

Progeroide Variante eines Marfan-Syndroms

Eine neue Entität

Die neonatalen Progeroid-Syndrome (NPS) wie Wiedemann–Rautenstrauch-Syndrome (MIM 264090) und „congenital progeroid syndrome Petty type“ (MIM 612289) stellen phänotypisch verschiedene Entitäten dar mit den Hauptkriterien intrauterine Wachstumsretardierung, vermindertes subkutanes Fett und progeroide seniler fazialer Aspekt seit Geburt [4]. Sie stehen damit im Gegensatz zu anderen Syndromen mit Progerie, bei denen die Betroffenen bei Geburt ganz unauffällig sind und progeroide Zeichen erst nach der Geburt ausbilden. Wir stellen hier zwei von uns bereits publizierte Fälle mit einem neuen progeroiden Syndrom vor, dem progeroiden Marfan-Syndrom [2, 3].

Es folgt eine Beschreibung der beiden eigenen Patienten mit Mutationen im Fibrillin-1-Gen.

Fall 1

Die Patientin ist das zweite Kind gesunder Eltern. Sie hatte niedrige Geburtsmaße. Das Geburtsgewicht lag mit 1780 g im Bereich von P3–P10, die Geburtslänge mit 41,5 cm im Bereich von P3, der Kopfumfang mit 32 cm im Bereich von P3–P10. Sie zeigte schon als Neugeborenes einen etwas vorgealterten Gesichtaspekt mit scheinbar vorgewölbten Augen und generalisierter Lipodystrophie. Im Alter von 9 Monaten fiel weiterhin ein progeroides Aussehen auf. Zu dem Zeitpunkt wurde an ein Wiedemann-Rautenstrauch-Syndrom gedacht, jedoch lag kein pseudohydrozephaler Aspekt vor. Mit 4 Jahren wurde ein ka-

cheftisches Aussehen mit deutlich vorgealtertem Aspekt bemerkt (■ **Abb. 1a–c**). Im 6. Lebensjahr wurde eine hohe Myopie von –11 Dioptrien beidseits diagnostiziert. Mit 10 Jahren fiel ein marfanoider Aspekt (ohne Überwiegen der Unterlänze) auf, im Alter von 12 Jahren wirkten die Finger und Zehen auffällig lang. Mit 13 Jahren traten Linsluxationen beidseits auf, mit 17 Jahren imponierte weiterhin ein deutlich vorgealterter Gesichtaspekt (■ **Abb. 1h**). Mit 24 Jahren erfolgte bei erheblich vermindertem bukkalem Fettgewebe (■ **Abb. 1i, j**) eine 2-malige Wangenfetteinspritzung und eine operative Nasenseptumbegradigung. Wir sahen die Patientin mit 25 Jahren bei ausgeprägter Dystrophie (trotz hochkalorischer Ernährung; ■ **Abb. 1k–m**) mit folgenden Körpermaßen: Körperlänge (KL) 170 cm (P10), Körpergewicht (KG) 39 kg (<P3), Kopfumfang (KU) 53 cm (P10–25), Body-Mass-Index (BMI; kg/m²) 13,8 (Normbereich: 19,0–25,0). Es lag eine generalisierte Lipodystrophie vor – nur an Thorax, Abdomen und Gesäß mit Ausnahme der lateralen Anteile war noch relativ viel Fettgewebe vorhanden.

Der Aortenbulbusdurchmesser war mit 3,5 cm leicht vergrößert (P97 bezogen auf die Körperoberfläche). Es lagen eine Ectopia lentis beidseits, eine Myopie von –20 Dioptrien beidseits, eine verstärkte Hämatomneigung und etwas durchscheinende Venen vor. Es bestand keine Gelenkhypermobilität, magnetresonanztomographisch wurde eine Duraektasie diagnostiziert (■ **Abb. 1n**). Es bestanden kei-

ne klinischen metabolischen Auffälligkeiten. Normalbefunde ergaben sich für Homocystin, Cholesterin, Triglyzeride, Leberwerte, Glukosetoleranztest, Insulin und Insulinrezeptoruntersuchungen. Die Chromosomenanalyse und Array-CGH-Untersuchung („microarray-based comparative genomic hybridization“) mittels Oligonukleotid-Array (244 K, Fa. Agilent Technologies, Santa Clara/CA) mit einer genomweiten Auflösung von 70–100 Kilobasen waren unauffällig.

