



Fall des Monats – Case of the month Mai 2020

Pränatal-Medizin München

PD Dr. Thomas Schramm, Dr. Karl-Philipp Gloning,

PD Dr. Moneef Shoukier

*Fetus in der 14. Woche: Dorsonuchales Ödem, auffällige Facies,
komplexe Erkrankung des Skeletts*

Die 31-jährige Schwangere, Gravida II, Para I (ein gesundes, eutrophes Kind) stellte sich erstmals mit 9+5 Wochen wegen eines Hygroma colli und moderaten Hautödems vor (Bild 1).



Bild 1

Der Embryo war biometrisch unauffällig. Aufgrund des Ultraschallbefundes wurde bei günstigem Sitz des Chorion frondosum (VW) relativ früh eine Chorionzottenbiopsie vorgenommen.

Die mikroskopische Karyotypisierung war unauffällig männlich (46,XY).

Mit 13+6 Wochen stellte sich die Schwangere zur differenzierten Sonografie vor.

Es wurden folgende Befunde erhoben:

- Biometrie

- Unauffällige CRL und Biometrie des Abdomens
- Schädel im oberen Normbereich (Z-Score 1,5 SD *)
- Mikromelie der unteren Extremitäten mit stärkerer Verkürzung der Unterschenkelknochen = mesomele Mikromelie

(Z-Scores: FL -1,7 SD; Tibiae -2,2 SD; Fibulae -3,8 SD. SD = Standardabweichung)

- Obere Extremitäten metrisch im Referenzbereich

* Z-Scores: Das zum Teil extreme Ausmaß einer biometrischen Abweichung von der Referenzkurve kann bei Skelettdysplasien anhand des Vielfachen der Standardabweichung (SD) oder sog. Z-Scores besser beschrieben werden als durch den Bezug auf Perzentilen. Mit Z-Scores wird auch das Verhältnis der langen Röhrenknochen zueinander beschreibbar (im Beispiel die mesomele Mikromelie).

- Morphologie

- Ausgeprägte Mikrognathie
- Hygroma colli (Bild 2)
- Schwächlich erscheinender Thorax
- knickwinklige Verformung der Femora und Tibiae, im Vergleich dazu relativ kurze Fibulae (Bilder 3 und 4). Geringe Veränderung der Humeri.
- Fußfehlstellung („bajonettartig“) (Bild 5)
- Äußeres Geschlecht des Fetus „weiblich“ - „sex-reversal“ (Bild 6 und 7)



