

Aus dem Institut für Humangenetik  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Genetische Ursachen von Symphalangien

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Norman Leonard Sauer  
aus Berlin-Charlottenburg

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

[REDACTED]

1. Gutachter:

Prof. Dr. O. Bartsch

2. Gutachter:

[REDACTED]

Tag der Promotion: 06. Dezember 2022



## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	I
Abbildungsverzeichnis .....	III
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Literaturdiskussion.....</b>	<b>4</b>
<b>3 Material und Methoden: Patientenbeschreibungen .....</b>	<b>14</b>
3.1.1 Familie 1 – Nichtsyndromische distale Symphalangie bei einem Vater, 64 Jahre und seiner Tochter, 28 Jahre, mit isolierten Handveränderungen.....	14
3.1.2 Abbildungen 1–3.....	19
3.2.1 Familie 2 – Syndromische proximale Symphalangie bei zwei Schwestern, 31 und 22 Jahre, mit multiplen Synostosen .....	22
3.2.2 Abbildungen 4–8.....	29
3.3.1 Familie 3 – Syndromische proximale Symphalangie bei einem weiblichen Säugling mit Veränderungen von Aussehen, Haut, äußeren Genitalien und Wirbelsäule .....	33
3.3.2 Abbildungen 9–12.....	37
3.4.1 Familie 4 – Syndromische Symphalangie der Daumen bei einer Mutter, 32 Jahre, mit Veränderungen des Gesichtes und neugeborenen Zwillingschwestern mit schweren Lippen-Kiefer-Gaumenspalten .....	40
3.4.2 Abbildungen 13–16.....	46
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>50</b>
4.1 Ergebnisse Familie 1 – Brachydaktylie Typ B1 ( <i>ROR2</i> -Gen).....	50
4.2 Ergebnisse Familie 2 – Syndrom der Multiplen Synostosen 1 ( <i>NOG</i> -Gen)..	52
4.3 Ergebnisse Familie 3 – Lenz-Majewski-Syndrom ( <i>PTDSS1</i> -Gen) .....	54
4.4 Ergebnisse Familie 4 – Saethre-Chotzen-Syndrom ( <i>TWIST1</i> -Gen).....	55
<b>5 Diskussion.....</b>	<b>58</b>
5.1 Diskussion Familie 1 .....	58
5.2 Diskussion Familie 2 .....	64
5.3 Diskussion Familie 3 .....	71
5.4 Diskussion Familie 4 .....	77
5.5 Fallübergreifende Gesamtdiskussion.....	82
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>88</b>
<b>7 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>92</b>
<b>8 Anhang .....</b>	<b>101</b>
8.1 Publikationen Daffner (1898) und Krüger (1906) über „Das Bärenweib“ ....	101
8.2 Publikation Drey (1912) über hereditäre Brachydaktylie .....	103
8.3 Publikation Cushing (1916) über hereditäre Ankylose .....	108

8.4	Publikation Piard et al. (2018) über Cutis Laxa und verändertes Knochenwachstum .....	126
8.5	Consent for Publication.....	134
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>135</b>
<b>10</b>	<b>Tabellarischer Lebenslauf .....</b>	<b>136</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

<i>AFF3-Gen</i>	AF4/FMR2 family, member 3 (OMIM *601464)
BDB1	brachydactyly, type B1 (OMIM #113000)
BDB2	brachydactyly, type B2 (OMIM #611377)
BMP	bone morphogenetic protein (Groppe et al. 2002)
<i>FGF9-Gen</i>	fibroblast growth factor 9 (OMIM *600921)
<i>FGFR1-Gen</i>	fibroblast growth factor receptor 1 (OMIM *136350)
<i>FGFR2-Gen</i>	fibroblast growth factor receptor 2 (OMIM *176943)
<i>FGFR3-Gen</i>	fibroblast growth factor receptor 3 (OMIM *134934)
LMHD	Lenz-Majewski hyperostotic dwarfism (OMIM #151050)
<i>GDF5-Gen</i>	growth/differentiation factor 5 (OMIM *601146)
<i>GDF6-Gen</i>	growth/differentiation factor 6 (OMIM *601147)
<i>NOG-Gen</i>	noggin, mouse, homolog of (OMIM *602991)
<i>NOG-SSD</i>	<i>NOG</i> -related symphalangism spectrum disorder (Potti et al. 2011)
<i>PTDSS1-Gen</i>	phosphatidylserine synthase 1 (OMIM *612792)
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man® (< <a href="https://www.omim.org/">https://www.omim.org/</a> >)
<i>ROR2-Gen</i>	receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2 (OMIM *602337)
RRS1	Robinow syndrome, autosomal recessive 1 (OMIM #268310)
<i>RUNX2-Gen</i>	Runt-related transcription factor 2 (OMIM *600211)
SCS	Saethre-Chotzen Syndrome (OMIM #101400)
SYM1A	sympalangism, proximal, 1A (OMIM #185800)
SYM1B	sympalangism, proximal, 1B (OMIM #615298)

SYM2	symphalangism, distal (OMIM %185700)
SYNS1	multiple synostoses syndrome 1 (OMIM #186500)
SYNS2	multiple synostoses syndrome 2 (OMIM #610017)
SYNS3	multiple synostoses syndrome 3 (OMIM #612961)
SYNS4	multiple synostoses syndrome 4 (OMIM #617898)
<i>TWIST1</i> -Gen	TWIST family bHLH transcription factor 1 (OMIM *601622)

## **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1	Familie 1, Stammbaum .....	19
Abb. 2	Familie 1, Proband (II.2) im Alter von 64 Jahren, Fotos der Handveränderungen .....	20
Abb. 3	Familie 1, Probandin (III.2) im Alter von 28 Jahren, Fotos der Handveränderungen .....	21
Abb. 4	Familie 2, Stammbaum .....	29
Abb. 5	Familie 2, Probandin (IV.2) im Alter von 30 Jahren, Fotos der Veränderungen an Ellenbogen, Händen und Füßen.....	30
Abb. 6	Familie 2, Probandin (IV.3) im Alter von 22 Jahren, Fotos der Veränderungen an Ellenbogen und Händen .....	31
Abb. 7	Familie 2, Probandin (IV.2) im Alter von 18 und 21 Jahren, Röntgenaufnahmen des rechten Ellenbogens .....	32
Abb. 8	Familie 2, Probandin (IV.2) im Alter von 21 Jahren, Röntgenaufnahmen des linken Ellenbogens .....	32
Abb. 9	Familie 3, Stammbaum .....	37
Abb. 10	Familie 3, Probandin (II.2) nach der Geburt, Fotos der Haut- und Gesichtsveränderungen .....	38
Abb. 11	Familie 3, Probandin (II.2) im Alter von 6 Monaten, Fotos der Handveränderungen .....	39
Abb. 12	Familie 3, Probandin (II.2) nach der Geburt, Fotos der Genital- und Sakralveränderungen .....	39
Abb. 13	Familie 4, Stammbaum .....	46
Abb. 14	Familie 4, Probandin (II.3) im Alter von 32 Jahren, Fotos der Veränderungen an Gesicht, Händen und Füßen.....	47
Abb. 15	Familie 4, Probandin (IV.2 oder IV.3) nach der Geburt und im Alter von 14 Monaten, Fotos der Gesichtsveränderungen .....	48
Abb. 16	Familie 4, Probandin (IV.2 oder IV.3) im Alter von 14 Monaten, Foto der Genitalveränderungen .....	49

## Abbildungen im Anhang:

Abb. 17	Alice Vance im Jahr 1898, klinischer Fallbericht über Extremitätenfehlbildungen, Reproduktion (Daffner 1898).....	101
Abb. 18	Alice Vance im Jahr 1906, Foto in Bärenkostüm, Reproduktion (Krüger 1906).....	102
Abb. 19	Therese H. im Jahr 1912, Foto der Handveränderungen, Reproduktion (Drey 1912).....	103
Abb. 20	Franz H. im Jahr 1912, Foto der Handveränderungen, Reproduktion (Drey 1912).....	104
Abb. 21	Hans H. im Jahr 1912, Foto der Handveränderungen, Reproduktion (Drey 1912).....	104
Abb. 22	Therese H. im Jahr 1912, Röntgenaufnahme beider Hände, Reproduktion (Drey 1912).....	105
Abb. 23	Franz H. im Jahr 1912, Röntgenaufnahme der rechten Hand, Reproduktion (Drey 1912).....	106
Abb. 24	Hans H. im Jahr 1912, Röntgenaufnahme beider Hände, Reproduktion (Drey 1912).....	107
Abb. 25	Familie von William B. im Jahr 1916, klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie, Reproduktion (Cushing 1916).....	108–125
Abb. 26	Familie 3, Probandin (II.2) nach der Geburt und im Alter von 17 Monaten klinischer Fallbericht über Haut und Skelettveränderungen, Reproduktion (Piard et al. 2018).....	126–133



## **1 Einleitung**

Die Genetische Beratungsstelle des Landes Rheinland-Pfalz wurde 1975/1976 von der Landesregierung gegründet und im Jahr 2000 als Institut für Humangenetik an der Universitätsklinik Mainz, heute Universitätsmedizin Mainz, eingegliedert. Die Leitung der Beratungsstelle lag bis Ende 2003 bei Frau Prof. Dr. [REDACTED] und seit 2005 bei Herrn Prof. Dr. Oliver Bartsch. In dieser gesamten Zeit wurden nur wenige Familien, in denen Symphalangie auftrat, beraten. Alle Familien wurden in diese Arbeit aufgenommen.

Die Symphalangie ist ein sehr seltenes Merkmal, definiert als eine Verschmelzung einzelner Interphalangealgelenke an den Händen und/oder Füßen. Die Verschmelzung kann dabei sowohl das proximale Interphalangealgelenk als auch wesentlich seltener das distale Interphalangealgelenk des Zeige-, Mittel-, Ring- und Kleinfingers betreffen. Zudem sind auch Symphalangien an den Daumen beschrieben. Symphalangien sind oft mit anderen schweren knöchernen und nichtknöchernen Veränderungen assoziiert (Letts et al. 1999).

Die klinische Untersuchung von Probanden ist nach wie vor ein wichtiges Instrument für die klinisch-genetische Forschung. In der Literatur existieren jedoch für die Symphalangie nur wenige Beschreibungen von Merkmalsträgern (vgl. 2 Literaturdiskussion). Die Symphalangie wird in diesen klinischen Beschreibungen teilweise als selbstständige Erkrankung beschrieben (Flatt und Wood 1975). Dabei wird zwischen den Krankheitsbildern Proximale Symphalangie (SYM1A / SYM1B symphalangism, proximal, 1A / 1B, OMIM #185800, OMIM #615298) oder Distale Symphalangie (SYM2, symphalangism, distal, OMIM %185700) unterschieden.

Häufiger wird die Symphalangie jedoch als Symptom in Verbindung mit Krankheitsbildern beschrieben, die mit weiteren Veränderungen einhergehen. Isolierte Hand- und/oder Fußveränderungen treten bei der Brachydaktylie Typ B (BDB1 / BDB2, brachydactyly, type B1 / B2, OMIM #113000, OMIM #611377) auf. Syndrome, die Veränderungen am weiteren Skelettsystem, insbesondere an den Extremitäten verursachen, sind das Nievergelt-Syndrom (OMIM %163400, Nievergelt 1944, Dubois 1970, Kassner et al. 1976) oder das Syndrom der Multiplen Synostosen (SYNS1 / SYNS2 / SYNS3 / SYNS4, multiple synostoses syndrome 1 / 2 / 3 / 4, OMIM #186500, OMIM #610017, OMIM #612961, OMIM #617898). Einige Syndrome verursachen auch Veränderungen an anderen Organsystemen, wie das Saethre-Chatzen-Syndrom (SCS, Saethre-Chatzen

Syndrome, OMIM #101400, Howard et al. 1997) oder das Lenz-Majewski-Syndrom (LMHD, Lenz-Majewski hyperostotic dwarfism, OMIM #151050).

Die vorliegenden Probandenbeschreibungen in der Literatur sind teilweise historisch, sodass bei diesen Probanden genetische Beschreibungen nicht existieren. Die beschriebenen klinischen Veränderungen unterscheiden sich stark, daher ist die Literatur in vielerlei Hinsicht inhomogen und ein Vergleich der Merkmalsträger nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen aufwändig.

### **Ziel und Struktur der Dissertation**

In dieser Dissertationsschrift wird zunächst ein Überblick über die Literatur gegeben. Im Methodenteil erfolgt die klinische Beschreibung von vier Familien, in denen Symphalangie auftritt und die an der Genetischen Beratungsstelle in Mainz beraten wurden. Dabei wird ein Überblick über verschiedene Differentialdiagnosen gegeben. In allen Familien konnte die zugrunde liegende genetische Ursache identifiziert und die Diagnose damit gesichert werden. In der Diskussion werden therapeutische Ansätze und der genetische Zusammenhang der Differentialdiagnosen aufgrund der Wechselwirkung von Genen, die bei der Extremitätenentwicklung beteiligt sind, weiter vertieft.

Wie auch in der Literatur unterscheidet sich die Symptomatik der im Folgenden beschriebenen Probanden stark, sowohl in Bezug auf knöcherne als auch nichtknöcherne Veränderungen. Die Symphalangie betrifft unterschiedliche Finger oder Gelenke und der Grad der Beugungseinschränkung ist unterschiedlich schwerwiegend. Bei Familie 1 tritt die distale Symphalangie auf. Die Veränderungen der Merkmalsträger sind dabei auf die Hände beschränkt. Bei Familie 2 tritt die proximale Symphalangie als Teil eines Syndroms auf, das durch weitere knöcherne Veränderungen, insbesondere an den Extremitäten, Bewegungseinschränkungen verursacht. Bei Familie 3 tritt die proximale Symphalangie bei einer jungen Probandin im Rahmen eines Syndroms auf, das neben knöchernen Veränderungen durch starke Hautveränderungen und psychomotorische Beeinträchtigungen gekennzeichnet ist. In Familie 4 tritt die dritte Form der Symphalangie auf. Diese betrifft die Daumen und ist ebenfalls Teil eines Syndroms, das bei zwei jungen Merkmalsträgerinnen eine schwere Lippen-Kiefer-Gaumenspalte verursacht. Für alle vier beschriebenen Familien konnten, auch aufgrund dieser weiteren Veränderungen, die für die Symphalangien

ursächlichen Krankheitsbilder bestimmt und zudem jeweils die zugrundeliegende genetische Veränderung beschrieben werden.

Ursprünglich sollte zu einer der beschriebenen Familien eine Publikation erfolgen. Ein Kongressbeitrag kam nicht zustande. [REDACTED] Piard und Coautoren veröffentlichten 2018 ein Review über genetische Ursachen von verändertem Knochenwachstum in Verbindung mit Hautveränderungen im American Journal of Medical Genetics Part A (Piard et al. 2018). In dem Review werden drei Probanden vorgestellt, eine dieser Probandinnen wird in dieser Arbeit in der Familie 3 beschrieben. Das Review über Cutis Laxa war bereits mit zwei Probanden verfasst worden, als hinsichtlich der Probandin aus der Familie 3 eine Ergänzung erfolgte, daher entstand das Review ohne meine Beteiligung. Es ist vom Wiley Verlag zur Reproduktion freigegeben und findet sich im Anhang: 8.4 Publikation Piard et al. (2018) über Cutis Laxa und verändertes Knochenwachstum.

Die Arbeit soll mit den klinischen Beschreibungen der Probanden, dem Vergleich der unterschiedlichen mit Symphalangie assoziierten Syndrome und der genetischen Beschreibung eine Übersicht zur Einordnung von knöchernen Veränderungen der Hand ermöglichen und einen Überblick über die verschiedenen damit assoziierten Krankheitsbilder schaffen.

Die genetischen Untersuchungen, deren Ergebnisse in dieser Arbeit dargestellt werden, wurden zum Teil am Institut für medizinische Genetik und Humangenetik der Charité - Universitätsmedizin Berlin vorgenommen, welches sich unter der Leitung von Prof. Dr. [REDACTED] Mundlos befindet. Die Mitarbeiter dort befassen sich mit den Forschungsschwerpunkten „Hereditäre Erkrankungen des Knochengewebes“ und „Hereditäre Erkrankungen des Bindegewebes“ (<<https://genetik.charite.de/forschung/>> abgerufen am 29.07.2018). Eine Arbeitsgruppe unter Dr. [REDACTED] Mensah, die Studien zur Aufklärung von genetischen Ursachen von verschiedenen Fehlbildungen in der Extremitäten-Entwicklung betreibt (<<https://genetik.charite.de/>> abgerufen am 05.07.2021), führte auch genetische Untersuchungen für hier beschriebene Probanden durch.

## **2 Literaturdiskussion**

Symphalangie ist ein seltenes Merkmal und daher auch wenig in der Literatur beschrieben. Von anfänglichen klinischen Berichten über Knochenverschmelzungen entwickeln diese sich hin zu molekulargenetischen Beschreibungen der Gelenkentwicklung. Diese Entwicklung lässt sich in der chronologischen Darstellung der Literatur gut nachvollziehen:

Die ältesten Quellen im Zusammenhang mit Symphalangie berichten über eine Frau, die großes mediales Aufsehen erregte. So finden sich historische Berichte vom Ende des 19. Jahrhunderts unter der Beschreibung „Das Bärenweib“ in der Literatur (Maass 1895, Maass 1897, Daffner 1898, Krüger 1906). Auf der Weltausstellung 1894 in Antwerpen, Belgien, wurden Menschen mit verschiedenen Fehlbildungen zur Schau gestellt. Darunter befand sich Frau Alice Vance aus Mount Pleasant, Texas, Vereinigten Staaten von Amerika. Nach der Weltausstellung präsentierte diese sich unter dem Namen „Das Bärenweib“ in dem Wachfigurenkabinett Castans Panoptikum, in dem auch Menschen auftraten, in Berlin und später in Dresden mit der Imitation eines Bären. Durch diese Auftritte wurde sie unter ihrem Bühnennamen berühmt. Ihre Fehlbildungen erregten großes wissenschaftliches Interesse, daher wurde sie in mehreren deutschen Kliniken untersucht (Daffner 1898, Krüger 1906, Urban und Krüger 1998). Bei Frau Vance fanden sich Skelettveränderungen an allen Extremitäten. Unter anderem waren die Unterschenkel rudimentär und die Füße nach lateral verlagert. Sie lief daher auf den Kondylen der Femuren. Der Radius des rechten Armes war nach vorne und innen luxiert oder verlegt. Die Daumen befanden sich an beiden Händen fast in gleicher Höhe mit den anderen Fingern. Sämtliche Finger befanden sich in leichter Beugstellung, jedoch konnten die Finger nicht vollkommen gebeugt werden. Im Vergleich war die Beugstellung der Finger an der linken Hand ausgeprägter als an der rechten Hand. Mit Ausnahme des rechten Zeigefingers konnten die Finger auch nicht gestreckt werden. Beide Mittelfinger waren verkürzt. Da ihre Mutter ähnliche Fehlbildungen aufwies, wurde 1898 die Diagnose einer mütterlich vererbten Malformation der Unterarme und der Unterschenkel gestellt (Daffner 1898). Einige dieser historischen Darstellungen finden sich im Anhang: 8.1 Publikationen Daffner (1898) und Krüger (1906) über „Das Bärenweib“.

