eine Rolle spielt und als Suszeptibilitätsfaktor für juvenile myoklonische Epilepsie sowie für Schizophrenie gilt. Initial wurde für diese Mikrodeletion eine leichte bis mittelgradige mentale Retardierung beschrieben, sowie Epilepsie und multiple Anomalien bzw. Dysmorphien [32]. Mit der Identifizierung weiterer Patienten

Zusammenfassung · Abstract

medgen 2009 · 21:237–245 DOI 10.1007/s11825-009-0166-7
© Springer Medizin Verlag 2009

A. Reis · A. Rauch

Chromosomale Ursachen der geistigen Behinderung

Zusammenfassung

Aneuploidien und Aneusomien stellen die häufigste bekannte Ursache mentaler Retardierung (MR) dar. Neben zahlenmäßigen Aberrationen ist eine Reihe von Mikrodeletions-syndromen klinisch und molekular gut definiert. Mit der Entwicklung von Verfahren zur systematischen, genomweiten Analyse auf Kopienzahlveränderungen mittels Array- oder Matrix-CGH („comparative genomic hybridization“) sowie Oligonukleotidmikroarrays konnten jüngst mehrere weitere Mikrodeletions- und Mikroduplikationssyndrome aufgedeckt werden. Neben rekurrenten Bruchpunkten zwischen repetitiven Sequenzen werden auch zahlreiche „private“ Aberrationen mit variablen Bruchpunkten gesehen, die meist andere Entstehungsmechanismen haben. Neben klinisch charakteristi-

schen Syndromen sind mehrere Aberrationen durch extrem variable Expressivität und Penetranz gekennzeichnet, weshalb neben de novo aufgetretenen auch über scheinbar gesunde Eltern vererbte Aberrationen pathogenetisch relevant sein können. Das phänotypische Spektrum reicht von MR mit und ohne kongenitale Fehlbildungen bis hin zu psychiatrischen Erkrankungen, wobei Mikroduplikationen meist mit einer mildereren phänotypischen Ausprägung als die entsprechenden Deletionen einhergehen.

Schlüsselwörter

Mentale Retardierung · Mikrodeletions-syndrome · Mikroduplikationssyndrome · Molekulare Karyotypisierung · MRNET (German Mental Retardation Network)

Chromosomal causes of mental retardation

Abstract

Aneuploidies and aneusomies are the most frequent known causes of mental retardation (MR). Besides numerical aberrations, a number of microdeletion syndromes are well known, both clinically and at the molecular level. With the advent of methods for systematic genome-wide analysis of copy number variation such as array comparative genomic hybridization and oligonucleotide microarrays, various novel microdeletion and microduplication syndromes have been uncovered. In addition to recurrent breakpoints mediated by low-copy repeats, numerous “private” aberrations with variable breakpoints due to several other molecular mechanisms have been observed. Some aberrations result in clinically recognizable syndromes,

while many exhibit broad clinical variability and penetrance. In consequence, not only de novo aberrations are to be considered, but some pathogenic relevant aberrations can be inherited through apparently healthy parents. The phenotypic spectrum reaches from MR with and without congenital anomalies to psychiatric disorders. Microduplications are usually associated with milder phenotypes than are reciprocal deletions.

Keywords

Mental retardation · Microdeletion syndromes · Microduplication syndromes · Molecular karyotyping · MRNET (German Mental Retardation Network)

