



Fall des Monats – Case of the month August 2021

Pränatal-Medizin München

Dr. Minderer, Dr. Hirschberger, PD Dr. Shoukier,
Dr. Gloning

Fetus 28. Woche: IUGR < 3. Perzentile; Mikrozephalie mit V.a. lissenzepale Gyrierungsstörung (flache Fissura sylvii); auffälliges Profil, auffällige, septierte Amnionstruktur

Diagnose: Taybi-Linder-Syndrom (TALS)

Die Erstvorstellung der 30-jährigen Patientin (Gravida II, Para I) erfolgte in Woche 25+4 bei extern festgestellter IUGR mit V.a. uteroplazentare Versorgungsstörung (DD fetale Erkrankung bei Mikrozephalie mit verzögerter Operkularisation).

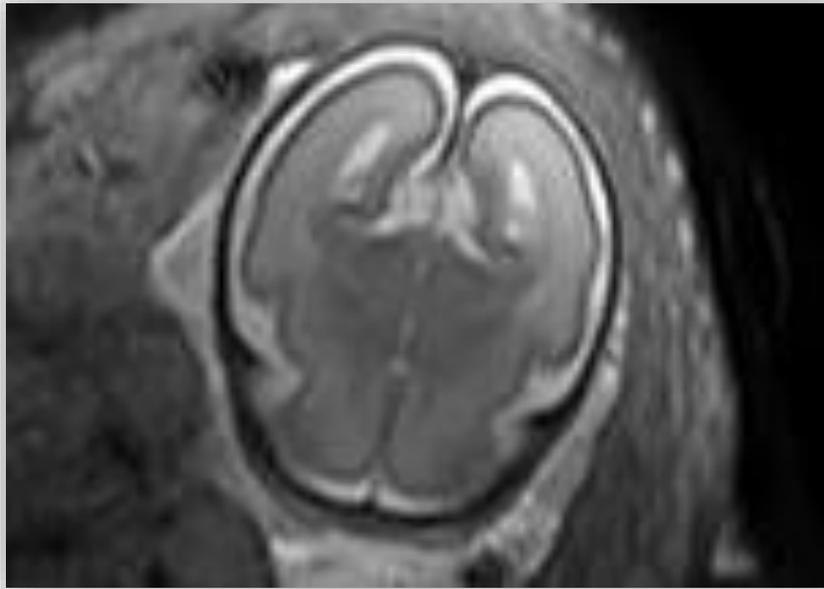
Nach spontaner Konzeption war die Schwangerschaft zunächst unauffällig verlaufen. Eine frühe differenzierte Sonografie, z.B. im Rahmen des Ersttrimesterscreenings, war nicht erfolgt.

Sonografisch ergaben sich initial und in einer Verlaufskontrolle (Woche 27+6) zusammengefasst folgende Befunde:

- IUGR < 3. Perzentile (Gewichtsschätzung nach Hadlock 571 g) bei unauffälligem dopplersonographischem Befund
- Extreme Mikrozephalie < 3. Perzentile
- flache Fissura sylvii, V.a. lissenzepale Gyrierungsstörung (MRT)
- auffälliges Profil, hypoplastisches Nasenbein
- echodichter, dilatierter Darm; V.a. Darmstenose
- V.a. Analatresie
- grenzwertige Megazystis, Blase entrundet
- auffällige, septierte Amnionstruktur



extreme Mikrozephalie < 3. Perzentile



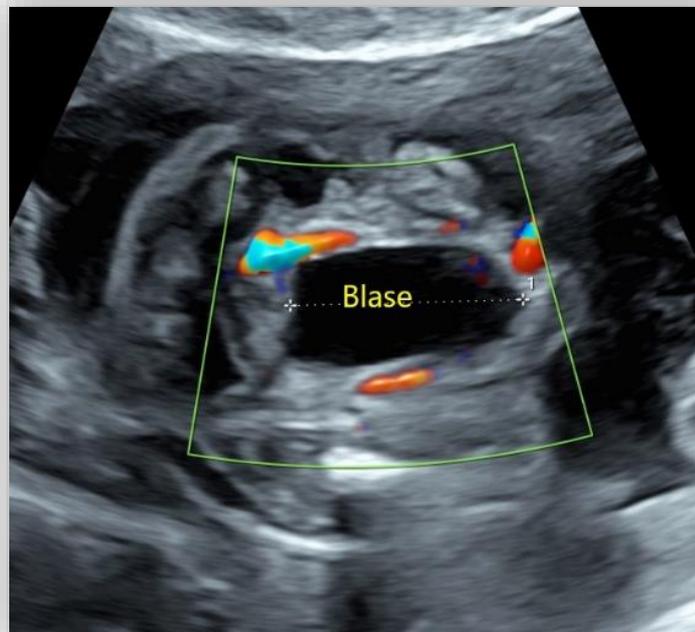
MRT Befund: V.a. Lissenzephalie, flache Fissura sylvii



