

Redaktion

B. Koletzko, München
 T. Lücke, Bochum
 E. Mayatepek, Düsseldorf
 N. Wagner, Aachen
 S. Wirth, Wuppertal
 F. Zepp, Mainz



Deike Weiss¹ · Fanny Kortüm² · Joanna Driemeyer¹ · Katja Kloth²

¹ Department of Pediatrics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

² Institute of Human Genetics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Das Mikrodeletionssyndrom 20q11–q12

Fallbericht über ein seltenes, aber rekurrentes Mikrodeletionssyndrom

Anamnese

Ein 17 Monate alter Junge wurde bei kombinierter Entwicklungsverzögerung, Z. n. niedrigem Geburtsgewicht (SGA), Kleinwuchs, Mikrozephalie und milden fazialen Auffälligkeiten vorgestellt. Er ist das 1. Kind gesunder, nichtkonsanguiner, kaukasischer Eltern. Die Schwangerschaft sei bis zur Diagnose einer Wachstumsverzögerung (SGA) unmittelbar pränatal unauffällig verlaufen, Geburt nach 39 + 4 SSW spontan (Geburtsmaße: Gewicht 2680 g (–2,02 z), Länge 47 cm (–2,28 z), Kopfumfang 33,5 cm (–1,65 z)). Postnatal zeigte der Junge eine gute Adaptation und einen guten Saugreflex und war bis zum 8. Lebensmonat gestillt worden. Die Gewichtszunahme war zögerlich; das Wachstum verlief entlang der 3. Perzentile, von der er zuletzt abgefallen war. Die motorische Entwicklung verlief von Beginn an verzögert: zögerliche Kopfkontrolle mit ca. 5 Monaten, Drehen auf eine Seite mit ca. 6 Monaten, Robben mit ca. 12 Monaten, Ziehen in den Stand mit 16 Monaten. Bei Erstvorstellung im Alter von 17 Monaten sprach der Junge noch nicht.

Klinischer Befund

Wir sahen einen freundlichen Jungen in gutem Allgemein- und schlankem Ernährungszustand mit sehr heller (nicht-familiärer) Komplexion: blasser Teint, hellblonde Haare und hellblaue Augen. Er wies ein relativ flaches Hinterhaupt, eine hohe und breite, leicht vorstehende

(„frontal bossing“) Stirn und halonierte Augen mit angedeuteten Augenschatten auf. Zudem bestanden eine beidseitige Ptosis sowie Knick-Senk-Füße und eine Syndaktylie der Zehen II/III bds. Der Muskeltonus war mild hypoton, die übrige neurologische Untersuchung unauffällig. Das Kind konnte frei sitzen und sich in den Stand ziehen, jedoch noch nicht laufen. Der interne körperliche Untersuchungsbefund war ebenfalls unauffällig. Körpermaße: Gewicht 8,64 kg (–2,1 z), Länge 73,5 cm (–2,81 z), Kopfumfang 45,9 cm (–2,15 z). Einer Veröffentlichung von Fotos stimmten die Eltern des Kindes nicht zu.

Diagnostik

Die apparative Diagnostik zeigte sonographisch eine milde Hepatomegalie sowie eine fokale Hypoechoogenität im apikalen Nierendrittel links. Ein EEG, eine cMRT sowie erweiterte Stoffwechseluntersuchungen, inkl. Liquordiagnostik, und eine augenärztliche Kontrolle fielen unauffällig aus.

Die primäre genetische Diagnostik erfolgte mittels „whole exome sequencing“ (WES), welches bei dem Indexpatienten und seinen biologischen Eltern an aus EDTA-Blut gewonnener DNA durchgeführt wurde (Trio-WES). Die Exomsequenzierung erfolgte am Institut für Humangenetik des Helmholtz Zentrum München. Hier wurden alle bekannten kodierenden DNA-Fragmente des Patienten und seiner biologischen Eltern mit dem SureSelect Human All Exon

50 Mb V5 Kit (Fa. Agilent, Santa Clara, CA, USA) angereichert und mithilfe des HiSeq2500 System (Fa. Illumina, San Diego, CA, USA) sequenziert. Die ausgelesenen Sequenzfragmente („reads“) wurden unter Zuhilfenahme des Burrows-Wheeler Aligner (BWA, v.0.5.87.5) dem Referenzgenom „human genome assembly hg19“ (UCSC Genome Browser) zugeordnet. Die Aufdeckung genetischer Varianten (Abweichungen von der Referenz) erfolgte mit SAMtools (v0.1.18), PINDEL (v 0.2.4t), und ExomeDepth (v1.0.0). 95–99% der exomischen Sequenzen wurden dabei mindestens 20-fach abgedeckt. Die Auswertung der mittels Exomsequenzierung generierten genetischen Daten wurde von Mitarbeitern des Instituts für Humangenetik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf vorgenommen [7]. Damit wurde eine ca. 5 Mb umfassende heterozygote Mikrodeletion im Bereich 20q11.23–q12 (langer Arm des Chromosoms 20) identifiziert. Diese konnte bei den gesunden Eltern nicht nachgewiesen werden; es ist somit a.e. von einer *De-novo*-Genese auszugehen. Die Deletion umfasst die OMIM-Gene: *EPB41L1*, *SAMHD1*, *SRC*, *MAFB* und *TOP1* (UCSC). Heterozygote Deletionen in diesem Bereich wurden – in gering abweichender Größe – bereits mehrfach beschrieben und sind mit dem seltenen, aber rekurrenten Mikrodeletionssyndrom 20q11–q12 assoziiert.

