

Genetische Diagnostik und Beratung bei Arthrogryposis

Arthrogryposis beschreibt die Fehlstellung von jeweils mindestens 2 Gelenken in mindestens 2 Körperregionen und wird in der angeborenen Form als Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) bzw. als „multiple congenital contractures“ (MCC) bezeichnet [4]. Der Begriff AMC stellt keine Diagnose dar, sondern eine Befundbeschreibung, hinter der sich verschiedenste Diagnosen verbergen.

Klassifikation

Eine deskriptive und klinisch weit verbreitete Einteilung der AMC unterscheidet ungeachtet der zugrunde liegenden Ätiologie AMC vom Typ I, II und III. Hierbei wird berücksichtigt, ob es sich um einen isolierten Gelenkphänotyp handelt (Typ I), ob eine Kombination von Gelenkfehlstellungen mit zusätzlichen Fehlbildungen (z. B. Malformation innerer Organe oder Bauchwanddefekt; Typ II) vorliegt oder eine Kombination von Gelenkfehlstellungen und ZNS-Fehlbildungen (Typ III). Der Zusatz, dass es sich bei AMC um nichtprogrediente Phänotypen handele, ist daher *nicht* korrekt. Wenn keine spezifische Diagnose gestellt werden kann, aber dennoch eine prognostische Einschätzung benötigt wird, wie z. B. beim unspezifischen pränatalen Ultraschallbefund einer AMC, ist die Einteilung in AMC I, II und III wertvoll. Letale Verläufe werden vorwiegend bei AMC III mit ZNS-Beteiligung beobachtet.

Problematik

Uneinheitliche Terminologie

Neben der o. g. rein deskriptiven und gebräuchlichen Definition von AMC gibt es durchaus abweichende Anwendungen des Terminus Arthrogryposis bzw. AMC: Mit „AMC-Kinder“ oder „klassische Arthrogrypose“ ist im engeren Sinne spezifisch die Amyoplasie als häufigste diagnostische Entität, die unter AMC subsumiert wird, gemeint. Diese stellt das prognostisch günstige nichtprogrediente Ende des phänotypischen Spektrums dar. AMC-Phänotypen mit ungünstiger Prognose werden als letale AMC bzw. als fetale Akinesie-Deformationssequenz, FADS, Online-Mendelian-Inheritance-in-Man (OMIM)-Eintrag: 208150, oder Pena-Shokeir-Syndrom (Typ I, OMIM-Eintrag: 208150) beschrieben, ohne dass diese Begriffe ätiologisch eindeutige Entitäten darstellen.

Vielzahl von genetischen und nichtgenetischen Ursachen (Heterogenität)

Die Zahl von mehr als 350 verschiedenen nicht-/genetischen Ursachen, die nach aktueller OMIM-Suche einer AMC zugrunde liegen können, erklärt die sehr niedrigen diagnostischen Klärungsraten in Fällen, in denen weder klinisch-dysmorphologische bzw. laboranalytische Leitbefunde noch eine Familienanamnese mitgeliefert werden.

Eine hohe diagnostische Klärungsrate kann hingegen potenziell bei Vorliegen detaillierter Angaben zum klinischen Phänotyp in Kombination mit familiärem Vorkommen erreicht werden.

Variable Prognose

Interfamiliär deutlicher als intrafamiliär kann sich die gleiche kausale Mutation bei mehreren Betroffenen unterschiedlich manifestieren. Bei einer rein distalen Arthrogryposis Typ I (DA1, OMIM-Eintrag: 108120) können z. B. auch die proximalen großen Gelenke in Form von Hüftgelenksluxationen oder das Achsenskelett in Form von Skoliose betroffen sein, sodass der pränatale Nachweis einer bekannten familiären Mutation begrenzte prognostische Aussagekraft hat. Noch problematischer ist in der Pränataldiagnostik die Tendenz zu *in dubio contra* *re* mit der Konsequenz, im Zweifelsfall von einer „infausten Prognose“ für den Feten auszugehen. Der Verlauf bei Amyoplasie illustriert eindrucksvoll, dass ein pränatal extrem schwer erscheinender Gelenkphänotyp mit einer postnatal relativ günstigen Prognose hinsichtlich des therapeutischen Ansprechens und der späteren Selbständigkeit der Betroffenen verbunden sein kann.

Pathomechanismen

Das Verständnis der Pathomechanismen sieht AMC als Ergebnis der gemeinsamen Endstrecke „fetale Hypo-/Akinesie“ (■ Abb. 1, [8]). Demnach kann ein Bewe-