Über ein Jahrhundert nach der Beschreibung von Frau Vance als „Das Bärenweib“ wurde ihr Krankheitsbild auf Grundlage der damals gut

dokumentierten medizinischen Daten und verfügbaren Röntgenaufnahmen neu bewertet. Ihr Krankheitsbild wurde schließlich als autosomal vererbter mesomeler Minderwuchs beschrieben. Die klinischen Daten und Röntgenaufnahmen sind vereinbar mit einer charakteristischen rhomboiden Form der Fibula und Tibia, sodass die Zuordnung zum Nievergelt-Syndrom (OMIM %163400) diskutiert wird (siehe 2 Literaturdiskussion - Beschreibungen syndromischer Symphalagien, Urban und Krüger 1998). In der Literatur wurde die Symphalangie jedoch zunächst mit Veränderungen beschrieben, die isoliert die Hände oder Füße betreffen.

### **Erste Beschreibungen isolierter Handveränderungen**

Die Symphalangie wurde früh als Begleiterscheinung der Brachydaktylie betrachtet. So veröffentlichte 1912 der Arzt Dr. Julius Drey einen Artikel am Ersten öffentlichen Kinder-Krankeninstitut in Wien unter dem Titel „Hereditäre Brachydaktylie, kombiniert mit Ankylose einzelner Fingergelenke“ im *European Journal of Pediatrics*, 1910 bis 1975 noch Zeitschrift für Kinderheilkunde genannt (<https://link.springer.com/journal/431#about-journal-history> abgerufen am 27.09.2018). In dem Artikel beschrieb er Probanden mit diesem seltenen Krankheitsbild innerhalb einer Familie in fünf Generationen. Er benannte die Verschmelzungen der Phalangen als Symptom im Rahmen einer Brachydaktylie, verwendete jedoch keinen eigenständigen Begriff für die Symphalangie (Drey 1912). Dennoch wurde später auf Grundlage dieser Publikation der Begriff Symphalangie Typ Drey sporadisch in der Literatur verwendet. International fand diese Beschreibung jedoch kaum Aufmerksamkeit. Dies lag vermutlich zum Teil daran, dass die Publikation ausschließlich in deutscher Sprache verfasst wurde und zudem kurz vor dem 1. Weltkrieg erschien, an dessen Ausbruch Deutschland eine maßgebliche Verantwortung trug. So wurde die Bezeichnung Symphalangie Typ Drey nur im deutschsprachigen Raum verwendet und ist veraltet. (vgl. 3.1.1 Familie 1 – Nichtsyndromische distale Symphalangie bei einem Vater, 64 Jahre und seiner Tochter 28 Jahre alt, mit isolierten Handveränderungen). Einige historische Abbildungen der Handveränderungen aus der Publikation finden sich im Anhang: 8.2 Publikation Drey (1912) über hereditäre Brachydaktylie.

### **Berühmte historische autosomal dominante Stammbäume**

Die proximale Symphalangie wurde durch Untersuchungen der Merkmalsvererbung in zwei großen Familien bekannt. Cushing (1916) beschrieb steife Finger der Familie Brown in Virginia, Vereinigte Staaten von Amerika, bis zurück in das Jahr 1700. Drinkwater (1917) untersuchte die adlige Familie Talbot, die von dem ersten Grafen von Shrewbury (1388-1453), England, abstammen soll. Diese beiden Untersuchungen sind in der Literatur vermutlich die ältesten Beschreibungen eines dominant vererbten Merkmals (Cushing 1916, Drinkwater 1917, Plett et al. 2008).

Im Jahre 1916 berichtete der Arzt Harvey Cushing in Massachusetts über die große amerikanische Familie Brown mit Merkmalsträgern in sieben Generationen. Er hatte zuvor als Neurochirurg eine Frau aus der Familie wegen eines Hirntumors behandelt und war dabei auf ihre steifen Finger aufmerksam geworden. Seine Patientin berichtete von der familiären Vererbung und weckte sein Interesse. Er untersuchte die steifen Finger, die in allen Zweigen des Familienstammbaumes auftraten. Die Ankylosen betrafen in dieser Familie die proximalen Interphalangealgelenke. Cushing (1916) benannte diese Ankylosen erstmalig als Symphalangie (Cushing 1916, Plett et al. 2008).

Der erste bekannte Merkmalsträger in dieser Familie, Herr William B., stammte aus Schottland und siedelte 1700 in die Vereinigten Staaten von Amerika nach Virginia über. Seine zahlreichen Nachkommen, von denen einige dieses ungewöhnliche Merkmal erbten, siedelten in zwei Tälern im Südwesten von Virginia. Cushing (1916) ermittelte Anfang des 20. Jahrhunderts 313 Nachkommen von William B., von denen insgesamt 84 Symphalangien aufwiesen. Von 150 Kindern betroffener Eltern erbten 78, also 52 %, das seltene Merkmal. Möglicherweise konnten nicht alle Merkmalsträger identifiziert werden. Die Vererbung erfolgte geschlechtsunabhängig. Die Auftrittswahrscheinlichkeit entsprach damit einer monofaktoriellen dominanten Vererbung nach Mendel. Die klinische Ausprägung, mit dem Fehlen der Hautfalten über den betroffenen proximalen Interphalangealgelenken und den Bewegungseinschränkungen, welche die proximale Symphalangie mit sich bringt, hatte Cushing (1916) an drei beispielhaften Probanden dargestellt. Mithilfe einer radiologischen Aufnahme konnte gezeigt werden, dass die Ankylose auf einer inkompletten pränatalen Entwicklung beruht, die zu einer Verschmelzung der phalangealen Knochen führt.

In der Stammbaumuntersuchung zeigte sich, dass Kinder von Merkmalsträgern teilweise mildere Ausprägungen haben als ihr betroffener Elternteil. Aber es ist auch möglich, dass die Symphalangie von einem nur leicht betroffenen Elternteil in der schwersten Form weitervererbt wird. Jedoch tritt die Symphalangie nie bei einem Kind unbetroffener Eltern auf. Es zeigt sich hier eine variable Expressivität bei 100-prozentiger Penetranz (Cushing 1916). Ebenso wie die Finger sind die Zehen verändert. Bei einigen Familienmitgliedern soll eine Polydaktylie der Füße vorgelegen haben. Die Beschreibungen dazu waren vage und wurden nicht weiter erläutert. Aufgrund von Verkürzungen des rechten Zeigefingers beschreibt Cushing (1916) eine mögliche Verbindung zu Formen der Brachydaktylie (vgl. 5.1 Diskussion Familie 1). Er verweist auf die Möglichkeit, dass ein hemmender Einfluss auf die Ossifikation der Phalangen in der Pränatalperiode bei den Merkmalsträgern fehlen oder zur falschen Zeit wirken könnte (Cushing 1916).

Drinkwater (1917) berichtete ein Jahr nach Cushings Untersuchung über einen einzelnen Probanden mit proximaler Symphalangie, diesem Bericht fügte er einen großen Stammbaum hinzu. Drinkwater (1917) gab an, den autosomal dominanten Erbgang über 14 Generationen zurück bis zu John Talbot, dem ersten Graf von Shrewsbury, zurückverfolgt zu haben. Diese erstaunliche Feststellung bedeutet, dass für die proximale Symphalangie der längste zurückverfolgbare Stammbaum einer humangenetischen Veränderung vorliegt.

In Kombination mit der Legende um die Talbot Familie, wurde Drinkwaters Behauptung in vielen genetischen Publikationen als Beispiel für autosomal dominante Störungen zitiert und verewigt. Die Legende besagt, dass John Talbot selbst vom Adel abstammte und sich schon früh für eine Karriere auf dem Schlachtfeld entschied. Seine Taten in Scharmützeln mit den Franzosen wurden später von William Shakespeare in seinen Werken aufgegriffen. John Talbots Grab wurde 1711 bei einem Einsturz der Kirche zerstört und erst 1870 wiederhergestellt. Bei der Restauration wurden John Talbots sterbliche Überreste exhumiert und untersucht. In keinem der damaligen Berichte über die exhumierten Skelettreste werden Anomalien an den Gelenken der Hände erwähnt. Im Jahr 1874 wurden die sterblichen Überreste wieder in die Gruft überführt, wo sie bis heute ruhen. Abbildungen von John Talbot sind ungenau und geben keinen Aufschluss über mögliche Gelenkveränderungen. Die Geschichte, dass bei John Talbot eine Symphalangie vorlag, ist möglicherweise nicht ganz wahrheitsgemäß.

Es wird jedoch angenommen, dass Drinkwaters Stammbaum bis zu Charles Talbot (1777-1849), dem zweiten Grafen Talbot, korrekt ist (Drinkwater 1917, Plett et al. 2008).

Nach diesen ersten bekannten Beschreibungen der großen Familien folgten weitere Berichte über Symphalangie. So wurde acht Jahre nach Cushing (1916) eine weitere Familie in Ohio, Vereinigte Staaten von Amerika über vier Generationen mit symmetrischen Ankylosen der distalen Interphalangealgelenke, sowohl an den Händen als auch an den Füßen, beschrieben (Inman 1924, Letts et al. 1999).

### **Beschreibungen syndromischer Symphalangien**

Symphalangie wurde zudem immer wieder in Verbindung mit verschiedenen Syndromen als Symptom aufgeführt. Eines der mit Symphalangie assoziierten Syndrome ist das Nievergelt-Syndrom (OMIM %163400), auch Nievergelt-Pearlman-Syndrom genannt (Nievergelt 1944, Dubois 1970). Das Nievergelt-Syndrom ist eine schwere Erkrankung des Skelettsystems. Kurt Nievergelt beschrieb 1944 erstmalig das Syndrom an der damaligen Orthopädischen Anstalt und Poliklinik in Zürich, Schweiz, im Rahmen eines Gutachtens zum Vaterschaftsnachweis mit folgenden Befunden bei vier Familienmitgliedern:

- 1) Atypischer Klumpfuß: mit ausgedehnter Synostosierung tarsaler, als auch metatarsaler Fußknochen
- 2) Dysplasie der Unterschenkel: verkürzte Unterschenkel mit mittelständiger spindelförmige Auftreibung an Tibia und Fibula
- 3) Dysplasie der Ellenbogengelenke: radioulnare Synostosen, plumpe Gelenkkörper, Subluxation des Radiusköpfchen, funktionelle Streck- und Rotationsbehinderung (Nievergelt 1944)

Weitere Beschreibungen von Familien, in denen das Nievergelt-Syndrom auftritt, weisen auf eine starke Penetranz des autosomal dominanten Syndroms hin. Das Gesicht und die Intelligenz zeigten sich unauffällig. Gelegentlich wurde im Zusammenhang mit dem Nievergelt-Syndrom über partielle Schwerhörigkeit und weitere Extremitäten-Fehlbildungen wie zum Beispiel Oligosyndaktylien und auch Symphalangie berichtet. Für das Nievergelt-Syndrom ursächliche genetische Veränderungen wurden bisher nicht beschrieben (OMIM %164300, Pearlman et al. 1964, Murakami et al. 1975, Hess et al. 1978, Tüysüz et al. 2002). Aktuelle

Untersuchungen konnten jedoch genetische Ursachen für mesomere Dysplasien identifizieren. Mesomere Dysplasie umfasst eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch eine Verkürzung der mittleren Segmente der Gliedmaßen gekennzeichnet sind. Untersuchungen an Mäusen und Patientenbeschreibungen haben gezeigt, dass eine Sequenzveränderung im *AFF3*-Gen eine mesomere Dysplasie zu Folge hat, die der Skelettdysplasie des Nievergelt-Syndroms ähnlich ist (Shimizu et al. 2019). Sequenzveränderungen am *AFF3*-Gen verursachen noch weitere schwere Symptome. So beschreiben Voisin et al. (2021) 16 Patienten mit autosomal dominanter syndromaler mesomere Dysplasie mit einer Sequenzveränderung im *AFF3*-Gen, die sie als KINSSHIP-Syndrom (OMIM #619297) bezeichnen. KINSSHIP ist ein Akronym, das sich aus den englischen Bezeichnungen für Hufeisenniere, mesomere Dysplasie vom Typ Nievergelt/Savarirayan, Krampfanfälle, übermäßigem Haarwuchs, geistige Behinderung und pulmonaler Beteiligung ergibt. Zu den Skelettveränderungen der 16 Probanden gehören kurze Unterarme, eine Dislokation/Subluxation des Radialkopfes, eine dreieckige und/oder kurze Tibia, eine Fibulahypoplasie, eine Hüftluxation und eine Synostose der Fußwurzel und/oder der Mittelfußknochen (Voisin et al. 2021).

Ein weiteres mit Symphalangie assoziiertes Syndrom wurde von Fuhrmann et al. (1966) beschrieben. Sie untersuchten in Heidelberg eine Familie mit dominant erblicher beidseitiger Dysplasie und Synostose der Ellenbogengelenke mit Merkmalsträgern in zwei, vermutlich sogar drei Generationen. Dieser Symptomkomplex wurde Syndrom der Multiplen Synostosen benannt. Die Merkmalsträger weisen eine Brachymesophalangie und Brachymetakarpie sowie Synostosen im Finger-, Hand- und Fußwurzelbereich auf (Fuhrmann et al. 1966). Das Syndrom geht mit proximaler Symphalangie einher. Insgesamt werden heute vier Subtypen des Syndroms (SYNS1 / SYNS2 / SYNS3 / SYNS4, OMIM #186500, OMIM #610017, OMIM #612961, OMIM #617898) unterschieden. SYNS1 (OMIM #186500) wird durch eine Sequenzveränderung des *NOG*-Gens (noggin, mouse, homolog of, OMIM \*602991) verursacht und dominant vererbt. Es verursacht Schalleitungsschwerhörigkeit, charakteristische Gesichtsveränderungen mit schmalen oberen Lippenrot und eine tubulär geformte Nase. Zudem treten Brachydaktylien mit hypoplastischen oder fehlenden Mittelphalangen und Radiusköpfchendislokationen sowie eine Hühnerbrust auf

(Takahshi et al. 2001). SYNS2 wird autosomal dominant vererbt und durch eine Sequenzveränderung im *GDF5*-Gen (growth/differentiation factor 5, OMIM \*601146) verursacht. Es geht mit humeroradialen Synostosen, Brachydaktylie und proximaler Symphalangie einher (Akarsu et al. 1999). Abgrenzend geht SYNS3 (OMIM #612961) neben der Verschmelzung der proximalen Phalangen auch mit Kraniosynostosen einher (Wu et al. 2009, Rodriguez-Zabala et al. 2017). Verursacht wird es durch eine Sequenzvariante des *FGF9*-Gens (fibroblast growth factor 9, OMIM \*600921). SYNS4 (OMIM #617898) ist charakterisiert durch Verschmelzung der Hand- und Fußknochen sowie einer Schalleitungsschwerhörigkeit und wird durch eine Sequenzvariante des *GDF6*-Gens (growth/differentiation factor 6, OMIM \*601147) verursacht (Terhal et al. 2018).

Weitere Syndrome sind mit Symphalangie assoziiert, wie das Lenz-Majewski-Syndrom (LMHD, Lenz-Majewski hyperostotic dwarfism, OMIM #151050). 1974 wurde ein zwei Jahre altes Mädchen mit generalisierter Hyperostose, proximaler Symphalangie, Syndaktylie, Brachydaktylie, Nagelhypoplasie, Kyphoskoliose, Cutis Laxa, mentaler Retardierung und Hypertelorismus beschrieben. Diese Entwicklungsstörung wurde später als LMHD benannt (Majewski 2000). Bis heute sind Beschreibungen von nur 18 Probanden mit LMHD veröffentlicht worden (Lenz und Majewski 1974; Majewski 2000, Dateki et al. 2007, Sousa et al. 2014, Tamhankar et al. 2015, Whyte et al. 2015, Piard et al. 2018). Das LMHD wird durch eine gain of function Mutation verursacht und tritt daher sehr selten auf. Eine dieser wenigen Probandinnen (Piard et al. 2018) wurde auch durch die Genetische Beratungsstelle in Mainz mitbehandelt und wird in dieser Dissertation (Familie 3) genauer beschrieben.

### **Klassifikation der Brachydaktylie**

Zur Klassifikation der Brachydaktylie, die teilweise mit Symphalangie einhergeht, hat sich später die Einteilung von 1951 durch Julia Bell als nützlich erwiesen. Die Brachydaktylie wurde nach ihrer Analyse von 124 dominant vererbten Stammbäumen in die Gruppen A-E eingeteilt. Die Gruppen unterscheiden sich darin, welche Finger oder Fingerglieder betroffen sind und ob weitere Veränderungen beispielsweise der Mittelhandknochen oder auch Minderwuchs vorliegen (OMIM #112500, Bell 1951, Oldridge et al. 1999).

### **Klassifikation der Symphalangie**

Flatt und Wood (1975) klassifizierten in Iowa und Loma Linda, Kalifornien, Vereinigte Staaten von Amerika, die Symphalangie in drei Hauptgruppen:

- 1) wahre Symphalangie: einzelne oder multiple Symphalangien
- 2) Symbrachydaktylie: mit verkürzten oder fehlenden Mittelphalangen, die am häufigsten auftritt
- 3) Symphalangie und Syndaktylie: beinhaltet eine große Gruppe von Probanden, deren Symphalangie mit Syndaktylie assoziiert ist

### **Operative Interventionen**

Vereinzelt gab es Versuche mit chirurgischen Interventionen bei angeborenen Knochenverschmelzungen an Gelenken. Bei Kindern mit Symphalangie wurde eine Arthroplastik durchgeführt. Die Operationen waren experimentell und insgesamt nicht erfolgreich. In der langfristigen Beobachtung kam es wieder zur Versteifung der Gelenke. Erwachsene hatten kein Interesse an dieser Prozedur und haben die Symphalangie nicht als starke Beeinträchtigung empfunden (Flatt und Wood 1975).

