

Silver-Russell-Syndrom und Beckwith-Wiedemann-Syndrom: Zwei klinisch gegensätzliche Syndrome der gleichen genetischen Region

Thomas Eggermann¹, Nadine Schönherr¹, Esther Meyer¹, Miriam Mavany¹, Katja Eggermann¹, Hartmut A. Wollmann²

- 1) Institut für Humangenetik,
Universitätsklinikum,
RWTH Aachen
2) Kinderklinik, Universitätsklinikum
Tübingen,

Zusammenfassung

Beim Silver-Russell-Syndrom (SRS) handelt es sich um eine meist sporadisch auftretende Form des Kleinwuchses, die durch weitere typische Dysmorphiezeichen charakterisiert ist. Mit dem jüngst erfolgten Nachweis von (epi)genetischen Veränderungen in 11p15 bei SRS-Patienten ist nach der Beobachtung einer maternalen Uniparentalen Disomie 7 eine weitere wesentliche genetische Veränderung bei dieser spezifischen Kleinwuchsform identifiziert. Diese genetischen Veränderungen in 11p15 bestehen aus chromosomalen Umbauten mit Duplikationen maternalen 11p15-Materials sowie Hypomethylierung der telomerischen Imprinting-Domäne in 11p15. Gegensätzliche Veränderungen spielen bei der Großwucherkrankung Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS) eine wesentliche Rolle, so dass das SRS nicht nur klinisch sondern auch genetisch als Gegenbild zum BWS aufgefasst werden kann. Inwieweit Veränderungen in 11p15 auch bei SRS-ähnlichen Kleinwuchsformen oder Kleinwuchs ohne weitere Dysmorphiezeichen eine Rolle spielen, bleibt abzuwarten.

Diagnostisch stellen die neuesten Befunde einen wesentlichen Fortschritt dar, da alleine Epimutationen in 11p15 bei ca. 30% der SRS-Patienten zu finden sind. Klärt man routinediagnostisch weiterhin Chromosomenstörungen und maternale UPD7 ab, so sind bei mehr als 45% der Patienten genetische Störungen nachweisbar, die wahrscheinlich zum Krankheitsge-

schehen beitragen und die klinische Diagnose eines SRS bestätigen.

Schlüsselwörter

Silver-Russell-Syndrom, epigenetische Mutationen, Chromosom 11p15, Beckwith-Wiedemann-Syndrom, Imprinting

Abstract

Silver-Russell-Syndrom (SRS) is a uniform malformation syndrome with severe reduction in weight and length at birth and short stature in later life. In addition to maternal uniparental disomy (UPD) of chromosome 7, (epi)genetic mutations in 11p15 have now been described as a major genetic disturbance in SRS patients. Mutations in 11p15 comprise chromosomal rearrangements with duplication of maternal 11p15 material and hypomethylation of the telomeric imprinting domain in 11p15, opposite mutations are involved in the aetiology of the overgrowth disease Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS). Thus, SRS and BWS may be regarded as two genetically and clinically opposite clinical pictures. In addition, the significance of 11p15 mutations for other types of growth retardation is unclear and needs further investigation.

On the basis of the new data, genetic testing in SRS is now considerably improved since epimutations in 11p15 can be detected in more than 30% of patients. In addition, a SRS diagnostic algorithm should include

conventional cytogenetics as well as search for maternal UPD7 thereby allowing the detection of more than 45% of known genetic disturbances in the disease and confirming the clinical diagnosis.

Keywords

Silver-Russell syndrome, epigenetic mutations, chromosome 11p15, Beckwith-Wiedemann syndrome, imprinting

Einleitung

Das Silver-Russell-Syndrom (Russell-Silver-Syndrom; SRS, RSS) (OMIM #180860) wurde erstmals von Silver et al. (1953) und Russell (1954) in den 50er Jahren des vorigen Jahrhunderts berichtet und umschreibt eine ausgeprägte intrauterine und postnatale Wachstumsstörung verbunden mit typischen, insbesondere kraniofazialen Auffälligkeiten. Mittlerweile ist allgemein akzeptiert, dass es sich um ein einheitliches Syndrom handelt; mehrere 100 Patienten sind in der Literatur publiziert.