Ein klassisches Progeriesyndrom lag bei Fehlen von Alopezie, Hypogonadismus und sklerodermaartigen Hautveränderungen nicht vor. Die 3 Gent-Hauptkriterien für ein Marfan-Syndrom (Ectopia lentis, Aortenerweiterung, Duraektasie) waren erfüllt. Die Fibrillin-1-Analyse ergab eine heterozygote Mutation (c.8155_8156delAA). Die Analyse der Transforming-Growth-Factor- β -Receptor-Gene *TGFBR1* und *TGFBR2* und des bekannten Gens für Hutchinson-Gilford-Progerie, Lamin A, sowie verschiedener anderer Gene für Lipodystrophien erbrachten keinen Nachweis einer Mutation [2].

Fall 2

Die zweite Patientin war ein 3 Jahre altes Mädchen, das zweite Kind gesunder Eltern. Der Bruder war gesund. Die Körpermaße lagen bei Geburt in der 32. Schwangerschaftswoche leicht unterhalb der 3. Percentile (KG 1185 g, KL 40 cm, KU 29 cm), mit 3 Jahren war die Körper-



Abb. 1 ▲ Patientin 1 im Alter von **a–c** 4 Jahren, **d–g** 10 Jahren, **h** 17 Jahren mit prominent erscheinenden Augen bei vermindertem subkutanem Fettgewebe im Gesicht und am gesamten Körper, **i, j** mit 24 Jahren vor Injektion von Fettgewebe in die Wangen, gebogene Nase, **k–m** mit 25 Jahren nach Injektion von Fettgewebe in die Wangen und nach Nasenbegradigungsoperation, fast fehlendes subkutanes Gewebe, Gesäß mit Ausnahme der lateralen Anteile noch relativ viel Fettgewebe, **n** T2-gewichtete MRT zeigt Duraektasie. (Mit freundl. Genehmigung)

länge mit 108 cm zwischen P75 und P90, das Körpergewicht mit 14,5 kg zwischen P3 und P10. Es fielen ein großer Kopf (KU 52,5 cm, entsprechend P97) mit korrespondierendem Hydrozephalus bei erweiterten äußeren Liquorräumen ohne Progredienz, ein dreieckiges Gesicht, tief liegende Augen mit Proptosis, Lidachsen nach lateral kaudal verlaufend, hohe Nasenwurzel, hoher Gaumen, Retrogenie, generalisierte Lipodystrophie, lange Finger (■ **Abb. 2a–e**) auf. Es lag ein leichter Mitralklappenprolaps vor, keine Augenanomalien. Die psychomotorische Entwicklung war normal [3]. Die Fibrillin-1-Analyse ergab eine heterozygote Mutation (c.8226+1G>T).

Fibrillin-1-Mutationsanalyse

Patientin 1

Wir identifizierten eine Deletion von 2 Basenpaaren c.8155_8156delAA im letzten kodierenden Exon des Fibrillin-Gens, die zu einer Leserasterverschiebung ab Kodon 2719 und zu einem vorzeitigen Stoppkodon 16 Aminosäuren nach dieser Position führt (p.Lys2719AspfsX18) (■ **Abb. 3b**). Dies führt sehr wahrscheinlich zu einem trunkierten Protein. Durch eine MLPA-Untersuchung („multiplex ligation-dependent probe amplification“) konnte eine Veränderung der Kopienzahl im Bereich des Fibrillin-1-Gens ausgeschlossen werden. Die Veränderung fand sich nicht bei den Eltern, der gesunden Schwester und 150 Kontrollen.

Abb. 3 ► Effekte der Mutationen c.8155_8166delAA und c.8226+1G>T. **a** Wildtypsequenz der durch die Mutationen veränderten Regionen den kodierenden Exons 64 und 65. Exon 64 beinhaltet die Nukleotide 8052–8226, Exon 65 die Nukleotide 8227–8613 (das Stoppkodon ist bei Position 8614–8616 lokalisiert). Hier werden die 3'-Region vom Exon 64 sowie die 5'-Region vom Exon 65 gezeigt. Die Position der Deletion c.8155_8166delAA ist eingerahmt, und die Exon-Exon-Grenze ist mit einem senkrechten Doppelstrich (||) gekennzeichnet. **b** Die Deletion c.8155_8166delAA (bei Patient 1) verändert das Leseraster und führt zu einem vorzeitigen Stoppkodon (prämaures trunkierendes Kodon, PTC) 18 Kodons stromabwärts. Das PTC ist 19 Nukleotide vor dem 3'-Ende von Exon 64 lokalisiert, welches das vorletzte Exon von Fibrillin-1 ist. **c** Die Mutation c.8226+1G>T bei Patient 2 betrifft die konservierte Splice-Donorsequenz von Intron 64 von Fibrillin-1 und führt zu aberrantem Spleißen durch Einschluss von 11 Nukleotiden, was wiederum zu einem Frameshift mit einem PTC im Exon 65 von *FBN1* führt