Bei erfolgreich beschriebenen Operationen an vier Erwachsenen mittels Silikoneinsatz erfolgten die Follow-up Untersuchungen nach zwei bis vier Jahren (Palmieri 1980). Aufgrund der kleinen Anzahl operierter Personen sind die Daten nicht ausreichend, um den Erfolg von operativen Maßnahmen zu evaluieren (Aydin et al. 2013). Insgesamt bewirkten die chirurgischen Interventionen kurzfristig eine Besserung, waren jedoch langfristig oft nicht erfolgreich (Letts et al. 1999, Aydin et al. 2013, Lee et al. 2014).

Symphalangie beruht auf Fehlregulationen, die unterschiedliche genetische Ursachen haben können. Bei SYM1, SYNS1 und SYNS2 führt eine Fehlregulation zu übermäßigem Knorpelwachstum und schließlich zur Verschmelzung von Gelenken. Um die Gelenkbildung während der Embryonalentwicklung einzuleiten, muss die Knorpelproliferation gestoppt werden, ein übermäßiges Knorpelwachstum führt sonst zur Verschmelzung von Gelenken (Plett et al. 2008). Bei solchen Patienten ist also der Mechanismus der Gelenkbildung grundlegend gestört. Dies erklärt auch, warum eine operative Intervention ohne Gelenkprothese wenig erfolgsversprechend erscheint (vgl. 5.2 Diskussion Familie 2).

### **Zwischenfazit der Literaturdiskussion**

Zusammenfassend wurde in der Literatur sowohl proximale als auch distale Symphalangie beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass die proximale Symphalangie häufiger auftritt (Flatt und Wood 1975, Matthews et al. 1987, Poush 1991, Letts et al. 1999). Außerdem gibt es Berichte von Beteiligung der Daumen oder Großzehen (Matthews et al. 1987, Letts et al. 1999). Sowohl die proximale als auch die distale Symphalangie haben einen autosomal dominanten Erbgang (Cushing 1916, Inman 1924, Flatt und Wood 1975, Dellon und Gaylor 1976, Matthews et al. 1987, Moumoumi et al. 1991, Letts et al. 1999). Als der am häufigsten von Symphalangie betroffene Finger wird in der Literatur der Kleinfinger beschrieben, gefolgt vom Ring-, Mittel- und Zeigefinger (Dellon und Gaylor 1976, Flatt und Wood 1975, Letts et al. 1999).

Die beschriebenen Probanden in der Literatur sind fast ausschließlich hellhäutig (Flatt und Wood 1975, Dellon und Gaylor 1976, Letts et al. 1999). Viele zusätzliche Skelettveränderungen werden in Verbindung mit Symphalangien beschrieben, jedoch ist die Ausprägung dieser Veränderungen variabel und abhängig von der Erscheinungsform der Symphalangie (Flatt und Wood 1975, Matthews et al. 1987, Letts et al. 1999).

Alle Erscheinungsformen der Symphalangie wurden auch in Verbindung mit anderen knöchernen Veränderungen beschrieben. Diese Knochenveränderungen beinhalten in variablem Ausprägungsgrad Brachydaktylie, Kamptodaktylie, Klinodaktylie, Syndaktylie, radiohumerales Fusion, Karpal- und Mittelhand-Veränderungen mit partiellen karpalen Synostosen, Plattfüße, beidseitige Hüftdislokation, tarsale Verschmelzungen, talonavikuläre Synostosen, angeborene Verschmelzung der Hals- oder Brustwirbelsäule und eine kompensatorische Überbeweglichkeit der nicht betroffenen Gelenke an betroffenen Fingern (Letts et al. 1999).

Letts et al. (1999) beschreiben, dass die proximale Symphalangie ausschließlich am zweiten bis vierten Finger beobachtet wurde, während die distale Symphalangie vor allem den vierten und fünften Finger betrifft (Moumoumi et al. 1991, Letts et al. 1999). Spätere Probandenbeschreibungen widersprechen jedoch dieser Regelmäßigkeit. Takahashi et al. (2001) haben einen Siebenjährigen mit einer Sequenzveränderung im *NOG*-Gen (OMIM \*602991) beschrieben, die eine proximale Symphalangie am Kleinfinger zur Folge hat

(Takahashi et al. 2001). Auch wird ein neuer Subtyp der distalen Symphalangie an 25 Probanden einer türkischen Familie beschrieben, der ausschließlich den Ringfinger betrifft, wobei zudem bei einigen Familienmitgliedern zusätzlich Mittel- oder Ringfinger verkürzt waren (Kjaer et al. 2009).

### **3 Material und Methoden: Patientenbeschreibungen**

Die im Folgenden dargestellten klinischen Beschreibungen der Probanden und humangenetischen Voruntersuchungen sind Zitate aus den entsprechenden Patientenakten der Genetischen Beratungsstelle des Instituts für Humangenetik der Universitätsmedizin Mainz. Die Darstellung der Stammbäume erfolgt nach den Vorschlägen zur Standardisierung der Nomenklatur von humanen Stammbäumen der National Society of Genetic Counselors (Bennett et al. 2008).

#### **3.1.1 Familie 1 – Nichtsyndromische distale Symphalangie bei einem Vater, 64 Jahre und seiner Tochter, 28 Jahre, mit isolierten Handveränderungen**

Journal-Nr. Proband (II.2): 1729/15 und 1728/15

Journal-Nr. Probandin (III.1): 1730/15 und 1727/15

Die Familie 1 wurde bereits vor drei Jahrzehnten erstmalig humangenetisch beraten. Der ratsuchende Vater (II.2, siehe Stammbaum Abb. 1), 1951 geboren, und seine Tochter (III.1), 1987 geboren, stellten sich im Jahr 1990 an der Genetischen Beratungsstelle in Mainz vor. Bei beiden bestand eine distale Symphalangie. Weitere genetische Beratungen in Mainz erfolgten 2004 bei Herrn Prof. Dr. ████████ Haaf und Frau ████████ Schindler (Arztbrief vom 25.10.2004). 2015 stellte sich die Tochter bei bestehendem Kinderwunsch zur Aufklärung des Wiederholungsrisikos erneut vor (Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 19.11.2015). Inzwischen war eine molekulargenetische Diagnostik möglich geworden.

#### **Stammbaum**

Die Stammbaumuntersuchung 2015 ergab folgendes: Bei drei Familienmitgliedern in zwei Generationen sind Handveränderungen mit distaler Symphalangie bekannt. Untersucht wurden nur der Vater (II.2) und seine Tochter (III.1); der Sohn (III.2), ebenfalls Merkmalsträger, stand für Untersuchungen nicht zur Verfügung. Alle anamnestischen Angaben stammen von diesen beiden Probanden (II.2 und III.1). Der Vater (II.2), 1951 geboren, war mit der distalen Symphalangie der erste bekannte Merkmalsträger innerhalb der Familie. Seine Eltern (I.1 und I.2), 1913 und 1906 geboren, inzwischen beide verstorben, und sein Bruder (II.1), 1945 geboren, waren unauffällig. Der Vater (II.2) hatte zwei Kinder, die beide Veränderungen an den Händen aufwiesen. Bei seiner 1987 geborenen Tochter, der Probandin (III.1), lag ebenfalls eine distale Symphalangie vor, zudem fehlten

an mehreren Fingern das Endglied und der Fingernagel. Der Sohn (III.2), 1990 geboren, hatte wie der Vater distale Symphalangie an mehreren Fingern, jedoch ohne das Fehlen von Endgliedern oder Fingernägeln. Die Stammbaumanalyse ergab keinen Hinweis auf andere relevante Störungen in der Familie. Die Vererbung in dieser Familie entspricht einem autosomal dominanten Erbgang. (A. Schindler, Mainz, Aktennotiz vom 20.10.2004, Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 19.11.2015).

#### **Klinisch-diagnostische Einordnung**

Im Oktober 1990 wurde bei der ersten genetischen Beratung in der Genetischen Beratungsstelle in Mainz aufgrund klinischer Überlegungen bei beiden Probanden die Verdachtsdiagnose Symphalangie Typ Drey gestellt. Es ließ sich nicht feststellen, ob die Sequenzvariante bei dem Vater (II.2) neu aufgetreten war oder ob er die distale Symphalangie von einem Elternteil geerbt hatte (Prof. Haaf und A. Schindler, Mainz, Arztbrief vom 02.11.2004).

Bei der Wiedervorstellung 2004, wegen möglichem Kinderwunsch der damals 17 Jahre alten Tochter (III.1), die zum Zeitpunkt der Beratung nicht schwanger war, wurde im Beratungsgespräch der dominante Erbgang mit dem Vererbungsrisiko von 50 % besprochen, ebenso die variable Expressivität und Penetranz, die dabei auftreten kann. Zudem wurde über das Basisrisiko von 3 bis 5 %, das für sämtliche Neugeborene gilt und nicht durch vorgeburtliche Diagnostik beeinflusst werden kann, aufgeklärt (Prof. Haaf und A. Schindler, Mainz, Arztbrief vom 02.11.2004). Die Symphalangie des Vaters wurde mittels Röntgenaufnahmen dargestellt. Die damals erstellten Röntgenbilder sind nicht mehr verfügbar und daher in dieser Dissertation nicht abgebildet (A. Schindler, Mainz, Aktennotiz vom 20.10.2004).

Nebenbefundlich wurde bei dem Vater (II.2) und seiner Ehefrau (II.3) 2000/2001 eine Schilddrüsenunterfunktion diagnostiziert, 2002 wurde diese auch bei der Tochter (III.1) und dem Sohn (III.2) festgestellt. Alle vier Familienmitglieder nahmen jodhaltige Medikamente ein. Darüber hinaus litt der Vater an erhöhtem Blutdruck und die Mutter an Neurodermitis. (Prof. Haaf und A. Schindler, Mainz, Arztbrief vom 02.11.2004). Der Sohn litt bis zum Alter von fünf Jahren an Neurodermitis und Asthma. Nach 2004 lagen keine fremdanamnестischen

Informationen über ihn vor. Ansonsten war die Familienanamnese unauffällig (A. Schindler, Mainz, Aktennotiz vom 20.10.2004).

Im November 2015 erfolgte eine erneute Vorstellung des Vaters (II.2) und seiner Tochter (III.1) an der genetischen Beratungsstelle in Mainz zur genetischen Diagnostik. Genetische Voruntersuchungen waren bis dahin nicht erfolgt (Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 19.11.2015). Bei dem damals 64-jährigen Probanden (II.2) waren die Merkmale weniger stark ausgeprägt (Abb. 2) als bei seiner 28-jährigen Tochter (III.1, Abb. 3). An beiden Händen des Vaters waren die distalen Interphalangealgelenke an den Zeigefingern steif und funktionslos. An den Kleinfingern beidseits war das distale Interphalangealgelenk endgradig vermindert beweglich mit deutlicher Beugungseinschränkung. Die Hautfältelung über den betroffenen Gelenken war vermindert. Es lag eine distale Symphalangie vor. Mittel- und Ringfinger beidseits waren mit nur minimalen Bewegungseinschränkungen fast unauffällig. Der Vater selbst betrachtete die Finger als unauffällig (Prof. Bartsch an Prof. Mundlos, E-Mail vom 19.11.2015). Eine Achsenfehlstellung am Mittelfinger links war auf eine Verletzung zurückzuführen (Prof. Bartsch, Mainz, Aktennotiz vom 19.11.2015). Bei seiner Tochter (III.1) waren die Merkmale am stärksten in der Familie ausgeprägt. Das Endglied am Zeigefinger links war verkürzt und gelenklos. An Zeigefinger rechts und Kleinfinger beidseits waren das distale Interphalangealgelenk versteift und nach distal verschoben. An Mittel- und Ringfinger beidseits fehlte jeweils das Endglied und der Fingernagel, die beiden Finger waren distal kolbig verbreitert. Weitere Fehlbildungen bestanden bei ihr nicht, insbesondere auch nicht an Füßen und Zehen (Prof. Bartsch, Mainz, Aktennotiz vom 19.11.2015).

#### **Molekulargenetische Einordnung**

Für die bei Familie 1 vermutete Symphalangie Typ Drey sind bis heute keine assoziierten Gene bekannt und deshalb auch keine Gentests verfügbar. Die bisherige Bezeichnung Symphalangie Typ Drey war daher an dieser Stelle wenig hilfreich, zumal sie kaum verwendet wird. So ergab eine Recherche nach dem Begriff Drey in der elektronischen Datenbank Online Mendelian Inheritance in Man® (OMIM) keine Ergebnisse im Zusammenhang mit Symphalangie (<<https://www.omim.org/>> abgerufen am 01.08.2018). Die distale Symphalangie wird in der Datenbank OMIM als eigenes Krankheitsbild aufgeführt (SYM2 OMIM

%185700). Die Bezeichnung Symphalangie Typ Drey findet in dieser Beschreibung keine Erwähnung. In der elektronische Datenbank Pubmed.gov des National Center for Biotechnology Information-NCBI in Bethesda, Maryland, Vereinigte Staaten von Amerika, findet sich keine Veröffentlichung in Zusammenhang mit Drey und Symphalangie (<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>> abgerufen am 01.08.2018). Die Bibliothek der Universitätsmedizin Mainz führt nur ein Buch (Martini 2003), in dem die Bezeichnung Erwähnung findet, dieses findet sich im weiterführenden Bereich der Orthopädie. Die Symphalangie Typ Drey wird dort folgendermaßen definiert: Die distalen Interphalangealgelenke des Zeige- und Kleinfingers sind steif mit Hypo- oder Aplasie der Nägel (Martini 2003). Weitere Beschreibungen der klinischen Veränderungen oder Informationen zu genetischen Ursachen der Symphalangie Typ Drey finden sich in dem Buch nicht.

Für die molekulargenetische Testung war eine Einordnung der Symptome nach aktueller Terminologie notwendig. Differentialdiagnostisch wurden SYM2 (OMIM %185700) und Brachydaktylien (BDB1, OMIM #113000 und BDB2, OMIM #611377) in Betracht gezogen (Prof. Bartsch an Prof. Mundlos, E-Mail vom 19.11.2015).

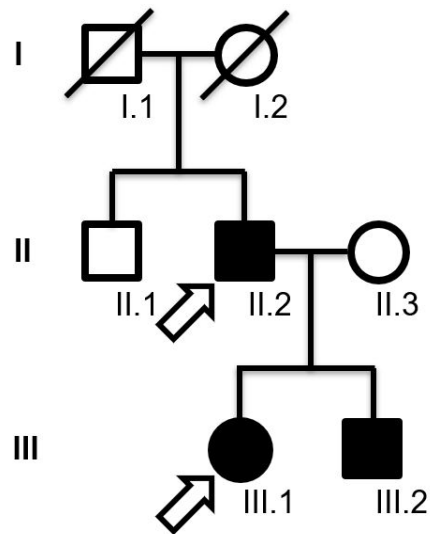
Die Distale Symphalangie wird autosomal dominant vererbt und geht mit einer Brachydaktylie und einer Hypophalangie am Ringfinger einher. Auch kann an diesem Finger der Nagel aplastisch sein. Die Hautfältelung über den betroffenen Gelenken fehlt. An den Füßen kommt es zu distaler Symphalangie und hypo- oder aplastischen Nägeln. Die Expressivität ist variabel. Ein krankheitsverursachendes Gen ist nicht bekannt und daher auch kein Gentest verfügbar (OMIM %185700, Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 25.02.2016).

Die Brachydaktylie Typ B ist eine Form der Brachydaktylie (vgl. 2. Literaturdiskussion). Die Subtypen BDB1 und BDB2 bezeichnen eine Verkürzung der Finger aufgrund einer Fehlentwicklung der Phalangen oder Mittelhandknochen. Auch sind Daumen und Füße betroffen, begleitend treten Symphalangien auf. Die BDB1 und BDB2 unterscheidet sich von den anderen Subtypen der Brachydaktylie dadurch, dass sie mit einer Verkürzung der mittleren oder distalen Phalangen an Zeige- bis Kleinfinger an den Händen sowie an den Füßen einhergeht. Zudem treten Symphalangien, verkürzte Daumen, Syndaktylie und Fehlen der Fingernägel auf. Die Vererbung erfolgt ebenfalls autosomal dominant. Molekulargenetisch wird die BDB1 durch eine Veränderung im *ROR2*-

Gen (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 2, OMIM \*602337) und die BDB2 durch Veränderungen im *NOG*-Gen (OMIM \*602991) verursacht. Somit ist eine molekulargenetische Untersuchung der verursachenden Gene möglich (OMIM #113000, OMIM #611377, Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 25.02.2016).

Die genetischen Untersuchungen erfolgten durch die Arbeitsgruppe des Institutes für medizinische Genetik und Humangenetik der Charité Universitätsmedizin Berlin (Prof. Bartsch an Prof. Mundlos, E-Mail vom 19.11.2015).

