

Isolierte Fehlbildungen und Fehlbildungssyndrome

Von *Deborah Bartholdi*

Die Unterscheidung zwischen isolierten nicht syndromalen Fehlbildungen und Fehlbildungssyndromen ist sowohl für die Prognose wie auch für das Wiederholungsrisiko von grosser Bedeutung. Die wichtigsten Instrumente für diese Unterscheidung sind nach wie vor die sorgfältige klinische Untersuchung und die Erhebung der Familienanamnese. Liegt ein dringlicher Verdacht auf ein genetisches Syndrom vor, ist es sinnvoll, die entsprechende genetische Testung möglichst bald in die Wege zu leiten, da die Sicherung der Verdachtsdiagnose Konsequenzen für das klinische Management haben kann. Ist die krankheitsverursachende Mutation bei einem Familienmitglied identifiziert, ermöglicht dies zudem ein zuverlässiges und kostengünstiges Screening von Familienmitgliedern, die möglicherweise Mutationsträger sind.

Fehlbildungen treten bei zirka 15 bis 20 Prozent aller Frühgeborenen und bei 3 Prozent aller Termingeborenen auf. Da ein Teil der Fehlbildungen erst mit einer gewissen Verzögerung diagnostiziert wird, geht man bei termingeborenen Kindern sogar von einer Häufigkeit von 5 Prozent aus (1). Als Fehlbildung wird ein struktureller Defekt bezeichnet, welcher eine funktionelle Einschränkung und/oder eine massgebliche kosmetische Beeinträchtigung mit sich bringt. Beispiele umfassen Herzfehler, Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten, Aplasie der Ohrmuscheln, Spalthände und so weiter. Fehlbildungen, welche im englischen Sprachgebrauch als «major congenital anomalies» bezeichnet werden, können mit Dismorphien (minor congenital ano-

malies) einhergehen, welche in aller Regel nicht zu einer funktionellen oder ästhetischen Beeinträchtigung führen und entsprechend keinen Krankheitswert haben. Beispiele für Dismorphien sind die Vierfingerfurche, eine zusätzliche Mamille oder präaurikuläre Ohrfisteln oder -anhängsel. Dismorphien haben trotz fehlendem Krankheitswert im klinischen Alltag Bedeutung, da sie Hinweise darauf sind, dass ein genetisches Syndrom vorliegen könnte. Das klassische Beispiel ist die Vierfingerfurche, welche bei der Mehrheit der Kinder mit Down-Syndrom vorliegt, aber auch bei zirka 2 Prozent der Normalbevölkerung. Dismorphien müssen also im klinischen Kontext interpretiert werden und haben als Einzelbefunde nur eine limitierte diagnostische Aussagekraft.

Abhängig von der klinischen Präsentation und Ätiologie werden Fehlbildungen in zwei grosse Gruppen eingeteilt:

1. Isolierte oder nicht syndromale Fehlbildungen, welche in der Regel nicht mit Dismorphien oder anderen Zusatzbefunden einhergehen und meistens sporadisch auftreten, und
2. Fehlbildungssyndrome, bei welchen der Organdefekt im Rahmen eines genetischen Syndroms (z.B. Gaumenspalte beim DiGeorge-Syndrom) oder einer sogenannten Assoziation (z.B. tracheoösophageale Fistel bei der VATER-Assoziation) auftritt.

Bei Fehlbildungssyndromen sind oft mehrere Organsysteme betroffen, und es liegen auch Dismorphien oder andere Befunde wie etwa eine Wachstumsretardierung oder geistige Behinderung vor. In diesem Zusammenhang wird oft der Ausdruck «Dismorphiesyndrom» oder im englischen Sprachgebrauch «funny looking child» gebraucht. Diese Bezeichnungen gilt es zu vermeiden, da sie einerseits eine despektierliche Note tragen und andererseits nicht den Kern der Sache treffen, da die Dismorphien nicht die Hauptbefunde darstellen.