Das klinische Erscheinungsbild des SRS ist zum einen gekennzeichnet durch ausgeprägten intrauterinen und postnatalen Minderwuchs (< 3. Perzentile)(IUGR, PNGR), zum anderen durch typische kraniofaziale Auffälligkeiten wie normalem Kopfumfang trotz Minderwuchses, prominente Stirn, kleines dreieckförmiges Gesicht, Mikrognathie und herabgezogene Mundwinkel (Tab. 1). Als weitere Leitsymptome gelten Klino- und Brachydaktylie des fünften Fingers, He-

Tab 1 Leitsymptome des SRS

	Diagnostische Charakteristika	Zusätzliche Merkmale	Einzelbefunde
Wachstum	IUGR Kleinwuchs	Verzögertes Knochenalter	Verzögerter Fontanellen-Verschluss
Kraniofaziale Auffälligkeiten	Kleines, dreieckförmiges Gesicht Prominente Stirn Herabhängende Mundwinkel Relative Makrozephalie	Tief angesetzte Ohren/Ohranomalien Zahnfehlstellungen Hoher Gaumen/ Gaumenspalte	Antevertierte Nares Blaue Skleren Epikanthus Congenitale Ptose der Oberlider Verschmolzene Augenbrauen
Körper und Extremitäten	Klinodaktylie der 5. Finger Brachydaktylie der 5. Finger Asymmetrie der Extremitäten Hemihypotrophie des Stamms/der Extremitäten	Partielle kutane Syndaktylie zwischen 2. und 3. Zehen Muskuläre Hypotonie/Hypotrophie Hypospadie Cryptorchismus	Café-au-lait-Flecken Kurzer Hals Vierfingerfurche

mihypertrophie des Körpers, des Gesichts und der Extremitäten. Neben diesen Leitsymptomen unterstützt das Vorliegen zahlreicher anderer Merkmale die klinische Diagnose eines SRS (Tab. 1). Die Ausprägung der o.g. Symptome ist variabel, die Diagnose ist zusätzlich durch die Abschwächung der Symptomatik mit zunehmendem Alter erschwert. Auch aus diesem Grunde ist die Blickdiagnose des SRS mit großen Unsicherheiten verbunden, sie war bisher zusätzlich dadurch erschwert, dass es keine diagnostischen Parameter für das SRS gab.

Ein Wachstumshormonmangel ist bei Kindern mit SRS häufiger als bei anderen kleinwüchsigen Kindern (Theintz et al., 1989). Unter Wachstumshormonsubstitution zeigen ungefähr die Hälfte der SRS-Kinder ein Aufholwachstum, genaue Daten, u.a. bezüglich der Endgröße, liegen hier aber noch nicht vor.

Das intrauterine Wachstum ist charakterisiert durch ein zunehmendes Abweichen von den Normen für Gewicht und Länge. Auch von vorgeburtlichen Ultraschallkontrollen ist bekannt, dass der Minderwuchs vor allem im 3. Trimenon ansetzt, wobei offen bleibt, ob dies vor allem genetisch determiniert ist oder seine Ursache in einer zusätzlichen zunehmenden Plazentar-Insuffizienz hat. (Wollmann et al., 1995). Viele SRS-Kinder zeigen eine Trinkschwäche, nicht selten ist eine Sondenernährung notwendig. Inwieweit die kognitive Entwicklung bei SRS-Patienten, insbesondere solchen

mit maternaler UPD7, vermindert ist, wird diskutiert (Noeker und Wollmann, 2004).

Die Ätiologie des SRS ist heterogen: Zwar treten die meisten Fälle sporadisch auf, familiäre Fälle werden aber wiederholt berichtet. Diese sind sowohl mit X-chromosomalen, autosomal-rezessiven als auch autosomal-dominanten Vererbungsmustern vereinbar; in ihrer Übersicht ermittelten Duncan et al. (1990) in 19% von 197 SRS-Patienten einen familiären Hintergrund. In Hinblick auf Zwillingsuntersuchungen gibt es ebenfalls uneinheitliche Beobachtungen: so wird sowohl von konkordanten als auch diskordanten eineiigen Zwillingen berichtet (zur Übersicht: Bailey et al., 1996).