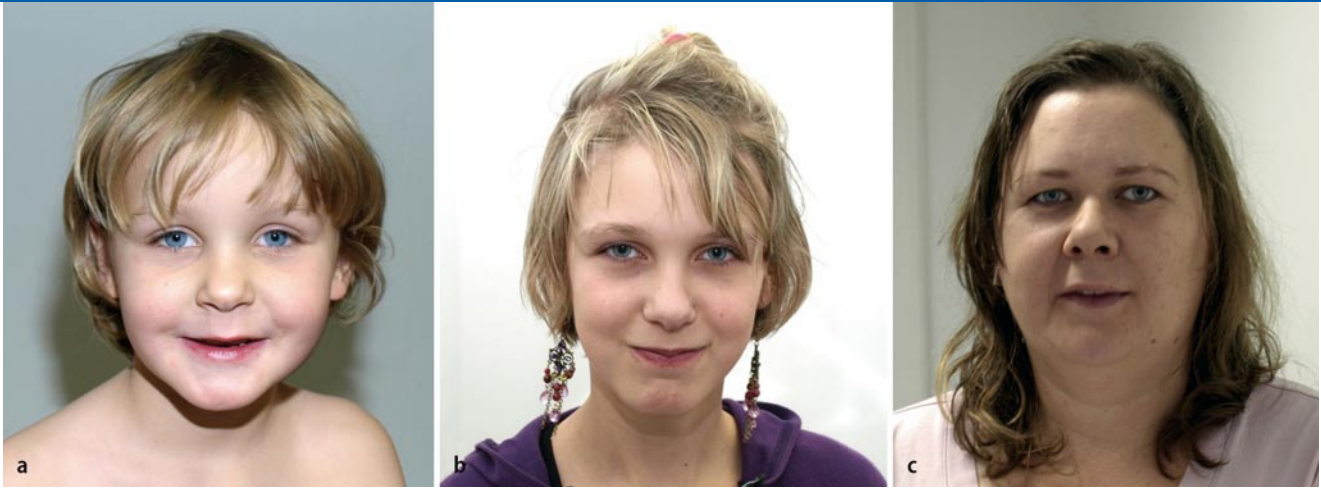


Abb. 2 ▲ Familie mit 15q13.3-Mikrodeletionssyndrom, **a** 5-jähriger Indexpatient mit globaler Entwicklungsverzögerung, Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS), repetitiven Verhaltensweisen und autistischen Zügen, EEG (Elektroenzephalogramm)-Auffälligkeiten und milden fazialen Anomalien (periorbitale Fülle, leicht ansteigende Lidachsen, tief liegende Augen, breite Nasenwurzel, kräftiges Philtrum, dünnes Oberlippenrot, evertierte Unterlippe, abstehende Ohren), **b** ebenfalls betroffene Schwester des Indexpatienten mit grenzwertigem IQ (Intelligenzquotient) 70–80, Sprachentwicklungsverzögerung, ADHS und schwerer Verhaltensstörung sowie ähnlichen Gesichtszügen wie beim Bruder, **c** gesunde Mutter mit ebenfalls Mikrodeletion 15q13.3 sowie ähnlichen Gesichtszügen wie die beiden Kinder

wurde das phänotypische Spektrum hinsichtlich muskulärer Hypotonie und neuropsychiatrischer Symptome erweitert: Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom, Autismus und aggressive Verhaltensstörungen. Epileptische Störungen wurden hingegen nur mehr selten beobachtet, bei einem kleineren Teil der Patienten lagen auch angeborene Herzfehler vor [22, 34]. Die Häufigkeit dieser 15q13.3-Mikrodeletion wird unter Patienten mit MR mit 0,3% angegeben. Etwas seltener (0,2%) wurde die entsprechende reziproke Mikroduplikation nachgewiesen, welche ebenfalls mit autistischen Zügen, Verhaltensstörungen und Entwicklungsverzögerung insbesondere im Bereich der expressiven Sprache einhergeht. Sowohl die Mikrodeletion als auch die Mikroduplikation zeigen eine große klinische Variabilität mit verminderter Penetranz (■ **Abb. 2**).

Deletion und Duplikation 16p11.2

593 kb große Deletionen und Duplikationen in der Region 16p11.2 an Position 29,5–30,1 Mb wurden von mehreren Gruppen als Suszeptibilitätsfaktor für Autismus mit einer Frequenz von 1% in dieser Population nachgewiesen [16, 20, 38]. Andere Studien brachten die Mikrodeletion 16p11.2 jedoch nicht in erster Linie mit Autismus, sondern mit variablem Phänotyp mit Entwicklungsverzögerung

und leichter mentaler Retardierung, multiplen kongenitalen Anomalien, Epilepsie und einer Neigung zu Übergewicht in Zusammenhang [5, 11]. Trotz häufig beobachteter multipler Dysmorphien zeigte sich aber bisher kein erkennbarer einheitlicher fazialer Phänotyp. Die Penetranz bezüglich der mentalen Retardierung ist vermindert. Nach Resequenzierung des *SEZ6L2*-Gens aus der 16p11.2-Region bei Patienten mit idiopathischem Autismus wurde jüngst eine Assoziation zwischen seltenen Varianten in diesem Gen und Autismus postuliert [17].

Deletion und Duplikation 17p11.2

Das Duplikationssyndrom 17p11.2 wird auch als Potocki-Lupski-Syndrom bezeichnet und stellt das reziproke homologe Rekombinationsereignis der mit dem Smith-Magenis-Syndrom (SMS) assoziierten Mikrodeletion dar. Die Duplikation umspannt 3,7 Mb von Position 16–20 Mb in der Bande 17p11.2. Bei etwa 2/3 der Patienten liegt die gleiche Duplikation mit Bruchpunkten in LCR vor, während bei etwa 1/3 der Patienten 1,3–15,2 Mb große, nicht-rekurrente Duplikationen beobachtet wurden. Alle Duplikationen waren de novo entstanden. Der Phänotyp von Patienten mit der häufigen Duplikation ist relativ mild und unterscheidet sich von dem von SMS-Patienten. Assoziierte kli-