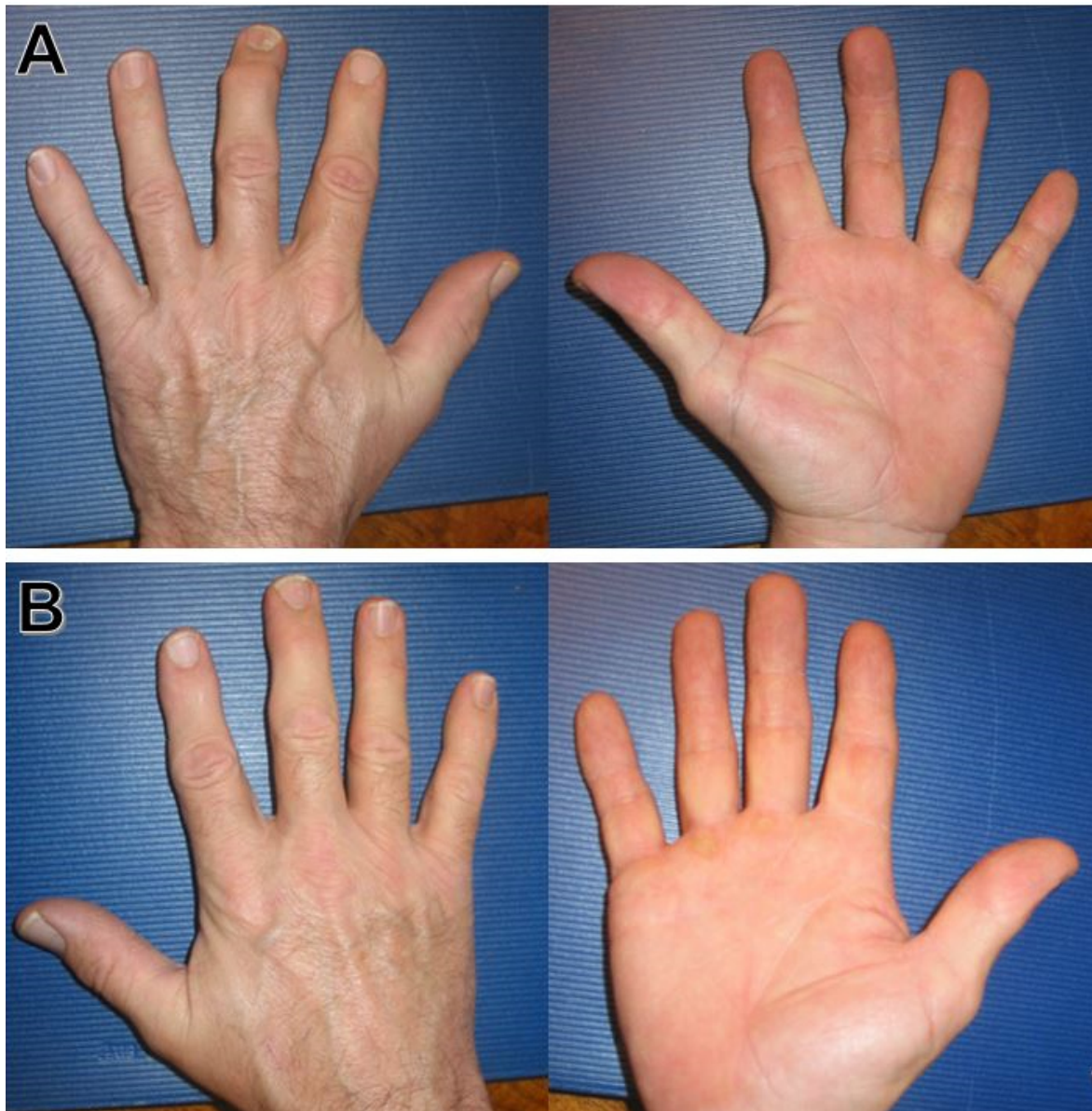
**3.1.2 Abbildungen 1–3**



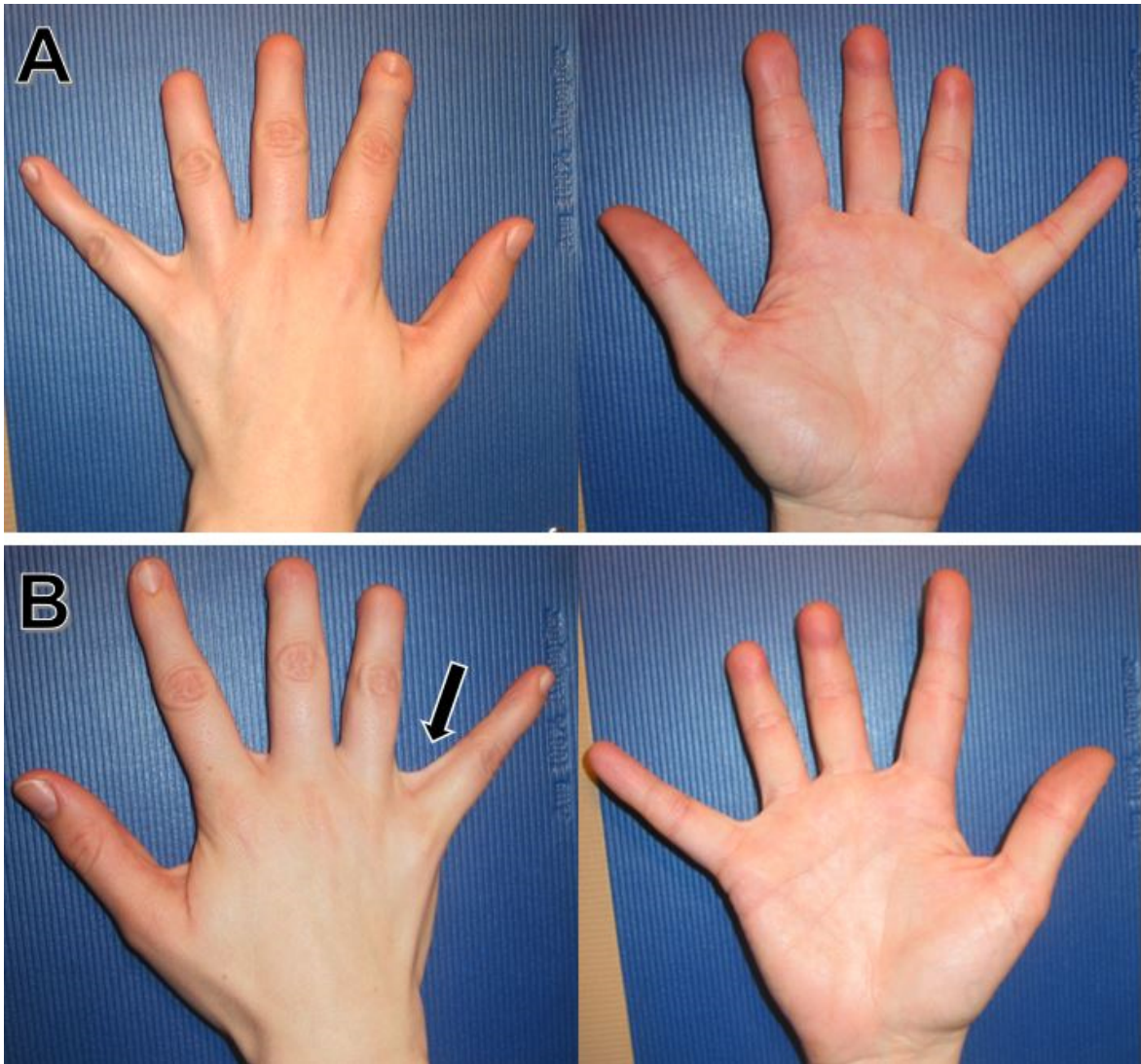
- ● isolierte Handveränderungen mit distaler Symphalangie
- ○ keine Handveränderungen
- ⇒ Probanden

**Abb. 1** Familie 1, Stammbaum

Bei drei Familienmitgliedern in zwei Generationen sind Handveränderungen mit distaler Symphalangien bekannt. Der Vater (II.2), war das erste Familienmitglied mit distaler Symphalangie. Bei seiner Tochter (III.1) fehlten zudem an mehreren Fingern das Endglied und der Fingernagel. Die Stammbaumanalyse ergab keinen Hinweis auf andere relevante Störungen in der Familie. Die Vererbung in dieser Familie entspricht einem autosomal dominanten Erbgang.



**Abb. 2** Familie 1, Proband (II.2) im Alter von 64 Jahren mit Merkmalen einer Brachydaktylie. (A) Linke Hand von dorsal und palmar, der Zeigefinger war distal steif und funktionslos, an Mittel-, Ring- und Kleinfinger lag distal eine Beugungseinschränkung vor. Zu beachten ist die verminderte Hautfältelung insbesondere an Zeige- und Kleinfinger über den betreffenden Gelenken. Die Achsenverschiebung am Mittelfinger ist auf eine Verletzung zurückzuführen. (B) Rechte Hand von dorsal und palmar, der Zeigefinger war ebenfalls distal steif und funktionslos, an Mittel-, Ring- und Kleinfinger lag distal eine Beugungseinschränkung vor. Zu beachten ist die verminderte Hautfältelung über den betreffenden Gelenken.



**Abb. 3** Familie 1, Probandin (III.1) im Alter von 28 Jahren mit Merkmalen Brachydakylie (A) Linke Hand von dorsal und palmar, am Zeigefinger ist das Endglied verkürzt und gelenklos, das distale Interphalangealgelenk des Kleinfingers versteift und nach distal verschoben. Zu beachten ist die fehlende Hautfältelung über den betroffenen Gelenken. An Mittel- und Ringfinger fehlt jeweils das Endglied und der Fingernagel, beide Finger sind nach distal kolbig verbreitert. (B) Rechte Hand von dorsal und palmar, die distalen Interphalangealgelenke des Zeige- und Kleinfingers sind jeweils versteift und nach distal verschoben, zu beachten ist auch hier die fehlenden Hautfältelung über den betroffenen Gelenken, zudem angedeutete häutige Syndaktylie (Pfeil).

### **3.2.1 Familie 2 – Syndromische proximale Symphalangie bei zwei Schwestern, 31 und 22 Jahre, mit multiplen Synostosen**

Journal-Nr. Probandin (IV.2): 0559/16

Journal-Nr. Probandin (IV.3): 0674/16

Zwei ratsuchende Schwestern, (IV.2 und IV.3, siehe Stammbaum Abb. 4), 1985 und 1993 geboren, stellten sich im April 2016 an der Genetischen Beratungsstelle in Mainz mit verschiedenen Synostosen der Extremitäten (Abb. 5, Abb. 6) vor. Der bestehende Kinderwunsch erforderte eine genetische Abklärung des Wiederholungsrisikos. Genetische Untersuchungen waren noch nicht erfolgt (Prof. Bartsch und Dr. Komlosi, Mainz, Arztbrief vom 15.04.2016).

#### **Stammbaum**

Die Stammbaumuntersuchung ergab 2016 folgendes: Bei neun Familienmitgliedern in vier Generationen sind multiple Skelettveränderungen bekannt. Untersucht wurden an der Genetischen Beratungsstelle in Mainz allerdings nur die beiden 1985 und 1993 geborenen Schwestern (IV.2 und IV.3). Alle anamnestischen Angaben stammen von diesen Probandinnen. Ihr Urgroßvater väterlicherseits (I.1) war der erste bekannte Merkmalsträger in der Familie. Dieser hatte sechs Kinder, von denen drei Merkmalsträger waren, darunter die Großmutter der Probandinnen (II.3), 1925 geboren. Die Großmutter und zwei ihrer Brüder (II.1 und II.3) hatten ähnliche Fehlbildungen an den Fingern und Füßen wie der Urgroßvater selbst. Die Brüder der Großmutter hatten insgesamt vier Kinder, von denen ein Sohn (III.1) Fehlbildungen an Fingern und Füßen aufwies. Bei der Großmutter selbst lag zudem eine Schwerhörigkeit vor, sie verstarb mit 80 Jahren. Die Großmutter hatte fünf Kinder, von denen zwei Merkmalsträger waren, darunter der 1950 geborene Vater der Probandinnen (III.3). Seine Schwester (III.2), die Tante der Probandinnen, hatte Fehlbildungen an Fingern und Füßen, eine fragliche Schwerhörigkeit war fremdanamnestisch unklar. Der Vater (III.3) selbst hatte Fehlbildungen an Händen und Füßen, hauptsächlich waren die Fingergelenke betroffen. Ab Ende der zwanziger Lebensjahre lag bei ihm eine Schwerhörigkeit bei Otosklerose vor, die etwa 1976 operativ behandelt wurde. Der Vater hatte drei Kinder; die zwei Probandinnen selbst (IV.2 und IV.3) hatten multiple Synostosen an Ellenbogen, Händen und

Füßen, ihr Bruder (IV.1), 1983 geboren, war gesund. Die übrigen Familienmitglieder wiesen keine Merkmale auf. Die Vererbung in dieser Familie entspricht einem autosomal dominanten Erbgang mit vollständiger Penetranz (Prof. Bartsch und Dr. Komlosi, Mainz, Arztbrief vom 15.04.2016).

**Anamnese der Ratsuchenden (IV.2 und IV.3):**

In der Vorgeschichte waren die beiden Probandinnen bereits mehrfach aufgrund der Skelettveränderungen in orthopädischer Behandlung. Die Behandlung begann bei der älteren der beiden Schwestern (IV.2) im Alter von sechs Jahren. 1991 wurde sie an der Orthopädischen Klinik der Universitätsklinik Bonn Prof. Dr. ■■■■■ Münzenberger und Dr. ■■■■■ Vedder vorgestellt. Sie klagte damals über Schmerzen im linken Fuß beim Gehen über lange Strecken. Der rechte Ellenbogen war ankylotisch in 115° Beugung und etwa 10° Pronation. Die Beweglichkeit des linken Ellenbogens war eingeschränkt: Beugung/Streckung 130-35-0°, Pronation/Supination 60-0-15°. An beiden Händen fanden sich damals klinisch Gelenkkontrakturen des proximalen Interphalangealgelenkes der Kleinfinger beidseits, des distalen Interphalangealgelenkes der Mittelfinger beidseits, sowie am Ringfinger links. Daumen und Kleinfinger waren beidseits verkürzt. Bei Betrachtung des Rumpfes fiel ein schräger Verlauf der Rima ani auf. Das Becken war links etwas vorgedreht, stand jedoch horizontal. Die Wirbelsäule war lotrecht. Es bestand ein diskreter Schultertiefstand rechts, keine Einschränkung der Wirbelsäulenbeweglichkeit. Die Hüftgelenke und Kniegelenke waren frei beweglich. Das rechte untere Sprunggelenk war ankylotisch in Neutralstellung, das linke untere Sprunggelenk war in seiner Beweglichkeit um 2/3 eingeschränkt bei leichter Supinationsstellung. Am linken Fuß lag eine angedeutete Sichelfußhaltung mit prominenter Basis des Os metatarsale V vor (Prof. Münzenberg und Dr. Vedder, Bonn, Arztbrief vom 31.05.1991).

Radiologisch zeigten sich zudem 1991 an beiden Händen multiple Synostosen der Handwurzelknochen, die Ossa metacarpalia I beidseits waren verkürzt und dysplastisch, die Mittel- und Endglieder des Kleinfingers beidseits dysplastisch, die Interphalangealgelenke des Mittelfingers beidseits dysplastisch, sowie das Ulnar Köpfchen links verplumpt. An den Ellenbogengelenken zeigte sich rechts eine Synostose des Humeroradialgelenkes und links eine Dysplasie mit Vergrößerung des proximalen radio-ulnaren Abstandes. Röntgenaufnahmen

zeigten multiple Synostosen im Fußwurzel- und Metatarsalenbereich. Die oberen Sprunggelenke waren regelrecht ausgebildet. Damals, 1991, wurde die Verdachtsdiagnose auf ein Nievergelt-Syndrom (OMIM %163400) gestellt (Prof. Münzenberg und Dr. Vedder, Bonn, Arztbrief vom 31.05.1991, vgl. 2 Literaturdiskussion). Von einer operativen Intervention wurde abgeraten, da diese an den Synostosen wenig erfolgversprechend sind. Eine Überlastung, beispielsweise durch längere Wanderung in gebirgigem Gelände, sollte vermieden werden (Prof. Münzenberg und Dr. Vedder, Bonn, Arztbrief vom 31.05.1991).

Im März 2003, im Alter von 17 Jahren, wurde bei der älteren der beiden Schwestern (IV.2) aufgrund einer resultierenden Einsteifung ihres Ellenbogengelenkes rechts in 90° Position und erheblicher Behinderung im Alltag, eine operative Mobilisation mit Totalendoprothese vorgenommen. Die Therapie wurde von Prof. Dr. [REDACTED] Westhoff in der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt (Prof. Westhoff, Düsseldorf, Arztbrief vom 10.05.2004). Postoperativ kam es trotz Gabe eines Nichtsteroidalen Antirheumatikums zu einer ausgeprägten Ossifikation mit konsekutiver Streckhemmung (Abb. 7 A). In der rechten Schulter war eine Abduktion schmerzbedingt nur bis 90° möglich. Die Bewegung im Ellenbogen rechts war eingeschränkt, Extension/Flexion aktiv 0-55-80° und passiv 0-55-100°, die Pronation/Supination der rechten Hand mit 20-0-20° ebenfalls. Die linke Schulter war frei beweglich. Ellenbogen links: Extension/Flexion 0-40-140°, Pronation/Supination im linken Unterarm 30-0-30° möglich. Durch den Bewegungsschmerz war die Selbstversorgung eingeschränkt. Insbesondere beim Waschen des Gesichts und der Haare sowie beim Be- und Entkleiden. Das Bekleiden konnte selbstständig geschehen unter Benutzung des linken Arms (Prof. Westhoff, Düsseldorf, Arztbrief vom 10.05.2004). Aufgrund von starken Schmerzen nach der ersten Operation wurde ein Dauerkatheter in die Achselhöhle eingesetzt und Schmerzmittel verabreicht. Es kam erneut zu Ossifikationen, sodass nach einem Jahr wiederum eine Operation notwendig wurde. Zunächst wurde eine präoperative Radiatio mit 7 Gray zur Ossifikationsprophylaxe durchgeführt. Danach folgte am 20.04.2004 eine Arthrotomie des rechten Ellenbogens mit Dekompression des Nervus ulnaris, Entfernung von Ossifikationen und Sehnenknochen sowie Verlängerung des Musculus biceps brachii und Musculus brachioradialis und Tenotomie der Sehnen Spiegel im Muskelbauch des Musculus brachioradialis. Bei der

postoperativen Abschlussuntersuchung zeigte sich eine deutliche Verbesserung der Schmerzsymptomatik. Lediglich bei Belastung, inadäquater Bewegung oder beim längeren Liegen wurden noch Schmerzen im Bereich des rechten Ellenbogens verspürt. Die Beweglichkeit hatte sich leicht gebessert und die Muskelkraft zugenommen. Extension/Flexion 0-25-110°, Pronation/Supination nicht möglich. Am linken Ellenbogen erfolgten keine Operationen (Prof. Westhoff, Düsseldorf, Arztbrief vom 10.05.2004). Nach einer Anschlussheilbehandlung befand sich die Probandin (IV.2) in den folgenden Jahren weiter in Behandlung bei verschiedenen niedergelassenen Orthopäden in Koblenz. 2004 stellte sie sich in der Praxis von Dr. [REDACTED] Steil und Dr. [REDACTED] Benedikt vor (Dr. Steil und Dr. Benedikt, Koblenz, Arztbrief vom 08.06.2004), im Jahr 2006 bei Dr. [REDACTED] Schwuchow, einem niedergelassenen Orthopäden ebenfalls in Koblenz. Dort präsentierte sie sich erneut mit einer bei 90° aufgehobenen Beugung im rechten Ellenbogengelenk. Radiologisch konnte ein guter Prothese-Sitz nachgewiesen werden (Abb. 7 B). Auf der Beugeseite zeigte sich eine schmale Knochenbrücke, die für den Funktionsverlust verantwortlich war. Die linksseitige Kontrolluntersuchung (Abb. 8) zeigte eine anlagebedingte Deformierung des Humeroradialgelenkes. Synostosierungstendenzen waren hier nicht zu erkennen (Dr. Schwuchow, Koblenz, Arztbrief vom 11.07.2006).