Ursachen von Fehlbildungen

Die ersten 8 Wochen post conceptionem stellen die kritische Phase der Embryonalentwicklung dar, in welcher die Bildung der Organe erfolgt. Die meisten chromosomalen Defekte und auch verschiedene monogene Erkrankungen beeinflussen die Organentwicklung in diesem Zeitraum und haben Fehlbildungen beim werdenden Kind zur Folge. Dieses Zeitfenster stellt aber auch die kritische Phase für negative exogene Einflüsse wie

Medikamenteneinnahme (z.B. Retinoide zur Therapie der Akne) oder Stoffwechselerkrankungen der Mutter (maternaler Diabetes, maternale Phenylketonurie usw.) dar. Eine Organfehlbildung kann zudem das Resultat einer sekundären Deformation oder Disruption sein: Dabei läuft die Anlage eines Organs initial regelrecht ab, dieses wird dann jedoch sekundär deformiert (z.B. Extremitätenfehlbildung durch ein in der Schwangerschaft wachsendes Uterusmyom) oder teilweise zerstört (Disruption, z.B. Extremitätendefekte durch Amnionbänder bei Infektionen mit Einreißen des Amnions). Es ist von entscheidender Bedeutung, zwischen den verschiedenen Ursachen für Fehlbildungen zu unterscheiden (*Abbildung*), dies sowohl im Hinblick auf das klinische Management und die Prognose beim betroffenen Kind wie auch im Hinblick auf das Wiederholungsrisiko bei weiterem Kinderwunsch der Eltern.

Prävalenz isolierter Fehlbildungen

Die häufigsten isolierten Fehlbildungen sind Herzfehler, vor Fehlbildungen der Extremitäten, Neuralrohrdefekten, Gesichtsspalten und Fehlbildungen des Urogenitaltrakts (*Tabelle*) (2). Die Prävalenz isolierter Fehlbildungen hängt von der geografischen Region und vom ethnischen Hintergrund ab. Dies illustriert,

“ Die häufigsten isolierten Fehlbildungen sind Herzfehler, vor Fehlbildungen der Extremitäten, Neuralrohrdefekten, Gesichtsspalten und Fehlbildungen des Urogenitaltrakts. ”

dass die meisten isolierten Fehlbildungen eine multifaktorielle Ursache haben, also durch das Zusammenspiel von genetischen und Umweltfaktoren zustande kommen.

Ein Beispiel für dieses Zusammenspiel sind nicht syndromale Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten (LKG-Spalten). Diese Fehlbildung hat eine hohe Prävalenz in Asien sowie in der nordamerikanischen Urbevölkerung und ist deutlich seltener in Afrika. Es konnte gezeigt werden, dass ein genetischer Polymorphismus, also

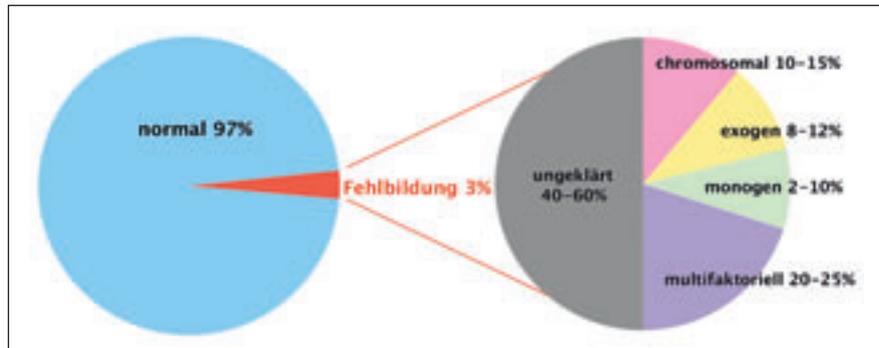


Abbildung: Ursachen von Fehlbildungen (nach R. Stevenson und J. Hall, 2006)

eine Variante im Interferon-Regulator-Faktor-(IRF-)6-Gen ein Risikofaktor für LKG-Spalten darstellt (3). Diese Variante im IRF6-Gen ist in den Bevölkerungsgruppen mit hohem Risiko für LKG-Spalten besonders häufig. Das Vorhandensein dieser Variante genügt jedoch nicht, um die Fehlbildung zu verursachen, sondern sie übt ihren negativen Einfluss nur im Zusammenspiel mit Umwelteinflüssen aus. Auch für Neuralrohrdefekte wurden solche Risikogenvarianten identifiziert (z.B. Polymorphismen im MTHFR- und VANGL-Gen), eine dieser Varianten spielt möglicherweise auch bei nicht syndromalen Herzfehlern eine Rolle (4, 5). Das Modell der multifaktoriellen Ursachen isolierter Fehlbildungen erklärt, warum das Wiederholungsrisiko nach einem ersten betroffenen Kind gegenüber der Durchschnittsbevölkerung erhöht ist. Für die meisten isolierten Fehlbildungen liegt es zwischen 1 bis maximal 5 Prozent für erstgradig Verwandte. Es gibt aber auch monogen vererbte Syndrome, die zu isolierten Fehlbildungen führen können. Beispiele hierfür sind die autosomal dominant vererbliche supra-valvuläre Aortenstenose, autosomal rezessiv vererbliche Holoprosenzephalien und andere.