nische Merkmale sind neben einer mild bis moderaten MR, gelegentlich sogar im Borderline-Bereich, kindliche Hypotonie, Gedeihstörungen, Sprachstörungen, autistisches Verhalten, Schlafapnoen, Herzfehler, EEG(Elektroenzephalogramm)-Auffälligkeiten und Weitsichtigkeit. Die Gesichtszüge sind häufig durch eine breite Stirn, etwas abfallende Lidachsen und relativ lange Nasenspitzen gekennzeichnet. Während jüngere Patienten ein eher dreieckiges Gesicht mit Mikrognathie aufweisen, werden die Gesichtszüge im Erwachsenenalter eher oval mit kräftigerem Kinn.

Patienten mit einer größeren Duplikation, die z. B. die benachbarte *CMT1A*-Region einschließt, zeigen entsprechend auch zusätzliche Symptome einer motorischen und sensorischen Neuropathie auf der Grundlage einer Duplikation des ebenfalls dosissensitiven Gens *PMP22*. Als phänokritisches Gen für das Duplikationssyndrom wird das im kritischen 1,3-Mb-Intervall gelegene dosissensitive *RAI1* („retinoic acid inducible 1“) Gen angesehen. Im murinen Modell konnten viele Symptome sowohl für die *RAI1*-Deletion als auch die -Duplikation rekapituliert werden. Durch Kreuzung der Deletions- und Duplikationsmauslinien konnte in compound-heterozygoten Tieren sogar eine Dosiskompensation mit normalem Phänotyp beobachtet werden [26].

Deletion 17q21.31

Das 17q21.31 rekurrente Mikrodeletions-syndrom mit einer 424 kb und 6 Gene umfassenden kritischen Region an Position 41–41,5 Mb wird auf eine Prävalenz von 0,3 unter mental Retardierten und 1:16.000 insgesamt geschätzt [15]. Besonders charakteristische Merkmale sind neben der leichten bis mittelgradigen MR ein sehr freundliches, liebevolles Verhalten, eine deutliche muskuläre Hypotonie und typische faciale Dismorphien mit langer Gesichtsform und birnenförmiger Nase mit flachem Nasenrücken und kugeligter Nasenspitze mit sehr breiter Columella und ausgeprägtem Philtrum. Weitere häufige Symptome sind Epilepsie, angeborene Herzfehler und urogenitale Anomalien, wie in Fall 1 dargestellt (▣ **Abb. 3**). Die Deletion entsteht immer auf dem Hintergrund eines häufigen 900-kb-Inversionspolymorphismus und wurde bisher nur de novo mit kompletter Penetranz beobachtet. Das in der Deletionsregion enthaltene Gen *MAPT*, welches für „microtubule associated protein tau“ kodiert, gilt als phänokritisches Kandidatengen, jedoch konnten bisher keine Mutationen darin bei Patienten mit mentaler Retardierung identifiziert werden.

Fall 1. Bei der 6-jährigen Patientin mit mittelgradiger geistiger Behinderung und typischen Merkmalen der Mikrodeletion 17q21.31 waren bereits neonatal eine Plexuszyste, 2 kleine Ventrikelseptumdefekte, eine Pyelektasie und eine ausgeprägte muskuläre Hypotonie auffällig, die Anlass zu einer ausgeprägten neuromuskulären und metabolischen Abklärung war. Das freie Laufen erlernte das Mädchen mit 4 Jahren, im Alter von 6 Jahren sprach sie nur „Mama“ und „Papa“. Höhe und Gewicht lagen unter der 3. Perzentile, der Kopfumfang hingegen auf der 25. Perzentile (relative Makrozephalie). Neben der ausgeprägten Hypotonie mit langer Gesichtsform waren eine leichte Trichterbrust, relativ schwächliche Beine, ein beidseitiger Epikanthus, aufsteigende Lidachsen, ein breiter, flacher Nasenrücken mit kugeligter Nasenspitze und breiter Columella, ein kräftiges Philtrum und eine hypoton-evertierte Unterlippe sowie tief angesetzte Ohren auffällig (▣ **Abb. 3**).



Abb. 3 ▲ Fall 1, Patientin im Alter von 5 Jahren, weitere Erläuterungen s. Text

Diese Patientin entspricht Patient 10 bei Koolen et al. [15].