Aufgrund der geschilderten Beobachtungen wurde mehrfach postuliert, dass das SRS zumindest zum Teil als epigenetisch bedingte Erkrankung einzustufen ist. Unterstützt wurde diese Hypothese 1995 von Kotzot und Mitarbeitern, die erste Fälle mit maternaler uniparentaler Disomie (UPD) des Chromosoms 7 nachwiesen. Bei einer UPD handelt es sich um die nicht-regelgerechte Vererbung eines Chromosomenpaares von nur einem Elternteil (Engel, 1980). Klinische Konsequenzen einer UPD ergeben sich dann, wenn es zu einer Veränderung in der Expression elterlich geprägter Gene auf dem betroffenen Chromosom kommt: während beim normalen Imprinting nur eine Genkopie in Abhängigkeit von der elterlichen Herkunft exprimiert wird, kommt es bei einer UPD zu einer feh-

lenden oder übermäßigen Expression beider Genkopien. Bekannte Beispiele beim Menschen sind das Prader-Willi- und das Angelman-Syndrom (PWS, AS). Zum Verständnis dieser Zusammenhänge sei auch auf das Themenheft „Epigenetik“ dieser Zeitschrift verwiesen (medgen 17 (2005) Heft 3).

Wie jüngste Publikationen zeigen, scheint das SRS nicht nur mit einer maternalen UPD7 und damit wahrscheinlich geprägten Genen auf Chromosom 7 in Zusammenhang zu stehen, sondern auch epigenetischen Veränderungen auf Chromosom 11 kommen eine wesentliche Rolle zu. Somit kann das SRS als „Gegensyndrom“ zum durch Großwuchs charakterisierten Beckwith-Wiedemann-Syndrom betrachtet werden, das im Wesentlichen durch 11p15-Mutationen verursacht wird (s.u.).

Chromosomenstörungen

Die beschriebene genetische Heterogenität findet sich auch bei den SRS-Patienten selten nachweisbaren Chromosomenstörungen (Tab. 2): So wurde über Einzelfälle mit SRS- bzw. SRS-ähnlichen Merkmalen berichtet, die Träger eines Trisomie 18-Mosaiks, einer Deletion des kurzen Armes von Chromosom 18 oder einer interstitiellen Deletion im langen Arm von Chromosom 8 sind (zur Übersicht: Hitchins et al., 2001). Hier scheinen die SRS-spezifischen klinischen Auffälligkeiten aber eher nur einen Teil der gesamten beobachteten Dysmorphien auszumachen.

Tab 2 Übersicht über chromosomale Regionen, für die über Veränderungen bei Patienten mit SRS und SRS-ähnlichen Befunden berichtet wurde.

Chromosom	Region/Gen	Art der Veränderung	Häufigkeit (%) bzw. Zahl der berichteten Patienten	Klinische Relevanz
7	7p11.2-p14 7q31-qter	UPD	7-10%	milderes Spektrum
		Duplikationen	5	
		UPD	1	
8	8q	Deletion	1	?
11	11p15 DMR1	Maternale Duplikation	6	milderes Spektrum typisches SRS
		ICR1-Demethylierung	30%	
15	15q	Deletion	2	?
17	17q24-q25	Translokationen	2	?
18	18 18p	Trisomie-Mosaik	1	?
		Deletion	1	

Legende

? = tatsächliche Relevanz bzgl. SRS derzeit unklar

Dagegen wurden zwei Patienten mit klinisch eindeutigem SRS-Phänotyp beschrieben, die jeweils ein Ringchromosom 15 (r(15)) trugen, womit die Deletion insbesondere des Endes des langen Arms von Chromosom 15 verbunden ist (zur Übersicht: Hitchins et al., 2001). Bei einem dieser Patienten konnte eine hemizygoten Deletion des *IGF1R*-Gens (insulin-like growth factor 1 receptor) nachgewiesen werden. Auch wiesen weitere Patienten mit r(15) bzw. mit Deletionen von distalen Abschnitten des langen Arms von Chromosom 15 SRS-ähnliche Merkmale auf, diese zeigten aber auch weitere nicht-SRS-typische Merkmale auf, so dass von einem anderen Syndrom ausgegangen wird. Wegen der Lokalisation in 15q wurde *IGF1R* verschiedentlich als Kandidatengenen für das SRS postuliert, bisherige Mutationsanalysen ergaben aber keine Hinweis auf eine ursächliche Beteiligung dieses Faktors (Binder et al., 2002).

Chromosom 7

Über strukturelle Auffälligkeiten des Chromosoms 7 wurde beim SRS mehrfach berichtet: allen gemeinsam ist die Beteiligung der chromosomalen Region 7p12-p14. Neben Trägern von Isochromosomen 7p und 7q und Ringchromosomen 7 (Eggerding et al., 1994; Miyoshi et al., 1999; Kotzot et al., 2001) legten insbesondere mehrere Fälle mit Duplikationen maternalen Materials und Inversionen in der Region 7p11.2-p13 nahe, dass in dieser Region verantwortliche, wahrscheinlich geprägte Gene lokalisiert

sind (zur Übersicht: Hitchins et al., 2001).

