

Progeroide autosomal-rezessive Cutis-laxa-Syndrome

Cutis-laxa-Syndrome sind eine Gruppe verwandter hereditärer Erkrankungen, die als gemeinsames Zeichen eine angeborene schlaffe Haut bzw. stark vermehrte Hautfalten aufweisen, die den Patienten ein progeroides Aussehen verleihen (■ **Abb. 1**, [8]). Der Grund für diese Hautveränderungen sind fragmentierte und reduzierte elastische Fasern in der Dermis. Darüber hinaus tritt bei allen Formen der Cutis laxa eine allgemeine Bindegewebsschwäche auf, die zu Gelenküberstreckbarkeit, Luxationen und Hernien führt. Bei einem Teil der Betroffenen können sowohl vaskuläre Veränderungen als auch bereits im Kindesalter ein Lungenemphysem auftreten. Diese Zeichen treten v. a. bei den autosomal-dominanten Formen (ADCL) und dem autosomal-rezessiv vererbten Typ 1 (ARCL1) auf. Bei allen autosomal-rezessiven Formen findet sich auch eine Osteopenie, die oft nur radiologisch auffällt, aber bei einem Teil der Patienten die Kriterien einer Osteoporose erfüllt und zu vermehrten Frakturen führt. Darüber hinaus sind strukturelle Anomalien des Gehirns beschrieben worden, und ein Teil der Patienten weist eine mentale Retardierung auf (■ **Tab. 1**). Da sich mit zunehmendem Alter die im Säuglingsalter teilweise sehr prägnanten Hautauffälligkeiten verringern, ist es möglich, dass die Diagnose bei Erwachsenen mit früh beginnender Osteoporose häufig nicht in Erwägung gezogen wird.

Autosomal-rezessive Cutis laxa

Typ 1

Die Fibuline sind, ebenso wie das Fibrillin-1, welches beim Marfan-Syndrom defekt ist, mikrofibrilläre Proteine, die eine entscheidende Rolle bei der Bildung der elastischen Fasern spielen. Über diese direkte Beteiligung an elastischen Fasern hinaus haben die Fibuline weitere Funktionen, z. B. durch das Binden an Integrine auf der Zelloberfläche, von denen viele aber noch nicht verstanden sind. Mutationen in Fibulin-4 verursachen ein schweres ARCL1-Krankheitsbild mit Cutis laxa, Lungenemphysem, Aneurysmata und vermehrt gewundenen Gefäßen (OMIM 614437; [6]). Außerdem können kongenitale Frakturen auftreten, was auf das Vorliegen einer primären Osteoporose schließen lässt. Weitere Fallberichte weisen darauf hin, dass Fibulin-4 (EFEMP2)-Mutationen meist aufgrund der pulmonalen und vaskulären Komplikationen einen früh letalen Phänotyp verursachen. Bei zwei dieser letalen Fälle wurde eine Arachnodaktylie beobachtet, ein Hinweis auf die funktionelle Beziehung von Fibulin-4 zu Fibrillin-1 [6]. Defekte im Fibulin-5 erzeugen ein sehr ähnliches, aber geringer ausgeprägtes klinisches Bild (OMIM 219100; [7]). Die häufigste Ursache für ARCL1 sind jedoch Veränderungen im Gen *LTBP4* (OMIM 613177; [3]). Als Besonderheit treten hier oft kongenital starke respiratorische Probleme und Divertikel im Gastrointestinaltrakt und den Harnwegen auf. Die Er-

krankung wird auch Urban-Rifkin-Davis-Syndrom genannt. Ausnahmslos alle genannten Defekte in mikrofibrillären Proteinen führen zu einer pathologischen Verstärkung des TGF β -Signalwegs, da der Wachstumsfaktor direkt von diesen Proteinen gebunden und seine Aktivierung somit reguliert wird.

