

Medizinische Genetik im ärztlichen Alltag

Silvia Miranda Azzarello-Burri, Anita Rauch

Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich, 8952 Schlieren

Man nimmt an, dass ca. 5-8% der Bevölkerung an einer von mindestens 6000 genetisch bedingten seltenen Erkrankungen leidet. Der häufigste Zuweisungsgrund in unsere Erwachsenen-Sprechstunde ist die Frage nach dem Vorliegen einer genetisch bedingten Tumorerkrankungs-Prädisposition oder Bindegewebserkrankung. Der Artikel soll Ihnen einen kurzen Überblick über die 2 Gruppen von genetisch bedingten Erkrankungen geben und helfen eine entsprechende Veranlagung bei Patienten in Ihrer Praxis zu erkennen.

Zu den hereditären Bindegewebserkrankungen

Die häufigsten hereditären Bindegewebserkrankungen lassen sich grob einteilen in Marfan-Syndrom oder ähnliche Syndrome; Ehlers-Danlos-, Stickler- Syndrom oder ähnliche Syndrome und Osteogenesis imperfecta. Wichtig ist zu bedenken, dass alle Formen mono- oder oligosymptomatisch sein können und deshalb die rein klinischen Kriterien oft nicht für eine Diagnosestellung ausreichen.

Zu der Gruppe Marfan-Syndrom oder ähnliche Syndrome zählen wir das Marfan-Syndrom (FBN1-Gen), das Loeys-Dietz-Syndrom (Gene TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, TGFB2, TGFB3), das Beals-Syndrom (FBN2-Gen), die familiären thorakalen Aneurysmen (Gene ACTA2, MYH11, MYLK, MFAP5, PRKG1) und andere ähnliche Erkrankungen.

Die Prävalenz des **Marfan-Syndromes** wird bisher bei ca. 1:5000 angenommen. Das Marfan-Syndrom ist durch eine hohe klinische Variabilität mit okulären (Myopie, Linsenluxation, erhöhtes Risiko für Retinaablösung, Glaukom und frühe Kataraktbildung), skelettalen (Dolichostenomelie, pectus excavatum oder carinatum, Skoliose und Gelenksüberbeweglichkeit) und kardiovaskulären Auffälligkeiten (Dilatation der Aorta im Bereich des Sinus Valsalva, Prädisposition für Rupturen der Aorta, Mitralklappen- und Trikuspidalklappenprolaps, Erweiterung der proximalen Pulmonalarterie) gekennzeichnet. Bei vorliegendem Marfan-Syndrom werden mindestens jährliche kardiologische Kontrollen (je nach Befund häufiger) empfohlen und eine intermittierende Überwachung der gesamten Aorta, ebenso soll eine medikamentöse Therapie mit Betablocker oder Losartan in Erwägung gezogen werden (ACHTUNG: Losartan ist in der Schwangerschaft kontraindiziert).

Die Prävalenz des **Loeys-Dietz-Syndromes** ist unbekannt. Das Syndrom ist gekennzeichnet durch zerebrale, thorakale und abdominelle arterielle Aneurysmen, frühe Dissektionen (bereits bei kleinerem Durchmesser als bei Patienten mit Marfan-Syndrom, was therapeutisch bedacht werden muss) und einer hohen Inzidenz von Schwangerschaftskomplikationen. Die skelettalen Manifestationen sind ähnlich wie beim Marfan-Syndrom, z.T. sind craniofaziale Auffälligkeiten vorhanden (weit auseinander liegende Augen, Gaumenspalte oder gespaltene Uvula, Craniosynostose). Therapeutisch

1 sollte wie beim Marfan-Syndrom der hämodynamische Stress mittels Beta-Blocker oder
2 weiterer Medikation möglichst reduziert werden, regelmässige Echokardiografien und
3 Überwachung des gesamten arteriellen Baumes je nach Klinik werden empfohlen. Aufgrund
4 eines hohen Risikos für eine Instabilität der Halswirbelsäule sollte vor einer Intubation oder
5 Manipulation am Hals ein Röntgen erfolgen. Verhaltensmassnahmen wie u.a. Vermeiden
6 von bestimmten Sportarten sollten den Betroffenen mit Loeys-Dietz-Syndrom wie auch mit
7 Marfan-Syndrom nahegelegt werden.
8
9