Auf eine wesentliche Bedeutung von Faktoren, die auf Chromosom 7 liegen und einem Imprinting unterliegen, deutet weiterhin der Befund der o.g. matUPD7 hin, der bei ca. 7-10% der Patienten mit SRS erhoben wird (zur Übersicht: Hitchins et al., 2001): Aus diesem Grunde konzentrierten sich viele Studien auf die Analyse von Genen auf diesem Chromosom, die einer elterlichen Prägung unterliegen und/oder aufgrund ihrer Funktion als Kandidatengene in Betracht kamen. Insbesondere das in 7p lokalisierte und elterlich geprägte Gen *GRB10* wurde und wird immer wieder als SRS-relevantes Gen diskutiert. *GRB10* kodiert für einen WachstumsSuppressor, es bindet sowohl an den Insulinrezeptor als auch an den IGF1-Rezeptor. Die Untersuchung von über 50 SRS-Patienten des eigenen Kollektivs zeigte allerdings keine SRS-relevanten Veränderungen im *GRB10*-Gen, auch eine von einer japanischen Gruppe postulierte Mutation, P95S, konnte von der eigenen Gruppe als solche widerlegt werden (zur Übersicht: Mergenthaler et al., 2001). Weitere wichtige, *GRB10* benachbarte Kandidatengene des SRS stellten die IGF-Bindeproteine IGF1BP1 und IGF1BP3 (insulin-like growth factor binding proteins 1, 3) sowie der epidermal growth factor receptor (EGFR) dar. Die IGF1BPs spielen als Transport- und Speicherproteine der IGFs und als Modulatoren der IGF-Wirkung während des prä- und postnatalen Wachstums eine entscheidende Rol-

le. Bei der Mutationssuche in diesen Genen ergaben sich jedoch keine Hinweis auf eine wesentliche Rolle dieser Gene in der Pathogenese des Syndroms (zur Übersicht: Hitchins et al., 2001).

Während die bisher beobachteten chromosomalen Auffälligkeiten bei SRS-Patienten auf Chromosom 7 den kurzen Arm betrafen, berichteten Hannula und Mitarbeiter (2001) einen SRS-Fall mit einer maternalen UPD, die auf den terminalen Abschnitt des langen Arms von Chromosom 7 beschränkt war und auf die Lokalisation von geprägten Genen in diesem Abschnitt schließen lässt. Diese Vermutung wird untermauert durch den Nachweis von bisher zwei geprägten Genen in 7q: *MEST/PEG1* und *COPG2* (nonclathrin-coat-protein, γ -2COP), auch liegt in unmittelbarer Nachbarschaft das für die Entwicklung relevante Gen *PAX4*. Während die Funktion der Genprodukte von *PAX4* und *COPG2* als Mediatoren der Zelltransformation in Grundzügen bekannt ist, ist die physiologische Bedeutung von *MEST* noch unklar. Zusammenfassend ergaben jedoch die Analysen verschiedener Arbeitsgruppen zu diesen Kandidatengenen in 7q keinen Anhalt für die Beteiligung eines dieser Faktoren an der Pathogenese des SRS (zur Übersicht: Hitchins et al., 2001).

Unklar ist derzeit, inwieweit chromosomale Mosaik, also das Auftreten mehrerer Zelllinien mit verschiedenen Chromosomensätzen im Organismus selbst oder in der Plazenta, eine Rol-

Tab 3 (Epi-)genetische Veränderungen in 11p15 bei BWS und SRS

Genetische Veränderung	BWSa		SRS	
UPD der Region 11p15	paternal	10-20%	maternal	- ^b
Strukturelle Aberrationen der Region 11p15	paternale Duplikationen, Inversionen/Translokationen	1% 1%	maternale Duplikationen	4% ^b
in der telomerischen Imprinting-Domäne von 11p15	Hypermethylierung von H19	2%	Hypomethylierung der H19/IGF2-ICR1	31-55% ^{c,d}
	Imprintingverlust in IGF2	25-50%		
in der centromerischen Imprinting-Domäne von 11p15	Mutationen in CDKN1C	5-10% sporadisch 25% autos.-dominant	Mutationen in CDKN1C	- ^e
	Hypomethylierung von KvDMR1	50%	Hypermethylierung von KvDMR1	- ^{c,d}
Andere	unbekannt	10-20%	maternale UPD7/ Duplikationen in 7p unbekannt	10% 45-69%

Legende

- a) Die Häufigkeiten sind entnommen aus Weksberg et al., 2001
- b) Eggermann et al., 2005a
- c) Gicquel et al., 2005
- d) Eggermann et al., 2005b
- e) Obermann et al., 2004

le spielen könnten. So gibt es mehrere Anhaltspunkte dafür (Sharp et al., 2001), dass beim Silver-Russell-Syndrom ein Trisomie 7-Mosaik eine Rolle spielen sollte, allerdings konnten derartige Mosaik bisher nicht nachgewiesen werden.

