



Fall des Monats – Case of the month April 2020

Pränatal-Medizin München

Dr. Gloning, PD Dr. Shoukier, PD Dr. Schramm

Fetus 21. Woche: mit auffälligem Profil, auffälliger Gehirnentwicklung (ACC), Klumpfuß, Nierenbeckendilatation, dysplastischen Ohren etc.

Die 33-jährige Patientin (Gravida III, Para I) hatte sich erstmals in der 11 + 6 Schwangerschaftswoche zum Screening im ersten Trimenon vorgestellt. Es zeigte sich ein sonoanatomisch unauffälliger Fet. Das adjustierte Risiko für eine Trisomie 21 lag bei 1:1713 (freies β -hCG 4,2 MoM, PAPP-A 2,0 MoM).



Bild 1

Retrospektiv war schon im diesem Schwangerschaftsalter das Profil auffällig!

Es ist allerdings keine Bedeutung für weitere Diagnostik abzuleiten. (Der kleine Pfeil soll auf das Nasenbein hinweisen.)

Bei der Sonografie zum Ausschluss von Fehlbildungen (FBA) in der 21. Woche wurden sonografische Auffälligkeiten der Gehirnentwicklung (Distanzierung der Vorderhörner der Seitenventrikel, mäßige Dilatation der Hinterhörner, Verdacht auf Balkenagenesie)(Bild 2), ein auffälliges Profil (Bilder 3, 4, 5), eine untypische Klumpfußstellung links (Bild 6) und dysplastische Ohren (Bild 7) gefunden.

