

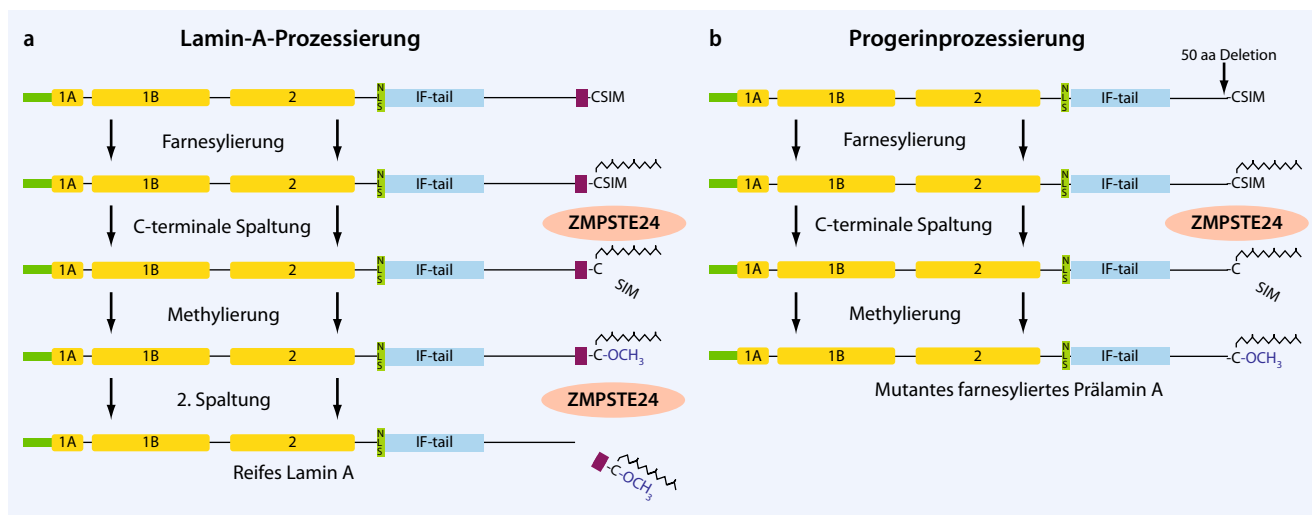
## Progeroide Laminopathien zwischen Hutchinson-Gilford-Syndrom, restriktiver Dermopathie und mandibuloakraler Dysplasie