Deletion und Duplikation 22q11.2

Das seit langem bekannte DiGeorge-/velokardiofaziale Syndrom (DGS/VCFS) stellt mit einer Inzidenz von 2,4% unter entwicklungsverzögerten Kindern nach dem Down-Syndrom die häufigste Ursache für eine Entwicklungsverzögerung dar [30], wobei in der Regel aber nur eine Lernbehinderung, leichte Intelligenzminderung oder im Vergleich zum familiären Hintergrund verminderte Begabung vorliegen. Charakteristische Merkmale sind angeborene Herzfehler, insbesondere des kardialen Ausflusstrakts, Hypoparathyreoidismus, T-Zell-Defekte oder Thymusaplasie, Gaumenspalten oder velopharyngeale Insuffizienz. Ferner liegt eine Suszeptibilität für Autoimmunerkrankungen und Psychosen vor. Bei extremer klinischer Variabilität, stellen die typischen Gesichtszüge mit engen, aufsteigenden Lidachsen, röhrenförmiger Nase, kleinem

Mund und dysplastischen Ohren die zuverlässigsten Parameter dar.

In der Regel liegt eine etwa 3 Mb große Deletion der Region 17–20 Mb vor. Eine ebenfalls häufigere, nur den proximalen Teil der Region betreffende 1,5-Mb-Deletion geht mit dem gleichen Phänotyp einher, jedoch in der Regel nicht mit Intelligenzminderung [29]. Ein überlappendes klinisches Spektrum, jedoch mit distinkten Gesichtszügen (hochgeschwungene Augenbrauen, tief liegende Augen, flaches Philtrum, dünnes Oberlippenrot, hypoplastische Nasenflügel und kleines, spitzes Kinn) liegt bei an die DiGeorge-Syndrom-Region angrenzenden, distalen 22q11.2-Mikrodeletionen von 1,4–2,1 Mb in der Region 20–22 Mb vor [4, 29].

3–6 Mb große Duplikationen und selten auch Triplikationen reziprok zu den oben genannten Mikrodeletionen in 22q11.2 wurden ebenfalls bei 2% der bezüglich DGS/VCFS untersuchten Patienten und bei 0,7% der bezüglich Fragiles-X-Syndrom untersuchten Mädchen gefunden [9, 39]. Bei größeren Array-CGH-Studi-

en zeigte sich eine Prävalenz von 0,3% der untersuchten Proben [25]. Das phänotypische Spektrum überlappt wiederum mit der klassischen DGS/VCFS-Mikrodeletion, jedoch ist der faziale Phänotyp bei den Duplikationen abweichend und durch hohe Stirn, hochgeschwungene Augenbrauen, Hypertelorismus, absteigende Lidachsen mit oder ohne Ptosis, breiten Nasenrücken mit Epikanthus und kugelige Nasenspitze, dünnes Oberlippenrot und zurückversetztes, aber pointiertes Kinn, dysplastische große Ohren und präaurikuläre Grübchen oder Anhängsel gekennzeichnet. Die damit einhergehende intellektuelle Einschränkung ist häufig mild ausgeprägt, sodass viele Duplikationen 22q11.2 von einem mild betroffenen Elternteil vererbt wurden [8, 23].

Nach extensiven Analysen an Mausmodellen und Nachweis von Punktmutationen bei Patienten konnten sowohl Mutationen mit Funktionsverlust als auch solche mit Funktionsverstärkung des in der proximalen DGS/VCFS-Region gelegenen Transkriptionsfaktors *TBX1* als ursächlich für den Mikrodeletionsphänotyp, nicht jedoch für MR, verantwortlich gemacht werden [42].

Interessanterweise konnte jüngst beim gesunden Vater einer Patientin mit Mikrodeletion 22q11 gezeigt werden, dass Compound-Heterozygotie für eine Deletion und eine Duplikation in 22q11.2 kompensatorisch wirken [7]. Das damit verbundene 100%ige Wiederholungsrisiko für Nachkommen mit Imbalance in diesem Bereich unterstreicht die Notwendigkeit, auch gesunde Eltern mittels FISH zu untersuchen.

Duplikation Xq28

Loss-of-Function-Mutationen des *MECP2*-Gens in Xq28 sind mit Rett-Syndrom bei Mädchen und mit syndromaler und nichtsyndromaler MR bei Jungen assoziiert. Duplikationen in Xq28, die das *MECP2*-Gen enthalten, werden bei Patienten mit schwerer MR und infantiler Hypotonie beobachtet. Die Mehrzahl der Patienten weist auch fehlende Sprache, Krampfanfälle und progressive Spastizität sowie Ataxie oder ein ataktisches Gangbild und zerebrale Atrophie auf (Abb. 4). Die Duplikationen vari-

ieren in der Größe von 0,4–0,8 Mb, enthalten aber immer das *MECP2*-Gen. In familiären Fällen segregieren die Duplikationen mit der Erkrankung, und asymptotische Überträgerinnen zeigen eine vollständig verschobene X-Inaktivierung [35]. Die Duplikationen wurden in etwa 1% der Patienten mit ungeklärter X-gebundener MR sowie in etwa 2% der männlichen Patienten mit schwerer, meist progressiver neurologischer Symptomatik beobachtet. Bei Patienten mit moderater bis schwerer MR sowie bei solchen mit neurologischen Symptomen ist deshalb eine Analyse auf die Kopienzahl von *MECP2* angezeigt [18].