Typ 2

Bei der autosomal-rezessiven Cutis laxa Typ 2 (ARCL2; OMIM 219200) sind kardiovaskuläre und pulmonale Beteiligung untypisch. Die häufigste Subform ARCL2A, auch Wrinkly-Skin-Syndrom oder Cutis laxa vom Debré-Typ genannt, wird durch Veränderungen im Gen *ATP6V0A2* verursacht [4]. Die Hautveränderungen bestehen sowohl aus schlaffen, hängenden Hautfalten, v. a. im Gesicht, als auch aus einer feineren Fältelung im Bereich des Abdomens, des Halses und der Hand- und Fußrücken (■ **Abb. 1**, [9]). Als Besonderheit sind – ähnlich wie beim Costello-Syndrom – tiefe Furchen an den Handinnenflächen zu beobachten. Des Weiteren imponiert eine abnorme Fettverteilung, wie sie auch bei CDG-Syndromen (CDG: „congenital disorder of glycosylation“) typisch ist, die im späteren Leben zu einer ungleichmäßigen Hautoberfläche wegen Veränderungen des subkutanen Fettgewebes führt. In der Tat liegt bei den Patienten eine mit der CDG-Standarddiagnostik diagnostizierbare N- und O-Glykosylierungsstörung Typ 2 vor, was bereits auf eine Störung auf Ebene des Golgi-Apparats hinweist. Charaktere-



Abb. 1 ▲ Vergleich des Erscheinungsbildes von *PCYR1*- und *GORAB*-assoziierter autosomal-rezessiver Cutis laxa (ARCL). **a** Neugeborenes mit *PCYR1*-assoziierter ARCL mit deutlich progeroiden Zügen und starker Cutis laxa in Gesicht, Abdomen und Extremitäten. **b** MRT-Aufnahme desselben Kindes, welches den typischen Balkenmangel zeigt. **c** 6-jähriger Junge mit Gerodermia osteodysplastica. Der progeroide Eindruck entsteht durch hypoplastische Kieferknochen und hängende Wangen. **d** Feine Hautfalten am Handrücken bei *PCYR1*-assoziierter ARCL. Daneben besteht auch eine leichte Hypoplasie des Daumens mit Kontraktur. **e** Ebenfalls Hautfalten am Handrücken bei *GORAB*-assoziierter ARCL bei einem Neugeborenen. Hier bestehen ansonsten keine Verkürzungen oder Kontrakturen der Finger

ristisch ist außerdem eine pflastersteinartige Gehirnfehlbildung, die wahrscheinlich auf einen neuronalen Migrationsdefekt zurückzuführen ist. Das Genprodukt ist eine membranverankerte Untereinheit des V-Typ-ATPase-Komplexes, der Protonen transportiert und damit den pH-Wert reguliert. Diese Funktion führt das Protein einerseits in frühen Endosomen aus und beeinflusst damit die Endozytose, andererseits befindet es sich in Fibroblasten im Golgi-Apparat. Regelrechten diagnostischen Wert hat eine in Fibroblasten von Patienten immer zu beobachtende Verzögerung des Transports bestimmter Golgi-Proteine ins endoplasmatische Retikulum nach Gabe von Brefeldin A. Ob

dieser Effekt nur auf einer pH-Dysregulation oder auch auf anderen Funktionen von ATP6V0A2 beruht, ist derzeit offen. Ebenso unklar ist die Bedeutung der abnormen Glykosylierung für den Pathomechanismus. Ähnlich den die mikrofibrillären Proteine der elastischen Fasern betreffenden *ARCL1*-Gen-Defekten konnten wir auch bei *ATP6V0A2*-verursachter ARCL eine Aktivierung des TGFβ-Signalwegs feststellen.