### Laminopathien

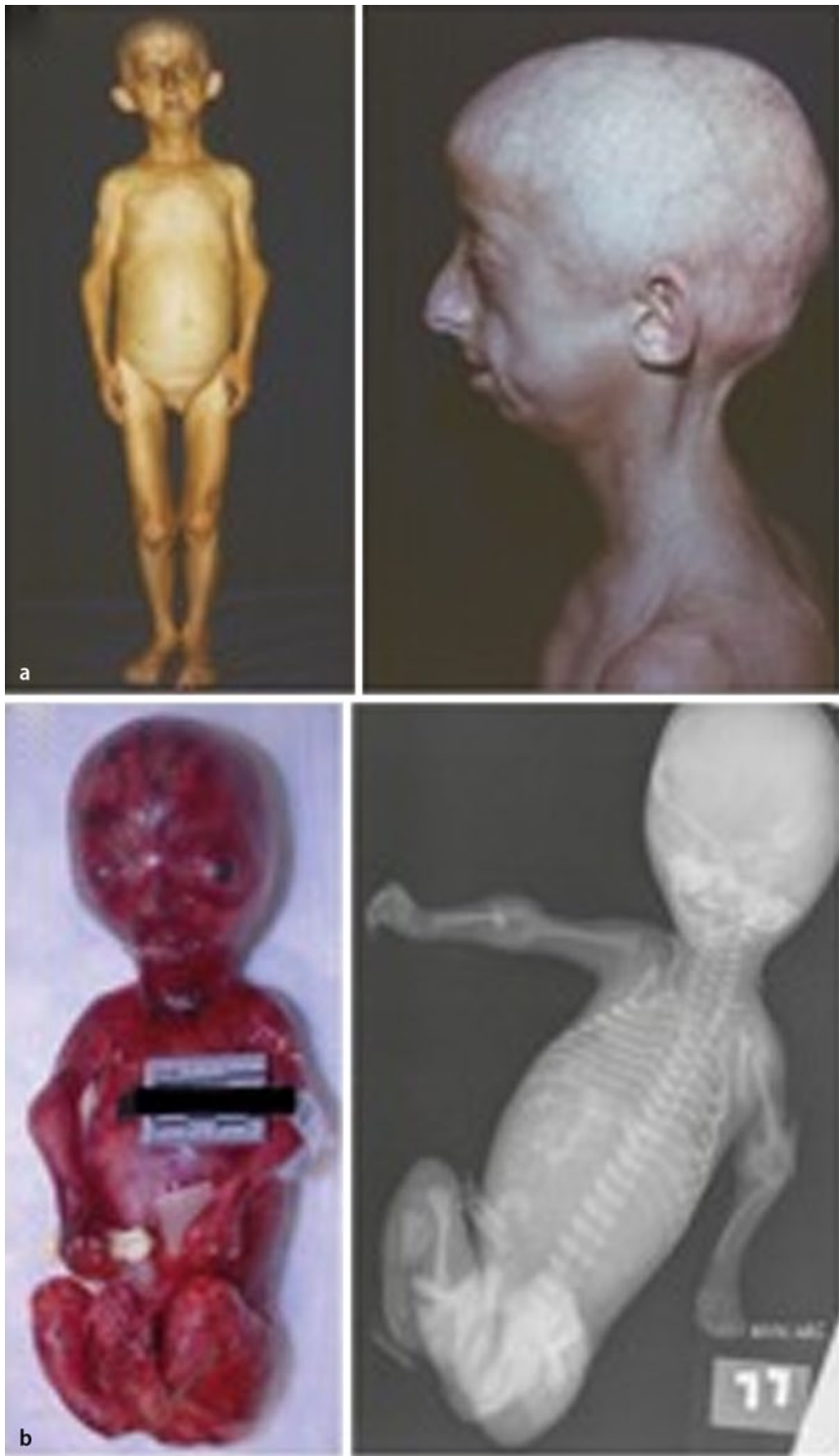
Laminopathien sind ein Gruppe seltener genetischer Krankheiten und Syndrome, die auf Mutationen in Genen, die für Komponenten der Kernlamina kodieren, zurückzuführen sind [10]. Man kann primäre und sekundäre Laminopathien unterscheiden. Zu den primären Laminopathien gehören – neben einer Reihe anderer klinischer Phänotypen – auch progeroide Syndrome, die hauptsächlich durch pleiotrope Mutationen im Lamin-A/C-Gen (*LMNA*) hervorgerufen werden (<http://www.umd.be/LMNA/>). *LMNA*

kodiert für die Lamine A und C, die zusammen mit den Laminen B1 und B2 die Kernlamina bilden. Durch *LMNA*-Mutationen verursachte Fehler in der Prozessierung des Prälamins A zum reifen Lamin A durch die Zinkmetalloprotease ZMPSTE24 (Abb. 1a) bewirken die Bildung von Progerin und anderen abnormen Prälamins-A-Formen (Abb. 1b), die offensichtlich eine toxische Wirkung auf die Zelle ausüben und klinisch zum Hutchinson-Gilford-Syndrom (HGPS; [3, 4]), aber auch zur restriktiven Dermopathie (RD; [6]) führen können. Sekundäre Laminopathien entstehen durch feh-

lerhafte Prozessierung des Prälamins A durch mutantes ZMPSTE24. Solche Mutationen zeigen sich ebenfalls als progeroide Krankheitsbilder (<http://www.hgvs.org/dblist/glsdb.html>) wie hauptsächlich restriktive Dermopathie [5] und daneben mandibuloakrale Dysplasie (MAD; [9]). Als die bekanntesten, gut voneinander abgrenzbaren klinischen Phänotypen, die als Resultat von Lamin-A-Prozessierungsdefekten auftreten, sollen HGPS, RD und MAD im Folgenden ausführlicher vorgestellt werden. Diese Beschreibung soll helfen, atypische progeroide Laminopathien klinisch einzuordnen.