Auch bei der jüngeren der beiden Schwestern (IV.3), 1993 geboren, bestand von Kindheit an bei ähnlichen Symptomen der Verdacht auf ein Nievergelt-Syndrom (OMIM %163400). Bei ihr waren keine Operationen durchgeführt worden (Prof. Bartsch und Dr. Komlosi, Mainz, Arztbrief vom 15.04.2016).

#### **Klinisch-diagnostische Einordnung**

Bei der Vorstellung im April 2016 an der Genetischen Beratungsstelle in Mainz befand sich bei der älteren, damals 30-jährigen Schwester (IV.2), der rechte Ellenbogen nach den zwei vorgenommenen Operationen in Beugung. Auch die Beweglichkeit des nicht operierten linken Ellenbogens war eingeschränkt. Die Handgelenke und Schultern waren frei beweglich (Abb. 5 A). An beiden Händen waren die proximalen Interphalangealgelenke der Mittelfinger dysplastisch. Es lag eine proximale Symphalangie vor. Zudem zeigten sich klinisch die anderen bereits radiologisch gesicherten Skelettveränderungen. Bei multiplen Synostosen der Handwurzeln, verkürzten und dysplastischen Ossa metacarpalia I beidseits und

dysplastischen Mittel- und Endphalangen der Kleinfinger beidseits war ein suffizienter Faustschluss nicht möglich (Abb. 5 B und C). Die Probandin hatte multiple Synostosen am Fußwurzel- und Metatarsalenbereich. Das rechte untere Sprunggelenk war ankylotisch und das linke in leichter Supinationsstellung. Sie lief diskret auf dem Außenrist (Abb. 5 D) Weitere Fehlbildungen bestanden nicht, insbesondere nicht an der Wirbelsäule oder an Hüft- und Kniegelenken. Eine Schwerhörigkeit lag nicht vor. Abgesehen von den Knochenfehlbildungen war die Probandin gesund. Sie war 166 cm groß, die Unterarmlänge betrug links 41 cm und rechts 39,8 cm. Ihre Sitzhöhe betrug 90 cm, damit hat sie etwas kürzere Beine im Bezug zum Oberkörper, bei der Schuhgröße 36-37 (Prof. Bartsch und Dr. Komlosi, Mainz, Arztbrief vom 15.04.2016, Prof. Bartsch und Dr. Komlosi, Mainz, Arztbrief vom 05.09.2016).

Bei der jüngeren Schwester (IV.3), damals 22 Jahre alt, zeigten sich 2016 ähnliche Skelettveränderungen wie bei ihrer älteren Schwester (IV.2). Es bestanden beidseits Synostosen der Humeroradialgelenke mit entsprechender Bewegungseinschränkung (Abb. 6 A). Die jüngere Schwester hatte ebenfalls dysplastische Interphalangealgelenke. Aufgrund der proximalen Symphalangie, multipler Synostosen der Handwurzeln, verkürzten und dysplastischen Metacarpalia und dysplastischen Mittel- und Endphalangen war der Faustschluss auch bei ihr nicht suffizient möglich (Abb. 6 B). Im Fußwurzel- und Metatarsalenbereich bestanden Synostosen mit der Folge einer Ankylose der unteren Sprunggelenke (Prof. Bartsch und Dr. Komlosi, Mainz, Arztbrief vom 05.09.2016).

Beide Probandinnen wurden darüber aufgeklärt, dass die Vererbung der Knochendysplasie in der Familie autosomal dominant erfolgt mit einer Wiederholungswahrscheinlichkeit von 50 % bei jedem Kind. Mädchen und Jungen sind im gleichen Maße und gleich häufig betroffen. Das Spektrum kann variabel sein. Die Knochendysplasie stellt momentan in Deutschland keine Indikation zur Pränataldiagnostik mittels Chorionzottenbiopsie oder Fruchtwasseruntersuchung oder eine Präimplantationsdiagnostik dar. Zur Schwangerschaft wurde eine hochauflösende Ultraschallfeindiagnostik etwa in der 20.-22. Schwangerschaftswoche empfohlen. Es erfolgte eine Aufklärung über die allgemeinen Risiken in einer Schwangerschaft. Unabhängig vom Alter und der Vorgeschichte eines Paares besteht in jeder Schwangerschaft ein Basisrisiko, das

alle bei der Geburt erkennbaren Gesundheitsstörungen beinhaltet. Dies wird für Kinder nicht verwandter Eltern nach natürlicher Zeugung mit 3 bis 5 % angegeben und bleibt auch nach einer vorgeburtlichen Diagnostik zum größten Teil bestehen. Zu dem Basisrisiko kommt das Altersrisiko der Frau für Chromosomenanomalien hinzu. Im Alter von damals 31 Jahren, der älteren der beiden Schwestern (IV.2) bei Geburt eines Kindes, liegt noch kein erhöhtes Altersrisiko für die Geburt eines Kindes mit Chromosomenstörung vor. Somit bestand noch keine Indikation für eine invasive vorgeburtliche Diagnostik für Chromosomenstörungen mittels einer Fruchtwasseruntersuchung oder einer Chorionzottenbiopsie (Prof. Bartsch und Dr. Komlosi, Mainz, Arztbrief vom 15.04.2016).

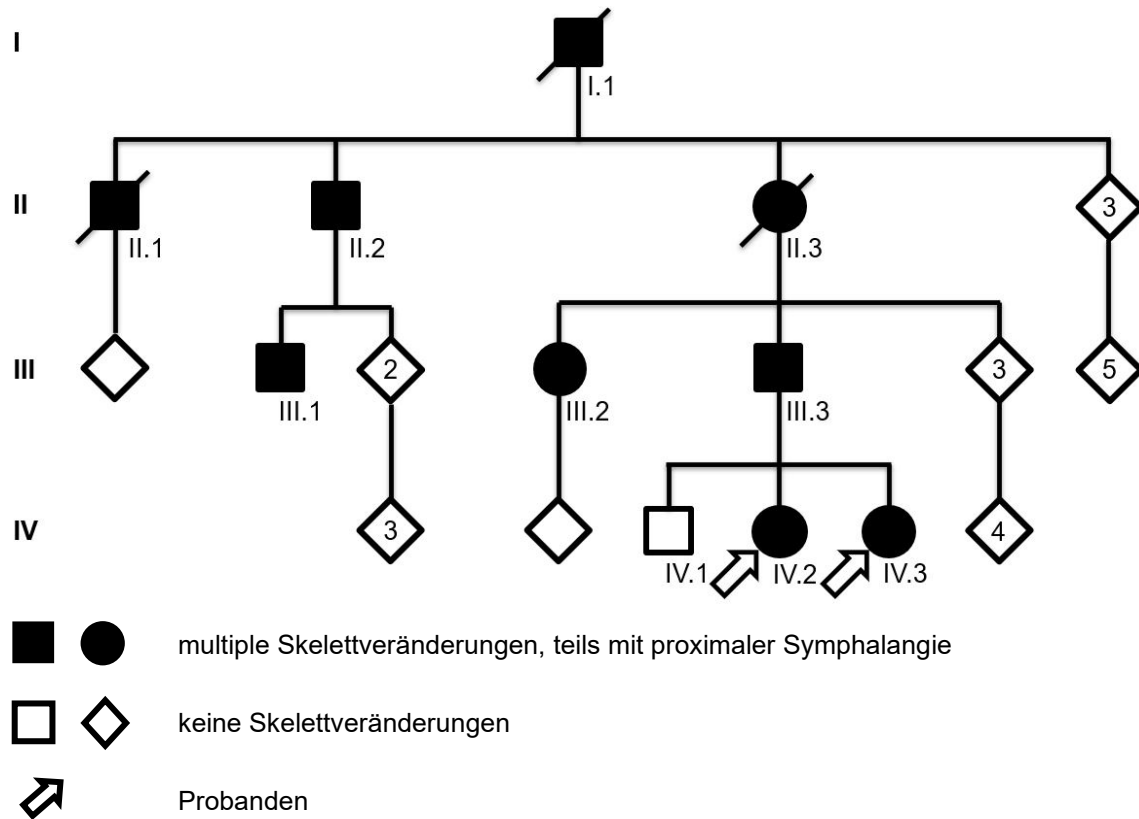
#### **Molekulargenetische Einordnung**

Das bei den Schwestern seit ihrer Kindheit vermutete Nievergelt-Syndrom zeichnet sich vor allem durch typische Deformitäten von Radius, Ulna, Tibia und Fibula aus. Es kommt zu einer unproportionalen Verkürzung der Extremitäten, insbesondere der Mittelsegmente. Charakteristisch ist eine rhomboide Form der Tibia und Fibula. Zudem treten radioulnare Synostosen mit Dislokation auf. Das Nievergelt-Syndrom (OMIM %163400) ist eine seltene autosomal dominant vererbte Skelettdysplasie (Nievergelt 1944, vgl. 2 Literaturdiskussion). Eine ursächliche genetische Veränderung ist bis heute nicht bekannt und daher sind keine Gentests verfügbar (OMIM %163400, Tüysüz et al. 2002). Aktuell wurden Beschreibungen über *AFF3*-Gen assoziierte mesomere Dysplasien veröffentlicht, die der Skelettdysplasie des Nievergelt-Syndroms ähnlich sind. Diese erschienen nach 2016 (Shimizu et al. 2019, Voisin et al. 2021) und damit nach den genetischen Untersuchungen der Familie 2. Dennoch wurde bei der autosomal-dominanten mesomeren Dysplasie vom Nievergelt-Typ bisher kein assoziiertes Gen entdeckt, dessen pathogene Variante ursächlich für dieses ist (Shimizu et al. 2019).

Ein klinisch ähnliches Krankheitsbild ist das Syndrom der Multiplen Synostosen. Dies zeichnet sich durch multiple Knochenverschmelzungen aus. Insgesamt werden vier Subtypen unterschieden (SYNS1 / SYNS2 / SYNS3 / SYNS4, OMIM #186500, OMIM #610017, OMIM #612961, OMIM #617898). Differentialdiagnostisch sind aufgrund der klinischen Beschreibungen besonders SYNS1 und SYNS2 interessant (vgl. 2 Literaturdiskussion).

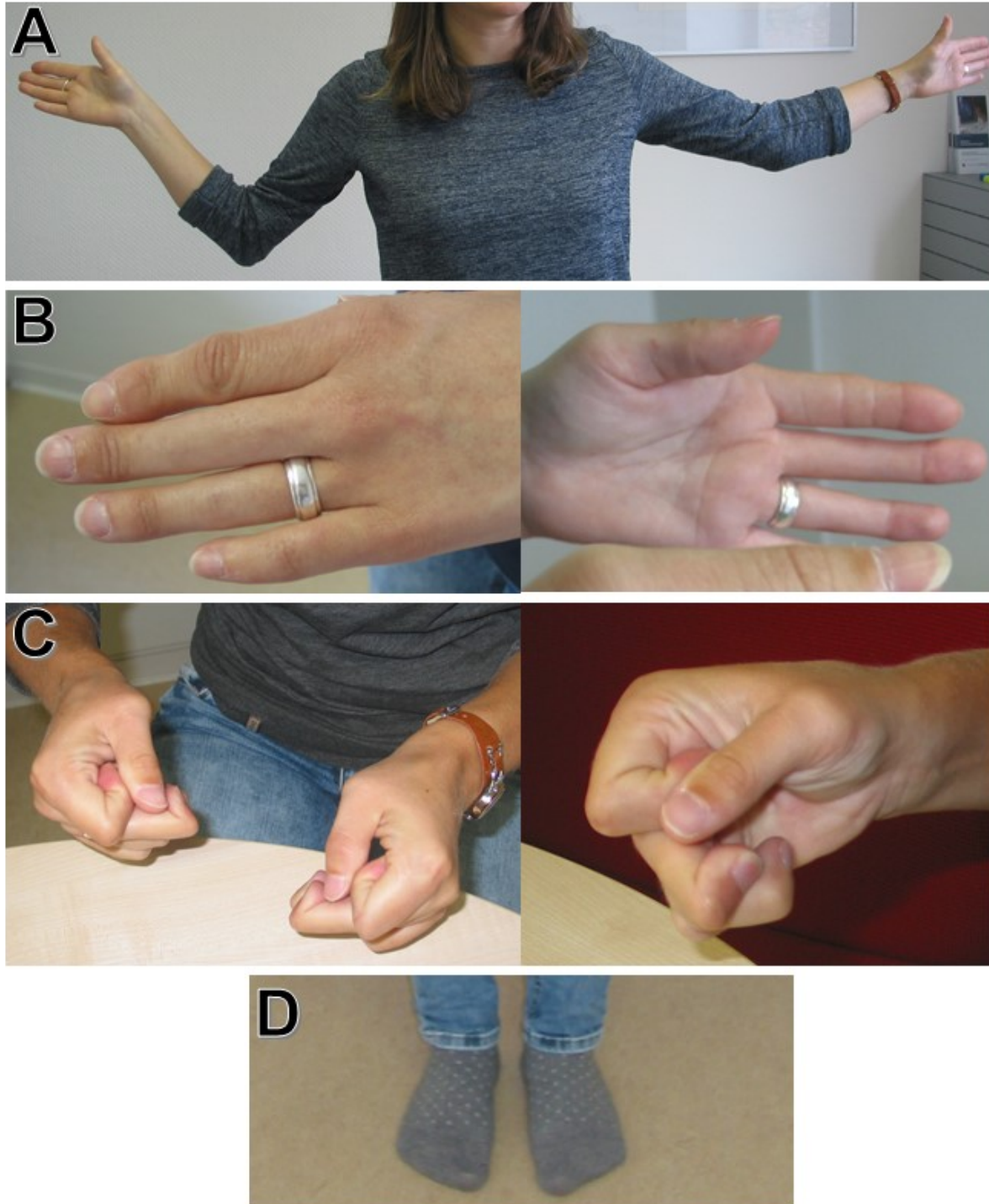
Da die Ursachen für SYNS1 und SYNS2 durch Veränderungen im *NOG*-Gen (OMIM \*602991) und *GDF5*-Gen (OMIM \*601146) beschrieben wurden, ist hier eine genetische Untersuchung möglich. Es erfolgte eine molekulargenetische Untersuchung der Multiplen Synostose Gene *GDF5* und *NOG* der beiden Probandinnen. Die genetischen Untersuchungen erfolgte durch die Arbeitsgruppe des Institutes für medizinische Genetik und Humangenetik der Charité Universitätsmedizin Berlin unter der Betreuung von Prof. Dr. [REDACTED] Horn und Dr. [REDACTED] Varon. Bei Bedarf kann die Testung weiterer mit dem Syndrom assoziierter Gene, wie *GDF6* (OMIM \*601147) und *FGF9* (OMIM \*600921), erfolgen (Prof. Horn und Dr. Varon, Berlin, Arztbrief vom 04.08.2016).