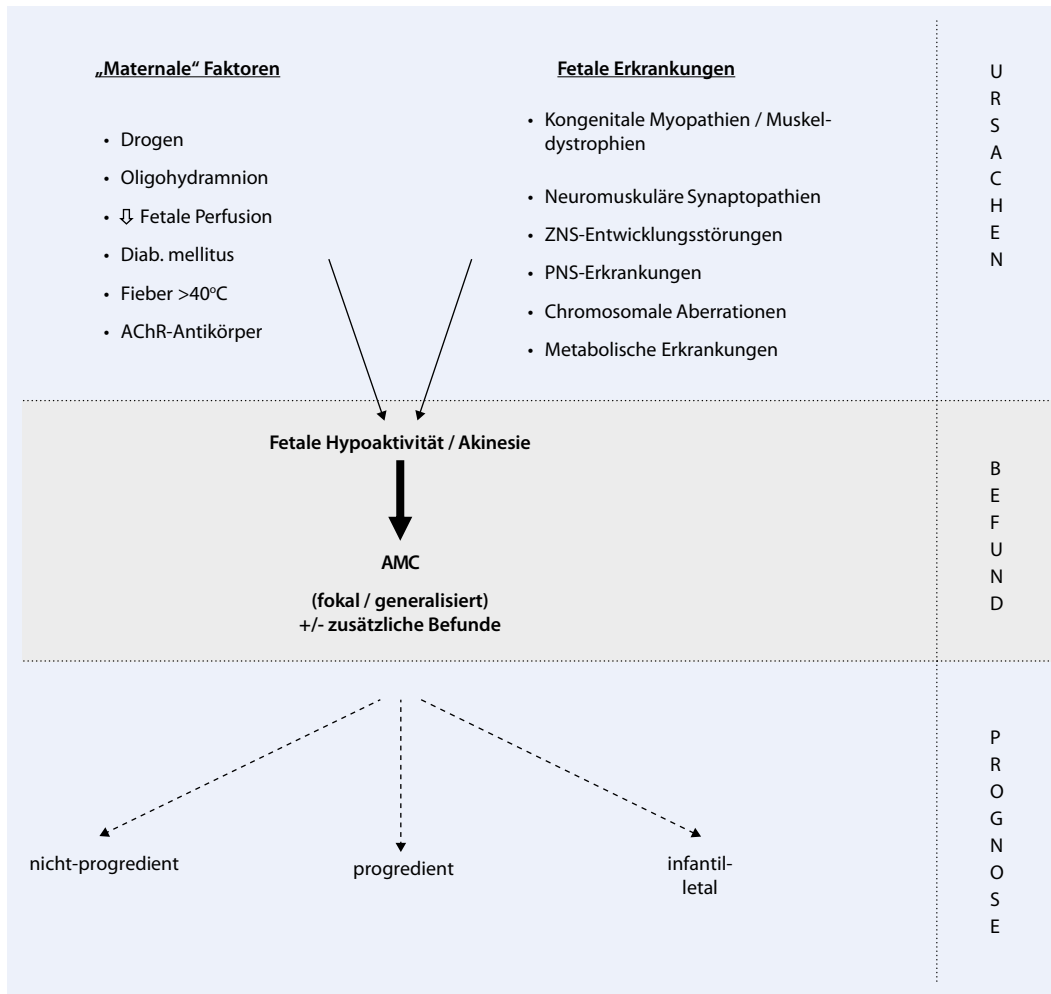


Abb. 1 ◀ Schematische Darstellung des Pathomechanismus bei Arthrogyposis multiplex congenita

gungsmangel aufgrund genetischer oder nicht genetischer Ursachen während der embryo-fetalen Entwicklung bei primär regelrechter Anlage des Skeletts zur Versteifung der Gelenke führen.

» Embryo-fetaler Bewegungsmangel führt zu Gelenkversteifung

Es gibt keine verlässlichen Erkenntnisse darüber, wie früh, lange, oder ausgeprägt der Bewegungsmangel sein muss, damit eine AMC auftritt. Ungeklärt sind die Mechanismen, die zur Ausbildung von Pterygien führen. Bei AMC kann ein erhöhtes Wiederholungsrisiko für zukünftige Geschwister eines Betroffenen nicht nur bei nachgewiesenem Erbgang nach Mendel bestehen, sondern auch bei einigen nicht-monogen erblichen maternalen Faktoren, wie z. B. bei schlecht eingestelltem mütter-

lichen Diabetes mellitus oder maternalen Antikörpern gegen den fetalen Typ des Acetylcholinrezeptors (AChR) der neuromuskulären Synapse [9].

Wichtige diagnostische Gruppen

Im Folgenden werden die häufigeren Ursachen vorgestellt und diejenigen Diagnosen, bei denen eine wirksame therapeutische Option, wie z. B. Einsatz von Acetylcholinesterasehemmern bei spezifischen Synaptopathien, besteht.

Amyoplasie

Bei ungefähr einem Drittel aller AMC-Patienten liegt eine Amyoplasie vor. Charakteristisch ist die Kombination einer unauffälligen Familienanamnese mit tubulärer Kontur der meist symmetrisch betroffenen Extremitäten, gutem Ansprechen auf konservative Therapie und unauffälli-

ger intellektueller Entwicklung. Bei klassischer Ausprägung (▣ **Abb. 2**) umfassen die Gelenkfehlstellungen innenrotierte und adduzierte Schultergelenke mit fixierter Extension im Ellenbogengelenk, Volarflexion der Hände mit Kamptodaktylie (sog. Waiter-tip-Haltung), Streckkontrakturen der Kniegelenke und Pes equinovarus adductus [5]. Bei etwa 10% der Patienten liegen assoziierte Fehlbildungen, wie muskuläre Bauchwanddefekte oder Darmatresie, vor. In der Regel besteht für Geschwister eines Betroffenen keine erhöhte Wiederholungswahrscheinlichkeit. Dafür spricht auch der typischerweise diskordante Phänotyp bei eineiigen Zwillingen. In dieser Patientengruppe sind keine Mutationen in Genen, die für familiäre Arthrogyposeformen verantwortlich sind, beschrieben worden.