Auffälliges Profil, hypoplastisches Nasenbein



Darmdilatation



Entrundete Blase



Pränatal: Unklare zystische Struktur des Amnion



Postnatal: Plazenta, Amnionzysten



Haut postpartum: Hautveränderung;
noduläre, nicht abwischbare
Hyperkeratose; auffällige Finger

Mit der Patientin wurden die **Indikation und Bedeutung einer pränatalen genetischen Klärung** besprochen:

- Einschätzung der Prognose des Feten für die **optimierte medizinische Betreuung** der Patientin während der Schwangerschaft und des Kindes postnatal
- **Entscheidungsfindung** für und wider ein Fortsetzen der Schwangerschaft
- Einschätzung des Wiederholungsrisikos und Beratung über das **diagnostische Vorgehen in zukünftigen Schwangerschaften**

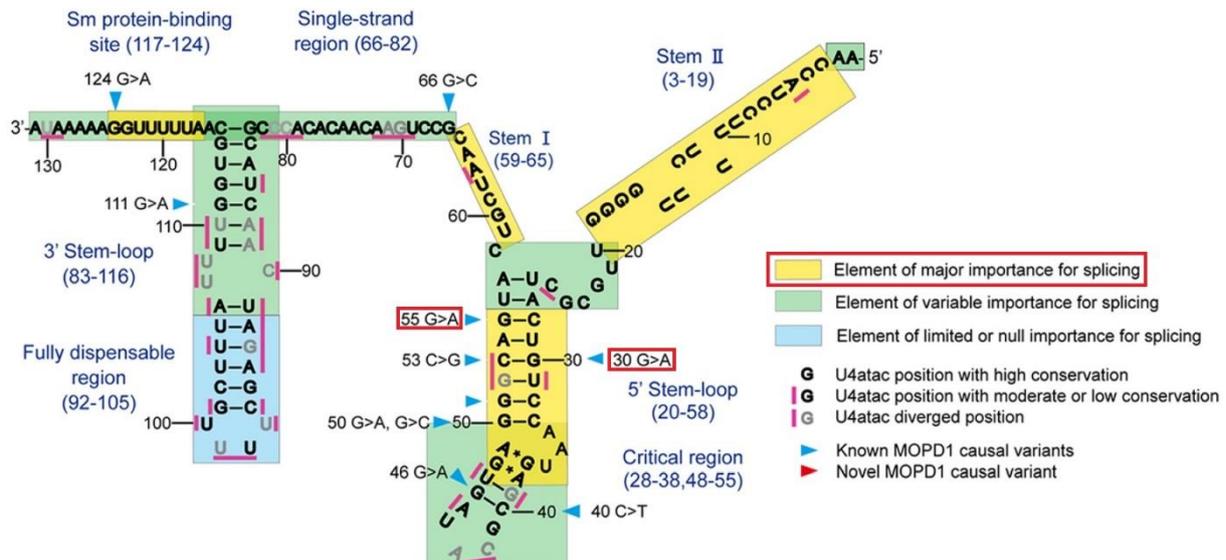
Die Patientin entschied sich zur diagnostischen Punktion. Es wurde in Woche 25+4 eine **Nabelvenenpunktion** vorgenommen. Die lichtmikroskopische Karyotypisierung und die molekularzytogenetische Abklärung struktureller Chromosomenaberrationen mittels Array-CGH ergaben unauffällige Befunde, so dass eine **ursächliche Chromosomenstörung oder DNA-Strukturauffälligkeit** bereits 9 Tage nach Punktion ausgeschlossen werden konnten.

In Woche 27+6 wurden in der Radiologie des Klinikum Dritter Orden (OÄ Dr. Hiener) durch fetale MRT die Befunde bestätigt: **Mikrozephalie, weite sylvische Fissuren, mangelhafte Operkularisation. V.a. perisylvische Polymikrogyrie.**

Bei hohem V.a. ein komplexes genetisches Syndrom bei dem Feten erfolgte die weitere Klärung monogener Erkrankungen durch eine **Analyse des klinischen Exoms (5230 krankheitsassoziierte Gene)** im Rahmen einer auf NGS (next generation sequencing) basierenden Multi-Gen Panel Analyse (custom constitutional panel). Das Ergebnis lag bereits 10 Tage nach erfolgter Punktion vor (Woche 27+0).