**Abb. 1** ▲ Prozessierung von Wildtyp- und mutanten *LMNA*-Genprodukten. **a** Prozessierung von Lamin A. Im 1. Schritt wird Prälamins A am Cystein C661 farnesyliert und 3 C-terminale Aminosäuren (SIM Serin-Isoleucin-Methionin) durch die Zinkmetalloprotease ZMPSTE24 abgespalten. Danach wird das jetzt C-terminale Cystein methyliert und in einer 2. Spaltung weitere 15 C-terminale Aminosäuren entfernt. Das Endprodukt ist reifes Lamin A. **b** Prozessierung von Progerin. Eine Mutation (*LMNA* c.1824C>T p.G608G) im Exon 11 des *LMNA*-Gens aktiviert einen kryptischen Spleißort, der den Verlust von 50 Aminosäuren einschließlich des 2. C-terminalen Spaltorts im Prälamins A bewirkt. Dadurch kann zwar der C-Terminus farnesyliert und das SIM-Oligopeptid abgespalten werden, aber das Motiv für die 2. Spaltung geht verloren. So entsteht ein abnormes Prälamins A, das als Progerin bezeichnet wird. Auch Exon-Skipping von Exon 11 führt zum Verlust von 90 C-terminalen Aminosäuren und damit zur Bildung eines abnormen Prälamins A. (Mit freundlicher Genehmigung)



**Abb. 2** ▲ Primäre und sekundäre Laminopathie. **a** Hutchinson-Gilford-Syndrom: 11-jähriger Patient mit generalisierter Muskelatrophie, geringem Muskeltonus, hängenden Schultern (Claviculadysplasie), Hypogonadismus, Mikrogenie, schnabelförmiger Nase, tiefsitzenden Ohren und Venenzeichnung der Kopfhaut (subkutaner Fettverlust). Heterozygote Mutation: *LMNA* c.1824C>T p.G608G. **b** Restriktive Dermopathie: frontale Ansicht mit Beugekontrakturen aller Extremitätengelenke, trockener, lederartig gespannter Haut, kugelförmigem Kopf, Hypertelorismus, kleinem, offenem, O-förmigem Mund, dünnen Lippen, kleiner spitzer Nase, Mikrogenie, hypoplastischen Augenlidern, fehlenden Wimpern und Augenbrauen, Alopezie, tiefsitzenden Ohren. Im Röntgenbild fallen dysplastische Rippen und Claviculae sowie Dislokation des rechten Ellenbogengelenks auf. Homozygote Mutation: *ZMPSTE24* c.1085dupT, p.L362Ffs\*19