Distale Arthrogryposen

Bei den distalen Arthrogryposen (DA) handelt es sich vorwiegend um Myopathien bzw. Bindegeweserkrankungen mit nichtprogredientem Verlauf bzw. günstigem Ansprechen der Kontrakturen auf Physiotherapie. Sie folgen einem autosomal-dominantem Erbgang oder treten sporadisch auf. In der Regel liegt keine kognitive Beeinträchtigung vor. Patienten mit DA machen etwa 10–35% aller AMC-Patienten aus, wobei DA1 und DA2B relativ am häufigsten vorkommen [5]. Kennzeichnend sind gefäustelte Handstellung mit überlappenden Fingern und Ulnardeviation in den Metakarpophalangealgelenken beim Neugeborenen. Diese resultieren später in Kamptodaktylie. Charakteristisch sind weiterhin Klumpfüße und faziale Merkmale in Abhängigkeit vom genauen Typ. Andere neuromuskuläre Grunderkrankungen, die z. T. mit distal betonter AMC als Nebenbefund assoziiert sind, sind die kongenitale myotone Dystrophie (CMD, OMIM-Eintrag: 160900), infantil-letale X-chromosomale spinale Muskelatrophie (SMAX2, OMIM-Eintrag: 301830) und X-chromosomale zentronukleäre Myopathie (CNMX, OMIM-Eintrag: 310400).

Kongenitale Myopathien

Bei den kongenitalen Myopathien handelt es sich um eine genetisch sehr heterogene Gruppe von Muskelerkrankungen. Sie zeichnen sich durch nichtvoranschreitende/sich verbessernde (~86%) oder nur langsam voranschreitende (6%) Schwäche der Rumpf- und proximalen Gliedermuskulatur mit auslösbaren Muskeigenreflexen und i. d. R. milder CK-Erhöhung aus. Ungefähr 60% manifestieren sich im 1. Lebensmonat, ungefähr 80% im ersten Lebensjahr [7]. Insgesamt ist Arthrogryposis in nur ~5% ein Befund bei Erstmanifestation. Respiratorische Insuffizienz, bulbäre Dysfunktion, Ophthalmoparese sind häufige weitere Befunde. Für die diagnostische Zuordnung sind Muskelhistologie, in einigen Fällen spezifische Auffälligkeiten im Muskelultraschall sowie Abwesenheit von Zeichen für kongenitale Muskeldystrophien oder kongenitale myasthene Syndrome entscheidend. Eine genetische

Ursachenklärung gelang bisher in schätzungsweise ≤50% aller Patienten, weil die Korrelation zwischen klinischen Befunden und involviertem Gen unzuverlässig ist. Daher wird bei Verdacht auf Vorliegen einer kongenitalen Myopathie ohne wegweisenden klinischen Befund die bisherige Strategie der Stufendiagnostik gemäß empirischer Häufigkeit der involvierten Gene durch die Genpanelndiagnostik/Exomsequenzierung abgelöst werden. Dies gilt insbesondere, da Gene, wie Ryanodinrezeptor 1 (*RYR1*, OMIM-Eintrag: 180901; 106 Exons) und Nebulin (*NEB*, OMIM-Eintrag: 161650; 183 Exons) angesichts des Aufwands bei Sanger-Sequenzierung trotz ihrer Häufigkeit in der Gesamtschau aller kongenitalen Myopathien (*RYR1* > *ACTA1* > *SEPN1* > *MTM1* > *TPM3* > *NEB* [8]) bisher nicht routinemäßig analysiert werden.

Neuromuskuläre Synaptopathien: kongenitale Myastheniesyndrome, FADS-Phänotyp

Bei den kongenitalen Myastheniesyndromen (CMS) handelt es sich um Diagnosen, die bei schwerer kongenitaler Ausprägung neben der AMC in variabler Form multiple Pterygien, eine generalisierte Hypotonie inkl. fazialer und okulärer Muskulatur, eine respiratorische Insuffizienz infolge Atemmuskelschwäche und/oder pulmonaler Hypoplasie bzw. eine bulbäre Symptomatik, wie Schluckbeschwerden oder Dysphonie umfassen. Sie sind z. T. progredient mit zunehmender Ausprägung eines generalisierten myopathischen Phänotyps. Die frühmanifesten schweren CMS-Formen werden häufig autosomal-rezessiv vererbt.

Mutationen in Genen für präsynaptische (Cholinacetyltransferase, *CHAT*, OMIM-Eintrag: 118490) oder für synaptische Moleküle („collagenic tail of endplate acetylcholinesterase“, *COLQ*, OMIM-Eintrag: 603033) sind insgesamt bei den kongenital manifesten Formen seltener als Mutationen in Genen, deren Produkte am Aufbau und Funktion des postsynaptischen Acetylcholinrezeptors (~80%; OMIM-Eintrag: 608931) beteiligt sind [6]. Es handelt sich dabei um die Gene

- *CHRNA1* (OMIM-Eintrag: 100690, „cholinergic receptor, nicotinic, $\alpha 1$ “),

medgen 2013 · 25:358–364
DOI 10.1007/s11825-013-0411-y
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

R. Heller · K. Hoffmann

Genetische Diagnostik und Beratung bei Arthrogryposis

Zusammenfassung

Es werden wichtige Probleme in der Diagnostik bei Patienten mit Arthrogryposis dargestellt und Definitionen eingeführt. Danach werden praktische Ansätze für die Diagnostik und humangenetische Betreuung vorgeschlagen.