Isolierte Fehlbildung oder Fehlbildungssyndrom?

Wie oben bereits erwähnt, ist die Unterscheidung zwischen isolierten nicht syndromalen und syndromalen Fehlbildungen sowohl für die Prognose wie auch für das Wiederholungsrisiko von grosser Bedeutung. Entsprechend gilt es, bei jeder vermeintlich isolierten Fehlbildung sorgfältig zu prüfen, ob diese nicht doch ein

Symptom im Rahmen eines Syndroms darstellen könnte. Das wichtigste Instrument für diese Unterscheidung ist nach wie vor die sorgfältige klinische Untersuchung, wobei es vor allem auf Dismorphien zu achten gilt, welche als Hinweis darauf dienen können, dass ein definiertes genetisches Syndrom vorliegt.

“ Bei jeder vermeintlich isolierten Fehlbildung ist sorgfältig zu prüfen, ob diese nicht doch ein Symptom im Rahmen eines Syndroms darstellen könnte. ”

Ein illustratives Beispiel, dass die Unterscheidung nicht syndromal versus syndromal nicht immer ganz einfach ist, ist wieder die LKG-Spalte. Diese Fehlbildung tritt zum Beispiel beim Van-der-Woude-Syndrom auf, einem autosomal dominant vererbten Syndrom, welches durch Mutation im oben bereits erwähnten IRF6-Gen verursacht wird. Beim Van-der-Woude-Syndrom werden neben LKG-Spalten auch isolierte Gaumenspalten, Fisteln an der Unterlippe und eine Oligodontie beobachtet. Wie bei den meisten autosomal-dominant vererbten Syndromen ist auch bei diesem Syndrom die klinische Expressivität variabel, nicht alle Mutationsträger weisen alle Symptome auf. Aus diesem Grund ist es möglich, dass Mutationsträger keine LKG-Spalte aufweisen, sondern lediglich diskrete Fisteln an den Unterlippen. Entsprechend sollte bei einem Kind mit einer vermeintlich isolierten LKG-Spalte in der körperlichen Untersuchung speziell auf Lippenfisteln geachtet, und auch die Eltern sollten daraufhin untersucht werden, da eine «Minimalform» des Van-

der-Woude-Syndroms vorliegen könnte. Wäre dies bei einem Elternteil der Fall, würde das Wiederholungsrisiko bei allen weiteren Schwangerschaften 50 Prozent betragen, wobei die betroffenen Kinder möglicherweise das Vollbild des Syndroms mit LKG-Spalten aufweisen.

Das zweite wichtige Instrument neben der körperlichen Untersuchung bei der Frage nach nicht syndromaler oder syndromaler Fehlbildung ist sicher eine sorgfältige Erhebung der Familienanamnese: Wird bei einem Kind zum Beispiel ein Herzfehler diagnostiziert, und sind die Eltern entfernt miteinander verwandt, muss in erster Linie an ein autosomal-rezessiv vererbtes Fehlbildungssyndrom gedacht werden. Ergibt die Anamnese, dass zwei mütterliche Onkel früh im Kindesalter an einer kardialen Ursache verstorben sind, kommt in erster Linie ein geschlechtsgebundener Erbgang infrage. Bei der Erhebung der Familienanamnese sind auch – wie oben im Zusammenhang mit der körperlichen Untersuchung beim Van-der-Woude-Syndrom erwähnt – diskrete Befunde zu erfragen.

Genetische Testung bei Verdacht auf Vorliegen eines Fehlbildungssyndroms

Liegt ein dringlicher Verdacht auf ein genetisches Syndrom vor, ist es sinnvoll, die entsprechende genetische Testung möglichst bald in die Wege zu leiten, da die Sicherung der Verdachtsdiagnose Konsequenzen für das klinische Management haben kann und in den allermeisten Fällen auch die Familien Gewissheit wünschen.