Bild 2

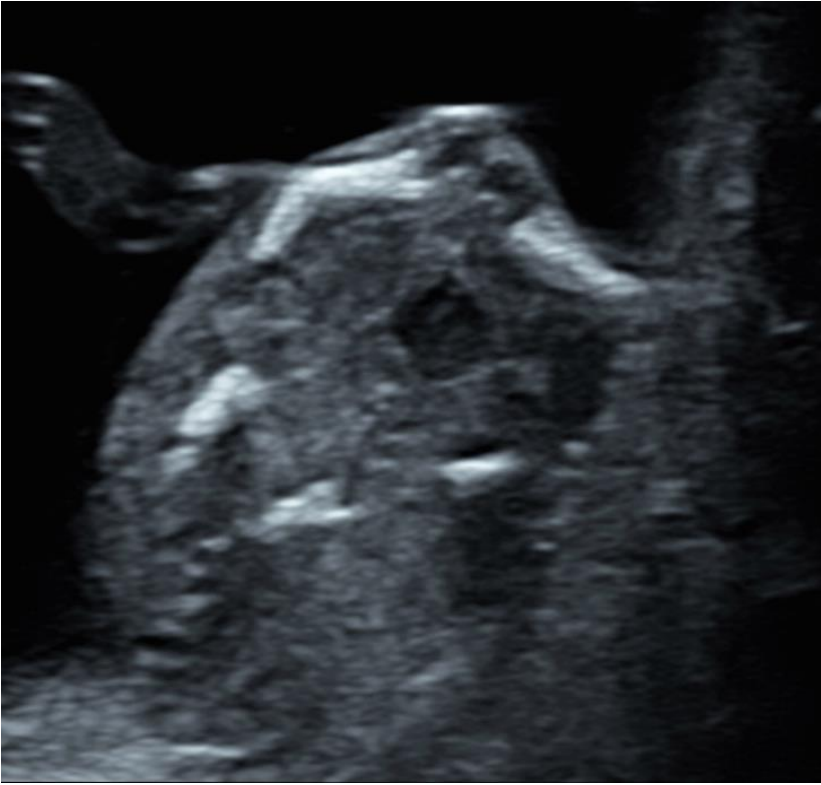


Bild 3

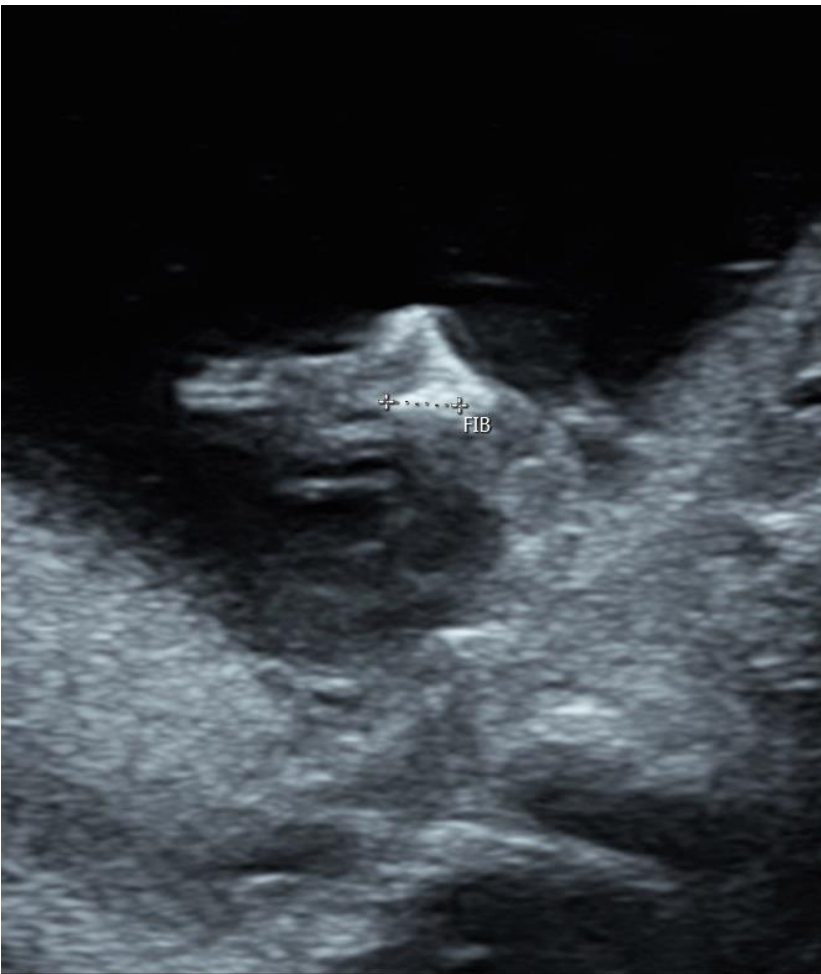


Bild 4

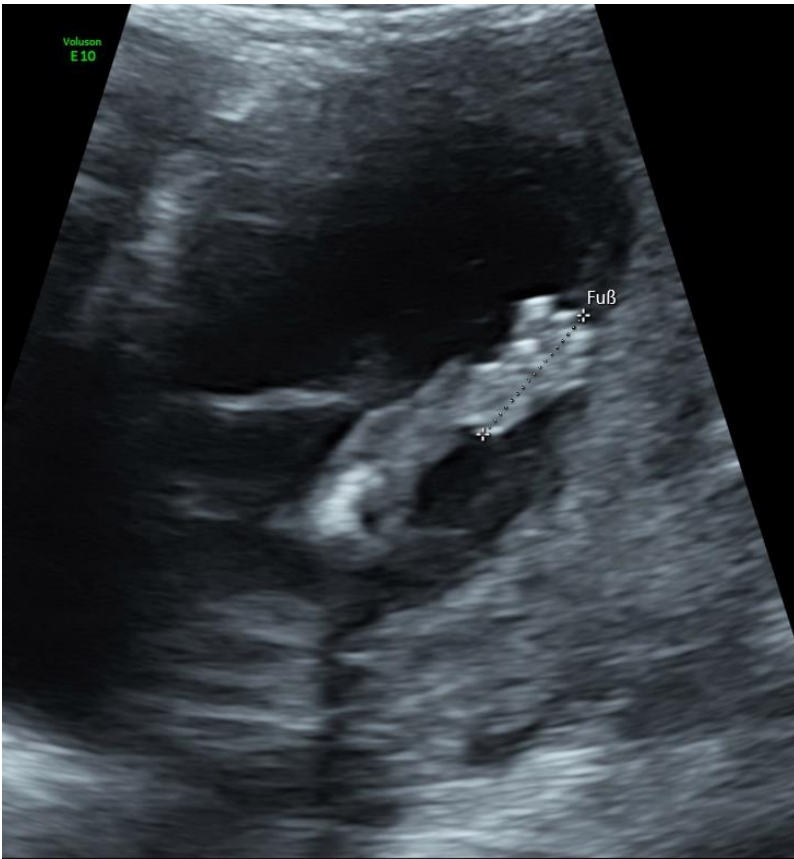


Bild 5



Bild 6



Bild 7

Sonografisch V. a. Skelettdysplasie: Kampomele Dysplasie (Mutationen im SOX9-Gen)

Die Befunde sind in der Kombination pathognomonisch. Zusätzlich zu den beschriebenen Befunden können 11 Rippenpaare sowie hypoplastische Scapulae und eine Hydronephrose vorliegen.

Es wurde eine molekulargenetische Untersuchung des SOX9-Gens aus Chorionzotten veranlasst.

Befund: Heterozygote Mutation c.408C>G (p.Ser136Arg) im SOX9-Gen.

Das SOX9-Gen (SRY related box) ist ein Transkriptionsfaktor, der essentiell für die Entwicklung des Skeletts, insbesondere von Knorpel, und der äußeren Geschlechtsmerkmale ist. Bislang wurden in der Literatur 163 verschiedene SOX9-Mutationen beschrieben (Human Gene Mutation Database: HGMD® Professional 2020.1).

Eine SOX9 Haploinsuffizienz (loss of function Mutationen) führt zu einer fehlerhaften Chondrozyten-Differenzierung: Durch verminderte und verzögerte mesenchymale Kondensation kommt es zur Hypoplasie der langen Röhrenknochen. Durch eine verminderte Expression von COL2A1 wird weniger Typ 2 Kollagen produziert, das die extrazelluläre Matrix vor allem