Schlüsselwörter

Arthrogryposis multiplex congenita · Fetale Akinesie-Deformationssequenz · Neuromuskuläre Erkrankungen · Stufendiagnostik · Genpanel

Genetic diagnosis and counseling in arthrogryposis

Abstract

In the present article, important challenges in the diagnosis of patients with unexplained arthrogryposis are presented. After explanation of definitions, practical strategies concerning diagnostics and counseling for clinical and molecular geneticists are suggested.

Keywords

Arthrogryposis multiplex congenita · Fetal akinesia deformation sequence · Neuromuscular disorders · Tiered diagnostic approach · Gene panel

- *CHRN1* (OMIM-Eintrag: 100710, „cholinergic receptor, nicotinic, $\alpha 2$ “),
- *CHRND* (OMIM-Eintrag: 100720, „cholinergic receptor, nicotinic, δ “),
- *CHRN3* (OMIM-Eintrag: 100730, „cholinergic receptor, nicotinic, γ “),
- *RAPSN* (OMIM-Eintrag: 601592, „receptor-associated protein of the synapse“),
- *DOK7* (OMIM-Eintrag: 610285, „docking protein 7“), und
- *MUSK* (OMIM-Eintrag: 601296, „muscle, skeletal, receptor tyrosine kinase“).

Bei den ätiologisch geklärten CMS, die sich bei schwerer Ausprägung mit AMC manifestieren können, stellen Mutationen in den Genen „receptor-associated protein of the synapse“ (*RAPSN*, ~15–20%)

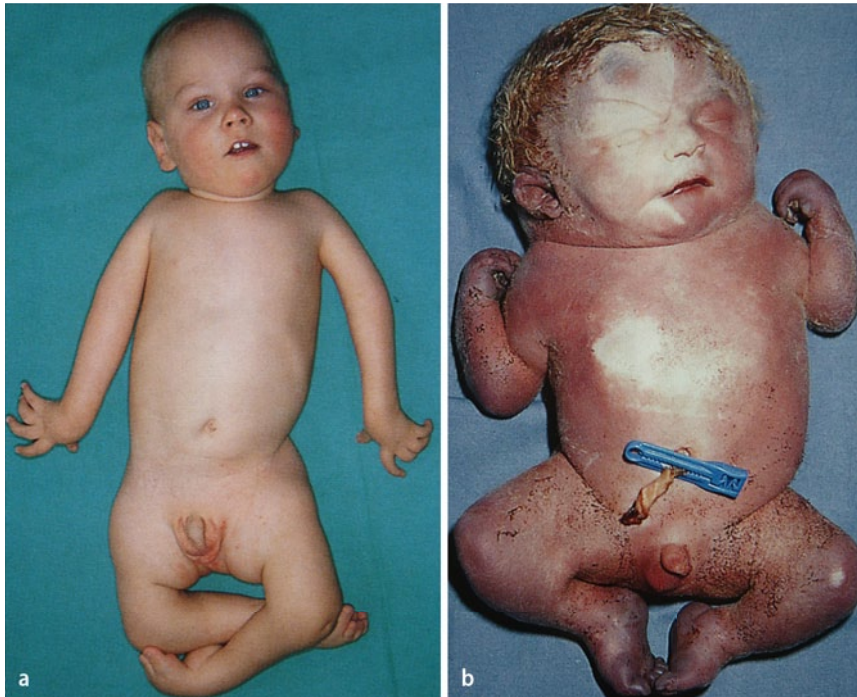


Abb. 2 ▲ Befunde bei Amyoplasie (a) und letalem multiplem Pterygiumsyndrom (b). **a** 14 Monate altes Kleinkind mit symmetrischen Kontrakturen: Innenrotation und Adduktion in den Schultergelenken, Extension in den Ellenbogengelenken und Flexion in den Handgelenken, ebenfalls beidseitige Kontrakturen in Hüft-, Knie- und Sprung-/Vorfußgelenken mit Pes equinovarus und adductus, außerdem distal betonte Aplasie der Gliedmaßenmuskulatur. **b** Frühgeborenes der 34. Schwangerschaftswoche, verstorben 60 min postpartal: Hydrops, multiple Pterygien im Schulter-, Ellenbogen- und Kniegelenksbereich, Diaphragmahernie und pulmonale Hypoplasie. (Aus [11], mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. Kunze)

und *DOK7* bzw. *COLQ* (jeweils ~10–15%) die häufigsten Ursachen dar [1]. Insgesamt gelingt eine Ursachenklärung in schätzungsweise ≤50% aller CMS.

Bei Vorliegen von Pterygien wird zwischen letalem Typ („lethal multiple pterygium syndrome“, LMPS, OMIM-Eintrag: 253290) und nicht letalem Typ (Escobar-Syndrom, OMIM-Eintrag: 265000) unterschieden. Bei der prognostischen Zuordnung zu LMPS vs. Escobar-Syndrom sind wegen begrenzter *CHRNA9*-Genotyp-Phänotyp-Korrelation eher zusätzliche körperliche Befunde wie Hydrops, Lungenhypoplasie und intrauterine Wachstumsverzögerung ausschlaggebend als der Genotyp [10].