10 Patienten mit **Beals-Syndrom** haben ein Marfan-ähnliches Aussehen, typisch ist eine gefaltete
11 obere Ohrhelix mit multiplen Gelenkskontrakturen, eine muskuläre Hypotonie und eine im
12 Säuglingsalter beginnende Kyphose/ Skoliose in ca. 50% der Fälle. Z.T. werden Dilatationen
13 der Aorta oder ein schwerer Verlauf mit multiplen kardiovaskulären und gastrointestinalen
14 Anomalien beobachtet.
15
16
17
18

19 Im Rahmen von **familiären thorakalen Aneurysmen** können Dilatationen oder Dissektionen
20 der Aorta ohne weiteren Hinweis für eine Bindegewebserkrankung auftreten. Auch hier
21 wiederum ist eine Medikation mittels Beta-Blocker oder andere, regelmässige Bildgebung
22 der Aorta und das Einhalten von Verhaltensmassnahmen von Wichtigkeit.
23
24
25

26 Zu der Gruppe Ehlers-Danlos-, Stickler- Syndrom oder ähnliche Syndrome zählen wir das
27 klassische Ehlers-Danlos-Syndrom (COL5A1, COL5A2), das vaskuläre Ehlers-Danlos-Syndrom
28 (COL3A1), weitere Formen des Ehlers-Danlos-Syndromes (u. a. TNXB, PLOD1, COL1A1,
29 COL1A2), das Stickler-Syndrom (u. a. COL2A1, COL11A1), das Syndrom der geschlängelten
30 Arterien (SLC2A10) und die Cutis laxa/ Supraaortale Aortenstenose (ELN).
31
32
33

34 Das **klassische Ehlers-Danlos-Syndrom** ist gekennzeichnet durch eine Hautüberstreckbarkeit,
35 abnormale Wundheilung, Gelenksüberbeweglichkeit, Hypotonie und Neigung zu
36 Blutergüssen. Zum Teil können auch ein Mitral- und Trikuspidalklappenprolaps, eine
37 Dilatation der Aortenwurzel oder spontane Rupturen der grossen Arterien auftreten.
38 Therapeutisch ist Physiotherapie zur Muskelstärkung und ein angepasstes Wund-
39 Management von Wichtigkeit, stark gelenksbelastende Sportarten und die Einnahme von
40 Aspirin sollten möglichst vermieden werden. Echokardiografische Kontrollen werden
41 abhängig vom Befund empfohlen.
42
43
44
45
46

47 Beim **vaskulären Ehlers-Danlos-Syndrom** besteht typischerweise eine dünne Haut mit z.T.
48 charakteristischen Gesichtszügen und einem hohen Risiko für vaskuläre Dissektionen und
49 Organrupturen. Betroffene sollen bei unklaren plötzlichen Schmerzen sofort einen Arzt
50 aufsuchen und das Tragen eines Notfallarmbandes wird empfohlen.
51
52
53

54 Die **Osteogenesis imperfecta** ist charakterisiert durch rezidivierende Frakturen ohne oder
55 mit minimalem Trauma, dentinogenesis imperfecta und Schwerhörigkeit im
56 Erwachsenenalter. Der Phänotyp kann jedoch sehr variabel sein und von einer perinatalen
57 Letalität bis zu beinahe asymptomatischen Betroffenen mit milder Prädisposition gegenüber
58 Frakturen oder Osteopenie reichen.
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Klinisch sind die oben aufgeführten Bindegewbserkrankungen oft nicht klassisch ausgeprägt und häufig nicht klar zu unterscheiden, weshalb eine genetische Diagnostik unerlässlich und essentiell für die weitere Betreuung des Patienten ist, welche sich je nach Diagnose (wie oben an einigen Beispielen kurz illustriert) anders gestaltet.