Ein Beispiel dafür, dass genetische Testungen weitreichende klinische und therapeutische Konsequenzen haben können, ist das DiGeorge-Syndrom, welches neben konotrunkalen Herzfehlern mit endokrinen (Hypoparathyreoidismus) und immunologischen (T-Zell-Defekte) Auffälligkeiten einhergehen kann. Es ist wichtig, diese potenziellen Komplikationen im Auge zu behalten, zum Beispiel bei der Planung einer Herzoperation, aber auch im klinischen Alltag. Ein weiteres Beispiel für die therapeutischen Konsequenzen einer genetischen

Testung ist das Dravet-Syndrom, ein Epilepsiesyndrom mit meist ungünstiger Prognose, welches durch Mutationen im SCN1A-Gen verursacht werden kann, einem spannungsgesteuerten Natriumkanal. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Mutationen im SCN1A-Gen schlecht auf eine Therapie mit Carbamazepin und Vigabatrin ansprechen und andere Antiepileptika deutlich wirksamer sind. Hier dient die genetische Testung also als Entscheidungshilfe für die Wahl der antiepileptischen Therapie.

“Dysmorphien haben trotz fehlendem Krankheitswert im klinischen Alltag Bedeutung, da sie möglicherweise auf ein genetisches Syndrom hinweisen.”

Besteht aufgrund der klinischen Präsentation ein dringlicher klinischer Verdacht auf ein spezifisches Fehlbildungssyndrom, kann die genetische Testung häufig direkt durch den entsprechenden Spezialisten (Neonatologe oder Kinderkardiologe bei Herzfehlern, Kinderchirurg bei Craniosynostosesyndromen und Extremitätenfehlbildung usw.) in die Wege geleitet werden, häufig nach Rücksprache mit einem Facharzt für medizinische Genetik. Oft lässt die klinische Präsentation jedoch lediglich vermuten, dass ein genetisches Syndrom vorliegen könnte, ohne dass sich dabei ein Verdacht auf ein spezifisches Syndrom ergibt. In diese Kategorie gehören viele Kinder, die eine Fehlbildung an einem Organ aufweisen, zum Beispiel eine Hypospadie oder einen Herzfehler, und bei denen sich im Verlauf der ersten Lebensmonate zusätzliche Hinweise auf eine genetische Ätiologie ergeben, zum Beispiel eine Gedeihstörung und/oder ein Entwicklungsrückstand. Gerade in diesen Situationen, in denen (noch) keine spezifische Verdachtsdiagnose im Raum steht, ist es oft der Grundversorger, welcher mit der Frage konfrontiert ist, ob ein genetisches Syndrom vorliegen könnte. Angesichts der Tatsache, dass zirka 3000 genetische Syndrome beschrieben sind und wöchentlich neue Entitäten publiziert werden, ist es sicher sinnvoll, solche Kinder einer genetischen Sprechstunde zuzuweisen. Ergibt die dortige Beurteilung einen

Verdacht auf eine definierte Entität, wird die genetische Testung üblicherweise durch den Facharzt für medizinische Genetik veranlasst, der dann wiederum das Analyseergebnis den Eltern und den zuweisenden Kollegen fachkundig erläutern kann. Prinzipiell steht die genetische Sprechstunde aber allen Menschen oder deren Familien mit isolierten oder syndromalen Fehlbildungen für eine entsprechende Diagnostik oder genetische Beratung offen.

Bei genetischen Laboranalysen gilt es zu bedenken, dass in der Schweiz nur ein Bruchteil der genetischen Syndrome abgeklärt werden können und die Finanzierung der genetischen Analysen mittels einer sogenannten Positivliste in der KLV geregelt ist (Analysenliste Genetik). Für Diagnosen, welche nicht auf dieser Liste aufgeführt sind oder nur in ausländischen Labors angeboten werden, muss also vorgängig eine Kostengutrücksprache bei der Krankenkasse eingeholt werden.

Diagnose gestellt, genetische Testung durchgeführt – was nun?

Zeigen sich in der genetischen Testung krankheitsverursachende Mutationen, ist die Diagnose bestätigt, und auch das

Table:
Prävalenz ausgewählter isolierter Fehlbildungen

Fehlbildung	Prävalenz pro 10 000 Geburten
Herzvitien (kumulativ)	70
Fussdeformitäten	50
Spina bifida	50
LKG-Spalten	50
isolierte Fehlbildung des Anus	24
Morbus Hirschsprung	20
Agenesie der Nieren	17
Vergleich mit anderen Entitäten	
Trisomie 21	50
Noonan-Syndrom	50
kongenitale Aplasie des Vas deferens	50
Autismus	45
Marfan-Syndrom	30

Quelle: Orphanet-Report, Mai 2010

Wiederholungsrisiko steht fest. Liegt zum Beispiel ein autosomal-rezessives Erbleiden vor, beträgt das Wiederholungsrisiko 25 Prozent – unabhängig vom Geschlecht des Kindes –, beim geschlechtsgebundenen Erbgang beträgt das Risiko 50 Prozent für Knaben.