Eine seltene Ursache mit hohem Wiederholungsrisiko eines CMS für weitere Nachkommen sind maternale Antikörper gegen die fetale Form des Acetylcholinrezeptors (AChR-AK) der neuromuskulären Synapse.

» Bei maternalen Antikörpern gegen fetale Acetylcholinrezeptoren besteht ein hohes Wiederholungsrisiko

Es handelt sich um eine Phänokopie des Escobar-Syndroms. Die fetale Exposition gegenüber maternalen AChR-AK kann zu AMC I-III des Neugeborenen, u. U. mit letalem Ausgang infolge der Lungenhypoplasie oder ZNS-Fehlbildungen, führen [9].

Die differenzialdiagnostische Berücksichtigung einer neuromuskulären Synaptopathie als mögliche Ursache einer AMC ist sehr wichtig, da sich hieraus gezielte und wirksame pharmakotherapeutische Optionen u. a. mit Einsatz von Acetylcholinesteraseinhibitoren ergeben können [6].

Kongenitale Muskeldystrophien

Die bei kongenitalen Muskeldystrophien (CMD) involvierten Genprodukte sind überwiegend für die Verankerung des Zytoskeletts der Muskelzelle in der Extrazellulärmatrix (Basalmembran) mittels des Dystroglykan-Komplexes [2] verantwortlich. Bei Störung der transsarcolemmalen Verankerung kommt es i. d. R. zur Muskeldegeneration. Somit handelt es sich im Gegensatz zu den kongenitalen Myopathien hier meist um klinisch progrediente Krankheitsbilder mit reduzierter Lebenserwartung, v. a. infolge zunehmender respiratorischer Insuffizienz. Bei den schweren Formen (Walker-Warburg- bzw. Muscle-eye-brain-Phänotyp; z. B. OMIM-Eintrag: 236670), die durch Hypoglykosylierung des α -Dystroglykans entstehen, kann die ausgeprägte muskuläre Hypotonie durch Zeichen einer lissenzephalen Entwicklungsstörung (Epilepsie, im weiteren Verlauf objektivierbare mentale Retardierung) überlagert und von ophthalmologischen Fehlbildungen begleitet sein [2]. Multiple kongenitale Kontrakturen im Sinne einer Arthrogryposis kommen gehäuft vor. Histologisch fehlen in den degenerierten Muskelzellen die für kongenitale Myopathien kennzeichnenden Veränderungen („cores“, Fasertypdisproportion, Nemalin „rods“ etc.). Die Kreatinkinase (CK)-Aktivität ist häufig sehr erhöht. Eine gezielte Gendiagnostik sollte in Abhängigkeit von charakteristischen Befundkonstellationen angestrebt werden. Beispiele für klinisch wegweisende Befunde sind die Kombinationen von proximalen Kontrakturen mit distal laxen Gelenken beim Ullrich-Phänotyp (OMIM-Eintrag: 254090), von Mikrophthalmie, Katarakt oder Retinadysplasie mit Lissenzephalie, Hydrozephalus oder Kleinhirn-/Hirnstammhypoplasie beim Walker-Warburg-Phänotyp oder von paraspinalen Kontrakturen („rigid spine“) mit/ohne fehlende Kopfkontrolle („dropped head“) bei Mutationen in Selenoprotein-N1 (*SEPN1*, OMIM-Eintrag: 602771) bzw. Lamin A/C (*LMNA*, OMIM-Eintrag: 613205).

Diagnostisches Vorgehen und humangenetische Betreuung

Pränatal- und Familienanamnese

Zur optimalen humangenetischen Mitbetreuung gehören bei Neugeborenen mit AMC unbekannter Ursache folgende Aufgaben:

- Erfragung von Risikofaktoren für AMC in der Pränatalanamnese;
- gezielte Familienanamnese hinsichtlich Kontrakturen, neuromuskulären Erkrankungen, Schwangerschaftsverlust/-abbrüchen;
- bei nicht letaler AMC mit Verdacht auf autosomal-dominanten Erbgang körperliche Untersuchung beider Eltern auf AMC-Minimalbefunde (z. B. Kamptodaktylie, Trismus);
- bei Verdacht auf mütterliche Myasthenie/Myotonie großzügige Indikation für eine neurologische Mitbeurteilung und für maternalen Serumtest auf AChR-AK;
- bei frühem Schwangerschaftsverlust mit AMC/FADS *nachträgliche* DNA-Extraktion aus fetalem Gewebe;
- bei geplantem Schwangerschaftsabbruch bzw. postnatal kritischer Überlebensaussicht Aufklärung der Eltern vor Abbruch/Exitus über mögliche fetalpathologische Nachuntersuchung bzw. *frühzeitige* DNA-Asservierung.

Die humangenetische Mitbetreuung von Patienten in kritischem Gesundheitszustand hat das wesentliche Ziel, die Prognose zum frühestmöglichen Zeitpunkt korrekt einzuschätzen und festzustellen, ob eine evtl. therapierbare Erkrankung (Synaptopathien) vorliegt.

Anamnese und körperliche Untersuchung

Die präoperative Fotodokumentation aller Befunde ist angesichts multipler chirurgischer Eingriffe im Laufe eines Patientenlebens essenziell.

Differenzialdiagnostische Fragen des Untersuchers lauten:

- Sind die Kontrakturen angeboren oder haben sie sich erst im Laufe des Lebens ausgebildet (rein fetale vs. fetale und postnatale Entwicklungsstörung)?