## 3.2.2 Abbildungen 4–8

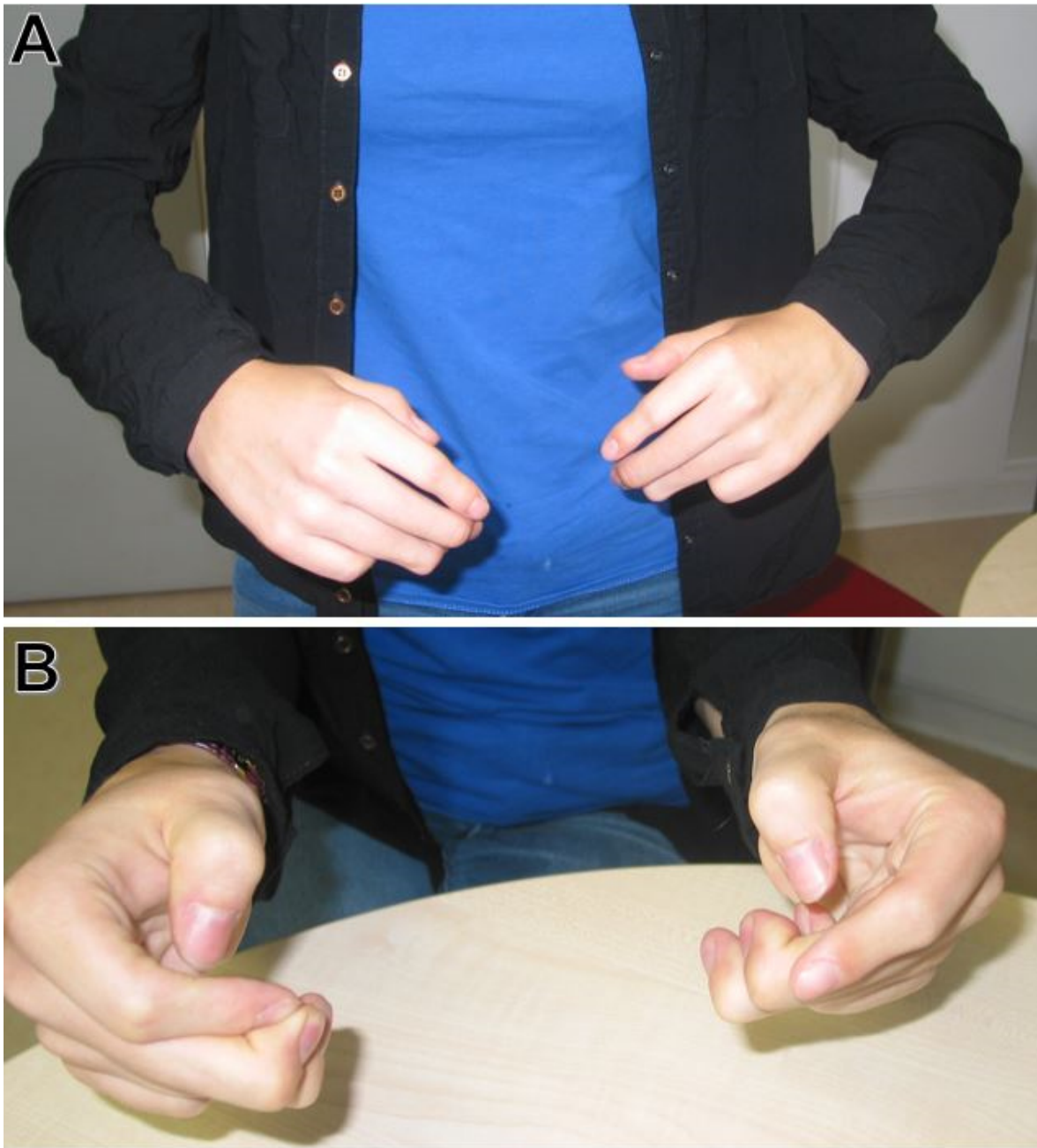


**Abb. 4** Familie 2, Stammbaum

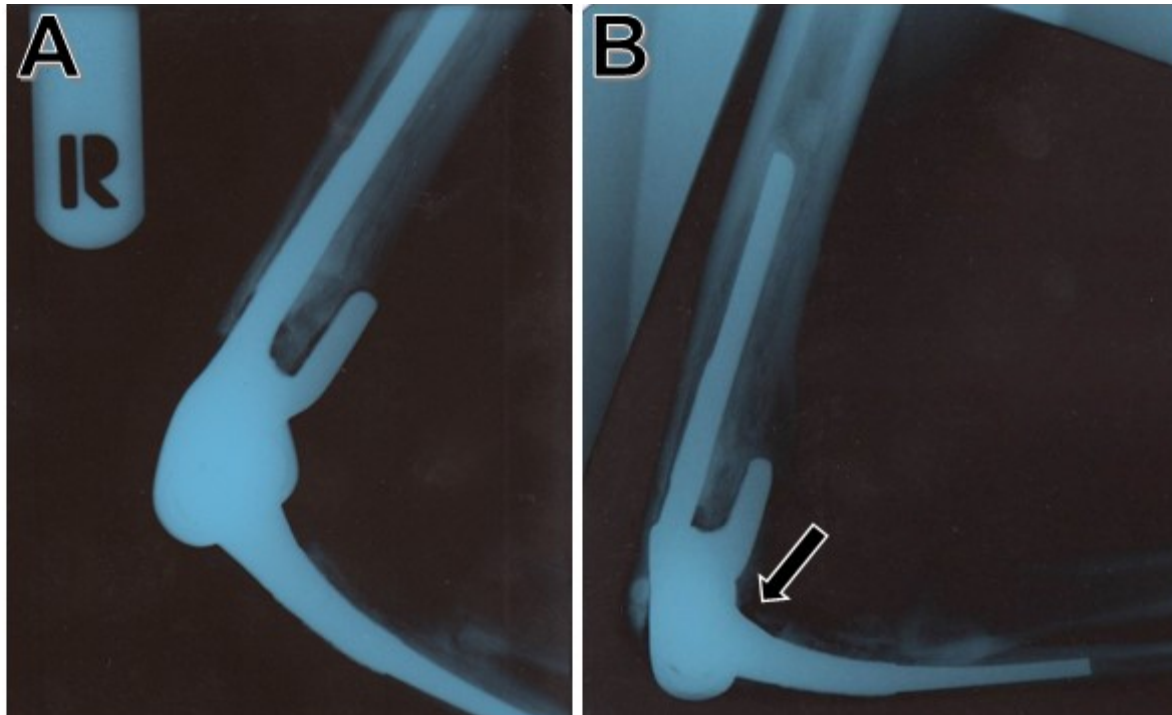
Bei neun Familienmitgliedern in vier Generationen sind multiple Skelettveränderungen bekannt. Zur besseren Übersicht wurden die Partner nicht dargestellt, sie waren jeweils gesund. Der Urgroßvater väterlicherseits (I.1) der Probandinnen war der erste bekannte Merkmalsträger in der Familie. Die Großmutter (II.3) und der Vater (III.3) hatten Fehlbildungen an Händen und Füßen und eine Schwerhörigkeit. Die zwei Probandinnen hatten multiple Synostosen. Die Vererbung in dieser Familie entspricht einem autosomal dominanten Erbgang mit vollständiger Penetranz.



**Abb. 5** Familie 2, Probandin (IV.2) der Familie 2 im Alter von 30 Jahren mit Merkmalen eines Syndroms der multiplen Synostosen. (A) Beide Arme, rechtsseitig deutliches Streckdefizit aufgrund einer Synostose des radiohumeralen Gelenkes, nach zweifacher Operation befindet sich der Arm weiterhin in Beugung. Linksseitig ebenfalls leichtes Streckdefizit. (B) Linke Hand dorsal und palmar, proximale Symphalangie, zu beachten ist die fehlende Hautfältelung der proximalen Interphalangealgelenke des Mittelfingers, zudem dysplastische Mittel- und Endphalangen am Kleinfinger, rechtsseitig gleicher Befund. (C) Beide Hände, Faustschluss bei proximaler Symphalangie und multiplen Synostosen der Handwurzelknochen nicht möglich. Zu beachten ist die fehlende Hautfältelung über den betroffenen Gelenken. (D) Beide Füße, rechtsseitig ankylotisches unteres Sprunggelenk, linksseitig Sprunggelenk in leichter Supinationsstellung, die Probandin lief diskret auf dem Außenrist.



**Abb. 6** Familie 2, Probandin (IV.3) im Alter von 22 Jahren mit Merkmalen eines Syndroms der multiplen Synostosen (A) Beide Arme, deutliche Bewegungseinschränkung aufgrund von Synostosen der Humeroradialgelenke, Operationen waren nicht erfolgt. (B) Beide Hände, Faustschluss nicht möglich bei proximaler Symphalangie, sowie multiple Synostosen der Handwurzelknochen und verkürzte und dysplastische Metacarpalia. Zu beachten ist die fehlende Hautfältelung über den betroffenen Gelenken.



**Abb. 7** Familie 2, Probandin (IV.2) im Alter von 19 und 21 Jahren. Rechter Ellenbogen, zeitlicher Verlauf der operativen Therapie (A) 2004, Z.n. OP 2003 mit Ellenbogenprothese und Radiusköpfchenresektion. (B) 2006, erneute Einsteifung in 90° Position, aufgrund einer beugeseitigen im Röntgenbild schwer erkennbaren schmalen Knochenbrücke (Pfeil).



**Abb. 8** Familie 2, Probandin (IV.2) im Alter von 21 Jahren. Linker Ellenbogen, Synostose (Pfeil) des linken Humeroradialgelenkes.

### **3.3.1 Familie 3 – Syndromische proximale Symphalangie bei einem weiblichen Säugling mit Veränderungen von Aussehen, Haut, äußeren Genitalien und Wirbelsäule**

Journal-Nr.: keine, die Blutproben wurde direkt aus Sibiu an die Charité Universitätsmedizin Berlin geschickt.

Die Familie 3 stammt aus und lebt in Sibiu (früher Hermannstadt), in Rumänien. Die Probandin, ein Mädchen (II.2, siehe Stammbaum Abb. 9) mit Symphalangie und zahlreichen weiteren äußeren Merkmalen, wurde im Juni 2016 nach unauffälliger Schwangerschaft in der 38. Schwangerschaftswoche per Kaiserschnitt geboren. Die Probandin wurde durch den Kinderarzt Dr. [REDACTED] Iurian an der Kinderklinik Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu (<<http://www.pediatriesibiu.ro/>> abgerufen am 03.03.2019) behandelt (Dr. Iurian an Prof. Bartsch, E-Mail vom 04.09.2016).

Dr. Juliette Piard und Coautoren veröffentlichten 2018 ein Review über genetische Ursachen von Hautveränderungen in Verbindung mit verändertem Knochenwachstum im American Journal of Medical Genetics Part A. Das Review beschreibt drei Probanden, eine dieser Probanden ist das hier vorgestellte neugeborene Mädchen (Piard et al. 2018). Das Review ist vom Wiley Verlag zur Reproduktion freigegeben und findet sich im Anhang: 8.4 Publikation Piard et al. (2018) über Cutis Laxa und verändertes Knochenwachstum.

#### **Stammbaum**

Im September 2016 stellte sich die Familie 3 mit der damals zwei Monate alten Probandin in der Kinderklinik Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu dem Pädiater Dr. Iurian vor. Er fasste die Vorgeschichte wie folgt zusammen: Die neugeborene Probandin (II.2) war die erste und einzige Merkmalsträgerin in der Familie. Zum Zeitpunkt ihrer Geburt, im Juni 2016, waren die Eltern (I.1 und I.2) 36 und 38 Jahre alt, gesund und nicht blutsverwandt. Die damals 11-jährige Schwester (II.1) war gesund. Andere Erkrankungen lagen in der Familie nicht vor (Dr. Iurian an Prof. Bartsch, E-Mail vom 24.09.2016).

#### **Klinisch-diagnostische Einordnung**

Das Geburtsgewicht betrug 2570 g (8. Altersperzentile, -1,4 SD). Die Geburtslänge 51 cm (60. Altersperzentile, 0,26 SD) und der Kopfumfang 31 cm (1. Altersperzentile, -2,54 SD, Mikrozephalie, <<https://www.pedz.de/de/rechner.html>> abgerufen am 03.04.2019, Piard et al. 2018). Auffallend war schon gleich nach der Geburt eine faltige Haut an Kopf und gesamtem Körper (Abb. 10). Im Aussehen bestanden seit Geburt zahlreiche Veränderungen. Im Gesicht war ein vergrößerter Abstand zwischen den beiden inneren Augenwinkeln, ein langes Philtrum mit medialer Falte, nach unten gezogene Mundwinkel mit schmalem Lippenrot, eine Verkleinerung und Rückverlagerung der Mandibula und hängende Wangen auffallend. Weiterhin bestand eine große vordere Fontanelle. Insgesamt hatte die Probandin eine progeroide Erscheinung (Piard et al. 2018). An den Händen (Abb. 11) lag eine proximale Symphalangie mit Ankylosen der proximalen Interphalangealgelenke an Mittel-, Ring- und Kleinfinger vor (Dr. Iurian an Prof. Bartsch, E-Mail vom 24.09.2016). Die Probandin war von einer moderaten Brachydaktylie an allen Fingern betroffen, am stärksten ausgeprägt an den Ring- und Kleinfingern beidseits. Zudem lag bei ihr eine Klinodaktylie und interdigitales Gewebe vor (Piard et al. 2018). Röntgenuntersuchungen wurden aufgrund des Alters der Probandin nicht durchgeführt (Prof. Bartsch an Prof. Mundlos, E-Mail vom 13.09.2016). Nebenbefundlich war eine beidseitige Konjunktivitis festzustellen sowie eine moderate generalisierte Hypotonie, moderate Klitoris-Hypertrophie (Abb. 12 A) und sakral eine Spina bifida occulta (Abb. 12B). Ultraschalluntersuchungen von Abdomen und Cerebral waren unauffällig (Dr. Iurian an Prof. Bartsch, E-Mail vom 04.09.2016).

#### **Molekulargenetische Voruntersuchungen**

Bei der klinischen Untersuchung fiel neben den genannten Veränderungen insbesondere die locker bewegliche und faltige Haut am gesamten Körper auf. Dr. Iurian stellte aufgrund dieses Leitsymptomes die Verdachtsdiagnose Cutis Laxa (Dr. Iurian an Prof. Bartsch, E-Mail vom 04.09.2016).

Die Cutis Laxa (generalisierte Elastolyse, Dermatochalasis) ist eine heterogene Gruppe von hereditären Synthesestörungen der elastischen Fasern, deren gemeinsames klinisches Merkmal eine zu groß erscheinende lockere Haut mit verfrüht gealtertem Aussehen ist. Zudem kommt es in wechselndem Maße zu

Fehlbildungen und Symptomen innerer Organe. Bei schweren Ausprägungen kommt es zu einer hohen Morbidität und zu letalen Verläufen. Es handelt sich um eine seltene Störung. Eine ethnische Prädilektion besteht nicht (Fritsch und Schwarz 2018, Piard et al. 2018).

In einer Hautbiopsie wurde bei der Probandin die Abwesenheit von elastischen Fasern in der Epidermis und Subcutis festgestellt. Weiterhin konnte im Alter von 2 Monaten, bei einem Kopfumfang von 34 cm (1. Altersperzentile, -4,64 SD, Mikrozephalie, <<https://www.pedz.de/de/bmi.html>> abgerufen am 03.04.2019) ein verlangsamtes Wachstum des Schädels bei der jungen Probandin festgestellt werden (Dr. Iurian an Prof. Bartsch, E-Mail vom 04.09.2016). Eine Sequenzierung einiger Cutis Laxa assoziierter Gene mittels eines 8-Gen Panels: *ALDH18A1*, *ATP6V0A2*, *ATP7A*, *EFEMP2*, *ELN*, *FBLN5*, *LTBP4*, *PYCR1* wurde durchgeführt. In den untersuchten Genen wurden keine Sequenzveränderungen nachgewiesen (Dr. Iurian an Prof. Bartsch, E-Mail vom 04.09.2016).

#### **Molekulargenetische Einordnung**

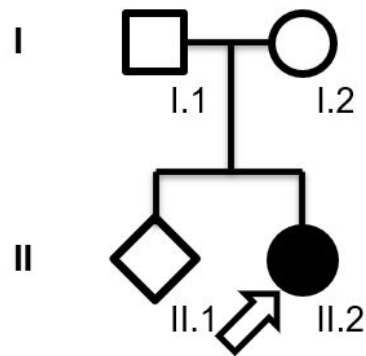
Zur weiteren genetischen Diagnostik des Mädchens wandte sich Dr. Iurian im September 2016 an Prof. Bartsch, den er im Rahmen eines Deutsch-Rumänischen Kurses der Humangenetik (German-Romanian Course of Human Genetics) der Europäischen Gesellschaft für Humangenetik (The European Society of Human Genetics) zur Förderung der internationalen Zusammenarbeit (<<https://www.eshg.org/76.0.html>> abgerufen am 29.07.2018) kennengelernt hatte (Dr. Iurian an Prof. Bartsch, E-Mail vom 04.09.2016). Prof. Bartsch fiel die seltene Kombination von proximaler Symphalangie mit Cutis Laxa auf. Die ungewöhnliche Kombination war ihm nur vom Lenz-Majewski-Syndrom (LMHD, OMIM #151050) bekannt (vgl. 2 Literaturdiskussion). Da die zahlreichen Veränderungen sowohl das Bindegewebe als auch das Skelett der Extremitäten betreffen, stellte Prof. Bartsch die Probandin Prof. Mundlos am Institut für medizinische Genetik und Humangenetik der Charité - Universitätsmedizin Berlin vor (Prof. Bartsch an Prof. Mundlos, E-Mail vom 06.09.2016). Die dortige Arbeitsgruppe befasst sich mit entsprechenden Forschungsschwerpunkten. Prof. Mundlos bestätigte, dass auch ihm diese Kombination neu sei. Die genetischen Untersuchungen wurden durch die Arbeitsgruppe übernommen (Prof. Mundlos an Prof. Bartsch, E-Mail vom

14.09.2016). Zudem stimmte die Familie freundlicherweise einer Publikation zu (Prof. Bartsch an Prof. Mundlos E-Mail vom 06.09.2016).

Dr. Iurian übersandte daraufhin im September 2016 jeweils zwei DNA-Proben der Probandin, der beiden Eltern und der Schwester an das Institut für medizinische Genetik und Humangenetik der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Dr. Iurian an Prof. Mundlos, E-Mail vom 24.09.2016).

Bei einer Nachuntersuchung in Sibiu im Alter von 17 Monaten zeigte sich bei der Probandin eine milde Entwicklungsverzögerung. In einer Ultraschalluntersuchung des Herzens wurde ein persistierendes Foramen Ovale diagnostiziert (Piard et al. 2018).

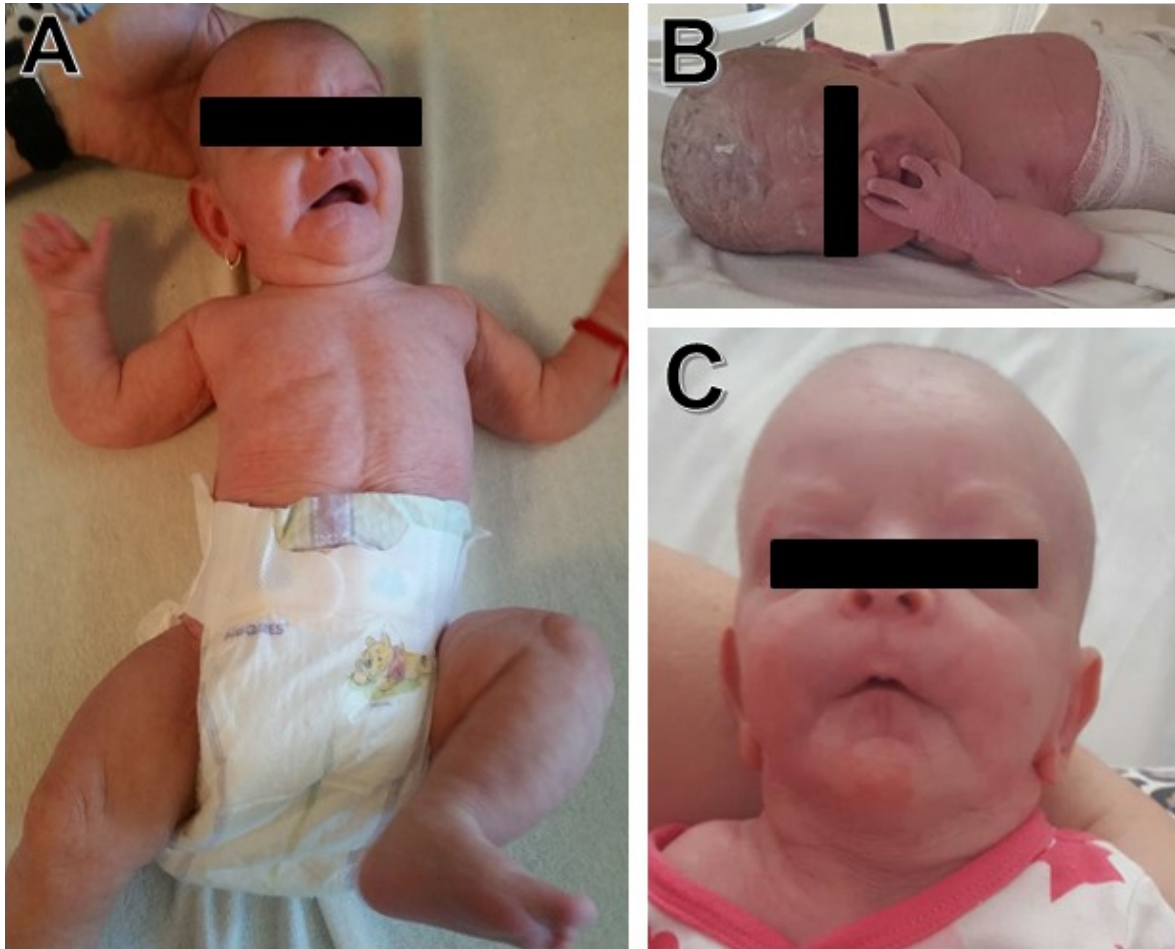
**3.3.2 Abbildungen 9–12**



- multiple Veränderungen verschiedener Organe und proximale Symphalangie
- ○ keine Veränderungen
- ↗ Probandin

**Abb. 9** Familie 3, Stammbaum

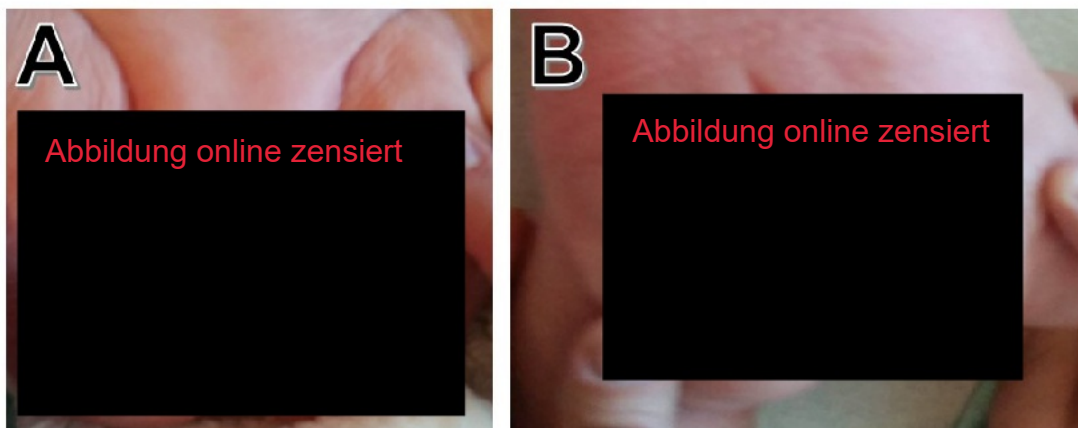
Der weibliche Säugling mit syndromischer proximaler Symphalangie war die erste und einzige Merkmalsträgerin in der Familie. Sie hat unter anderem Veränderungen von Aussehen, Haut, äußeren Genitalen und der Wirbelsäule. Andere Erkrankungen lagen in der Familie nicht vor.