in Knorpel bildet. Es finden sich vermehrt hypertrophische Chondrozyten und eine vorzeitige Mineralisierung einiger Knochen. Die knickwinklige Krümmung der hypoplastischen knorpeligen primären Knochen ist in der Genese unklar.

Bei männlichem Karyotyp kommt es durch eine temporäre Expression des Gens SRY auf dem Chromosom Y zu einer Kaskade von Gen-Interaktionen. Unter dem Einfluss von SOX9 downstream von SRY werden durch Aktivierung des Anti-Müller-Hormons (AMH) normalerweise die Testes aus indifferenten bipolaren Gonaden ausgebildet.

Mutationen von SOX9 führen bei karyotypisch männlichem Geschlecht (46, XY) in 75% der Fälle zu einem weiblichen Phänotyp („sex reversal“) mit Persistenz der Müller-Gänge, Gonadendysgenese bzw. Ovotestes bis zu normalen Ovarien.

Mutationen im SOX9-Gen entstehen in der Regel de novo ohne familiären Hintergrund. Das Wiederholungsrisiko in zukünftigen Schwangerschaften ist sehr gering (cave Keimbahnmosaik). Die kampomele Dysplasie ist eine sonografisch klar definierte in 90 - 95% letale Skelettdysplasie.

Die Schwangere wünschte nach ausführlicher Beratung über die Befunde den Abbruch der Schwangerschaft aus medizinischer Indikation.

Bild 8 zeigt ein Röntgenbild des Fetus, das die sonografischen Befunde bestätigt.