Abb. 2 ◀ Patientin 2 im Alter von **a,b** 1 Jahr mit leichter Proptosis beider Augen, vorgewölbter Stirn, schmaler Nase, **c–e** mit 3 Jahren und breiter prominenter Stirn, Lidachsenverlauf nach lateral abfallend, vermindertem perioralem und generalisiertem subkutanem Fettgewebe. (Mit freundl. Genehmigung)

a Wildtype Sequence

c.8152–8211

TGT AA GATCAAT GGC TACCCCAAACGGGGCAGGAAACGGAGAAGCACAAACGAAACTGAT
 C K I N G Y P K R G R K R R S T N E T D

c.8212–8271

GCC TCC AATATCGAG||GATCAGTCTGAGACAGAAGCCAATGTGAGTCTTGCAAGTTGGGAT
 A S N I E D Q S E T E A N V S L A S W D

b c.8155_8156delAA

TGTGATCAATGG CTA CCCCAAACGGGGCAGGAAACGGAGAAGCACAAACGAAACTGATGC
 C D Q W L P Q T G Q E T E K H K R N x

CTCCAATATCGAG||GATCAGTCTGAGACAGAAGCCAATGTGAGTCTTGCAAGTTGGGATGT

c c.8226+1G>T

TGTAAGATCAAT GGC TACCCCAAACGGGGCAGGAAACGGAGAAGCACAAACGAAACTGAT
 C K I N G Y P K R G R K R R S T N E T D

GCCTCCAATATCGAG|| ttg ggt cag aa||GATCAGTCTGAGACAGAAGCCAATGTGAGTCTTG
 A S N I E L G Q K I S L R Q K P M x

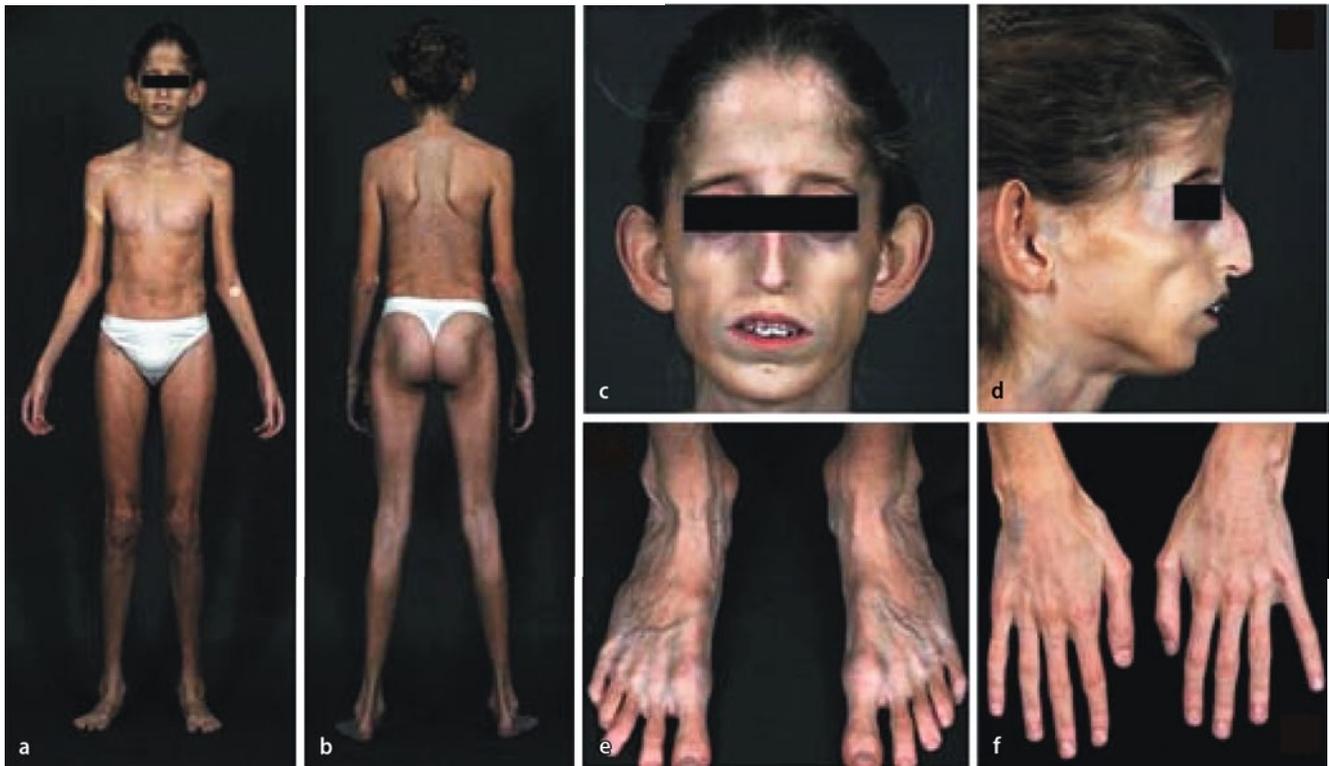


Abb. 4 ▲ Patientin im Alter von 10 Jahren, Fall von O'Neill et al. [4] publiziert. **a** Vorder- und **b** Rückansicht: deutlich vermindertes subkutanes Fettgewebe, verminderte Muskelmasse und im Verhältnis lange Extremitäten. **c** Gesicht mit vermindertem Subkutangewebe im Bereich der Wangen und Schläfen sowie antevertierte Ohrmuscheln. **d** Die Seitenansicht zeigt eine gebogene Nase und einen Pseudoexophthalmus. **e** Füße und **f** Hände zeigen ein deutlich vermindertes Fettgewebe im Bereich der distalen Extremitäten (Mit freundl. Genehmigung)

Patientin 2

Hier fand sich eine De-novo-Spleißmutation c.8226+1G>T im Intron 64, somit am 3'-Ende von Fibrillin-1 (19 Nukleotide vom vorletzten Exon entfernt; ■ **Abb. 3c**).

Beschreibung von 3 Patienten aus der Literatur