**Abb. 10** Familie 3, Probandin (II.2) nach der Geburt mit Merkmalen eines Lenz-Majewski-Syndroms. (A) Körper frontal, Haut- und Gesichtsveränderungen, Haut ist am gesamten Körper faltig und dehnbar. (B) und (C) Gesicht frontal, Gesichtsveränderungen: vergrößerter Abstand der Augeninnenwinkel, große Ohren, verkleinerte und rückverlagerte Mandibula, nach unten gezogene Mundwinkel mit schmalem Lippenrot, ein langes Philtrum mit medialer Falte.



**Abb. 11** Familie 3, Probandin (II.2) im Alter von 6 Monaten mit Handveränderungen mit Merkmalen eines Lenz-Majewski-Syndroms. (A) Linke Hand von dorsal und palmar, Symphalangie an Mittel-, Ring- und Kleinfinger, moderate Brachydaktylie an allen Fingern, am stärksten ausgeprägt an Ring- und Kleinfinger, zudem (hier nicht zu erkennen) Klinodaktylie und interdigitales Gewebe. (B) Rechte Hand von dorsal und palmar, gleiche Veränderungen wie an der linken Hand.



**Abb. 12** Familie 3, Probandin (II.2) nach der Geburt. (A) Genitalveränderungen, moderate Klitoris-Hypertrophie. (B) Sakral, Spina bifida occulta.

**3.4.1 Familie 4 – Syndromische Symphalangie der Daumen bei einer Mutter, 32 Jahre, mit Veränderungen des Gesichtes und neugeborenen Zwillingsschwestern mit schweren Lippen-Kiefer-Gaumenspalten**

Journal-Nr. Probandin (III.2): 1269/16

Journal-Nr. Probandin (IV.2): 1922/16

Journal-Nr. Probandin (IV.3): 1923/16

Eine Ratsuchende stellte sich im August 2016 in der Genetischen Beratungsstelle in Mainz vor. Die Frau (III.2, siehe Stammbaum Abb. 13), 1985 geboren, befand sich in der 18. Schwangerschaftswoche bei bekannter Mehrlingsschwangerschaft mit zwei Feten. Zwei Tage zuvor war eine sonographische Pränataldiagnostik (DEGUM II, Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.) in der Klinik für Geburtshilfe und Frauenkrankheiten der Universitätsmedizin in Mainz durchgeführt worden. Bei beiden Feten (IV.2 und IV.3) waren dabei auffällige Gesichts- und Nasenmorphologien festgestellt worden. Die Frau selbst war mit einer mild ausgeprägten Skelettdysplasie mit Symphalangie der Daumen zur Welt gekommen. Es erfolgte eine genetische Beratung durch Frau Prof. Dr. [REDACTED] Schweiger am Institut für Humangenetik der Universitätsmedizin Mainz (Prof. Schweiger, Mainz, Arztbrief vom 02.09.2016).

**Stammbaum**

Die Stammbaumanalyse 2016 ergab folgendes: inklusive der damals ungeborenen Kinder waren insgesamt fünf Familienmitglieder von Skelettdysplasien betroffen. Alle anamnestischen Angaben stammen von der Probandin (III.2.), die damals 31 Jahre alt war. Die Probandin hatte neben Gesichtsveränderungen eine Symphalangie an beiden Daumen und eine häutige Syndaktylie am rechten Fuß (Abb. 14). Ihr Großvater (I.1) väterlicherseits war der erste bekannte Merkmalsträger in der Familie. Bei ihm lagen Skelettveränderungen mit Nasendysmorphie und Gesichtsasymmetrie vor. Er war mit erweiterter Fontanelle zur Welt gekommen. Der Großvater hatte zwei Söhne, von denen einer, der Vater der Probandin (II.2), Merkmalsträger war. Der Vater hatte ähnliche Skelettveränderungen wie der Großvater und bei Geburt eine erweiterte Fontanelle. Er hatte häutige Syndaktylien zwischen der dritten und vierten Zehe. Bei ihm lagen ebenfalls eine Symphalangie der Daumen und ein

verkürztes Philtrum vor. Zudem litt er an Schwerhörigkeit aufgrund einer Otosklerose. Die kognitive Entwicklung war weder bei der Probandin noch ihrem Vater oder dessen Vater eingeschränkt. Der Bruder des Vaters (II.3) und dessen beide Kinder waren keine Merkmalsträger. Der Vater (II.2) hatte zwei Töchter, von denen eine, die Probandin (III.2), Merkmalsträgerin war. Die Probandin war mit Zwillingen (IV.2 und IV.3) schwanger, die mit der sonographisch auffälligen Gesichts- und Nasenmorphologie ebenfalls Merkmalsträger waren. Eine frühere Schwangerschaft der Probandin war aus sozialer Indikation abgebrochen worden. Der Partner der Probandin war Vater eines Sohnes (IV.4) aus einer vorhergehenden Beziehung, der hyperaktiv war und eine Skoliose hatte. Die Vererbung in der Familie 4 entspricht einem autosomal dominanten Erbgang mit vollständiger Penetranz (Prof. Schweiger, Mainz, Arztbrief vom 02.09.2016, Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 07.02.2018).

Nebenbefundlich war ein Bruder des Partners frühzeitig an Diabetes verstorben. Die Schwester des Partners hatte drei Kinder, davon zwei Kinder mit Lernbehinderung, eines davon war als Frühgeborenes auf die Welt gekommen. Darüber hinaus gab es keine für die genetische Beratung relevanten Befunde in der Familie (Prof. Schweiger, Mainz, Arztbrief vom 02.09.2016, Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 07.02.2018).

#### **Anamnese der Ratsuchenden (III.2):**

Bei der damals 31-jährigen Probandin bestanden einige Skelettveränderungen (Abb. 14). Es lagen eine Nasendysmorphie, Schädel- und Gesichtsasymmetrie, Brachycephalie und eine Symphalangie der Daumen vor. Die Daumen waren steif und etwas verbreitert. Häutige Syndaktylien bestanden an den ersten beiden Zehen am rechten Fuß. Bei ihrer eigenen Geburt hatte sie eine erweiterte große Fontanelle. Im Säuglingsalter, mit 1-2 Monaten, erkrankte sie an einer Hirnhautentzündung, vermutlich iatrogen verursacht als Folge einer Liquorpunktion aufgrund der vorgewölbten Fontanelle. Es folgte ein sechswöchiger Krankenaufenthalt in der Kinderklinik der Universitätsklinik Halle. Ihre Mutter hatte während der Schwangerschaft eine Hepatitis gehabt (Prof. Schweiger, Mainz, Arztbrief vom 02.09.2016, Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 07.02.2018).

Direkt nach Feststellung der Schwangerschaft hatte die Probandin begonnen Folsäure einzunehmen. Die Einnahme von Folsäure sollte jedoch am besten bereits bei bestehendem Kinderwunsch erfolgen (Prof. Schweiger, Mainz, Arztbrief vom 02.09.2016).

Die Entität der mittels Ultraschalluntersuchung festgestellten Dismorphien der damals ungeborenen Zwillingmädchen (IV.2 und IV.3) war 2016 noch unklar. Am ehesten handelte es sich um Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Es war am wahrscheinlichsten, dass die Zwillingmädchen an der gleichen Skelettdysplasie wie die drei anderen Merkmalsträger in der Familie litten (Prof. Schweiger, Mainz, Arztbrief vom 02.09.2016). Um eine ernste Behinderung der ungeborenen Zwillingmädchen auszuschließen, wurde auf Wunsch der Mutter eine Fruchtwasseruntersuchung durch die Mitarbeiter des bio.logis Zentrums für Humangenetik in Frankfurt am Main durchgeführt. Mittels PCR und Chromosomenanalyse einer Fruchtwasserprobe wurde ein regelrechter weiblicher Chromosomensatz festgestellt und eine Trisomie, insbesondere der Chromosomen 13, 18, 21 und Gonosomen, ausgeschlossen (Prof. Steinberger, Frankfurt, Arztbriefe vom 24.08.2016 und 06.09.2016).

Bei beiden Zwillingmädchen (IV.2 und IV.3) lag bei Geburt im Dezember 2016 eine sehr breite komplette Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit massiv protrudiertem und nach rechts deviiertem Zwischenkieferkomplex vor (Abb. 15 A). In der Mund-, Kiefer- und plastischen Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Frankfurt unter Leitung von Prof. Dr. █████ Sader wurde zusammen mit Dr. █████ Klos in den darauffolgenden Monaten ein zweizeitiges Behandlungskonzept für die Lippen-Kiefer-Gaumenspalten umgesetzt. Zunächst wurde im Alter von vier Monaten, im April 2017, bei beiden Zwillingmädchen jeweils eine plastische Rekonstruktion der äußeren Nase, plastische Rekonstruktion der angeborenen Lippen-Kieferspalte mit Lippenplastik und Kieferplastik, Osteotomie zur Verlagerung des Mittelgesichtes und eine Transposition von Muskeln an Kopf und Hals durchgeführt (Prof. Sader und Dr. Klos, Frankfurt, Arztbrief vom 23.04.2017). Im Alter von acht Monaten, im August 2017, folgte bei beiden Zwillingmädchen jeweils eine Parazentese ohne Legen einer Paukendrainage sowie eine Alveolarkammplastik, Vestibulumplastik, Palatoplastik mit primärer Hartgaumenplastik ohne Knochentransplantat, primäre Segelplastik, eine plastische Rekonstruktion der angeborenen Lippen-Kiefer-

Gaumenspalten mit Kieferplastik und Rekonstruktion von Muskeln durch Transposition an Kopf und Hals. Die Operationen und der postoperative Verlauf waren komplikationslos. Sonographisch wurde bei dem jüngeren Zwillingmädchen (IV.3) ein Verschluss der Koronar- und Lambdanähte beschrieben. Die Koronarnahtsynostose konnte am 11.08.2017 durch eine Computertomographie des Schädels bestätigt werden. Die Lambdanähte zeigten sich regelhaft offen. Bei dem älteren Zwillingmädchen (IV.2) wurde ebenfalls sonographisch und mittels Computertomographie eine Koronarnahtsynostose mit Breitschädel diagnostiziert. Es wurde für beide Zwillingmädchen die Indikation für eine spätere Kranioplastik gestellt (Prof. Sader und Dr. Klos, Frankfurt, Arztbrief vom 14.08.2017).

Im September und Oktober 2017, im Alter von neun beziehungsweise zehn Monaten, erfolgte bei beiden Zwillingmädchen die geplante Kranioplastik mit Eröffnung der Schädelnähte und eine Parazentese, ohne Legen einer Paukendrainage bei spaltbedingter Otitis Media. Bei dem älteren Zwillingmädchen entwickelte sich postoperativ ein behandlungspflichtiger Stridor. Sonst verliefen die Operationen komplikationslos (Prof. Sader und Dr. Klos, Frankfurt, Arztbrief vom 01.11.2017).

#### **Klinisch-diagnostische Einordnung**

Im Januar 2018 erfolgte eine erneute genetische Beratung der inzwischen 32-jährigen Mutter und der 1-jährigen Zwillingmädchen in der Genetischen Beratungsstelle (Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 07.02.2018). Die Zwillingmädchen waren altersgerecht entwickelt, das ältere war etwas kleiner und zarter (Prof. Bartsch, Mainz, Aktennotiz vom 04.01.2018). Die Ergebnisse nach den Operationen waren bestens (Abb. 15 B). Die Zwillingmädchen hatten sich trotz der Probleme altersgerecht entwickelt. Bei beiden bestand ein Hypertelorismus, kleine Ohren und eine starke Brachyzephalie (Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 07.02.2018). Der Hypertelorismus war bei der jüngeren Zwillingsschwester im Vergleich zu ihrer älteren Schwester etwas stärker ausgeprägt (Prof. Bartsch, Mainz, Aktennotiz vom 04.01.2018).

Nebenbefundlich zeigte sich bei den Zwillingmädchen eine leichte Klitorishypertrophie (Abb. 16). Es bestand kein weiterer Hinweis auf eine Hormonstörung. Die Klitorishypertrophie bestand möglicherweise als weiteres

Merkmal der genetischen Veränderung. Eine kinderendokrinologische Untersuchung sollte daher bei Bedarf nach dem Ergebnis der molekulargenetischen Untersuchung erfolgen (Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 07.02.2018).

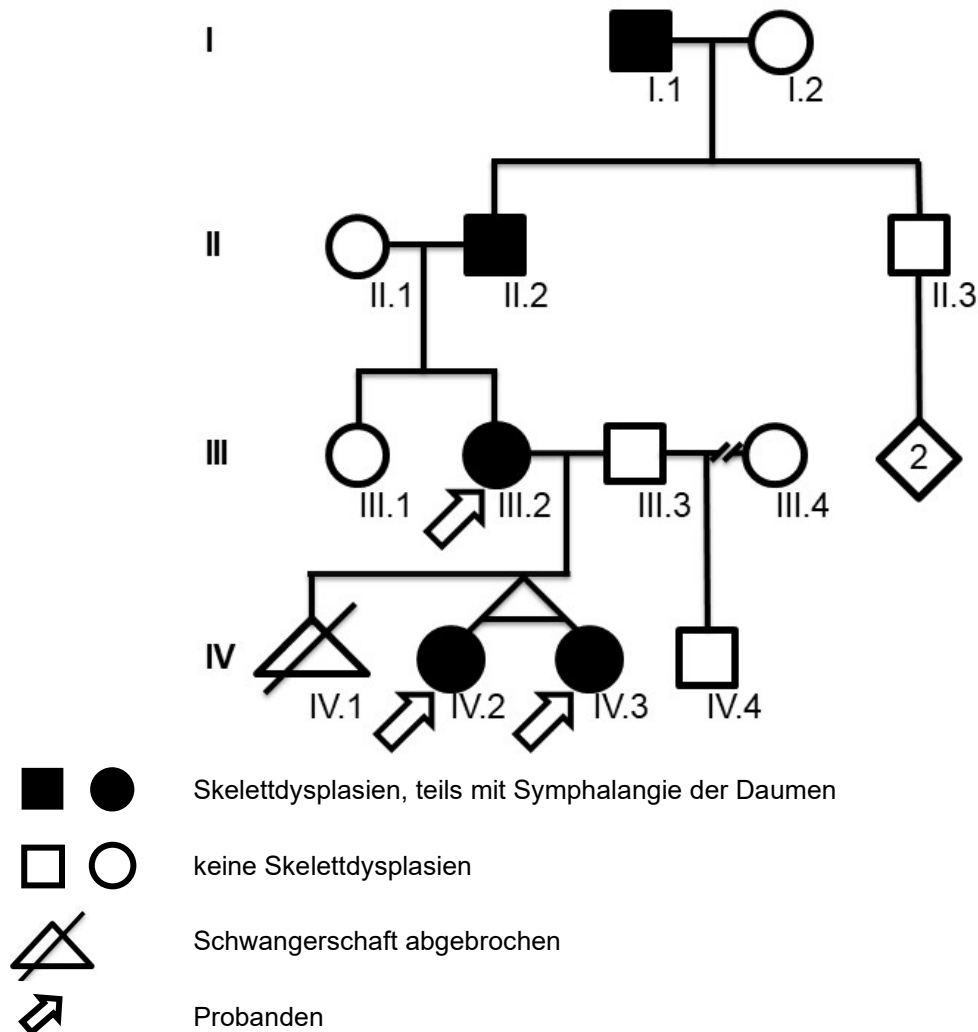
Aufgrund der Skelettveränderungen der Merkmalsträger in der Familie 4 mit Synostose besonders der Koronarnaht, Brachyzephalie, Plagiozephalie, Hypertelorismus, konvexem Profil der Nase, hypoplastischer Maxilla, doppelseitiger Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, häutigen Syndaktylien von Fingern und Zehen sowie Symphalangie der Daumen bestand die Verdachtsdiagnose auf eine syndromale Form einer Kraniosynostose, eine Akrozephalosyndaktylie (Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 07.02.2018).