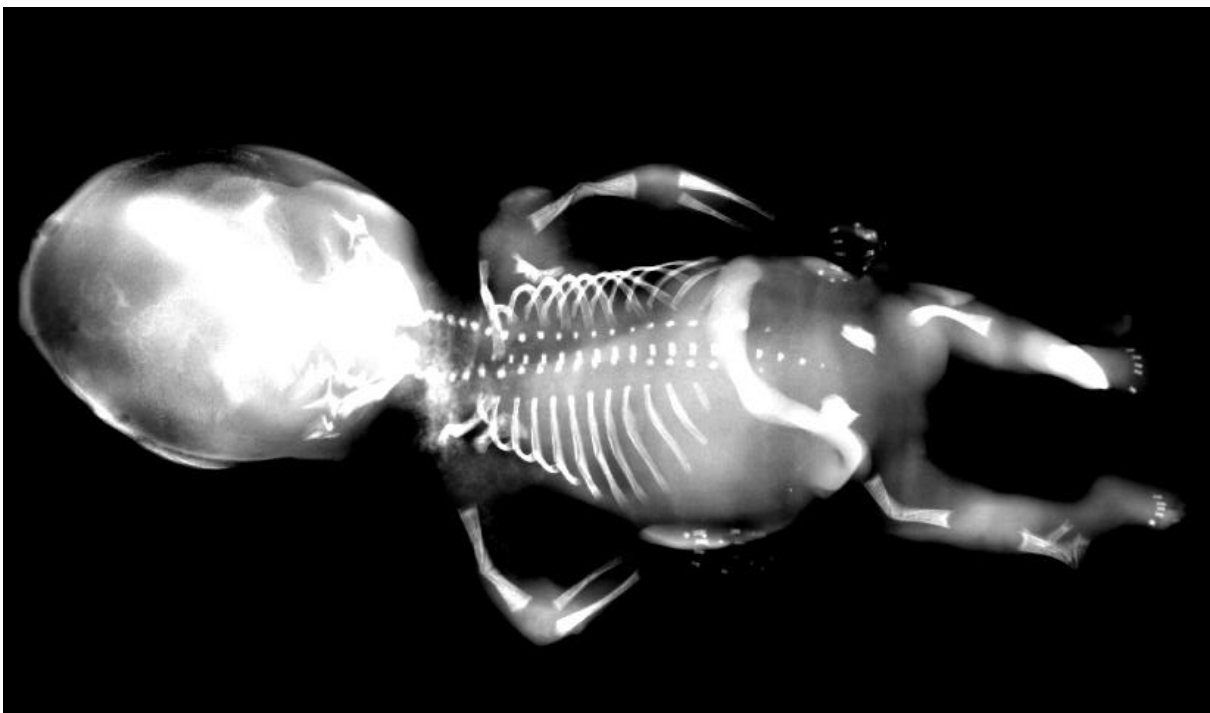


Bild 8

Fazit: Das dorsonuchale Ödem ist nicht nur ein wichtiges frühes Symptom bei chromosomalen Aberrationen, sondern auch ein Hinweis auf komplexe Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen. Letale Skelettdysplasien können beim Ersttrimester-Screening erkannt werden (z. B. Osteogenesis imperfecta, Thanatophore Dysplasie). Die sorgfältige differenzierte Sonografie ermöglicht in vielen Fällen eine gezielte molekulargenetische Diagnostik monogener Erkrankungen (Panel-Diagnostik oder Clinical bzw Whole Exome) oder, je nach Symptomatik, von Mikrodeletionen und -duplikationen (Array-CGH).

Die vorgestellte Kasuistik zeigt, wie wichtig die sonografische Untersuchung des Embryo bzw Fetus mit 11 bis 14 Wochen ist. Wenigstens 50% der schweren Fehlbildungen sind beim Screening im ersten Trimenon erkennbar.

Diagnose: Kampomele Dysplasie, heterozygote Mutation im SOX9-Gen

Sonografische Auffälligkeiten 9+5 und 13+6 Wochen

Abbruch der Schwangerschaft mit 14+2 Wochen



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

© Mai 2020 Pränatal-Medizin München MVZ GmbH