Chromosom 11

Jüngste Berichte deuten auf eine wesentliche Rolle von (epi)genetischen Mutationen in 11p15 beim Zustandekommen des SRS hin. Diese Region ist eigentlich dadurch bekannt, dass hier ein Cluster elterlich geprägter Gene liegt, in dem Veränderungen zu dem durch Großwuchs charakterisierten Beckwith-Wiedemann-Syndrom (BWS) führen (zur Übersicht: Buiting und Gillissen-Kaesbach, 2001). Diese Veränderungen umfassen zum einen chromosomale Aberrationen wie paternale UPD und paternale Duplikationen, zum anderen zu einem wesentlichen Anteil aber Veränderungen im Methylierungsmuster verschiedener Imprinting-Zentren in 11p15 (Tab. 3). Bei den in 11p15 lokalisierten wachstumsrelevanten und geprägten Genen handelt es sich um paternal exprimierte wachstumsfördernde bzw. um maternal exprimierte wachstumshemmende Faktoren. Eine Störung dieses Expressionsgleichgewicht z.B. durch UPD oder Imprintingmutationen sollte zur Wachstumsstörung führen. Bei Patienten mit BWS wurden zwischenzeitlich verschiedene Mutationen in 11p15 beschrieben (Tab. 3), einen wesentlichen Anteil machen Hypomethylierungen des KvDMR1 (*KCNQ1OT1*) in der centromerischen und Verluste des

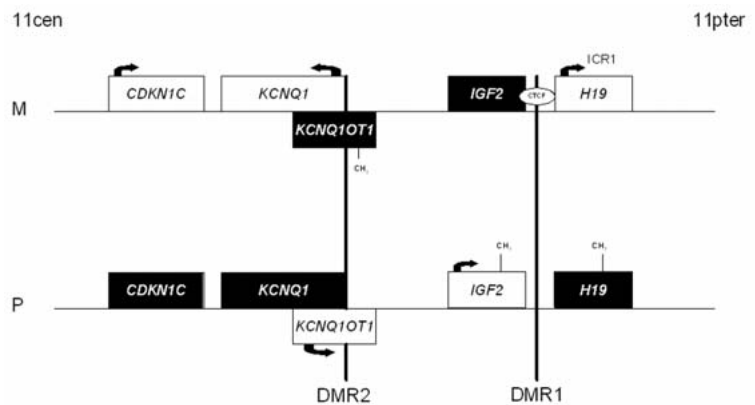


Abb 1 Vereinfachte Darstellung der Imprintingdomänen in 11p15 und der Expression der geprägten Gene

Imprinting-Signals von *IGF2* in der telomerischen Imprinting-Domäne aus (Tab. 3, Abb. 1). Zur Übersicht über diese komplexen Zusammenhänge sei auf den Artikel von Weksberg et al. (2003) verwiesen. Interessanterweise wurden in letzter Zeit sechs kleinwüchsige Fälle mit gegensätzlichen, also maternalen Duplikationen in 11p15 berichtet, vier davon zeigten SRS-Merkmale (Kosaki et al., 2000; Fischer et al., 2001; Eggermann et al., 2005). Mit dem Nachweis von epigenetischen Veränderungen in Form von Hypomethylierungen der *H19/IGF2*-Imprintingcenter-Region 1 (ICR1) in der telomerischen Imprintingdomäne in 11p15 konnte ebenfalls eindrucksvoll gezeigt werden, dass gegensätzliche epigenetische Mutationen der gleichen chromosomalen Region ein gegensätzliches klinisches Bild her-