Zu den hereditären Tumorerkrankungen

Bei den häufigsten Krebserkrankungen in der Schweiz (www.krebsliga.ch) steht an erster Stelle der Prostatakrebs mit ca. 6200 Erkrankungen pro Jahr, wobei 99% der Patienten über 50 Jahre alt sind. An zweiter Stelle steht der Brustkrebs: Ca. 5700 Frauen und 40 Männer erkranken pro Jahr daran, wobei 20% der Patientinnen jünger als 50 Jahre sind. Bei der dritthäufigsten Krebserkrankung handelt es sich um den Dickdarmkrebs mit ca. 4150 Erkrankungen pro Jahr. Krebs entsteht durch multiple genetische Veränderungen, was nicht heisst, dass auch jeder Krebs vererblich ist. Beim vererbten Krebs ist eine Mutation (die Keimzellmutation) von Geburt an vorhanden, es braucht im Verlauf des Lebens dann weniger genetische Veränderungen bis ein Krebs entstehen kann. Es wird aktuell angenommen, dass 1-3% der Bevölkerung ein erhöhtes Krebsrisiko durch eine Mutation in einem bisher bekannten Gen haben. Am häufigsten geht es dabei in unserer Sprechstunde um die Frage nach einer Veranlagung für Brust- oder Dickdarmkrebs.

Als Haupt-Gene für den **familiären Brust- bzw. Eierstockkrebs** gibt es die Gene BRCA1 und BRCA2. Die Prävalenz einer Genmutation in einem dieser Gene liegt generell bei ca. 1:400, kann in bestimmten Bevölkerungsgruppen jedoch bis 1:40 betragen. Verschiedene Richtlinien existieren, in welchen Situationen eine entsprechende Testung durchgeführt werden sollte. Auf eine genetische Prädisposition deutet vor allem ein frühes Erkrankungsalter hin, eine positive Familienanamnese für Krebserkrankungen oder das Auftreten von verschiedenen Tumoren bei einem Individuum. Jedoch kann eine entsprechende Genmutation auch neu entstehen, weshalb eine positive Familienanamnese nicht unbedingt vorliegen muss. International wird aufgrund der Häufigkeit entsprechender Mutationen eine präsymptomatische Testung jeder Frau um die 30ig diskutiert. Wird eine Mutation identifiziert sollten regelmässige Vorsorgeuntersuchungen (u.a. jährliche MRI-Untersuchungen) durchgeführt werden. Zusätzlich gibt es die Möglichkeit von prophylaktischen Operationen (bilaterale Salpingoovarektomie und Mastektomie). Zu beachten gilt auch, dass im Rahmen einer BRCA1 oder BRCA2-Mutation zusätzlich zum erhöhten Brustkrebs- und Ovarialkrebsrisiko ein erhöhtes Risiko für Pankreaskarzinom (ca. 1-7% Lebenszeit-Tumorrisiko) und Prostatakarzinom (ca. 30% Lebenszeit-Tumorrisiko) besteht.

Als Differentialdiagnose zu den BRCA-Genen gibt es weitere Gene, in welchen Mutationen zu einem stark erhöhten Lebenszeitrisiko an Brustkrebs zu erkranken führen (u.a. Mutationen in den Genen TP53 (Li-Fraumeni Syndrom), PTEN (Cowden-Syndrom), CDH1 (hereditäres diffuses Magenkarzinom), STK11 (Peutz-Jeghers-Syndrom), ATM (Ataxie-Teleangiektasie-Syndrom)). Zum Teil gibt es klinische Merkmale, die auf ein bestimmtes Tumor-Syndrom hindeuten können, wie z.B. eine Makrozephalie bei PTEN-Mutationen, jedoch kann es