Therapie und Verlauf

Unter allgemeiner Entwicklungsförderung sowie Physiotherapie war die Entwicklung stetig fortschreitend: Gehen an der Hand mit 20 Monaten, freies Laufen mit 22 Monaten. Die Fußhaltung sei ungelent, es wurden sensomotorische Einlagen angepasst. Die Entwicklung der aktiven Sprache verlief verzögert, erste Worte mit ca. 18 Monaten. Zum Zeitpunkt der letzten Vorstellung im Alter von 26 Monaten nutzte er ca. 20 Einzelworte gerichtet; die Aussprache war undeutlich, das Sprachverständnis eingeschränkt. Bei beidseitigen Paukenergüssen war die Einlage von Paukenröhrchen geplant. Der Junge war aktiv und bewegungsfreudig, wies eine gute Feinmotorik und körperliche Koordination auf und konnte selbstständig mit Löffel und Gabel essen. Ein Gefahrenbewusstsein war nicht vorhanden. Die Gewichtsentwicklung besserte sich (zuletzt $-1,69z$) bei anhaltendem Kleinwuchs (zuletzt $-2,56z$) und unveränderter Mikrozephalie (zuletzt $-2,23z$). Der Beginn einer Frühförderung ist geplant.

Diskussion

Mikrodeletionssyndrome werden seit den 1980er-Jahren mit syndromalen Formen der Entwicklungsverzögerung und mentaler Retardierung assoziiert [10]. Die diagnostische Methode der Wahl zur Detektion dieser ist die Array-Analyse, welche zumeist bei Kindern mit einer Kombination aus Entwicklungsverzögerung und fazialen Dismorphiezeichen ohne spezifische Verdachtsdiagnose als Basisdiagnostik durchgeführt wird. In den meisten Fällen sind dabei detektierte „copy number variations“ (CNV) höchst variabel und mit einem variablen Phänotyp assoziiert. Zudem werden in vielen Fällen gesunde Träger, z. B. gesunde Eltern, beschrieben, sodass eine abschließende Interpretation der klinischen Relevanz der erhobenen Befunde schwerfällt. Es sind jedoch einige rekurrente Mikrodeletionssyndrome mit charakteristischem Phänotyp bekannt, wie z. B. die Mikrodeletion 20q11–q12.

Monatsschr Kinderheilkd <https://doi.org/10.1007/s00112-020-00998-6>
© Der/die Autor(en) 2020

D. Weiss · F. Kortüm · J. Driemeyer · K. Kloth

Das Mikrodeletionssyndrom 20q11–q12. Fallbericht über ein seltenes, aber rekurrentes Mikrodeletionssyndrom

Zusammenfassung

Dieser Artikel beschreibt das Spektrum des seltenen, aber rekurrenten Mikrodeletionssyndrom 20q11–q12 anhand der Fallbeschreibung eines Jungen mit charakteristischem Phänotyp. Der Patient weist eine milde kombinierte Entwicklungsverzögerung, einen Kleinwuchs, Mikrozephalie, milde Ptosis, Knick-Senk-Füße und eine sehr helle (nichtfamiliäre) Komplexion (Haut, Haare, Iris) mit milden fazialen Auffälligkeiten auf. Eine Trio-Exom-Analyse identifizierte eine

De-novo-Mikrodeletion in 20q11.23–q12. Retrospektiv entspricht insbesondere der faziale Phänotyp exakt dem vormalig beschriebenen; der Fall hätte ggf. mittels syndromologischer Verdachtsdiagnose und Array-Analyse gelöst werden können.

Schlüsselwörter

Entwicklungsstörung · Kleinwuchs · Dismorphie · EPB41L1 · SAMHD1

The microdeletion syndrome 20q11–q12. Case report on a rare but recurrent microdeletion syndrome

Abstract

This article describes the rare but recurrent microdeletion syndrome 20q11–q12 based on the case description of a boy with a characteristic phenotype. The patient showed a mild combined developmental delay, was small for gestational age at birth, short stature, microcephaly, mild ptosis, flat feet and a very fair (non-familial) complexion (skin, hair, iris) and mild facial dysmorphism. A trio exome analysis revealed a de novo microdeletion

spanning 5Mb in 20q11.23–q12. In retrospect, the facial characteristics corresponded exactly to those of previously reported patients. This case could possibly have been solved with syndromic suspected diagnosis and array analysis.