## Hutchinson-Gilford-Syndrom

Üblicherweise werden vom Hutchinson-Gilford-Syndrom (OMIM 176670) betroffene Kinder – bis auf eine leichte Dystrophie als Neugeborene – noch für gesund gehalten, beginnen aber schon in den ersten Lebensmonaten charakteristische Symptome zu entwickeln. Dazu gehören postnatale Wachstumsretardierung, geringe Gewichtszunahme, Alopezie, Lipodystrophie, sklerodermieähnliche Hautveränderungen, eingeschränkte Beweglichkeit der Gelenke, generalisierte Osteodysplasie mit Osteolyse (insbesondere Claviculadysplasie) und pathologischer Knochenbrüchigkeit, Gesichtshypoplasie wie schnabelförmige Nase sowie Mikrogenie, die die Betroffenen als vorgealtert erscheinen lassen (■ **Abb. 2a**). Charakteristisch für den Verlauf sind die frühzeitige Entwicklung von Arteriosklerose und koronaren Herzerkrankungen, die schließlich zum Herzversagen führen. Das durchschnittliche Lebensalter liegt bei 13 Jahren. HGPS ist in erster Linie mit dominanten Mutationen, die den C-Terminus von Lamin A verändern, assoziiert. Die am häufigsten beobachtete Mutation ist *LMNA* c.1824C>T p.G608G (■ **Abb. 3a**, [3, 4]). In seltenen Fällen können solche Mutationen aber auch zur restriktiven Dermopathie führen ([6], <http://www.umd.be/LMNA/>).

## Restriktive Dermopathie

Die typischen Merkmale für die RD (OMIM 275210; ■ **Abb. 2b**) sind die ungewöhnlich rigide Haut, Beugekontrakturen und charakteristische Gesichtsanomalien. Kennzeichnend für die RD sind außerdem Skeletanomalien, insbesondere Anomalien der Schädelknochen einschließlich Dysplasien und Aplasien (■ **Abb. 2b**). Die Beugekontrakturen, die Neugeborene aufweisen, sind durch die fehlende Elastizität der Haut mit konsekutiver fetaler Hypomobilität in utero bedingt. Die Betroffenen sterben meist wenige Stunden nach der Geburt an einer Ateminsuffizienz. Lichtmikroskopisch fallen dünne Dermis, hyperkeratotische Hornschicht, vollständiger Verlust der Reteleisten, eine Verminderung der Hautanhangsgebilde mit deutlich hypoplasti-

schen Haarfollikeln und massives subkutan-tes Fettgewebe auf. Im dermalen Bindegewebe sind die Kollagenbündel sehr dicht gepackt (sehnenartig) und parallel zur Hautoberfläche ausgerichtet. Elastische Fasern fehlen. RD ist überwiegend ein autosomal-rezessiv vererbtes Syndrom, meist mit der homozygoten Mutation *ZMPSTE24* c.1085dupT, p.L362Ffs\*19 assoziiert, seltener mit compound-heterozygoten Mutationen im *ZMPSTE24*-Gen (■ **Abb. 3b**, [7], <http://www.hgvs.org/dblist/glsdb.html>).

## Mandibuloakrale Dysplasie

HGPS und RD teilen einige klinische Merkmale mit MAD (OMIM 248370/OMIM 608612). MAD ist ebenfalls ein sehr seltenes, autosomal-rezessiv vererbtes progeroides Syndrom, das durch postnatale Wachstumsretardierung, kraniofaziale Anomalien wie mandibulärer Hypoplasie und vorspringendem Mittelgesicht sowie Skeletanomalien einschließlich progressiver Osteolyse der terminalen Phalangen und Claviculae auffällt. Auch Hautveränderungen wie Atrophie und gefleckte Hyperpigmentierung treten auf. Weitere Merkmale sind Zahnstellungsanomalien, dünnes brüchiges Haar sowie kurze und breite Fingernägel. Lipodystrophie der Extremitäten, des Stamms und des Gesichts können ebenfalls zu einer progeroiden Erscheinung beitragen. MAD gehört zu den primären Laminopathien, wenn sie – als MADA (OMIM: 248370) bezeichnet – mit Mutationen in *LMNA* assoziiert ist ([6], ■ **Abb. 3a**). Sind dagegen *ZMPSTE24*-Mutationen die Ursache für MAD (■ **Abb. 3b**), ist sie den sekundären Laminopathien zuzuordnen und dann als MADB (OMIM 608612) bekannt [1].