Fälle 2 und 3. Es handelt sich um 2 Brüder, 22 und 19 Jahre alt, mit *MECP2*-Duplikations-Syndrom (Abb. 4). Der ältere Bruder hat keine aktive Sprache und ist nicht mehr gehfähig, nachdem er initial mit 2 Jahren laufen konnte, dann aber eine progressive neurologische Symptomatik mit schwer therapierbarer Grandmal-Epilepsie, Tetraspastik und dyston-athetoidem Bewegungsmuster entwickelte. Das MRT (Magnetresonanztomogramm) zeigte eine leichte Gehirnatrophie.

Der jüngere Bruder erlernte mit 1 1/2 Jahren laufen und ist noch gehfähig, bei leichterer zentraler Bewegungsstörung, zeigt aber ebenfalls keine aktive Sprache. Seit dem Schulalter liegt eine Abszencepilepsie vor, die jetzt auch Grandmal-Charakter annimmt.

Obwohl beide Brüder faziale Auffälligkeiten mit relativ großen, abstehenden Ohren und kleinem Mund zeigen, ist kein einheitlicher fazialer Phänotyp beschrieben. Molekulargenetische Details dieser Mikroduplikation wurden bei Bauters et al. [3] (Patient 326037) beschrieben.

Aufdeckung neuer monogen bedingter MR-Syndrome

Neben den durch ungleiches Cross-over zwischen LCR entstandenen Mikrodeletions-/Mikroduplikationssyndromen werden bei 5–10% der MR-Patienten auch andere submikroskopische Aberrationen gefunden. Diese sind meist nicht mit LCR assoziiert und de novo entstanden.

Verschiedene Entstehungsmechanismen wie ungleiche intra- sowie interchro-

mosomale Rekombinationen, aber auch DNA-Verluste nach Reparatur von Chromosomenbrüchen werden vermutet. Sie stellen somit praktisch private Neumutationen dar. Zur Problematik der Interpretation dieser Befunde in der Diagnostik wurde bereits ausführlich Stellung bezogen [27]. In vielen Fällen kann jedoch eine Kausalität für die MR angenommen werden, insbesondere wenn es sich um größere Veränderungen handelt, sodass diese Befunde wichtige Erkenntnisse für die Erforschung der MR liefern können.

Die Strategie basiert auf der Annahme, dass durch die neu entstandenen Aberrationen Gene betroffen sind, die für die normale geistige Entwicklung relevant sind. Prinzipiell sind 2 Hauptmechanismen vorstellbar:

- Haploinsuffizienz des betroffenen Gens und
- Aufdeckung von heterozygoten rezessiven Mutationen.

Die Aberrationen geben sozusagen einen Fingerzeig auf positionelle Kandidatengene, vergleichbar einer Kopplungsanalyse. Die Vielzahl der verschiedenen Aberrationen und die Einzigartigkeit jedes Mutationsereignisses stellen jedoch eine große Herausforderung dar, zumal MR wahrscheinlich durch viele Hundert Gene verursacht werden kann. Wie bei der Kopplungsanalyse auch, ist der Nachweis multipler Allele ein entscheidender Schritt für den Beweis der Kausalität. Überlappende Aberrationen bei Patienten mit ähnlichem (charakteristischem) Phänotyp können manchmal die Region auf sehr wenige Gene einengen. Oft ist die Symptomatik aber unspezifisch oder nicht detailliert genug erfasst, weshalb in Anbetracht der genetischen Heterogenität und der Größe vieler dieser Aberrationen Zweifel bestehen, ob es sich nicht um ein zufälliges Zusammentreffen zweier Aberrationen handelt und bei beiden Patienten unterschiedliche Ursachen der MR vorliegen. Letztendlich ist deshalb der Nachweis eines Patienten mit einer funktionellen Punktmutation im Kandidatengen der Goldstandard. Die Identifikation solcher Fälle erfordert aber meist die Analyse großer Kollektive von klinisch gut charakterisierten Patienten. Dieser Ansatz wurde jedoch schon mehrfach erfolgreich angewandt. So konnten