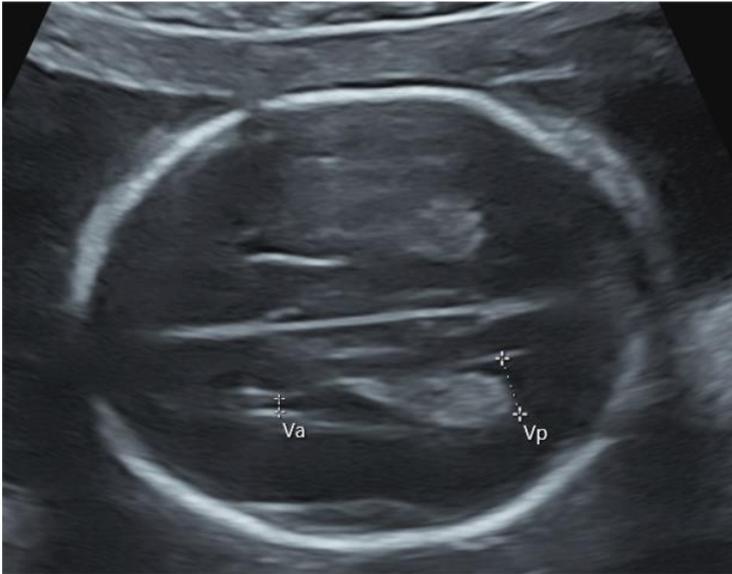


Bild 2



Bild 3



Bild 4



Bild 5

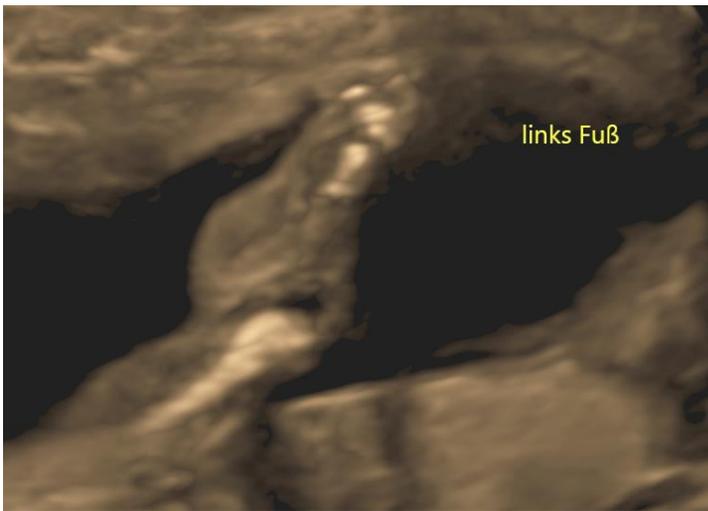


Bild 6

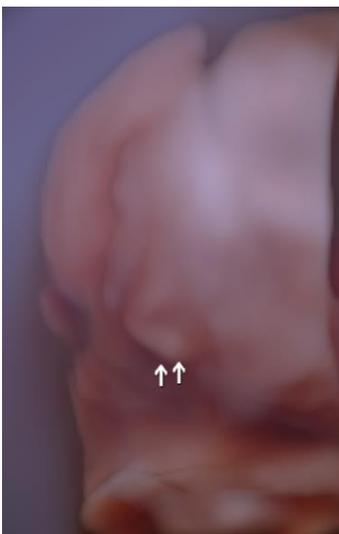


Bild 7



Bild 8

Zur weiteren Klärung erfolgte die Nabelschnurpunktion.
Die Blutbildanalyse und weitere Laborparameter waren unauffällig.

Die mikroskopische Karyotypisierung (46,XX) sowie die hochauflösende Array-CGH-Analyse (arr(1-22,X)x2) / (*Agilent SurePrint Human CGH Microarray Kit 8 x 60K*) ergaben unauffällige Befunde.

Als weitere bildgebende Diagnostik erfolgten fetale MRT-Untersuchungen in 23+4 SSW und in 25+0 SSW. (Bilder 9, 10) (*U. Hiener, Radiologie, Klinikum Dritter Orden, München*)

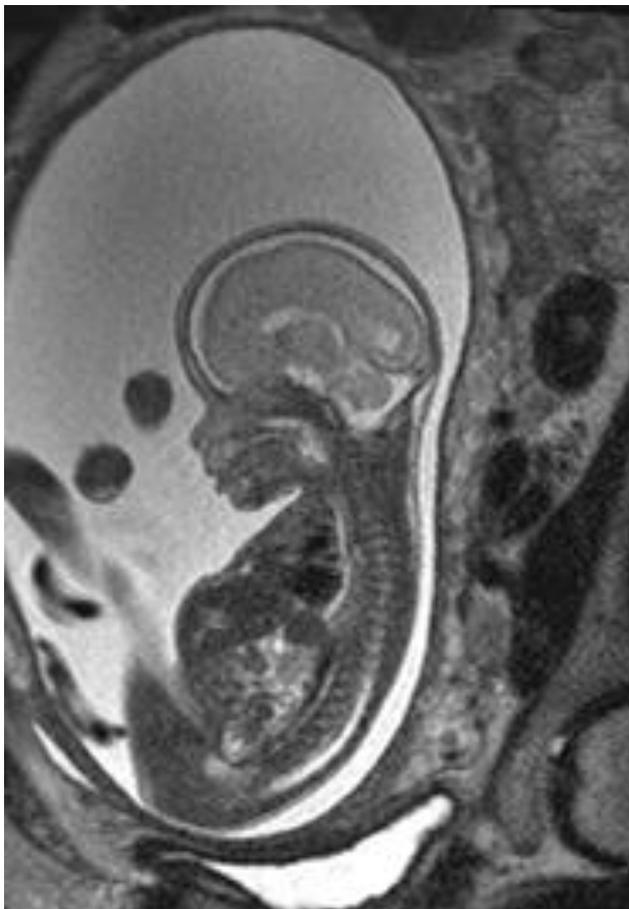


Bild 9



Bild 10

Zusammengefasst ergaben sich aus Sonografie und MRT folgende Befunde:

- komplette Agenesie des Corpus callosum
- V.a. beginnende Polymikrogyrie und kortikale Entwicklungsstörung
- schwächliche Pons
- auffälliger Schädel/Gesicht mit vorgewölbter Stirn, eingesunkener Nasenwurzel, "kleinem" Gesicht,
- tiefsitzenden, dysmorphe Ohren, Hypertelorismus
- V.a. Thymushypoplasie
- ARSA (aberrante rechte art. subclavia)
- Klumpfußstellung links
- leicht erweitertes Nierenbecken links

Bei Verdacht auf eine syndromale Entwicklungsstörung wurde eine Panel-Untersuchung von 285 Genen, deren Veränderung mit einer Corpus callosum - Agenesie assoziiert sind, veranlasst. Dabei zeigte sich eine heterozygote Mutation (c.2608G>T, p.Gly 870 Cys) im SETBP1-Gen (Exon 4) welche mit einem Schinzel-Giedion Syndrom (SGS) einhergeht.