## Atypische progeroide Laminopathien

Neben den beschriebenen, klinisch klar abzugrenzenden progeroiden Laminopathien wurden in den letzten Jahren eine Reihe von progeroiden Krankheitsbildern beschrieben, die sich klinisch nicht eindeutig zuordnen lassen, da sie Merkmale mehrerer progeroider Laminopathien aufweisen. Sie sind als atypische Proge-

medgen 2012 · 24:257–261 DOI 10.1007/s11825-012-0351-y  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

M. Wehnert · P. Meinke

## Progeroide Laminopathien zwischen Hutchinson-Gilford-Syndrom, restriktiver Dermopathie und mandibuloakraler Dysplasie

### Zusammenfassung

Es gibt eine Gruppe primärer und sekundärer Laminopathien mit progeroidem Phänotyp. Sie sind mit pleiotropen Mutationen im *LMNA*- bzw. *ZMPSTE24*-Gen assoziiert und äußern sich klinisch als Hutchinson-Gilford-Syndrom, restriktive Dermopathie oder mandibuloakrale Dysplasie. Neben diesen klinisch klar abzugrenzenden progeroiden Laminopathien gibt es eine zunehmende Anzahl atypischer progeroider Laminopathien – auch als atypisches Werner-Syndrom bekannt –, die sich klinisch nicht zuordnen lassen, da sie Merkmale mehrerer Laminopathien aufwei-

sen. Exemplarisch werden zwei solcher atypischer primärer und sekundärer progeroider Laminopathien vorgestellt, die klinisch sich überschneidende Merkmale des Hutchinson-Gilford-Syndroms, der restriktiven Dermopathien, der mandibuloakralen Dysplasie und darüber hinaus muskulärer Laminopathien aufweisen.

### Schlüsselwörter

Laminopathien · Progerie · Lamin Typ A · Atypisches Werner-Syndrom

## Progeroid laminopathies exhibiting overlapping features of Hutchinson-Gilford syndrome, restrictive dermatopathy and mandibuloacral dysplasia

### Abstract

There is a group of primary and secondary laminopathies that show progeroid phenotypes. They are associated with pleiotropic mutations in the *LMNA* or *ZMPSTE24* genes and are clinically associated with Hutchinson-Gilford progeria syndrome, restrictive dermatopathy and mandibuloacral dysplasia. Besides these clinically distinct entities, there is also an increasing number of atypical progeroid laminopathies—also known as atypical Werner syndrome—that cannot be

categorized clinically as they show features of several laminopathies. As an example, two atypical primary and secondary progeroid laminopathies that show overlapping features of Hutchinson-Gilford progeria syndrome, restrictive dermatopathy, dysplasia and even muscular laminopathies are presented.

