



Fall des Monats – Case of the month Februar 2021

Pränatal-Medizin München

Dr. Minderer, PD Dr. Shoukier, D. Liebrecht, K. Gahle

Fetus 22. Woche: Komplexe fetale Entwicklungsstörung mit Wachstumsrestriktion, fazialer Dysmorphie mit eingesunkener Nasenwurzel und präfrontalem Ödem, fixierter Kontraktur in Ellenbogen- und Kniegelenken, Handfehlstellung mit überlappenden Fingern beidseits, hypoplastische Unterarm- und Unterschenkelmuskulatur, Klumpfußfehlstellung beidseits, Polyhydramnion

→ V.a. fetale Akinesie-Sequenz / Arthrogryposis

Die Erstvorstellung der 38-jährigen Patientin (Gravida I) erfolgte in 21+1 SSW aufgrund einer Wachstumsrestriktion und Klumpfußfehlstellung.

Vorausgegangen waren im ersten Trimenon ein Harmony-Test und ein Ersttrimesterscreening mit unauffälligen Befunden.

Sonographisch zeigten sich die typischen Befunde im Rahmen einer Akinesie-Sequenz mit

- in Flexion fixierten Ellenbogengelenken und überlappenden Fingern beidseitig
- in Extension fixierten Kniegelenken beidseitig
- Klumpfußfehlstellung beidseitig mit ausgeprägter Einwärtsrotation der Füße
- deutlich hypoplastischer Muskulatur der Unterarme und Beine
- spärlichen Kindsbewegungen

Das Gesichtsprofil war durch ein präfrontales Ödem und eine deutlich eingesunkene Nasenwurzel auffällig.



Gesichtsprofil mit eingesunkener Nasenwurzel und Stirnödem



Kniegelenke in fixierter Streckstellung;
hypoplastische Unterschenkelmuskulatur



Klumpfußfehlstellung beidseits

Zur weiteren Klärung erfolgte die Fruchtwasserentnahme.

Nach unauffälligen Befunden aus mikroskopischer Karyotypisierung (46, XX) sowie hochauflösender Array-CGH-Analyse (arr(1-22,X)x2) / (Agilent SurePrint Human CGH Microarray Kit 8 x 60K) wurde bei Verdacht auf eine komplexe syndromale Erkrankung die molekulargenetische Untersuchung des klinischen Exoms (insgesamt 5230 krankheitsrelevante Gene) veranlasst.

Befund:

Zwei heterozygote Missense-Veränderungen im POLG-Gen (c.2542G>A, p.Gly848Ser und c.3316G>A, p.Val1106Ile)

→ Alpers-Huttenlocher-Syndrom

Die DNA-Polymerase Gamma (POLG) ist ein Enzym, das für die Replikation und Aufrechterhaltung der mitochondrialen DNA verantwortlich ist. Bei den POLG-bedingten Störungen handelt es sich um meist autosomal-rezessive mitochondriale Erkrankungen, die ein breites Spektrum überlappender Phänotypen beinhalten. Das Alpers-Huttenlocher-Syndrom (Mitochondrial DNA depletion syndrome 4A; OMIM: 203700) stellt die schwerste Manifestation einer POLG-bedingten Störung dar. Es handelt es sich um eine autosomal-rezessive Erkrankung, die typischerweise mit einer schweren und progressiven Enzephalopathie, mit einer schweren Epilepsie, mit einer Myopathie und einem Leberversagen einhergeht. Vereinzelt wurde in der Literatur auch von pränatalen Fällen berichtet. Sonographische Merkmale hier waren schwere Mikrozephalie, intrauterine Wachstumsverzögerung und eine fetale Akinesie einschließlich Retrognathie, Gelenkkontrakturen und Thoraxdeformitäten (Giordano et al., Neurology. 2009 Mar 24;72(12):1103-5; Frydman et al., Am J Med Genet. 1993 Aug 1;47(1):31-6).

Verlauf:

Die Schwangere entschied sich nach mehreren ausführlichen Beratungsgesprächen für einen Abbruch der Schwangerschaft aus medizinischer Indikation. Dieser erfolgte mit vorangestelltem Fetozyd in der 24. Schwangerschaftswoche (Fetus 310 g, Plazenta 273g).



Die postnatale Begutachtung und die pathologische Untersuchung bestätigen die sonographischen Befunde

Die Patientin und ihr Partner sind jeweils Träger einer der gefundenen Veränderungen im POLG-Gen. Für alle zukünftigen Nachkommen des Paares besteht ein Wiederholungsrisiko von 25%.

Der Patientin selbst kann in einer zukünftigen Schwangerschaft eine sichere pränatale Diagnostik durch eine Chorionzottenbiopsie ab der 13. Woche angeboten werden. Alternativ kann die Patientin eine Präimplantationsdiagnostik (PID) in Anspruch nehmen. Dies setzt eine künstliche Befruchtung und ein positives Votum des Ethikrates voraus.

Fazit:

Der dargestellte Fall zeigt einmal mehr, wie wichtig auch bei scheinbar klarer sonographischer Diagnose die genetische Ursachenklärung der Entwicklungsstörung ist.

Bei sonographischem Leitsymptom, im dargestellten Fall die fetale Akinesie bzw. die Arthrogryposis, muss die detaillierte „dysmorphologische“ Untersuchung des Fetus erfolgen. Eine Arthrogryposis stellt eine Gruppe sehr heterogener Erkrankungen dar, deren Ausprägung und Prognose entscheidend von der zu Grunde liegenden genetischen Ursache abhängt. Bei komplexer Fehlbildung mehrerer unabhängiger Organsysteme ist nach Ausschluss einer chromosomalen Aberration einschließlich Array-CGH die Untersuchung des klinischen Exoms heutzutage die Methode der Wahl für eine rasche und sichere Klärung der Krankheitsursache.

Die Diagnose einer Mitochondriopathie als Ursache für die fetale Multiorganerkrankung mit dem Leitsymptom der fetalen Akinesie bzw. Arthrogryposis ist die Grundlage für die Beratung der Eltern in der aktuellen Situation und die Einschätzung des Wiederholungsrisikos. Die genaue Kenntnis des Gendefektes ist zudem Voraussetzung für eine frühe pränatale Diagnostik in künftigen Schwangerschaften.

Diagnose:

- Alpers-Huttenlocher-Syndrom, compound-heterozygote Veränderungen im POLG-Gen
- Sonographische Auffälligkeiten 20 + 0 Wochen
- Feto- und Plazentazid 23 + 2 Wochen



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