vorrufen können (Gicquel et al., 2005). Auf zellulärer Ebene wurde eine wesentlich verminderte *IGF2*- sowie eine biallelische *H19*-Expression bei kleinwüchsigen Trägern von Epimutationen nachgewiesen (Gicquel et al., 2005). Während diese ersten Daten in einem kleinen Kollektiv (n=9) erhoben wurden und Hypomethylierungen in der 3. CTCF-Bindungsstelle in der ICR1 in mehr als 50% der Fälle darstellbar waren, weisen Untersuchungen an einem größeren Kollektiv (n=51) auf einen Anteil der Veränderung in dieser Region bei ca. 30% der SRS-Patienten hin (Eggermann et al., 2006). (Epi)mutationen in der centromerischen Imprintingdomäne wurden dagegen bisher nicht nachgewiesen (Tab. 3). In Hinblick auf die phänotypischen Merkmale zeigen Patienten mit Epimutationen in 11p15 das typische SRS-Vollbild (Gicquel et

al., 2005), während Träger maternaler Duplikationen der gleichen Region abgesehen vom Kleinwuchs nur Einzelaspekte des Syndroms aufweisen. So wurde nur bei vier der sechs beschriebenen Duplikationsträger die Diagnose eines SRS in Erwägung gezogen (zur Übersicht: Eggermann et al., 2005). Weitere Analysen von kleinwüchsigen Patienten mit wenigen oder keinen SRS-Merkmalen sind daher notwendig, um die klinische Relevanz der Veränderungen in 11p15 zu erfassen. Auch sollte der Nachweis einer wesentlichen Mutation bei SRS-Patienten es erlauben, eine gezieltere Wachstumshormontherapie als bisher vornehmen zu können.

Chromosom 17

Die Beschreibung zweier Patienten mit Translokationen in der Region 17q24-q25 führte zu einer intensiven Untersuchung dieses chromosomalen Abschnitts (zur Übersicht: Doerr et al., 2001). Doerr et al. (2001) klonierten den Bruchpunkt eines der Patienten und erstellten eine detaillierte physikalische Karte der Region, der Nachweis eines wesentlich an der Ätiologie des SRS beteiligten Gens gelang aber nicht. Inwieweit Deletionen des humanen Chorionsomatomammotropin-Gens *CSH1*, einer Komponente des Wachstumshormongenclusters in der chromosomalen Region 17q24-q25, über die bei drei SRS-Patienten berichtet wurde, in der Ätiologie des SRS eine Rolle spielen, bleibt noch offen (Prager et al., 2003).

Schlussfolgerungen

Auf der Basis der dargestellten Befunde sollte bei Verdacht auf Vorliegen eines SRS oder Kleinwuchs mit SRS-ähnlichen Merkmalen an folgende humangenetische Untersuchungen gedacht werden:

- konventionell zytogenetische Analytik zum Ausschluss chromosomaler Aberrationen;
- Untersuchung auf Demethylierung des telomerischen Imprinting-Zentrums (ICR1) in 11p15; und nach Ausschluss
- Analyse einer maternalen UPD7 bzw. in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik Analytik einer weiteren UPD (z. Bsp. UPD14).

Genotyp-Phänotyp-Korrelationen sind aufgrund der geringen Fallzahlen für die maternale UPD7 und der bisher wenigen vorhandenen Daten von Fällen mit Veränderungen in 11p15 kaum ableitbar. So scheinen Fälle mit epigenetischer Mutation in 11p15 neben Kleinwuchs typische SRS-Merkmale zu zeigen (Gicquel et al., 2005), insbesondere die Asymmetrie kann in mehr als 80% diagnostiziert werden; dagegen scheinen die Träger maternaler 11p15-Duplikationen eine mildere Ausprägung zu zeigen, die teilweise gar nicht an ein SRS denken lassen (zur Übersicht: Eggermann et al., 2005). Welche generelle Rolle 11p15-Veränderungen für die Wachstumsretardierung spielen, bleibt abzuwarten. Dagegen scheint der Befund einer matUPD7 beinahe ausschließlich bei Patienten erhoben zu werden, die SRS-spezifische Merkmale zeigen. Eine matUPD7 sollte daher bei Kindern mit IUGR, PNGR und spezifischen craniofazialen Auffälligkeiten untersucht werden, also hohe und breite Stirn, kleines spitzes Kinn und ein daraus resultierendes dreieckiges Gesicht. In Anbetracht der Seltenheit einer maternalen UPD7 unter Patienten mit IUGR und PNGR ohne bzw. mit abweichenden dysmorphen Stigmata scheint die Untersuchung in dieser Gruppe weniger erfolgversprechend zu sein. Allerdings sollte auch in Fällen von Wachstumsretardierung und Homozygotie für Mutationen rezessiv wirkender Gene, z. Bsp. im Falle einer Mukoviszidose, an eine UPD7 gedacht werden. Eine Untersuchung in Hinblick auf matUPD7 ist weiterhin angezeigt, wenn im Rahmen einer vorangegangenen pränatalen zytogenetischen Diagnostik der Verdacht auf das Vorliegen eines (auf die Plazenta beschränkten) Mosaiks für eine Trisomie 7 geäußert wurde.