Bei dem Feten der Patientin konnten zwei in der Fachliteratur beschriebene **Mutationen im RNU4ATAC-Gen compound heterozygot** (d.h. auf verschiedenen RNU4ATAC-Allelen) detektiert und die Diagnose eines **mikrozephalen osteodysplastischen primordialen Kleinwuchs Typ 1** ("*Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism, type I (MOPD1)*", Syn. **Taybi-Linder-Syndrom (TALS)**) gestellt werden. Der Befund wurde durch Sanger-Sequenzierung bestätigt.

Das Gen RNU4ATAC wird in die **nicht-kodierende snRNA (small nuclear RNA) U4atac**, die am Spleißosom beteiligt ist, transkribiert. In der folgenden Abbildung wird gezeigt, dass die bei dem Feten nachgewiesenen und in der Literatur beschriebenen Sequenzveränderungen n.30G>A und n.55G>A die katalytische Aktivität von U4atac stark beeinträchtigen und somit zu einem Funktionsverlust führen.



modifiziert nach Wang et al. *Hum Genomics* . 2018 Jan 25;12(1):3

Eine Besonderheit ist, dass das RNU4ATAC-Gen als nicht für ein Protein kodierendes Gen in vielen Whole-Exome-Analyseansätzen nicht untersucht wird. Durch die Analyse einer auf klinische Fragestellungen „maßgeschneiderten“ Auswahl von krankheitsassoziierten Genen (costum constitutional panel / klinisches Exom) konnte für den Feten der Patientin die richtige Diagnose gestellt werden.

Das Taybi-Linder-Syndrom (TALS) ist durch einen schweren intrauterinen und postnatalen Kleinwuchs, Mikrozephalie, Gehirnanomalien (Gyrierungsstörung, Agenesie des Corpus callosum, Vermishypoplasie, intrakranielle Zysten), psychomotorische Retardierung und globale Entwicklungsstörung, Skelettanomalien, Kontrakturen und Hautanomalien charakterisiert. Ein Teil der Betroffenen verstirbt innerhalb der ersten ein bis zwei Lebensjahre. Die Häufigkeit ist nicht bekannt und wird auf weniger als 1 in 1 Million geschätzt. In der Fachliteratur wurde bislang erst einmal von der pränatalen Diagnosestellung eines Taybi-Linder-Syndroms berichtet.

Die Patientin entscheidet sich für einen Abbruch der Schwangerschaft. Angesichts der sehr ungünstigen fetalen Prognose wurde durch die Pränatal-Medizin München die medizinische Indikation zum späten Schwangerschaftsabbruch (Woche 28+6) nach Fetozid gestellt.

Bei der Patientin und ihrem Partner konnte jeweils eine heterozygote Anlageträgerschaft für das TALS nachgewiesen werden. Für gemeinsame Nachkommen des Paares besteht entsprechend der autosomal-rezessiven Vererbung eine **Wiederholungswahrscheinlichkeit von 25%**. In zukünftigen Schwangerschaften kann der Patientin eine **sichere pränatale Diagnostik nach Chorionzottenbiopsie in der 12./13. Woche** angeboten werden. Für das Paar ergibt sich vor Eintritt einer weiteren Schwangerschaft auch die Möglichkeit einer **Präimplantationsdiagnostik (PID)**. Es wurden entsprechende Kontaktadressen vermittelt.

Nicht alle sonografischen Auffälligkeiten lassen sich durch den molekulargenetischen Befund erklären. Die grenzwertige Megazystis, Darmanomalien, Amnionsepten und zellreiches Fruchtwasser sind in der Fachliteratur nicht im Zusammenhang mit dem Taybi-Linder-Syndrom beschrieben worden. Möglicherweise handelt es sich um seltene Symptome, auf die man aufgrund der geringen Fallzahlen bislang nicht aufmerksam wurde. Eine Obduktion des Feten, die in solchen Fällen wichtiger Bestandteil der umfassenden Aufklärung einer fetalen Entwicklungsstörung ist, wurde von dem Paar abgelehnt.

Fazit:

Zusammenfassend verdeutlicht der geschilderte Fall den besonderen Stellenwert der pränatalen Exom-Analyse. Das Taybi-Linder-Syndrom ist extrem selten und es handelt sich um den erst zweiten Fallbericht einer pränatalen Diagnosestellung. Sehr seltene Mutationen bzw. genetische Erkrankungen können nur durch eine extrem gut strukturierte molekulargenetische Diagnostik erkannt werden. Dabei ist die schnelle und richtige Diagnosestellung von großer Bedeutung für die Betreuung der Schwangerschaft und den zukünftigen Kinderwunsch des Paares.

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

© August 2021 Pränatal-Medizin München MVZ GmbH