Für gewisse genetische Syndrome besteht auch eine Korrelation zwischen der Art der Mutation und den klinischen Befunden (Genotyp-Phänotyp-Korrelation). Ein Beispiel ist hier das Noonan-Syndrom, welches mit Herzfehlern, Kleinwuchs und Gerinnungsstörungen einhergeht und durch Mutationen im PTPN11-Gen verursacht werden kann. Bestimmte Mutationen in diesem Gen gehen mit einem erhöhten Risiko für JMML (juvenile myelo-monozytäre Leukämie) einher. Die Genotyp-Phänotyp-Korrelation ist hier also für das klinische Management des Patienten von grosser Bedeutung.

Die Identifizierung einer krankheitsverursachenden Mutation erlaubt auch, in einer nächsten Schwangerschaft mit grosser Sicherheit und zu einem frühen Zeitpunkt (Chorionzottenbiopsie in der 11. SSW) festzustellen, ob das werdende Kind wieder von derselben Erkrankung betroffen ist oder nicht. Ist die krankheitsverursachende Mutation bei einem Familienmitglied identifiziert, ermöglicht dies zudem ein zuverlässiges und kostengünstiges Screening von Familienmitgliedern, die möglicherweise Mutationsträger sind. Dies ist vor allem bei geschlechtsgebundenen Erbleiden wichtig. Gesunde Schwestern von betroffenen

Knaben (und nicht selten auch weiter entfernte weibliche Verwandte in der mütterlichen Familie) können beschwerdefreie Überträgerinnen sein und dann ein Risiko von 50 Prozent für betroffene männliche Nachkommen haben.

“*Angesichts der Tatsache, dass zirka 3000 genetische Syndrome beschrieben sind und wöchentlich neue Entitäten publiziert werden, ist es sinnvoll, solche Kinder einer genetischen Sprechstunde zuzuweisen.*”

Zusammenfassend hat eine genetische Testung bei einem Kind mit einem genetischen Syndrom mit Identifizierung der krankheitsverursachenden Mutation also Implikationen für den Patienten selbst (klinisches Management, Prognose, spätere Familiengründung), für seine Eltern (Wiederholungsrisiko) und nicht selten auch für die gesunden Geschwister und weiter entfernte Verwandte (Familienplanung). Entsprechend ist es wichtig, der Familie die Ergebnisse einer genetischen Testung und die oft komplexen Zusammenhänge der Vererbung möglichst klar und einfühlsam im Rahmen eines ausführlichen Beratungsgesprächs zu vermitteln. Dabei werden die Therapieoptionen und die Prognose der spezifischen Erkrankung erläutert, die Möglichkeit einer vorgeburtlichen Diagnostik bei einer nächsten Schwangerschaft angesprochen und ein Plan erstellt, für welche Familienmitglieder eine genetische Testung allenfalls sinnvoll wäre. Entsprechend

dem bei uns seit 2004 geltenden Gesetz über die genetische Testung am Menschen (GUMG) sollte jede genetische Testung von einem solchen Beratungsgespräch begleitet werden. Spezialisiert hierfür sind Fachärzte für medizinische Genetik. 

Korrespondenzadresse:

PD Dr. med. Deborah Bartholdi
FMH Medizinische Genetik
Institut für Medizinische Genetik
Universität Zürich
Schorenstr. 16, 8603 Schwerzenbach
E-Mail: bartholdi@medgen.unizh.ch
Internet: www.medgen.unizh.ch

Literatur:

1. Human Malformations and Related Anomalies (Oxford Monographs on Medical Genetics), Roger E. Stevenson, Judith G. Hall, Oxford University Press; 2. Auflage, 2005.
2. Orphanet Report Series May 2010, Prevalence of rare diseases, www.orpha.net
3. Zucchero TM et al.: Interferon regulatory factor 6 (IRF6) gene variants and the risk of isolated cleft lip or palate. N Engl J Med 2004; 351 (8): 769–780.
4. Van der Put NM et al.: Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. Lancet 1995; 346: 1070–1071.
5. Kibar Z et al.: Mutations in VANGL1 associated with neural-tube defects. N Engl J Med 2007; 356 (14): 1432–1437.
6. Goldmuntz E et al.: Variants of folate metabolism genes and the risk of conotruncal cardiac defects. Circ Cardiovasc Genet 2008; 1 (2): 126–132.