Bei Vorliegen einer Epimutation in 11p15 sowie einer maternalen UPD7 kann im Rahmen einer genetischen Beratung das Wiederholungsrisiko für SRS als vernachlässigbar angegeben werden.

Zwar sind die funktionellen Ursachen des SRS immer noch unklar, die neuesten Erkenntnisse zu genetischen Veränderungen beim SRS zeigen aber, dass die Erkrankung wahr-

scheinlich die erste ist, die auf zwei Imprintingzentren unterschiedlicher Chromosomen beruht, eine Beobachtung, die die Heterogenie der Erkrankung bestätigt. Auch betreffen die meisten der beim SRS beschriebenen genetischen Veränderungen chromosomale Regionen, in denen Gene für Faktoren der wachstumsrelevanten IGF/IGFR-Kaskade lokalisiert sind. Obwohl bisher keine ursächlichen Punktmutationen in diesen Genen bei SRS-Patienten nachgewiesen sind, ist deren Beteiligung am SRS-Phänotyp vorstellbar. Weiterhin zeigt sich bei den Befunden zu Veränderungen in 11p15 eindrucksvoll, dass es sich beim SRS und beim BWS um nicht nur (epi)genetisch, sondern auch klinisch gegensätzliche Syndrome handelt.

Literatur

- Bailey W, Popovich B, Jones KL (1996) Monozygotische Zwillinge discordant für das Russell-Silver-Syndrom. *Am J Med Genet* 5: 101-105
- Binder G, Mavridou K, Wollmann HA, Eggermann T, Rankge MB (2002) Screening für insulin-like growth factor-I receptor mutations in Patienten mit Silver-Russell-Syndrom. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15:1167-1171
- Buiting K, Gillissen-Kaesbach G (2001) Genomisches „Imprinting“ bei kinderärztlich relevanten Fragestellungen. *Med Genet* 13: 124-128
- Doerr S, Midro AT, Färber C, Giannakudis J, Hansmann I (2001) Construction of a detailed physical and transcript map of the candidate region for Russell-Silver syndrome on chromosome 17q23-q24. *Genomics* 71: 174-181
- Duncan PA, Hall JG, Shapiro LR, Vibert BK (1990) Three generation dominant transmission of the Russell-Silver syndrome. *Am J Med Genet* 35: 245-250
- Eggermann T, Meyer E, Obermann C, Heil I, Schüler H, Ranke MB, Eggermann K, Wollmann HA (2005) Is maternal duplication of 11p15 associated with Silver-Russell syndrome? *J Med Genet* 42: e26
- Eggermann T, Meyer E, Schönherr N, Obermann C, Mavany M, Eggermann K, Ranke MB, Wollmann HA (2006) Epigenetic mutations in 11p15 in Silver-Russell syndrome are restricted to the telomeric imprinting domain. *J Med Genet* 2006, 43:615-616
- Fisher AM, Thomas NS, Cockwell A, Stecko O, Kerr B, Temple IK, Clayton P (2002) Duplications of chromosome 11p15 of maternal origin result in a phenotype that includes growth retardation. *Hum Genet* 111: 290-296

Gicquel C, Rossignol S, Cabrol S, Houang M, Steunou V, Barbu V, Danton F, Thibaud N, Le Merrer M, Burglen L, Bertrand A-M, Netchine I, Le Bouc Y (2005) Epimutation of the telomeric imprinting center region on chromosome 11p15 in Silver Russell syndrome. *Nat Genet* 37: 1003-1007

Hannula K, Lipsanen-Nyman M, Kontiokari T, Jere H (2001) A narrow segment of maternal uniparental disomy of chromosome 7q31-qter in Silver-Russell syndrome delimits candidate gene region. *Am J Hum Genet* 68: 247-253

Hitchins MP, Stanier P, Preece MA, Moore GE (2001) Silver-Russell syndrome: a dissection of the genetic aetiology and candidate chromosomal regions. *J Med Genet* 38: 810-819

Kosaki K, Kikuchi T, Yoshihashi H, Kosaki R, Suzuki T, Smith R, Matsuo N (2000) Russell-Silver syndrome as a phenotype resulting from defects in the IGF1R axis: the ligand IGF2, its receptor IGF1R, or the signaling modulator GRB10. *Am J Hum Genet* 67S: 1932