Abb. 4 ▲ Fälle 2 und 3, Brüder mit *MECP2*-Duplikations-Syndrom, 22 und 19 Jahre alt, **a-d** älterer, **e-g** jüngerer Bruder, weitere Erläuterungen s. Text S. 242

gleich mehrere Arbeitsgruppen inklusive der Autoren unabhängig bei jeweils einem Patienten Deletionen auf Chromosom 18q21.2 nachweisen. Die Sequenzierung des im Intervall gelegenen Gens für den Transkriptionsfaktor *TCF4* bei 30 Patienten mit phänotypischer Überlappung deckte haploinsuffiziente Punktmutationen bei 5 von ihnen auf. Aus der Genotyp-Phänotyp-Korrelation konnte somit ein neues, als Pitt-Hopkins-Syndrom be-

zeichnetes Krankheitsbild etabliert werden, welches eine wichtige Differentialdiagnose zum Angelman- und Rett-Syndrom darstellt [41].

Eine ähnliche Situation liegt beim ursprünglich als 9q-Subtelomer-Deletions-Syndrom beschriebenen Krankheitsbild vor, welches klinisch durch eine mittlere bis schwere MR, Hypotonie in der Kindheit und faziale Auffälligkeiten gekennzeichnet ist. Zudem werden angeborene

Herzfehler, Urogenitaldefekte, Epilepsie und Verhaltensauffälligkeiten häufig beobachtet. Dasselbe Syndrom kann entweder durch eine submikroskopische 9q34.3-Deletion oder durch zu Haploinsuffizienz führenden Punktmutationen im dort lokalisierten Gen für die „euchromatin histone methyl transferase 1“ (*EHMT1*) verursacht werden. Die Größe der Deletion hat keinen Einfluss auf die phänotypische Ausprägung, und Patienten mit Deleti-

onen sind klinisch nicht von solchen mit Punktmutationen zu unterscheiden. Offenbar stellt EHMT1 das Hauptgen für dieses Syndrom dar [13, 14].

MRNET

Der soeben beschriebenen Strategie hat sich ein Konsortium von Forschern verschrieben, die in einem vom BMBF geförderten Projekt im Rahmen des Nationalen Genomforschungsnetzwerks (NGFNplus) nach neuen Ursachen von MR fahnden. Dieser Verbund „Netzwerk Mentale Retardierung“ (German Mental Retardation Network, MRNET, www.german-mrnet.de) aus 10 Zentren aus Deutschland und der Schweiz verbindet klinisch genetische Ansätze mit einer systematischen Genomanalyse. Über den Zeitraum von 3 Jahren werden insgesamt 3000 Patienten mit MR rekrutiert und nach einem einheitlichen Ansatz klinisch charakterisiert. Die Befunddokumentation erfolgt in englischer Sprache mit der systematisierten Phänotypontologie der London Dysmorphology Database. Somit ist nicht nur die extrem wichtige einheitliche phänotypische Erfassung, sondern auch eine internationale Kompatibilität gewährleistet, die eine Kooperation mit anderen Zentren erleichtern soll. Bei 1000 dieser Patienten wird derzeit eine molekulare Karyotypisierung mit hoch auflösenden Oligonukleotidmikroarrays durchgeführt. Die klinischen Daten werden anonymisiert in einer zentralen Datenbank mit den Daten zu chromosomalen Aberrationen zusammengetragen, um Patienten mit überlappenden Aberrationen bzw. mit ähnlichem Phänotyp zu identifizieren und Kohorten für die Punktmutationsanalyse selektionieren zu können. So identifizierte Kandidatengene werden dann funktionell charakterisiert. Neben der zellulären Charakterisierung erfolgt auch die Aufklärung der Signalwege im Tiermodell an der Fruchtfliege in der Arbeitsgruppe eines weiteren Partners (Annette Schenck) in den Niederlanden.

Ausblick

Die bisher beschriebenen Syndrome sind wahrscheinlich nur die „Spitze des Eisbergs“. In naher Zukunft sind die Be-

schreibung zahlreicher weiterer sowie die phänotypische Präzisierung bereits bekannter Krankheitsentitäten zu erwarten. Einerseits wächst die Zahl der mit hochauflösenden Mikroarraytechniken untersuchten Patienten kontinuierlich, andererseits verbessern sich beständig genomische Abdeckung, Auflösung und Spezifität der verfügbaren Arrays. Dadurch werden auch kleinere Aberrationen erfasst und solche in Regionen mit repetitiven Sequenzen, die bisher auf den Arrays nicht gut repräsentiert sind. Auf mittlere Sicht gesehen stellt die Ganzgenomsequenzierung die logische Weiterentwicklung der Array-Technologie dar, da sie sowohl Aussagen über die Kopienzahl als auch über Punktmutationen in Genen zulässt. Die bisherigen Schwierigkeiten in der Genotyp-Phänotyp-Korrelation werden in Anbetracht verminderter Expressivität und Penetranz mit wachsender Auflösung der Analysen aber eher zunehmen. Deshalb ist eine detaillierte klinische und molekulare Forschung an extrem großen Patientenkollektiven erforderlich, um weitere phänokritische Gene für MR zu identifizieren, aber auch, um prädiktive Faktoren für eine fundierte genetische Beratung der Familien zu definieren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. A. Reis
Humangenetisches Institut,
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen
reis@humgenet.uni-erlangen.de