Beim Schinzel-Giedion-Syndrom (SGD, *midface retraction syndrome*) handelt sich um ein autosomal-dominantes Fehlbildungssyndrom, das durch typische Gesichtsfehlbildungen wie Mittelgesichtshypoplasie und Hypertelorismus gekennzeichnet ist. Fehlbildungen des Urogenitalsystems (Bild 8) kommen sehr häufig vor. Weitere Symptome sind eine Agenesie des Corpus callosum, Klumpfüße und Genitalfehlbildungen.

SGS wird durch de-novo-Keimbahnmutationen verursacht, die sich an einem 12-bp-Hotspot in Exon 4 von SETBP1 ansammeln. Mutationen in diesem Hotspot stören ein Degron, ein Signal für die Regulation des Proteinabbaus, und führen zur Akkumulation von SETBP1-Protein.

Die Gene-ontology-analyse deregulierter SETBP1-target genes zeigt, dass diese Gene auch key controllers der viszeralen Organentwicklung und der Gehirnmorphogenese sind. In Übereinstimmung mit diesen Befunden führten mutierte SETBP1-Gene in utero bei der Maus zu einer Beeinträchtigung der Neurogenese mit einer tiefgreifenden Verzögerung der neuronalen Migration. SETBP1-Gen beeinflusst direkt die Gentranskription. Damit wird verständlich, wie die Wirkungen bei myeloischen Malignomen und beim durch SETBP1-Mutationen verursachten Schinzel-Giedion-Syndrom zustande kommen.

[Nat Commun.](#) 2018 Jun 6;9(1):2192.

Das Syndrom geht postnatal fast immer mit einer **schweren geistigen Behinderung** einher. Die Lebenserwartung der am SGD Syndrom erkrankten Kinder ist sehr gering. Eine kausale Therapie gibt es nicht.

Die Schwangere stellte nach mehreren Beratungsgesprächen, auch nach einem Konsil mit pädiatrischen Neurologen, den Antrag auf einen Abbruch der Schwangerschaft aus medizinischer Indikation. Dieser erfolgte mit vorangestelltem Fetozyd in der 26. Schwangerschaftswoche (Fetus 1105 g, Plazenta 568g). (Bild 11)



Bild 11

Keiner der beiden Partner ist Träger der beim Feten vorliegenden Mutation. Es handelt sich daher mit hoher Wahrscheinlichkeit um eine Neumutation. Ein Keimzellmosaik, das mit einem Wiederholungsrisiko von 1-2% einhergehen würde, kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei bekannter genetischer Ursache kann in künftigen Schwangerschaften eine sichere pränatale Diagnostik erfolgen. Eine Chorionzottenbiopsie am Ende des ersten Trimenon zur molekulargenetischen Untersuchung der bekannten Mutation im SETBP1-Gen wurde bei einer erneuten Schwangerschaft empfohlen.

Fazit: Im Falle einer komplexen fetalen Entwicklungsstörung ist die genetische Diagnostik unerlässlich und soll durch ein Experten-Team von Pränatalmedizinern und Humangenetikern veranlasst werden. Wenn möglich, soll eine Untersuchung fetalen Blutes angestrebt werden. Eine Gen-Panel-Analyse ausgewählter assoziierter Gene ist sehr oft diagnostisch erfolgreich. Erst als zweiter Schritt kann eine Exom-Diagnostik erfolgen. Eine möglichst genaue Prognoseeinschätzung für den Feten kann nur in Kenntnis der genetischen Ursache gegeben werden. Diese ist für extreme Entscheidungen der Schwangeren und für die betreuenden Ärzte unerlässlich.

Auch wenn es derzeit für die meisten genetisch bedingten Erkrankungen keine kausalen Therapien gibt, ist der diagnostische Aufwand zwingend erforderlich und mehr als gerechtfertigt

Diagnose: Schinzel-Giedion-Syndrom heterozygote Mutation
im SETBP1-Gen

Sonografische Auffälligkeiten 20 + 5 Wochen

Fetozid 25 + 6 Wochen



Kommentare und Bemerkungen gerne unter info@praenatal-medizin.de