1 schwierig sein die verschiedenen Syndrome klinisch zu diagnostizieren. Das
2 Erkrankungsrisiko für weitere Tumore ist je nach verantwortlichem Tumor-Gen
3 unterschiedlich, dementsprechend werden unterschiedliche Vorsorgeuntersuchungen
4 empfohlen. Je nach Genveränderung kann auch eine erhöhte Strahlensensitivität vorliegen,
5 was für die Therapieplanung von Wichtigkeit ist.
6

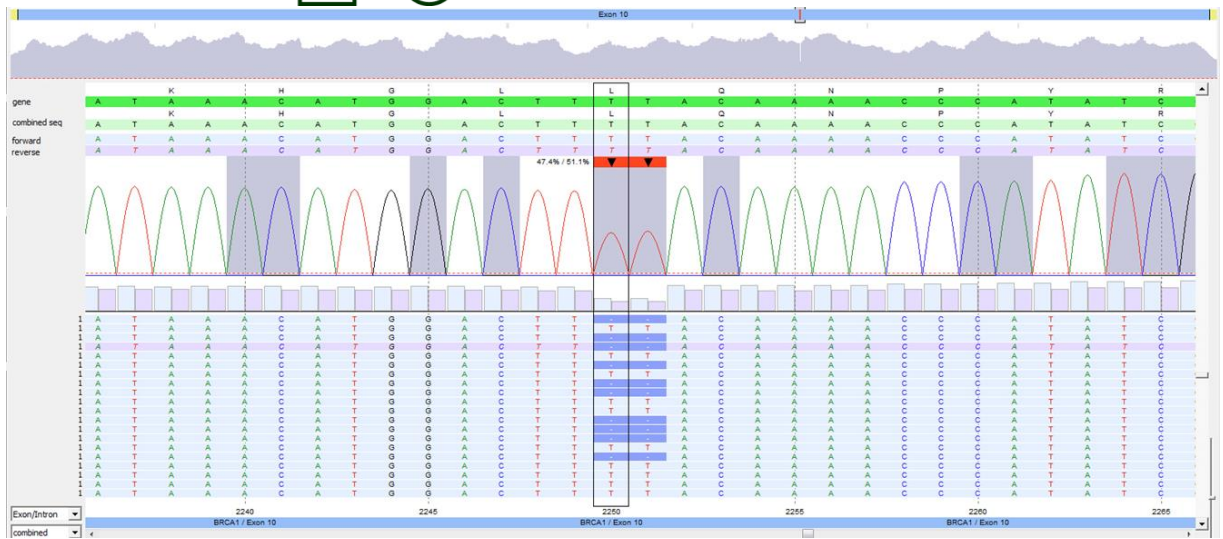
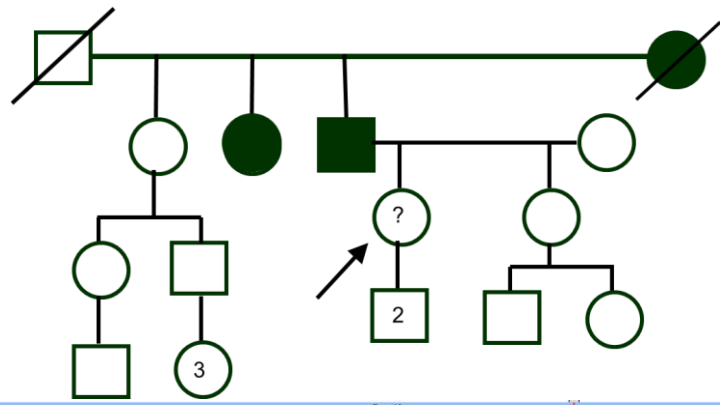
7
8 Ebenfalls Genmutationen, welche bisher v.a. mit **familiärer Dickdarmkreberkrankung**
9 assoziiert wurden, können mit einem erhöhten Brustkreberkrankungsrisiko einhergehen. Es
10 handelt sich dabei um Mutationen in den Mismatch-Reperaturgenen, welche zum Lynch-
11 Syndrom (HNPCC, vererbter nicht polypöser Darmkrebs) führen, was bei ca. 2-3% der
12 Personen mit Darmkrebs vorliegt (generelle Prävalenz ca. 1:440). Zusätzlich zum
13 Darmkreberkrankungsrisiko besteht auch ein relativ hohes Risiko für Endometriumkarzinom
14 (Lebenszeitrisiko von ca. 25-60%), ein niedrigeres aber dennoch erhöhtes Erkrankungsrisiko
15 auch für weitere Tumore (u.a. auch Magenkarzinome, Ovarialkarzinome). Als wichtigste
16 Vorsorgeuntersuchung beim Lynch-Syndrom werden regelmässige Koloskopien alle 1-2 Jahre
17 ab dem Alter von 20-25 Jahren oder 2-5 Jahre vor dem frühesten Erkrankungsalter in der
18 Familie (eventuell also bereits vor dem 20. Lebensjahr) empfohlen. Differentialdiagnostisch
19 zum Lynch-Syndrom gibt es mehrere mit Kolonpolypen assoziierte genetische Darmkrebs-
20 Syndrome.
21