Keywords

Developmental delay · Hyposomia · Dismorphism · EPB41L1 · SAMHD1

Seit der Erstbeschreibung durch Petersen et al. 1987 [8] sind nur wenige weitere Fälle beschrieben worden, in der Datenbank DECIPHER [2] finden sich aktuell 38 Patienten mit unterschiedlich großen Deletionen im chromosomalen Bereich 20q11–q12. Die betroffenen Patienten zeigen charakteristischerweise eine Entwicklungsverzögerung, eine muskuläre Hypotonie, eine prä- und postnatale Gedeihstörung, welche häufig in einem Kleinwuchs resultiert, und eine Fütterstörung, insbesondere neonatal. Ossäre Auffälligkeiten werden v. a. an Händen und Füßen beschrieben (Brachydaktylie, Kamptodaktylie, Klinodaktylie, Fußfehlstellungen). Als klassische kraniofaziale Auffälligkeiten werden eine hohe breite Stirn/Frontal bossing, tief liegende, halonierte Augen bzw. Enophthalmus, ein Hypertelorismus und hypoplastische Nasenflügel beschrieben; zuweilen liegt

eine Mikrozephalie vor. Im Säuglings- und im frühem Kleinkindalter besteht häufig eine Mikroretrognathie, die sich mit der weiteren Entwicklung zurückbildet, dann fällt typischerweise eine Mittelgesichtshypoplasie auf. Die faziale Gestalt der vorbeschriebenen Patienten entspricht der des in diesem Casus geschilderten Patienten eindrücklich [6].

Die Entwicklung ist in allen Bereichen verzögert, jedoch erlernten die meisten Betroffenen das Laufen und Sprechen. Autistische Züge mit autoaggressivem Verhalten werden vereinzelt, die meisten Patienten jedoch als sehr freundlich beschrieben [1, 4, 5].

Häufige assoziierte Probleme betreffen die Augen (z. B. retinale Dysplasie), eine Hörstörung sowie kardiale Fehlbildungen (z. B. ASD, hypertrophe Kardiomyopathie, pulmonale Hypertonie). In

der zerebralen Bildgebung zeigen sich keine charakteristischen Fehlbildungen.

Die ältesten beschriebenen Patienten waren bei Beschreibung 15 und 20 Jahre alt, sodass über den Langzeitverlauf derzeit keine Aussage gemacht werden kann [9]. Spezifische therapeutische Ansätze gibt es nicht; im Vordergrund stehen Fördermaßnahmen.

Mikroduplikationen im Bereich von 20q11 wurden bislang nicht rekurrent identifiziert. Einzelne Patienten mit Mikroduplikationen in der oben genannten Region sind beschrieben, wobei diese deutlich kleiner oder größer als die in diesem Casus identifizierte Mikrodeletion waren ([2]; Abfrage: 12.07.20). Einige der Patienten mit einer Mikroduplikation in 20q11.2 zeigten klinisch eine globale Entwicklungsstörung sowie Dismorphiezeichen, z. B. im Sinne eines Kleinwuchses, eines Trigonozephalus oder Brachyzecephalus, eines Hypertelorismus mit/ohne Epikanthus, tief angesetzter, nach hinten rotierter Ohren, Hernien, eines Kryptorchismus und einer Brachydaktylie.

Die kritische Region 20q11.2 enthält mehrere bekannte, mit einem humanen Phänotyp assoziierte OMIM-Gene: Mutationen in *EPB41L1* werden als Ursache für die autosomal-dominante mentale Retardierung Typ 11 (MIM#602879) gewertet, bisher ist jedoch lediglich ein Patient mit einer Mutation in *EPB41L1* und mentaler Retardierung beschrieben [3]. In der Region 20q11.2 liegt zudem das *MAFB*-Gen, was mit dem autosomal-dominant vererbten Duane-Syndrom (MIM#617041) bzw. dem Syndrom der multizentralen Osteolysen, Arthralgien mit oder ohne begleitende Nephropathie assoziiert ist (MIM#166300). Je nach Größe und Lage der Deletion wäre bei betroffenen Patienten insofern auch eine entsprechende Augenbewegungsstörung vorstellbar und ist in der Literatur auch bei einigen Patienten vorbeschrieben. Pathogene Veränderungen im Bereich des *SAMHD1*-Gens sind mit der autosomal-dominanten Form des Chilblain-Lupus, einer dermatologisch-vaskulitischen Erkrankung, assoziiert (MIM#614415). Zusätzlich sind biallelische *SAMHD1*-Varianten mit dem Aicardi-Goutieres-Syndrom Typ 5 (MIM#612952) vergesell-

schaftet. Betroffene Patienten weisen eine Kombination aus Chilblain-Lupus mit Mikrozephalie, Entwicklungsstörung, muskulärer Hypotonie, Leukenzephalopathie, Athropathien, Kontrakturen und (seltener) eine Thrombozytopenie auf (MIM#612952).