### Keywords

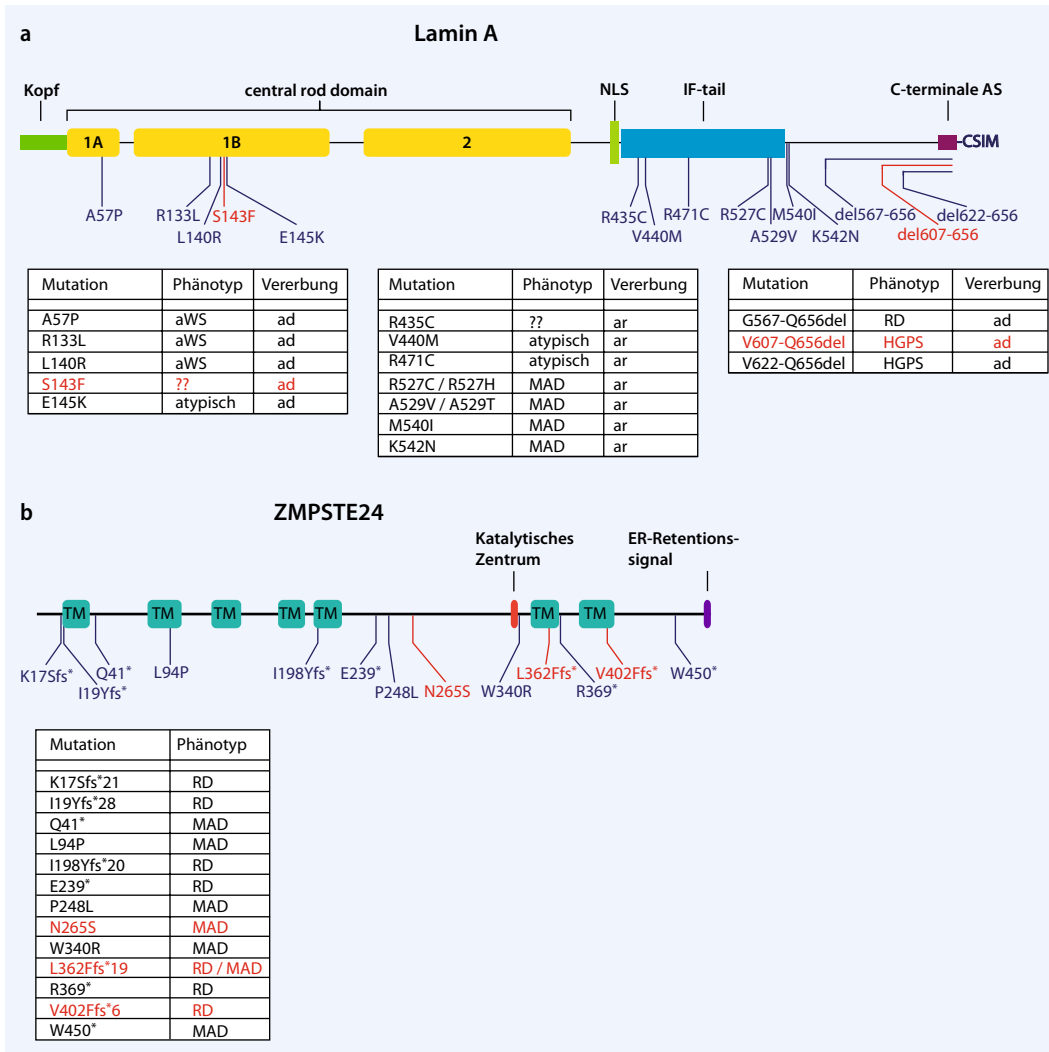
Laminopathies · Progeria · Lamin type A · Atypical Werner syndrome

rien oder auch als atypisches Werner-Syndrom (aWS) bekannt ([2, 8], <http://www.umd.be/LMNA/>, <http://www.hgvs.org/dblist/glsdb.html>). Solche atypischen Formen konnten sowohl *LMNA*- als auch *ZMPSTE24*-Mutationen zugeordnet werden. Im Folgenden sollen 2 Beispiele vorgestellt werden.

## Dominante *LMNA*-Mutation

Die in ■ **Abb. 4a** dargestellte Patientin wurde nach unauffälliger Schwangerschaft (Geburtsgewicht 2260 g, unter der 3. Perzentile) geboren. Trinkschwäche und Muskelhypotonie traten bereits in der Neonatalperiode auf und entwickelten sich bis zum 10. Lebensmonat zu einer generalisierten Hypotonie mit axia-

ler und Kopfhebeschwäche. Die motorische Entwicklung war verzögert. Freies Gehen war erst ab dem 19. Lebensmonat möglich. Aufgrund der Kopfhebeschwäche wurde eine Zervikalmanschette angelegt (■ **Abb. 4a**). Erhöhte Kreatininswerte (das 4- bis 5-Fache der Norm) und in der Elektromyographie (EMG) Hinweise auf eine Myopathie sowie schwere Atrophie und Fettinfiltration der Zervikalmuskulatur wiesen im 10. Lebensmonat auf eine Muskeldystrophie hin. In den folgenden Jahren wurden Wachstumsverzögerung und zunehmend progeroide Merkmale festgestellt wie Gesichtshypoplasien (■ **Abb. 4a**), subkutaner Fettverlust, Osteopenie mit Osteolyse und zunehmende Atrophie der Extremitätenmuskeln. Schließlich entwi-