Ähnlichkeiten mit unserer Patientin 1 sahen wir bei zwei beschriebenen Patientinnen von O'Neill et al. [2, 4]. Die Autoren O'Neill et al. hatten die beiden Fälle unter der Diagnose neonatales Progeroidesyndrom publiziert. Beide (nicht verwandte Patientinnen) hatten eine ausgeprägte Lipodystrophie; allein an Thorax, Abdomen und Gesäß mit Ausnahme der lateralen Anteile war noch relativ viel Fettgewebe vorhanden (■ **Abb. 4**). Bei beiden lag zudem eine hohe Myopie vor. Patientin 1 aus der Literatur wies eine Linsensubluxation sowie lange Finger und Zehen auf. Der Aspekt und die seitliche Fa-

zies von Patientin 2 aus der Literatur ähneln sehr unserer Patientin 1, auch der gebogene Nasenrücken. Molekulargenetische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt.

Nach Publikation des Falls unserer Patientin 1 [2] publizierten Goldblatt et al. [1] den Fall eines 20-jährigen Patienten mit progeroidem Aspekt seit Geburt, beidseitiger Linsluxation, großem Kopf bei arretiertem Hydrozephalus, Arachnodaktylie und generalisierter Lipodystrophie mit ebenfalls einer De-novo-Frameshift-Mutation in Exon 64 des Fibrillin-1-Gens, einer anderen als bei unserer Patientin 1, nämlich c.8156_8175del [p.Lys2719ThrfsX12], die wahrscheinlich ebenfalls ein trunkiertes Protein zur Folge hat.

Die Ähnlichkeit der Phänotypen und der molekularen Defekte unserer Patientin und in dem publizierten Fall von Goldblatt et al. [1] sprechen dafür, dass es sich hier um eine eigene Entität handelt. Bei seinem Patienten und unserer Patien-

tin 1 fand sich eine Frameshift-Mutation. Alle diese Mutationen liegen in Introns und Exons am 3'-Ende von Fibrillin-1 und entgehen daher wahrscheinlich dem „nonsense mediated decay“. Es ist möglich, bleibt aber noch spekulativ, ob die bei den beschriebenen Patienten vorliegende Lipodystrophie durch einen regulatorischen Effekt von Fibrillin-1 auf TGF- β zustande kommt, da TGF- β eine Rolle beim Fettmetabolismus spielt und z. B. ein inhibitorischer Effekt die Aktivität von lipogenetischen Enzymen reduziert [5].