Ebenfalls im Golgi-Apparat und in Endosomen beheimatet ist das Produkt des *RIN2*-Gens, in dem sich bei Patienten mit MACS-Syndrom (OMIM 613075) Mutationen finden [1]. MACS ist ein Akronym für Makrozephalie, Alopezie, Cutis laxa,

Skoliose. Die Betroffenen haben außerdem eine unverwechselbare Fazies mit sehr vollen Lippen, was wiederum einen leichten Anklang an das Costello-Syndrom darstellt. Außerdem bestehen Ähnlichkeiten zum GAPO-Syndrom [Wachstumsretardierung, („growth retardation“), Alopezie, Pseudoanodontie, Optikusatrophy], für das noch kein Gen bekannt ist. *RIN2* beeinflusst nicht nur die Endosomen, sondern auch den MAPK-Signalweg. Außerdem liegt auch bei MACS ein leichter Glykosylierungsdefekt vor.

Typ 3/De-Barsy-Syndrom

Im Gegensatz zu den durch *GORAB*-Mutationen zu erklärenden Gerodermia-osteodysplastica(GO)-Fällen gibt es eine Gruppe von Patienten mit einem GO-ähnlichen Phänotyp in Kombination mit variabel ausgeprägter mentaler Retardierung, Balkenmangel und Katarakt oder Corneatrübung. Bei Vorliegen einer starken mentalen Retardierung, einer athetotischen Bewegungsstörung, einer Corneatrübung und einer Cutis laxa mit dünner, durchscheinender Haut kann von einem De-Barsy-Syndrom gesprochen werden. Geringer betroffene Patienten des ARCL3-Spektrums wurden auch als Wrinkly-Skin-Syndrom eingeordnet. Als Ursache konnten Veränderungen im Gen *PYCR1* detektiert werden (OMIM 614438). Im Gegensatz zu *GORAB* handelt es sich nicht um ein Protein des Golgi-Apparats, sondern um das mitochondriale Enzym Pyrrolin-5-Carboxylat Reduktase, das für einen essenziellen Schritt in der Prolinbiosynthese zuständig ist [10]. Obwohl bei Patienten eine leichte Reduktion der Prolinkonzentrationen im Serum gemessen wurde, befanden sich die Werte noch im Normbereich. Prolin wird größtenteils mit der Nahrung zugeführt, sodass seine Biosynthese in der Zelle unter normalen Umständen nicht für die Proteinsynthese benötigt wird. Verschiedene Arbeiten zeigten jedoch, dass Prolin eine antioxidative Wirkung hat. Außerdem wurde ein Prolinzyklus postuliert, durch den innerhalb der Zelle das Redoxpotenzial reguliert werden könnte. In Untersuchungen an Patientenfibroblasten und in Tiermodellen konnte eine Steigerung der Apoptoserate durch Verlust von *PYCR1* nachgewiesen werden. Da außerdem die Morphologie der Mitochondrien abnorm war, ist *PYCR1* an der Regulation der Mitochondrienfunktion beteiligt.

Ein beinahe identischer Phänotyp geht auf Mutationen im Gen *ALDH18A1* zurück, das für die Pyrrolin-5-Carboxylat-Synthase kodiert, ein Enzym, welches den Schritt vor *PYCR1* in der Prolinbiosynthese durchführt [2]. Dieser Gendefekt ist nicht mit einer erhöhten Fragilität des mitochondrialen Netzwerks verbunden. Im Gegensatz zur recht variablen Retar-

dierung bei *PYCR1*-abhängiger ARCL haben alle *ALDH18A1*-assoziierten Fälle eine schwere mentale Retardierung.