Danksagung. Besonderer Dank gilt den Patienten und deren Familien für die Teilnahme an unserer Forschung sowie die Bereitschaft zur Publikation ihrer Fotos. Die Arbeit der Autoren zu dieser Thematik wurde und wird von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und über das MRNET-Projekt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.

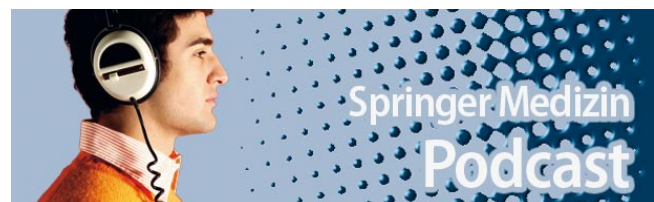
Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET et al (2004) Chromosome 21 and Down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet* 5:725–738
2. Ballif BC, Theisen A, McDonald-McGinn et al (2008) Identification of a previously unrecognized microdeletion syndrome of 16q11.2q12.2. *Clin Genet* 74:469–475

3. Bauters M, Van Esch H, Friez MJ et al (2008) Nonrecurrent *MECP2* duplications mediated by genomic architecture-driven DNA breaks and break-induced replication repair. *Genome Res* 18:847–858
4. Ben-Shachar S, Ou Z, Shaw CA et al (2008) 22q11.2 distal deletion: a recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome. *Am J Hum Genet* 82:214–221
5. Bijlsma EK, Gijsbers AC, Schuurs-Hoeijmakers JH et al (2009) Extending the phenotype of recurrent rearrangements of 16p11.2: deletions in mentally retarded patients without autism and in normal individuals. *Eur J Med Genet* 52(2-3):77–87
6. Brunetti-Pierri N, Berg JS, Scaglia F et al (2008) Recurrent reciprocal 1q21.1 deletions and duplications associated with microcephaly or macrocephaly and developmental and behavioral abnormalities. *Nat Genet* 40:1466–1471
7. Carelle-Calmels N, Saugier-Verber P, Girard-Lemaire F et al (2009) Genetic compensation in a human genomic disorder. *N Engl J Med* 360:1211–1216
8. Coppinger J, McDonald-McGinn D, Zackai E et al (2009) Identification of familial and de novo microduplications of 22q11.21–q11.23 distal to the 22q11.21 microdeletion syndrome region. *Hum Mol Genet* 18:1377–1383
9. Ensenaer RE, Adeyinka A, Flynn HC et al (2003) Microduplication 22q11.2, an emerging syndrome: clinical, cytogenetic, and molecular analysis of thirteen patients. *Am J Hum Genet* 73:1027–1040
10. Friedman JM, Baross A, Delaney AD et al (2006) Oligonucleotide microarray analysis of genomic imbalance in children with mental retardation. *Am J Hum Genet* 79:500–513
11. Ghebranious N, Giampietro PF, Wesbrook FP, Rezakalla SH (2007) A novel microdeletion at 16p11.2 harbors candidate genes for aurochs development, seizure disorder, and mild mental retardation. *Am J Med Genet A* 143A:1462–1471
12. Hoyer J, Dreweke A, Becker C et al (2007) Molecular karyotyping in patients with mental retardation using 100 K single-nucleotide polymorphism arrays. *J Med Genet* 44:629–636
13. Kleefstra T, Brunner HG, Amiel J et al (2006) Loss-of-function mutations in euchromatin histone methyl transferase 1 (EHMT1) cause the 9q34 subtelomeric deletion syndrome. *Am J Hum Genet* 79:370–377
14. Kleefstra T, Van Zelst-Stams WA, Nillesen WM et al (2009) Further clinical and molecular delineation of the 9q subtelomeric deletion syndrome supports a major contribution of *EHMT1* haploinsufficiency to the core phenotype. *J Med Genet* Mar 4. [Epub ahead of print]
15. Koolen DA, Sharp AJ, Hurst JA et al (2008) Clinical and molecular delineation of the 17q21.31 microdeletion syndrome. *J Med Genet* 45:710–720
16. Kumar RA, KaraMohamed S, Sudi J et al (2008) Recurrent 16p11.2 microdeletions in autism. *Hum Mol Genet* 17:628–638
17. Kumar RA, Marshall CR, Badner JA et al (2009) Association and mutation analyses of 16p11.2 autism candidate genes. *PLoS ONE* 4:e4582
18. Lugtenberg D, Kleefstra T, Oudakker AR et al (2009) Structural variation in Xq28: *MECP2* duplications in 1% of patients with unexplained XLMR and in 2% of male patients with severe encephalopathy. *Eur J Hum Genet* 17:444–453
19. Lupski JR (1998) Genomic disorders: structural features of the genome can lead to DNA rearrangements and human disease traits. *Trends Genet* 14:417–422