- Liegt ein auffälliger Muskeltonus und Reflexstatus vor (Vorderhornkrankung bzw. primäre ZNS-Entwicklungsstörung)?
- Sind die Kontrakturen progredient und wie sprechen sie auf physiotherapeutische Bemühungen an (keine Progredienz/gutes Ansprechen bei Amyoplasie und DA; Progredienz bei kongenitalen Muskeldystrophien)?
- Welche Muskeln sind betroffen (Unterscheidung zwischen DA und generalisierten AMC-Syndromen mit oder ohne Beteiligung der paraspinalen, fazialen, bulbären und okkulo-motorischen Muskulatur)?
- Liegen multiple Pterygien vor (Synaptopathien)?
- Liegen ZNS-Symptome, wie z. B. eine mentale Retardierung, vor (kongenitale Muskeldystrophien)?

Apparative und invasive Untersuchungen

Bei Verdacht auf eine primäre ZNS-Entwicklungsstörung sollten bildgebende Untersuchungen und ggf. ein Elektroenzephalogramm veranlasst werden, bei Hinweisen auf eine primäre Myopathie eine Bestimmung der CK-Aktivität sowie ggf. eine sonographische oder MRT-vermittelte Darstellung der Muskelanlagen. Bei Verdacht auf eine Myo- oder Mitochondriopathie oder kongenitale Muskeldystrophie als Ursache der AMC ist eine Muskelbiopsie mit histologischen, elektronenmikroskopischen und/oder biochemischen Analysen diagnostisch hilfreich. Vor einer Muskelbiopsie sollte die Frage gestellt werden, ob eine vergleichbare diagnostische Differenzierung nicht auch auf weniger invasive Weise durch DNA-Sequenzierung eines Genpanels für kongenitale Myopathien oder Muskeldystrophien geleistet werden kann. Zur Klärung eines kongenitalen Myastheniesyndroms leistet die Muskelbiopsie mit Standardhistologie i. d. R. keinen entscheidenden diagnostischen Beitrag. Hingegen können elektrophysiologische Untersuchungen wegweisend sein, sollten aber im Säuglingsalter nur Experten vorbehalten sein.

Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren der neuromuskulären Synapse

Die Indikation für eine Bestimmung der AChR-AK im mütterlichen Blut sollte angesichts der Kosten von ~30 € pro Analyse und ggf. wirksamer therapeutischer und – bzgl. zukünftiger Schwangerschaften – präventiver Konsequenzen großzügig gestellt werden, auch wenn zum Zeitpunkt der körperlichen Untersuchung der Mutter keine myasthenen Symptomatik besteht. Für die Myastheniediagnostik beim Erwachsenen geeignet sind die gebräuchlichen kommerziellen Kits. Bei klinisch dringendem Verdacht auf das Vorliegen eines kongenitalen Myastheniesyndroms, jedoch unauffälligem Ergebnis der routinemäßigen maternalen AChR-Serologie, sollte in zeitlichem Abstand eine Wiederholung von körperlicher Untersuchung und Serologie bei der Mutter erwogen werden, da die AChR-AK-Konzentrationen schwanken können. Alternativ kann in spezialisierten Laboren mit höherer Sensitivität eine Diagnostik in Zellkulturen durch Clustered-AChR- oder Muscle-specific-kinase(MUSK)-Assay durchgeführt werden [9].

Indikation für molekulargenetische Analyse

Vor dem Versuch einer molekulargenetischen Ursachenklärung sollte mit den Betroffenen (Indexpatient/in bzw. Familie) besprochen werden, welche Aussagekraft eine molekulargenetische Testung hat und welche Fragen der Betroffenen durch diese Testung beantwortet werden sollen. Im Folgenden werden 3 Situationen beispielhaft skizziert.

Distale Arthrogryposis mit autosomal-dominantem Erbgang

Eine molekulargenetische Ursachenklärung ist hier zur Angabe der Wiederholungswahrscheinlichkeit von 50% nicht erforderlich. Wenn der/die Betroffene sich aufgrund der Eigenanamnese (z. B. schwere Ausprägung mit mehrfach operationsbedürftiger Skoliose) nicht in der Lage sieht, die Erkrankung einem zukünftigen Kind zuzumuten und daher eine frühe pränatale Gendiagnostik wünscht, ist

die Gendiagnostik beim Indexpatienten dennoch Voraussetzung. Es sollten allerdings die begrenzte Gen-Phänotyp-Korrelation und zunehmend bessere orthopädische Versorgung der Patienten mit distaler Arthrogryposis thematisiert werden.

Kinderwunsch nach mehreren letal betroffenen Kindern mit AMC

Bei einem (konsanguinen) Elternpaar besteht weiterer Kinderwunsch, nachdem bereits mehrere Kinder mit AMC verstorben sind. Die molekulargenetische Ursachenklärung ist unverzichtbar, wenn die Eltern sich nicht im Stande sehen, eine weitere Schwangerschaft mit einem betroffenen Feten auszutragen. Möglichst detaillierte (autoptische) Befunde der Betroffenen und DNA der betroffenen und gesunden Familienmitglieder sollten gewonnen werden, um anhand des Phänotyps über eine Genanalyse zu entscheiden. Die Ratsuchenden sollten darauf hingewiesen werden, dass sich die Ursache in $\geq 50\%$ aller Fälle noch nicht klären lässt.