Gerodermia osteodysplastica

Bei der Gerodermia osteodysplastica (GO; OMIM 231070) besteht eine Cutis laxa, die durch die resultierenden hängenden Wangen den Patienten ein vorgealtertes Aussehen verleiht [9]. Daneben sind feine Falten an der Haut an Hand- und Fußrücken typisch. Eine generalisierte Hypermobilität führt häufig zu Hüftdislokationen. Eine pulmonale und vaskuläre Beteiligung sowie eine mentale Retardierung sind nicht Teil des Krankheitsbildes, sodass die GO eigentlich eine Unterform von ARCL2 ist. Als Alleinstellungsmerkmal beschränken sich, wie der Name bereits impliziert, die Zeichen der vorzeitigen Alterung nicht auf die Haut, sondern es bestehen auch eine frühkindliche Osteoporose und erhöhte Frakturneigung variablen Ausmaßes. In unserem eigenen Patientenkollektiv fanden wir im Durchschnitt eine Verringerung der Knochenmineraldichte von etwa $-2,7$ Z-Score in der Wirbelsäule und $-1,5$ Z-Score im Oberschenkelhals [5]. Dies korreliert mit einer ausgeprägten Neigung zu Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper, während Frakturen der langen Röhrenknochen seltener zu verzeichnen sind. Die intra- und interfamiliäre Variabilität ist beträchtlich. Am Schädel skelett ist v. a. eine Hypoplasie der Mandibula bemerkenswert, manchmal verbunden mit Zahnanomalien. Nach Genkartierung konnten Mutationen im Gen *GORAB* als krankheitsverursachend identifiziert werden [5]. Das Genprodukt *GORAB* ist ein vesikuläres Protein, das wiederum v. a. im Golgi-Apparat angesiedelt ist. Es besteht daher die Möglichkeit, dass durch den Gendefekt entweder die Sekretion von extrazellulären Matrix(ECM)-Proteinen, v. a. solchen, die am Aufbau elastischer Fasern beteiligt sind, verringert oder ihre posttranslationale Modifikation fehlerhaft ist. Andererseits gibt es auch Hinweise auf einen Zusammenhang mit P53, welches eine zentrale Rolle bei der Induktion der DNA-Reparatur, der Regulation des Zellzyklus und des zellulären Metabolismus besitzt.

medgen 2012 · 24:273–278
DOI 10.1007/s11825-012-0353-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

U. Kornak

Progeroide autosomal-rezessive Cutis-laxa-Syndrome

Zusammenfassung

Alle autosomal-rezessiven Cutis-laxa-Syndrome haben mehr oder weniger ausgeprägte progeroide Züge. Sie zeigen als Gemeinsamkeit Veränderungen des Bindegewebes, die u. a. zu faltiger, schlaffer Haut führen, und eine unterschiedlich starke Reduktion der Knochenmineraldichte. Daneben können je nach Typ zusätzlich Haarveränderungen, kardiovaskuläre, neurologische, gastrointestinale und urologische Symptome bestehen. Dieser Artikel gibt eine Übersicht über die klinischen Charakteristika, die Gendefekte und den momentanen Wissensstand bezüglich der Mechanismen.

Schlüsselwörter

Mikrofibrilläres Protein · Golgi-Apparat · Glykosylierung · Katarakt · Mitochondrium

Autosomal recessive cutis laxa syndromes with progeroid features

Abstract

All autosomal recessive cutis laxa syndromes display more or less pronounced progeroid features. Common hallmarks include the altered connective tissue that underlies the wrinkled, lax skin and a variable reduction in bone mineral density. Depending on the subtype, other symptoms such as abnormal hair or cardiovascular, neurological, gastrointestinal and urological problems may arise. This article gives an overview of the clinical characteristics, gene defects and current knowledge concerning their pathological mechanisms.

Keywords

Microfibrillar protein · Golgi apparatus · Glycosylation · Cataract · Mitochondrium