Kotzot D, Schmitt S, Bernasconi F, Robinson WP, Lurie IW, Ilyina H, Mehes K, Hamel BCJ, Otten BJ, Hegersberg M, Werder E, Schoenle E, Schinzel A (1995) Uniparental disomy 7 in Silver-Russell syndrome and primordial growth retardation. *Hum Mol Genet* 4: 583-587

Kotzot D, Holland H, Keller E, Froster UG (2001) Maternal isochromosome 7q and paternal isochromosome 7p in a boy with growth retardation. *Am J Med Genet* 102: 169-172

Mergenthaler S, Hitchins MP, Balgitko-Dorfs N, Monk D, Wollmann HA, Ranke MB, Ropers H-H, Apostolidou S, Stanier P, Preece MA, Eggermann T, Kalscheuer VM, Moore G (2001) Conflicting reports of imprinting status of human GRB10 in developing brain – how reliable are somatic cell hybrids for predicting allelic origin of expression? *Am J Hum Genet* 68: 544-545

Meyer E, Wollmann HA, Eggermann T (2005) Analysis of genomic variants in the KCNQ1OT1 transcript in Silver-Russell syndrome patients. *Mol Genet Metabol* 84: 376-377

Noeker M, Wollmann HA (2004) Cognitive development in Silver-Russell syndrome: a sibling-controlled study. *Dev Med Child Neuro* 46: 340-346

Obermann C, Meyer S, Prager S, Tomiuk J, Wollmann HA, Eggermann T (2004) Searching for genomic variants in IGF2 and CDKN1C in Silver-Russell syndrome patients. *Mol Genet Metabol* 82: 246-250

Prager S, Wollmann HA, Mergenthaler S, Mavany M, Eggermann K, Ranke MB, Eggermann T (2003) Characterization of genomic variants in CSH1 and GH2, two candidate genes for Silver-Russell syndrome in 17q24-q25. *Genet Test* 7: 259-263

Russell A (1954) A syndrome of „intrauterine“ dwarfism, recognizable at birth with craniofacial dysostosis, disproportionately short arms and other anomalies (5 examples). *Proc R Soc Med* 47: 1040-1044

Sharp A, Moore G, Eggermann T (2001) Evidence from skewed X inactivation for trisomy mosaicism in Silver-Russell syndrome. *Eur J Hum Genet* 9: 887-891

Silver HK, Kiyasu W, George J et al. (1953) Syndrome of congenital hemihypertrophy, shortness of stature, and elevated urine gonadotropins. *Pediatrics* 2: 368-375

Theintz G, Lopes AL, Schorderet D et al. (1989) Growth in a case of Russell-Silver syndrome treated for hypopituitarism. *Helv Paediatr Acta* 43: 325-331

Weksberg R, Smith AC, Squire J, Sadowski P (2003) Beckwith-Wiedemann syndrome demonstrates a role for epigenetic control of normal development. *Hum Mol Genet* 12: R61-R68

Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, Preece MA, Ranke MB (1995) Growth and symptoms in Silver-Russell syndrome: review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr* 154: 958-968

Korrespondenzadresse

PD Dr. rer. nat. Thomas Eggermann
Institute of Human Genetics,
University Hospital, RWTH Aachen
Pauwelsstr. 30
D-52074 Aachen
Tel. +49 241 8088008
Fax +49 241 8082394
teggermann@ukaachen.de

Information zu Handhabung der Einwilligungserklärungen

Die Kommission für Grundpositionen und ethische Fragen der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH) hat nach eingehender Prüfung die Informationsblätter und Einwilligungserklärungen neu aufgelegt. Dabei ist folgendes zu berücksichtigen:

Information und Einwilligung müssen getrennt an die Ratsuchenden und Patienten ausgehändigt werden.

Zur Wahrnehmung des Rechts auf informationelle Selbstbestimmung ist es notwendig, dass zwischen der Information und der Einwilligung ein zeitlicher Abstand liegt.

Dieser zeitliche Abstand ist nach **juristischer Auffassung** dann gewährleistet, wenn die Ratsuchenden/Patienten beispielsweise das Informationsblatt im Wartezimmer oder auch bereits vorab mit der Anmeldebestätigung per Post erhalten.

Aus diesem Grund sollen Information und Einwilligung auch nicht auf einer Seite oder demselben Blatt Papier abgedruckt werden.

(Die Red.)