22
23 Praktisch sehen wir in unserer Sprechstunde Patienten mit Tumorerkrankungen oder auch
24 gesunde Familienangehörige, die über ein allenfalls erhöhtes Erkrankungsrisiko informiert
25 sein möchten. Eine genetische Diagnostik zur Identifikation der verantwortlichen familiären
26 Mutation ist in erster Linie bei einer erkrankten Person sinnvoll. In einem zweiten Schritt
27 (oder aber auch wenn eine Diagnostik beim Erkrankten nicht oder nicht mehr möglich ist)
28 kann auf Wunsch ein bisher gesundes Familienmitglied getestet werden. Eine solche
29 präsymptomatische Testung soll nach dem Bundesgesetz über genetische Untersuchungen
30 beim Menschen vor und nach der Durchführung von einer fachkundigen genetischen
31 Beratung begleitet sein. Auch muss zwischen der Beratung und der Durchführung der
32 Untersuchung eine angemessene Bedenkzeit liegen.
33

34
35 **Die genetische Diagnostik bei Verdacht auf Bindegewebsschwäche oder Krebsveranlagung**
36 **erfolgt mittels der Hochdurchsatzsequenzierung (next generation sequencing). Es handelt**
37 **sich dabei um ein Mutationsscreening in mehreren diagnostisch relevanten Genen durch**
38 **paralleles Sequenzieren. Wie oben dargelegt kann klinisch eine hereditäre**
39 **Bindegewebserkrankung oder Tumorprädisposition vermutet werden, für die**
40 **Diagnosestellung und richtige Betreuung des Patienten ist jedoch die genetische**
41 **Diagnostik unerlässlich.**
42

43
44 **Es ist unsere ärztliche Aufgabe eine mögliche Veranlagung beim Patienten zu erkennen**
45 **und mit ihm die Möglichkeit einer genetischen Testung zu besprechen um ihm**
46 **entsprechende Vorsorgeuntersuchungen und eine bestmögliche Therapie anbieten zu**
47 **können.**
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65



Sprechstundenbeispiel: Stammbaumanalyse mit 50% Wahrscheinlichkeit für die bisher gesunde Ratsuchende (mit Pfeil markiert) die verantwortliche Mutation von ihrem an Prostatakrebs erkrankten Vater vererbt bekommen zu haben (Tante und Grossmutter väterlicherseits an Brustkrebs erkrankt). Anschliessendes Next Generation Sequencing: BRCA1-Mutation mit Verlust von 2 T-Bausteinen in ca. 50% der Sequenzen, d. h. in einer der beiden Genkopien.

Literatur

1
2 Chung DC, Haber DA. Principles of Clinical Cancer Genetics. Springer 2010
3

4 GeneReviews® [Internet] Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. Seattle (WA): University
5 of Washington, Seattle; 1993-2016
6

7 Krebsliga Schweiz, www.krebsliga.ch
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65