Tab. 1 Differenzialdiagnose autosomal-rezessiver progeroider Cutis-laxa-Syndrome

| Erkrankung | Leitsymptome | | | | | | |
|-----------------------------|--|--|-------------------------------|---|----------------------------|-----------|----------------------------|
| | Skelett | Haut | Gefäße | Nervensystem | Sonstiges | Biochemie | Gen |
| ARCL1 | Osteopenie | CL generalisiert, starke Venenzeichnung | Gewundene Gefäße, Aneurysmata | – | Lungenemphysem, Divertikel | – | <i>FBLN4, FBLN5, LTBP4</i> |
| ARCL2 | Osteopenie, große Fontanelle, Hüftdislokation | CL generalisiert, abnorme Fettverteilung | – | MR, Migrationsdefekt, Neurodegeneration | – | CDG Typ 2 | <i>ATP6VOA2, RIN2</i> |
| Gerodermia osteodysplastica | Osteoporose, Hüftdislokation, hypoplastische Mandibula | CL Gesicht, Hand, Fuß | – | – | – | – | <i>GORAB</i> |
| ARCL3 | Osteopenie, Hüftdislokation | CL Gesicht, Hand, Fuß, starke Venenzeichnung | – | MR, Balkenhypoplasie, athetotische Bewegungen | Katarakt, Corneatrübung | – | <i>ALDH18A1, PYCR1</i> |

ARCL Autosomal-rezessive Cutis laxa, CL Cutis laxa, CDG „congenital disorder of glycosylation“, MR mentale Retardierung.

Die phänotypische Ähnlichkeit von Gerodermia osteodysplastica und ARCL3 ist ein Hinweis darauf, dass der Defekt der beiden so verschiedenen Genprodukte konvergiert. Auf welcher Ebene dies passiert, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Fazit für die Praxis

- Bei der ARCL1 treten Cutis laxa, Lungenemphysem, Aneurysmata und vermehrt gewundene Gefäße sowie ggf. kongenitale Frakturen auf.
- Die ARCL2 weist keine wesentliche pulmonale oder kardiovaskuläre Beteiligung auf. Dafür finden sich hier häufig angeborene Glykosylierungsdefekte und pflastersteinartige Gehirnfehlbildungen.
- Bei der ARCL3 liegen u. a. mentale Retardierung, Balkenmangel und Katarakt oder Corneatrübung vor.
- Die Gerodermia osteodysplastica zeigt sich durch eine charakteristische Fazies mit hängenden Wangen, feine Falten an Hand- und Fußrücken und als Alleinstellungsmerkmal eine frühkindliche Osteoporose und erhöhte Frakturneigung.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. U. Kornak
 Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik
 Charité - Universitätsmedizin Berlin
 Augustenburger Platz 1, 13351 Berlin
 uwe.kornak@charite.de

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

Literatur

1. Basel-Vanagaite L et al (2009) RIN2 deficiency results in macrocephaly, alopecia, cutis laxa, and scoliosis: MACS syndrome. *Am J Hum Genet* 85(2):254–263
2. Bicknell LS et al (2008) A missense mutation in ALDH18A1, encoding Delta1-pyrroline-5-carboxylate synthase (P5CS), causes an autosomal recessive neurocutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet* 16(10):1176–1186
3. Callewaert B et al (2012) Comprehensive clinical and molecular analysis of 12 families with type 1 recessive cutis laxa. *Hum Mutat*: Epub 2012 Jul 24. doi: 10.1002/humu.22165
4. Fischer B et al (2012) Further characterization of ATP6VOA2-related autosomal recessive cutis laxa. *Hum Genet* 131(11):1761–1773
5. Hennies HC et al (2008) Gerodermia osteodysplastica is caused by mutations in SCYL1BP1, a Rab-6 interacting golgin. *Nat Genet* 40(12):1410–1412
6. Huchtagowder V et al (2006) Fibulin-4: a novel gene for an autosomal recessive cutis laxa syndrome. *Am J Hum Genet* 78(6):1075–1080
7. Loeys B et al (2002) Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis laxa. *Hum Mol Genet* 11(18):2113–2118
8. Morava E et al (2009) Autosomal recessive cutis laxa syndrome revisited. *Eur J Hum Genet* 17(9):1099–1110

9. Rajab A et al (2008) Geroderma osteodysplastikum hereditaria and wrinkly skin syndrome in 22 patients from Oman. *Am J Med Genet A* 146A(8):965–976
10. Reversade B et al (2009) Mutations in PYCR1 cause cutis laxa with progeroid features. *Nat Genet* 41(9):1016–1021

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.