Heterozygote Mutationen im *GDF5*-Gen, welches bei multiplen der vorbeschriebenen 20q11-CNV deletiert war, sind mit ossären Veränderungen von Händen und Füßen, u. a. Synostosen, vertebralem Fusionen, Madelung-Deformität, Brachydaktylie, Klinodaktylie, assoziiert (MIM#601146). Die bei unserem Patienten vorliegende Deletion beinhaltet das *GDF5*-Gen (zytogenetische Position 20q11.22) nicht, was die milde Ausprägung der ossären Veränderungen erklären könnte.

Jedraszak et al. [6] hatten die minimale kritische Region für das hier beschriebene Mikrodeletionssyndrom auf eine 1,62 Mb große, die Gene *GDF5*, *EPB41L1* und *SAMHD1* umfassende Region eingegrenzt. Unter Berücksichtigung des hier beschriebenen Casus könnte für die für das Mikrodeletionssyndrom 20q11–q12 charakteristische Region potenziell eine Eingrenzung auf die Gene *EPB41L1* und *SAMHD1* vorgenommen werden.

Fazit

Wir bestätigen mit unserer Fallbeschreibung das seltene, rekurrente Mikrodeletionssyndrom 20q11–q12 mit einem wiedererkennbaren (fazialen) Phänotyp. Retrospektiv entspricht insbesondere der faziale Phänotyp exakt dem vormalig beschriebenen; der Fall hätte ggf. mittels syndromologischer Verdachtsdiagnose und Array-Analyse gelöst werden können.

Korrespondenzadresse

Deike Weiss

Department of Pediatrics, University Medical Center Hamburg-Eppendorf
Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland
d.weiss@uke.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. D. Weiss, F. Kortüm, J. Driemeyer und K. Kloth geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Callier P, Favier L, Marle N et al (2006) Major feeding difficulties in the first reported case of interstitial 20q11.22–q12 microdeletion and molecular cytogenetic characterization. *Am J Med Genet A* 140A(17):1859–1863. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.31395>
2. Firth HV, Richards SM, Bevan AP et al (2009) DECIPHER: database of chromosomal imbalance and phenotype in humans using ensembl resources. *Am J Hum Genet* 84(4):524–533. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.03.010>
3. Hamdan FF, Gauthier J, Araki Y et al (2011) Excess of de novo deleterious mutations in genes associated with glutamatergic systems in nonsyndromic intellectual disability. *Am J Hum Genet* 88(3):306–316. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.02.001> (published correction appears in *Am J Hum Genet*. 2011, 88(4):516)
4. Hanafusa H, Morisada N, Ishida Y et al (2017) The smallest de novo 20q11.2 microdeletion causing intellectual disability and dysmorphic features. *Hum Genome Var* 4:17050. <https://doi.org/10.1038/hgv.2017.50>
5. Iourov IY, Vorsanova SG, Kurinna OS, Yurov YB (2013) An interstitial 20q11.21 microdeletion causing mild intellectual disability and facial dysmorphisms. *Case Rep Genet* 2013:353028. <https://doi.org/10.1155/2013/353028>

6. Jedraszak G, Demeer B, Mathieu-Dramard M et al (2015) Clinical and molecular characterization of the 20q11.2 microdeletion syndrome: six new patients. *Am J Med Genet A* 167A(3):504–511. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36882>
7. Mahler EA, Johannsen J, Tsiakas K et al (2019) Exome sequencing in children. *Dtsch Arztebl Int* 116(12):197–204. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0197>
8. Petersen MB, Tranebjaerg L, Tommerup N, Nygaard P, Edwards H (1987) New assignment of the adenosine deaminase gene locus to chromosome 20q13X11 by study of a patient with interstitial deletion 20q. *J Med Genet* 24(2):93–96. <https://doi.org/10.1136/jmg.24.2.93>
9. Posmyk R, Leśniewicz R, Gogiel M et al (2014) The smallest de novo deletion of 20q11.21-q11.23 in a girl with feeding problems, retinal dysplasia, and skeletal abnormalities. *Am J Med Genet A* 164A(4):1056–1061. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36394>
10. Watson CT, Marques-Bonet T, Sharp AJ, Mefford HC (2014) The genetics of microdeletion and microduplication syndromes: an update. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 15:215–244. <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091212-153408>