20. Marshall CR, Noor A, Vincent JB et al (2008) Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. *Am J Hum Genet* 82:477–488
21. Mefford HC, Sharp AJ, Baker C et al (2008) Recurrent rearrangements of chromosome 1q21.1 and variable pediatric phenotypes. *N Engl J Med* 359(16):1685–1699
22. Miller DT, Shen Y, Weiss LA et al (2009) Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. *J Med Genet* 46:242–248
23. Ou Z, Berg JS, Yonath H et al (2008) Microduplications of 22q11.2 are frequently inherited and are associated with variable phenotypes. *Genet Med* 10:267–277
24. Pinkel D, Segraves R, Sudar D et al (1998) High resolution analysis of DNA copy number variation using comparative genomic hybridization to microarrays. *Nat Genet* 20:207–211
25. Portnoi MF (2009) Microduplication 22q11.2: a new chromosomal syndrome. *Eur J Med Genet* 52(2–3):88–93
26. Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D et al (2007) Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism phenotype. *Am J Hum Genet* 80:633–649
27. Rauch A (2008) Molekulare Karyotypisierung in der klinischen Diagnostik. *MedGen* 20:9
28. Rauch A, Ruschendorf F, Huang J et al (2004) Molecular karyotyping using an SNP array for genome-wide genotyping. *J Med Genet* 41:916–922
29. Rauch A, Zink S, Zweier C et al (2005) Systematic assessment of atypical deletions reveals genotype-phenotype correlation in 22q11.2. *J Med Genet* 42:871–876
30. Rauch A, Hoyer J, Guth S et al (2006) Diagnostic yield of various genetic approaches in patients with unexplained developmental delay or mental retardation. *Am J Med Genet A* 140:2063–2074
31. Schinzel A (2001) Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. de Gruyter, Berlin New York
32. Sharp AJ, Mefford HC, Li K et al (2008) A recurrent 15q13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizures. *Nat Genet* 40:322–328
33. Solinas-Toldo S, Lampel S, Stilgenbauer S et al (1997) Matrix-based comparative genomic hybridization: biochips to screen for genomic imbalances. *Genes Chromosomes Cancer* 20:399–407
34. Van Bon BW, Mefford HC, Menten B et al (2009) Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome. *J Med Genet*
35. Van Esch H, Bauters M, Ignatius J et al (2005) Duplication of the *MECP2* region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* 77:442–453
36. Vermeesch JR, Rauch A (2006) Reply to Hochstenbach et al. „Molecular karyotyping“. *Eur J Hum Genet* 14:1063–1064
37. Vissers LE, De Vries BB, Osoegawa K et al (2003) Array-based comparative genomic hybridization for the genomewide detection of submicroscopic chromosomal abnormalities. *Am J Hum Genet* 73:1261–1270
38. Weiss LA, Shen Y, Korn JM et al (2008) Association between microdeletion and microduplication at 16p11.2 and autism. *N Engl J Med* 358:667–675
39. Yobb TM, Somerville MJ, Willatt L et al (2005) Microduplication and triplication of 22q11.2: a highly variable syndrome. *Am J Hum Genet* 76:865–876
40. Zollino M, Murdolo M, Marangi G et al (2008) On the nosology and pathogenesis of Wolf-Hirschhorn syndrome: genotype-phenotype correlation analysis of 80 patients and literature review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 148C:257–269
41. Zweier C, Peippo MM, Hoyer J et al (2007) Haploinsufficiency of *TCF4* causes syndromal mental retardation with intermittent hyperventilation (Pitt-Hopkins syndrome). *Am J Hum Genet* 80:994–1001
42. Zweier C, Sticht H, Aydin-Yaylagul I et al (2007) Human *TBX1* missense mutations cause gain of function resulting in the same phenotype as 22q11.2 deletions. *Am J Hum Genet* 80:510–517



- **Kongressnews**
- **Spannendes aus der Welt der Medizin**
- **Interviews**

Jeden Monat neu!

Jetzt kostenlos downloaden unter

www.springer.de/podcast