Fazit für die Praxis

- Wir stellen ein neues progeroides Syndrom vor. Bei progeroider Fazies bei Geburt ist neben dem neonatalen progeroiden Syndrom Wiedemann-Rautenstrauch und einem Petty-Syndrom auch an ein progeroides Marfan-Syndrom zu denken.
- Molekular wird der Phänotyp einer kongenitalen Lipodystrophie und progeroiden Fazies seit Geburt mit Zeichen eines Marfan-Syndroms offenbar durch heterozygote trunkierende Mutationen nahe dem 3'-Ende des Fibrillin-1-Gens ausgelöst, die hochwahrscheinlich zu Veränderungen des C-terminalen Endes des Fibrillin-1-Proteins und damit potenziell zu veränderten Proteininteraktionen der Extrazellulärmatrix führen.

Korrespondenzadresse



Dr. L.M. Graul-Neumann
 Institut für Medizinische
 Genetik und Humangenetik,
 Charité -
 Universitätsmedizin Berlin,
 Campus Virchow-Klinikum
 Augustenburger Platz 1,
 13353 Berlin
 luitgard.graul-neumann@
 charite.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Goldblatt J, Hyatt J, Edwards C et al (2011) Further evidence for a marfanoid syndrome with neonatal progeroid features and severe generalized lipodystrophy due to frameshift mutations near the 3' end of the FBN1 gene. *Am J Med Genet A* 155A(4):717–720
2. Graul-Neumann LM, Kienitz T, Robinson PN et al (2010) Marfan syndrome with neonatal progeroid syndrome-like lipodystrophy associated with a novel frameshift mutation at the 3' terminus of the FBN1-gene. *Am J Med Genet Part A* 152A:2749–2755
3. Horn D, Robinson PN (2011) Progeroid facial features and lipodystrophy associated with a novel splice site mutation in the final intron of the FBN1 gene. *Am J Med Genet A* 155A(4):721–724
4. O'Neill B, Simha V, Kotha V (2007) Body fat distribution and metabolic variables in patients with neonatal progeroid syndrome. *Am J Med Genet Part A* 143A:1421–1430
5. Petruschke T, Rohrig K, Hauner H (1994) Transforming growth factor beta (TGF-beta) inhibits the differentiation of human adipocyte precursor cells in primary culture. *Int J Obes Relat Metab Disord* 18:532–536

medgen 2012 · 24:279–283
 DOI 10.1007/s11825-012-0361-9
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012

L.M. Graul-Neumann · K. Hoffmann ·
 P. Robinson · D. Horn

Progeroide Variante eines Marfan-Syndroms. Eine neue Entität

Zusammenfassung

Schwere kongenitale Lipodystrophie, progeroide Fazies und variable Symptome eines Marfan-Syndroms stellen eine eigene Entität dar, nämlich eine Sonderform des Marfan-Syndroms mit einer trunkierenden Mutation am 3'-Ende des Fibrillin-1-Gens im vorletzten und letzten kodierenden Exon. Das mutierte Protein entgeht hochwahrscheinlich dem „nonsense mediated decay“ (NMD) und ruft dadurch offenbar diesen speziellen Phänotyp hervor. Es sind bislang erst 5 Fälle mit diesem Krankheitsbild publiziert worden; bei 3 dieser Patienten wurde das Krankheitsbild bisher molekulargenetisch bestätigt. Bei folgenden klinischen Zeichen sollte diese Diagnose berücksichtigt und abgeklärt werden: intrauterine Wachstumsretardierung, progeroide Fazies schon bei Geburt, vermindertes subkutanes Fettgewebe und variable Zeichen eines Marfan-Syndroms.

Schlüsselwörter

Progerie · Progeroides Marfan-Syndrom · Neonatales Progeroidsyndrom · Lipodystrophie · FBN1-Protein, humanes

Progeroid variant of Marfan syndrome. A new entity

Abstract

Severe congenital lipodystrophy, progeroid facies and additional variable features of Marfan syndrome represent a unique entity: a Marfan syndrome variant caused by a truncating mutation at the 3' end of the fibrillin 1 gene in the penultimate and final coding exons. It is highly likely that the mutant protein avoids nonsense mediated decay (NMD) and thus gives rise to this special phenotype. Only five cases of this pattern of symptoms have been published to date; in three instances the diagnosis was confirmed by molecular genetics. The following clinical features require that this diagnosis be considered and clarified: retarded intrauterine growth, progeroid facies at birth, reduced levels of subcutaneous fat and other variable features of Marfan syndrome.

Keywords

Progeria · Progeroid Marfan syndrome · Neonatal progeroid syndrome · Lipodystrophy · FBN1 protein, human