**Abb. 3** ◀ Genotyp-Phänotyp-Korrelation bei progeroiden Laminopathien. Unterhalb der Proteinstruktur sind die Phänotypen, die durch Mutationen in den entsprechenden Proteindomänen hervorgerufen werden, tabellarisch aufgeführt. In rot hervorgehobene Mutationen sind im Text erwähnt. **a** Verteilung von Mutationen in Lamin A, die zu primären, progeroiden Laminopathien führen. **b** Verteilung von Mutationen im ZMPSTE24-Protein, die zu sekundären, progeroiden Laminopathien führen. *NLS* Nukleäres Lokalisierungssignal, *AS* Aminosäure, *CSIM* Cystein-Serin-Isoleucin-Methionin, *ER* endoplasmatisches Retikulum, *TM* Transmembrandomäne, \* Deletionsmutationen, *fs* „frame shift“, *HGPS* Hutchinson-Gilford-Syndrom, *RD* restriktive Dermopathie, *MAD* mandibuloakrale Dysplasie, *aWS* atypisches Werner-Syndrom, *ar* autosomal-rezessiv, *ad* autosomal-dominant

kelten sich Kontrakturen der Achilles- und Ellenbogensehnen sowie Versteifungen der Wirbelsäule. Eine akute Herzinsuffizienz führte im 7. Lebensjahr zum Tod durch Herzversagen. Es handelt sich bei dieser sekundären, atypischen progeroiden Laminopathie also um die ungewöhnliche Kombination einer früh einsetzenden Myopathie mit axialer Muskelschwäche und progeroiden Merkmalen, wie sie bei HGPS, RD und MAD auftreten können [5].

### Compound-heterozygote ZMPSTE24-Mutationen

Die in **Abb. 4b** dargestellte Patientin wurde als Frühgeburt in der 32. Schwangerschaftswoche unter perinataler Azidose und Störungen der kardiopulmonalen Adaptation geboren. Das Frühgeborene zeigte symmetrische Kontrakturen

der Extremitäten, insbesondere der Knie- und Ellenbogengelenke, die orthopädische Intervention erforderten. Die Fontanellen schlossen sich verspätet. Im Alter von 6 Jahren wurden neben subkutanem Fettverlust an den Extremitäten und bilateralem Exophthalmus auch faziale Dysmorphien und Dysostosen mit spitzer Nase, Retrogenie, fazialer Fettansammlung, kleinem Mund und Zahnstellungsanomalie (Mikrogenie) beobachtet (**Abb. 4b**). Als weitere Dysostose fiel eine Claviculadysplasie auf. Zusätzlich traten axillare, fleckige Hyperpigmentierungen und – als Zeichen progressiver osteolytischer Prozesse in den Endphalangen – kurze und breite Fingerspitzen und -nägel auf. In dieser sekundären atypischen, progeroiden Laminopathie vereinen sich klinische Merkmale in erster Linie von MAD, aber ebenso von HGPS, RD. Zusätzlich stellen die Gelenkkontrakturen auch hier eine

Verbindung zu den muskulären Laminopathien her.

### Fazit für die Praxis

- Es gibt pleiotrope Mutationen in *LMNA* und *ZMPSTE24*, die zu primären und sekundären Laminopathien mit progeroidem Syndromcharakter führen.
- Klinisch gut abzugrenzen sind Hutchinson-Gilford-Syndrom (HGPS), mandibuloakrale Dysplasie (MAD) und restriktive Dermopathie (RD).
- Daneben gibt es eine zunehmende Anzahl atypischer progeroider Laminopathien, die mit *LMNA*- oder *ZMPSTE24*-Gen-Mutationen assoziiert sind, sich aber keiner Entität zuordnen lassen.