Diagnose eines kongenitalen Myastheniesyndroms

Die molekulare Ursachenklärung ist essenziell, da sie therapeutische Entscheidungen beeinflussen kann. Dazu gehören einerseits maternale Plasmapherese und Immunglobulingabe in einer zukünftigen Schwangerschaft bei maternalen AChR-AK. Andererseits kann bei Patienten, die Mutationen in Genen des postsynaptischen AChR tragen, die Gabe von Acetylcholinesteraseinhibitoren, Ephedrin, oder 3,4-Diaminopyridin den Krankheitsverlauf entscheidend beeinflussen [6].

Genetische Analysen

Da die Differenzialdiagnosen einer autosomal-rezessiven SMA (OMIM-Eintrag: 253300), einer X-chromosomalen SMAX2 (OMIM-Eintrag: 301830) sowie einer kongenitalen myotonen Dystrophie Typ 1 (OMIM-Eintrag: 160900) durch die entsprechenden molekulargenetischen Tests nahezu ausgeschlossen werden, sollte die Indikation für diese Untersuchungen großzügig gestellt werden. Gleiches gilt wegen der therapeutischen Relevanz für die Mutationsanalysen der Gene, die

postsynaptische AChR-assoziierte Moleküle kodieren.

Bei AMC Typ II insbesondere bei Auftreten der Kontrakturen in Kombination mit Dysmorphien und bei AMC Typ III mit unspezifischer ZNS-Beteiligung ist eine molekulare Chromosomenanalyse mittels Microarray-basierter komparativer genomischer Hybridisierung (CGH) indiziert.

Pränatale Ultraschalldiagnostik

Nach einer retrospektiven Studie [3] werden nur $\sim 25\%$ der Feten mit AMC pränatal detektiert. Bei sonographisch gesicherter AMC wird in jedem Fall unabhängig davon, ob es sich um eine AMC I, II oder III handelt, eine chromosomale Microarray-CGH vorgeschlagen [3]. Nicht erwähnt aber nach Meinung der Autoren sinnvoll, weil kosten- und sehr zeitgünstig, sind neben der Familienanamnese routinemäßig die körperliche Untersuchung beider Eltern sowie die Labordiagnostik auf maternale AChR-AK vor der Microarray-CGH. Nach Sicherung einer AMC hat die weiterführende pränatale Fetalsonographie die Aufgabe, pathomonische Befunde nachzuweisen und eine Einschätzung der fetalen Prognose zu ermöglichen.

» Die Fetalsonographie dient dem Nachweis pathomonischer Befunde und der Prognoseeinschätzung

Der einmalige Nachweis einer fetalen Akinesie ist selbst nicht zwingend mit einer schlechten Prognose verbunden. Erst in Kombination mit mehreren Befunden, wie z. B. mit ausgeprägter intrauteriner Wachstumsverzögerung (IUGR), zystischem Hygrom, fetalem Hydrops, Oligo-/Polyhydramnie, pulmonaler Hypoplasie, auffälliger Hirnanatomie und unveränderter oder sich verschlechternder Befundlage in einem Zeitraum über $\geq 4-8$ Wochen in mindestens 2-3 aufeinanderfolgenden Untersuchungen, ist eine deutlich eingeschränkte Überlebenschance wahrscheinlich.

Verweis an Experten und Selbsthilfe

Bisher fehlen inter-/nationale Leitlinien zur Diagnostik und Betreuung von Patienten mit Arthrogryposis weitgehend. Expertennetzwerke für mit Arthrogryposis assoziierte Erkrankungen finden sich unter <http://www.treat-nmd.de> (zugegriffen: 20. September 2013) bzw. <http://www.md-net.org> (zugegriffen: 20. September 2013) und <http://rd-neuromics.eu> (zugegriffen: 20. September 2013). Ein Anfang, die klinische Betreuung von Patienten mit AMC an Leitlinien auszurichten, wurde von anästhesiologischer Seite gemacht: <http://www.orphananesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines.html> (zugegriffen: 20. September 2013). Dringend bedarf es auch entsprechender kinderorthopädischer Leitlinien.

Der Austausch mit der Interessensgemeinschaft Arthrogryposis (IGA) e. V. der Patienten und ihrer Familien ist besonders wichtig (<http://www.iga-ev.de>, zugegriffen: 20. September 2013).

Fazit für die Praxis

- Der Begriff Arthrogryposis multiplex congenita stellt keine Diagnose dar, sondern ist eine Befundbeschreibung, hinter der sich verschiedenste Diagnosen verbergen.
- Bei variabler Prognose ist eine Vielzahl von genetischen und nichtgenetischen Ursachen beschrieben, die einen Bewegungsmangel während der embryo-fetalen Entwicklung bewirken. Bei primär regelrechter Anlage des Skeletts kommt es zur Versteifung der Gelenke.
- Ein erhöhtes Wiederholungsrisiko für zukünftige Geschwister eines Betroffenen kann nicht nur bei nachgewiesenem Erbgang nach Mendel bestehen, sondern auch aufgrund einiger nichtmonogener erblicher maternaler Faktoren.
- Wirksame therapeutische Optionen bestehen bei spezifischen Synaptopathien z. B. durch den Einsatz von Acetylcholinesterasehemmern.
- Vor einer molekulargenetischen Ursachenklärung sollte mit dem Indexpatienten bzw. der Familie besprochen werden, welche Aussagekraft eine

molekulargenetische Testung im Hinblick auf die konkrete Fragestellung hat.

Korrespondenzadresse

R. Heller

Institut für Humangenetik, Uniklinik Köln
Kerpener Str. 34, 50931 Köln
raoul.heller@uk-koeln.de

K. Hoffmann

Institut für Humangenetik
Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg
Magdeburger Str. 2, 06112 Halle (Saale)
katrin.hoffmann@uk-halle.de

Danksagung. R. Heller und K. Hoffmann danken den Gutachtern sowie Herrn Prof. Dr. Kunze für die freundliche Bereitstellung von **Abb. 2** und Frau Prof. Dr. Wirth und Frau Dipl.-Übers. Boß für konstruktive Verbesserungsvorschläge.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. K. Hoffmann gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. R. Heller wird teilweise durch das European Community's Seventh Framework Program FP7/2007–2013, „grant agreement“ 2012-305121 („project acronym“ NeurOmics) finanziert und ist seit dem 12.05.2013 wissenschaftlicher Beirat der IGA.

Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben. Im Falle von nicht mündigen Patienten liegt die Einwilligung eines Erziehungsberechtigten oder des gesetzlich bestellten Betreuers vor.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Abicht A, Dusl M, Gallenmüller C et al (2012) Congenital myasthenic syndromes: achievements and limitations of phenotype-guided gene-after-gene sequencing in diagnostic practice: a study of 680 patients. *Hum Mutat* 33:1474–1484
2. Clement EM, Feng L, Mein R et al (2012) Relative frequency of congenital muscular dystrophy subtypes: analysis of the UK diagnostic service 2001–2008. *Neuromuscul Disord* 22:522–527
3. Filges I, Hall JG (2013) Failure to identify antenatal multiple congenital contractures and fetal akinesia – proposal of guidelines to improve diagnosis. *Prenat Diag* 33:61–74
4. Hall JG (2013) Chapter 161 – Arthrogryposes (Multiple Congenital Contractures). In: Rimoin DL, Pyeritz RE, Korf BR (Hrsg) *Emery and Rimoin's principles and practice of medical genetics*, 6. Aufl. Academic Press, Amsterdam, S 1–101
5. Kimber E, Tajsharghi H, Kroksmark A-K et al (2012) Distal arthrogryposis: clinical and genetic findings. *Acta Paediatr* 101:877–887

6. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CS, Werneck LC (2012) Congenital myasthenic syndrome: a brief review. *Pediatr Neurol* 46:141–148
7. Maggi L, Scoto M, Cirak S et al (2013) Congenital myopathies – clinical features and frequency of individual subtypes diagnosed over a 5-year period in the United Kingdom. *Neuromuscul Disord* 23:195–205
8. Ravenscroft G, Sollis E, Charles AK et al (2011) Fetal akinesia: review of the genetics of the neuromuscular causes. *J Med Genet* 48:793–801
9. Vincent A, Waters P, Leite MI et al (2012) Antibodies identified by cell-based assays in myasthenia gravis and associated diseases. *Ann NY Acad Sci* 1274:92–98
10. Vogt J, Morgan NV, Rehal P et al (2012) CHNRG genotype-phenotype correlations in the multiple pterygium syndromes. *J Med Genet* 49:21–26
11. Kunze (2010) *Wiedemanns Atlas der klinischen Syndrome*, 6. Aufl., Schattauer, Stuttgart

Genmutationen in Nebennierentumoren führen zu Bluthochdruck

Wissenschaftler haben herausgefunden, dass eine genetische Mutation zweier Elektrolytpumpen in einem Nebennierentumor zu einer Erhöhung der Aldosteronkonzentration und somit zu Bluthochdruck führen kann.

Das Hormon Aldosteron reguliert neben anderen Botenstoffen den Blutdruck sowie den Wasserhaushalt und wird von den Nebennieren gebildet. Die Überproduktion dieses Hormons durch gutartige Tumoren der Nebenniere führt zu erhöhtem Blutdruck, der häufig nicht mit Medikamenten behandelbar ist.

In diesen Tumoren fanden Forscher Genmutationen an zwei Elektrolytpumpen (ATP1A1 und ATP2B3), die den Elektrolyt-haushalt der Zellen steuern. Etwa sieben Prozent der Aldosteron-produzierenden Tumoren sind von diesen Mutationen betroffen. Die Mutationen führen zu einer Störung der intrazellulären Elektrolytzusammensetzung und dadurch zu einer vermehrten Ausschüttung von Aldosteron. Die Genmutationen entstehen im Laufe des Lebens in der Nebennierenrinde und werden nicht vererbt.

Um feststellen zu können, ob der Bluthochdruck auf eine erhöhte Aldosteronkonzentration zurückzuführen ist, sind bisher aufwendige Untersuchungen notwendig. Durch die Nutzung der neuen molekulargenetischen Erkenntnisse über Aldosteron-produzierende Tumoren können die diagnostischen Möglichkeiten in Zukunft verbessert werden.

Literatur: Beuschlein F, Boulkroun S, Osswald A et al (2013) Somatic mutations in ATP1A1 and ATP2B3 lead to aldosterone-producing adenomas and secondary hypertension. *Nature Genetics* 45:440–444

Quelle: *Helmholtz Zentrum München, www.helmholtz-muenchen.de*