**Abb. 4** ▲ Atypische Progerien. **a** Patientin im Alter von 5 Jahren mit muskulärer Hypotonie, Atrophie der Halsmuskulatur, Sklerodermie, spitzer Nase, tiefsitzenden Ohren und schütterem, brüchigem Haar. Heterozygote Mutation *LMNA* c.428C>T, p.S143F. **b** Patientin im Alter von 6 Jahren mit sehr schmalen Schultern als Folge der Claviculadysplasie, brüchigem Haar, bilateralem Exophthalmus, spitzer Nase, Retrogenie, fazialer Fettansammlung, kleinem Mund und Zahnstellungsanomalie (Mikrogenie). Compound-heterozygote Mutationen *ZMPSTE24* c.794A>G, p.N265S; c.1204-1G>A, p.V402Ffs\*6. (Mit freundlicher Genehmigung)

- Sie können überlappende Merkmale von HGPS, RD sowie MAD und sogar nichtprogeroider Laminopathien in sich vereinen.
- Für die Praxis ist relevant, dass bei Verdacht auf eine progeroide Erkrankung nicht nur gezielt nach häufigen Mutationen gesucht wird, sondern *LMNA* und *ZMPSTE24* vollständig molekulargenetisch analysiert werden.
- Gerade die atypischen Formen werden in Zukunft dazu beitragen, Pathomechanismen aufzuklären und kausale Therapieansätze zu entwickeln.

**Danksagung/Interessenkonflikt.** Die Autoren bedanken sich bei allen Patienten und deren Familien für ihr Einverständnis zur Veröffentlichung der Fotos sowie den Dres. D.V. Spencer und E. Rossier für die Überlassung von Bildmaterial für die Abb. 2b und Abb. 4b. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seinen Koautor an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Agarwal AK, Fryns JP, Auchus RJ, Garg A (2003) Zinc metalloproteinase, *ZMPSTE24*, is mutated in mandibuloacral dysplasia. *Hum Mol Genet* 16:1995–2001
2. Chen L, Lee L, Kudlow BA et al (2003) *LMNA* mutations in atypical Werner's syndrome. *Lancet* 362:440–445
3. Sandre-Giovannoli A de, Bernard R, Cau P et al (2003) Lamin a truncation in Hutchinson-Gilford progeria. *Science* 300:2055
4. Eriksson M, Brown WT, Gordon LB et al (2003) Recurrent *de novo* point mutations in lamin A cause Hutchinson-Gilford progeria syndrome. *Nature* 423:293–298
5. Kirschner J, Brune T, Wehnert M et al (2005) p.S143F mutation in lamin A/C causes new phenotype combining congenital myopathy and progeria. *Ann Neurol* 57:148–151
6. Navarro CL, De Sandre-Giovannoli A, Bernar R et al (2004) Lamin A and *ZMPSTE24* (*FACE1*) defects cause nuclear disorganization and identify restrictive dermopathy as a lethal neonatal laminopathy. *Hum Mol Genet* 13:2493–2503
7. Navarro CL, Cadinanos J, De Sandre-Giovannoli A et al (2005) Loss of *ZMPSTE24* (*FACE-1*) causes autosomal recessive restrictive dermopathy and accumulation of Lamin A precursors. *Hum Mol Genet* 14:1503–1513
8. Navarro CL, Cau PN, Levy N (2006) Molecular bases of progeroid syndromes. *Hum Mol Genet* 15:R151–R161
9. Novelli G, Muchir A, Sangiulio F et al (2002) Mandibuloacral dysplasia is caused by a mutation in *LMNA*-encoding Lamin A/C. *Am J Hum Genet* 71:426–431
10. Worman HJ, Bonne G (2007) Laminopathies: A wide spectrum of human disease. *Exp Cell Res* 313:2121–2133

## Korrespondenzadresse



**Prof. Dr. M. Wehnert**  
 Institut für Humangenetik  
 Fleischmannstr. 42/44,  
 17475 Greifswald  
 mwehnert@uni-greifswald.de