#### **Molekulargenetische Einordnung**

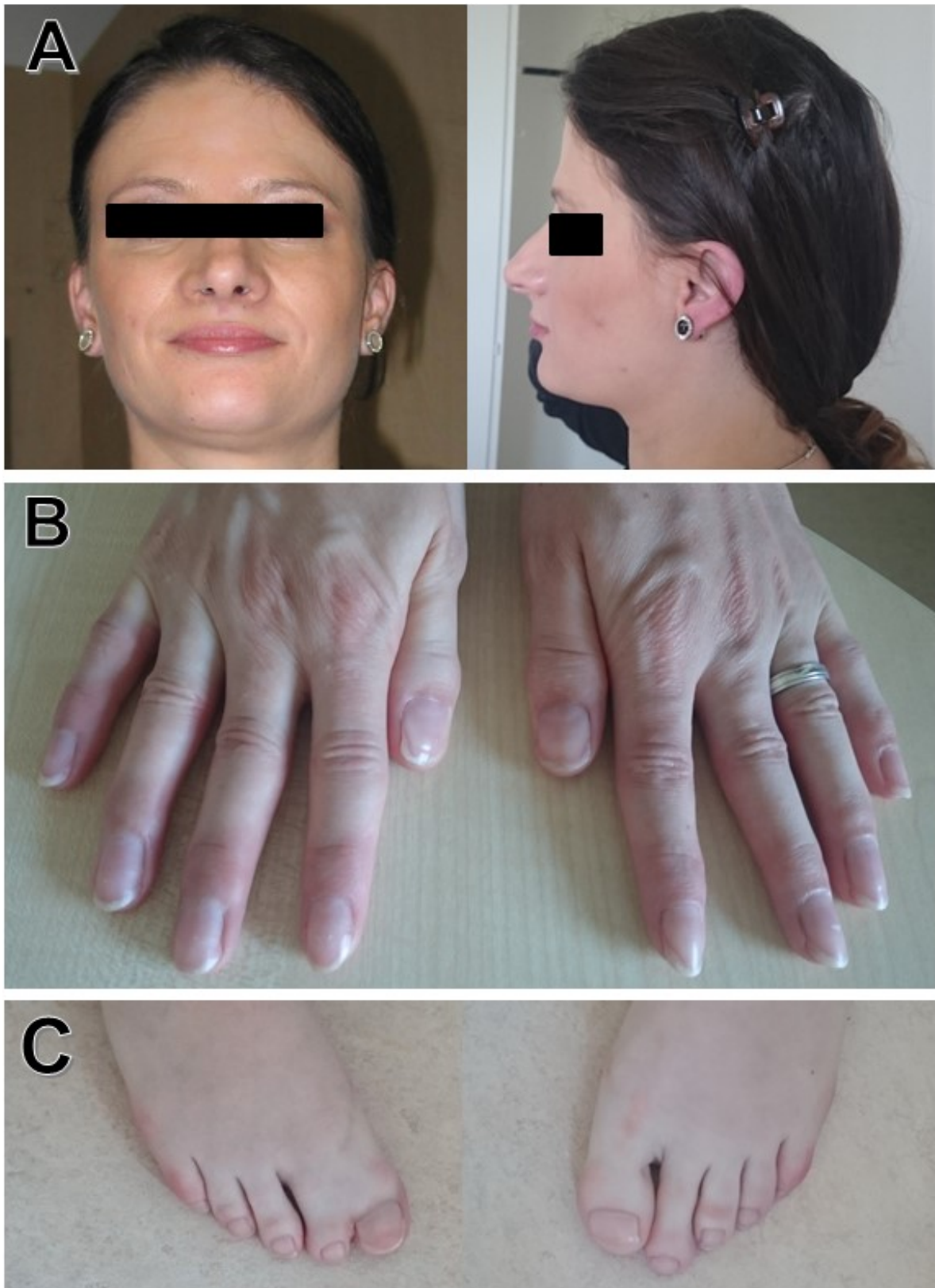
Kraniosynostosen sind primäre Veränderungen des Schädelwachstums mit vorzeitiger Verschmelzung der kranialen Nähte, die der Hirnentwicklung entgegenstehen. Durch die Veränderungen der Schädelform steigt in einigen Fällen der intrakranielle Druck, sodass eine Behandlung notwendig wird, um eine Behinderung der neurologischen Entwicklung zu verhindern (Fitzpatrick 2013). Vier Proteine haben einen starken Einfluss auf den Signalweg für die Entwicklung der Schädelnähte. Der Signalweg beginnt bei dem Protein TWIST und verläuft weiter über FGFR2, FGFR1 und RUNX2. Veränderungen in den entsprechenden Genen, *TWIST1*-Gen (TWIST family bHLH transcription factor 1, OMIM \*601622), *FGFR2*-Gen (fibroblast growth factor receptor 2, OMIM \*176943), *FGFR1*-Gen (fibroblast growth factor receptor 1, OMIM \*136350) und *RUNX2*-Gen (Runt-related transcription factor 2, OMIM \*600211) wurden als Ursache für verschiedene kraniofaziale Fehlbildungen beschrieben (Wilkie und Morriss-Kay 2001).

Zur Abklärung der genetischen Ursache der Skelettveränderungen wurde eine molekulargenetische Stufendiagnostik, beginnend mit einer Mutationsanalyse des *TWIST1*-Gens aus Blutlymphozyten bei beiden Zwillingmädchen am Institut für Humangenetik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Bei Bedarf kann ein Mikroarray ergänzt und weitere Gene, die mit syndromalen Kraniosynostosen assoziiert sind, analysiert werden. Bei den Eltern wurde zudem eine

Segregationsanalyse durchgeführt (Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 07.02.2018).

**3.4.2 Abbildungen 13–16****Abb. 13** Familie 4, Stammbaum

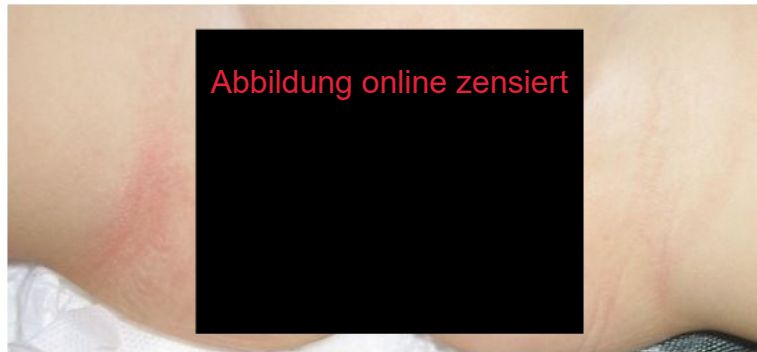
Bei fünf Familienmitgliedern in vier Generationen sind Skelettdysplasien bekannt. Der Großvater (I.1) väterlicherseits der Probandin (III.2) war der erste bekannte Merkmalsträger mit Gesichtsveränderungen in der Familie. Der Vater (II.2) und die Probandin selbst hatten zudem eine Symphalangie der Daumen. Bei den Zwillingen lag eine sehr breite komplette Lippen-Kiefer-Gaumenspalte vor. Die Vererbung dieser Familie entspricht einem autosomal dominanten Erbgang mit vollständiger Penetranz.



**Abb. 14** Familie 4, Probandin (III.3) im Alter von 31 Jahren mit verschiedenen Merkmalen eines Saethre-Chotzen-Syndroms. (A) Gesicht frontal und im Profil, Gesichtsveränderungen: Brachycephalie, flaches Gesichtprofil, Nasendysmorphie und kleinen Ohren (B) Beide Hände von dorsal, Symphalangie der Daumen, versteift und etwas verbreitert. (C) Beide Füße von dorsal, am rechten Fuß häutige Syndaktylie an den ersten beiden Zehen.



**Abb. 15** Familie 4, Probandin (IV.2 oder IV.3) mit verschiedenen Merkmalen eines Saethre-Chotzen-Syndroms im zeitlichen Verlauf. Gesicht frontal und im Profil (A) Nach der Geburt, schwere sehr breite komplette Lippen-Kiefer-Gaumenspalte mit massiv protrudiertem und nach rechts deviiertem Zwischenkieferkomplex. (B) Im Alter von 13 Monaten, nach operativer Versorgung der Fehlbildungen, deutlich erkennbare Brachyzephalie, Maxillahypoplasie und kleinen tiefsitzenden Ohren mit prominentem Crus der Helix.



**Abb. 16** Familie 4, Probandin (IV.2 oder IV.3) im Alter von 13 Monaten. Genitalveränderungen, Klitorishypertrophie.

## **4 Ergebnisse**

Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse sind Zitate aus den Befundberichten der entsprechenden Patientenakten der Genetischen Beratungsstelle des Instituts für Humangenetik der Universitätsmedizin Mainz.

### **4.1 Ergebnisse Familie 1 – Brachydaktylie Typ B1 (ROR2-Gen)**

Bei drei Familienmitgliedern der Familie 1 sind isolierte Handveränderungen in Verbindung mit distaler Symphalangie bekannt. Genetische Voruntersuchungen waren in der Familie bisher nicht erfolgt. Der 64-jährige Proband (II.2) war der erste Merkmalsträger innerhalb dieser Familie. Anders als bei seiner 28-jährigen Tochter (III.1) lag bei ihm zwar eine Symphalangie aber keine Brachydaktylie vor. Ursache der Fingerfehlbildungen war möglicherweise eine bei dem Probanden neu entstandene Sequenzvariante, sodass ein somatisches Mosaik bei ihm vorliegen kann. Daher wurde mit der Untersuchung seiner Tochter begonnen. (Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 20.11.2015). Die Einwilligung der Probanden nach GenDG für die genomweite molekulargenetische Untersuchung lagen vor (Prof. Bartsch an Prof. Mundlos, E-Mail vom 19.11.2015).

Bei der Probandin (III.1) wurde aus einer am 19.11.2015 am Institut für Humangenetik der Universitätsmedizin Mainz entnommen Blutprobe zunächst eine Chromosomenanalyse durchgeführt. Es wurde ein Chromosomenbefund von 46,XX und damit regelrechter weiblicher Karyotyp festgestellt. Mittels GTG-Färbung und einer Bandenzahl 400-550 fanden sich keine Anhaltspunkte für numerische und strukturelle Aberrationen der Chromosomen, soweit diese bei der genannten Bandenauflösung erkennbar sind (Prof. Schweiger, Mainz, Cytogenetischer Befundbericht vom 16.12.2015).

Die weitere genetische Untersuchung erfolgte durch die Arbeitsgruppe am Institut für medizinische Genetik und Humangenetik der Charité - Universitätsmedizin in Berlin (Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 20.11.2015). Diese führte ein Diagnostik-Panel für Skeletterkrankungen durch. Bei der Gensequenzierung konnte folgende Sequenzvariante im *ROR2*-Gen identifiziert werden:

***ROR2* (ENST00000375715.5): c.1398dup, (p.Glu467Argfs\*58), heterozygot**

Die Variante wurde bereits vor Jahren als krankheitsverursachend für Brachydaktylie Typ 1B beschrieben (Schwabe et al. 2000). Die gleiche krankheitsverursachende Sequenzvariante konnte ebenfalls am Institut für

medizinische Genetik und Humangenetik der Charité - Universitätsmedizin Berlin aus einer Blutprobe des Probanden (II.2) gesichert werden. Die bei der Probandin gefundene Sequenzvariante im *ROR2*-Gen ist demnach paternal vererbt (Prof. Mundlos und Dr. Flöttmann, Berlin, Arztbrief vom 17.10.2016). Die Sequenzvariante sagt eine Leserasterverschiebung mit vorzeitigem Stoppcodon vorher und ist als sicher krankheitsverursachend zu bewerten. Die Brachydaktylie Typ B wurde damit molekulargenetisch gesichert (Prof. Bartsch, Mainz, Arztbrief vom 25.02.2016).

## **4.2 Ergebnisse Familie 2 – Syndrom der Multiplen Synostosen 1 (NOG-Gen)**

Bei neun Familienmitgliedern der Familie 2 sind multiple Synostosen in Verbindung mit proximaler Symphalangie bekannt. Genetische Voruntersuchungen waren bisher nicht erfolgt. Die Einwilligungen der beiden damals 31 und 22 Jahre alten Probandinnen (IV.2 und IV.3) nach GenDG für die genomweite molekulargenetische Untersuchung lagen vor.

Die Untersuchungen erfolgten durch die Arbeitsgruppe des Institutes für medizinische Genetik und Humangenetik der Charité - Universitätsmedizin Berlin aus einer Blutprobe der älteren Schwester (IV.2) vom 12.04.2016 (Prof. Bartsch, Mainz, Aktennotiz vom 13.04.2016) und der jüngeren Schwester (IV.3) vom 03.05.2016 (Prof. Bartsch, Mainz, Aktennotiz vom 03.05.2016).

Die Analyse des Exons 1 und 2, einschließlich der flankierenden Intronbereiche mittels PCR und direkter Sequenzierung des *GDF5*-Gens der jüngeren Schwester (IV.3), erbrachte ein unauffälliges Ergebnis. Sequenzveränderungen in nicht kodierenden Bereichen dieses Gens (z.B. Introns, Promotor) sowie große genomische Umbauten wie Deletionen oder Duplikationen wurden nicht ausgeschlossen (Prof. Horn und Dr. Varon, Berlin, Arztbrief vom 04.08.2016). Die Analyse des einzigen Exons des *NOG*-Gens zeigte bei beiden Schwestern eine Basenveränderung:

### ***NOG* (NM\_005450.6): c.124C>T, (p.Pro42Ser), heterozygot**

Die Sequenzvariante ist bislang noch nicht beschrieben worden. Die Veränderung betrifft jedoch eine hochkonservierte Aminosäure. Die Vorhersageprogramme MutationTaster, Align GVGD, PolyPhen und Panther stufen die Variante als krankheitsverursachend ein. Zudem sind an dieser Position (Pro42) bereits mehrere pathogene Veränderungen bekannt: Pro42Arg, Pro42Leu und Pro42Thr – HGMD Professional Mutation Database (Prof. Horn und Dr. Varon, Berlin, Arztbrief vom 04.08.2016).

Heterozygote Sequenzvarianten im *NOG*-Gen werden in der Literatur als ursächlich für das Syndrom der Multiplen Synostosen 1 (SYNS1 OMIM #186500) beschrieben (Brown et al. 2002). In Zusammenschau der Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, dass die Knochenfehlbildungen in der Familie sehr wahrscheinlich durch die Sequenzveränderung im *NOG*-Gen verursacht sind und

dass in Familie 2 ein SYNS1 besteht (Prof. Bartsch und Dr. Komlosi, Mainz, Arztbrief vom 05.09.2016).

### **4.3 Ergebnisse Familie 3 – Lenz-Majewski-Syndrom (PTDSS1-Gen)**

Die Probandin (II.2) war die erste und einzige Merkmalsträgerin der Familie 3 mit zahlreichen Veränderungen von Haut und Aussehen sowie proximaler Symphalangie. Voruntersuchungen waren in Hermannstadt, Rumänien durchgeführt worden. Dort wurden mit Cutis Laxa assoziierte Gene untersucht. Die Gene *ALDH18A1*, *ATP6V0A2*, *ATP7A*, *EFEMP2*, *ELN*, *FBLN5*, *LTBP4*, *PYCR1* (OMIM \*138250, OMIM \*611716, OMIM \*300011, OMIM \*604633, OMIM \*130160, OMIM \*604580, OMIM \*604710, OMIM \*179035) wurden sequenziert, eine krankheitsversursachende Sequenzvariante konnte dabei nicht festgestellt werden (Dr. Iurian an Prof. Bartsch, E-Mail vom 04.09.2016).

Die weitere Diagnostik erfolgte durch die Arbeitsgruppe am Institut für medizinische Genetik und Humangenetik der Charité - Universitätsmedizin Berlin (Prof. Bartsch an Prof. Mundlos, E-Mail vom 06.09.2016). Dort wurde unter der Betreuung von Frau Dr. Ricarda Flöttman ein Skelettpanel durchgeführt (Dr. Flöttman an Dr. Iurian, Email vom 07.04.2017) und zudem das mit LMHD assoziierte *PTDSS1*-Gen (phosphatidylserine synthase 1, OMIM \*612792) Chromosom 8q22 sequenziert. Dabei wurde die folgende Sequenzvariante im Exon 7 identifiziert:

***PTDSS1* (ENST00000517309.6): c.806C>T, (p.Pro269Leu), heterozygot**

Die Missense-Sequenzvariante findet sich weder in der ExAC-Datenbank noch in der Datenbank des 100 Genome Projects, sodass bei der entsprechenden Verdachtsdiagnose von einer Pathogenität ausgegangen wird (Dr. Mensah an Dr. Iurian, E-Mail vom 09.11.2017). Die Sequenzvariante (c.806C>T) wurde bis dahin nicht in Datenbanken (gnomAD, ExAC, Exome Variant Server, dbSNP) beschrieben. Durch Vorhersagetools wie SIFT, PolyPhen, MutationTaster und Provean (<http://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>), Piard et al. 2018) wurde die Sequenzvariante als krankheitsverursachend eingestuft. Bei der Analyse der Eltern und Schwester der Probandin wurde die Variante nicht nachgewiesen, so dass es sich sehr wahrscheinlich um eine Neumutation handelt. (Piard et al. 2018).

#### **4.4 Ergebnisse Familie 4 – Saethre-Chotzen-Syndrom (TWIST1-Gen)**

Bei fünf Familienmitgliedern der Familie 4 waren Skelettdysplasien mit Veränderungen des Gesichtes, teilweise in Verbindung mit Symphalangie der Daumen bekannt. Genetische Voruntersuchungen waren in der Familie vor der Schwangerschaft der 32-jährigen Ratsuchenden (III.2) nicht erfolgt. Während der Schwangerschaft wurden in Frankfurt Untersuchungen durchgeführt. Zum PCR-Ausschluss einer Trisomie 13 wurde aus Fruchtwasser ein Schnelltest vom Bürgerhospital Frankfurt veranlasst. Die Geminigravidität war monochoriotisch-monoamniotisch, das heißt, es war von eineiigen Zwillingen auszugehen. Bei beiden Feten zeigten sich die Chromosomen 13, 18, 21 und Gonosomen im Schnelltest unauffällig. Numerische Anomalien der untersuchten Chromosomenbereiche wurden mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen (Prof. Dr. █████ Steinberger, Frankfurt am Main, Bericht vom 24.08.2016). Nach konventioneller pränataler Chromosomenanalyse aus Fruchtwasser wurde ein regelrechter weiblicher Chromosomensatz (46,XX) festgestellt, ohne Anhaltspunkte für numerische und strukturelle Aberrationen der Chromosomen (Prof. Dr. █████ Steinberger, Frankfurt am Main, Bericht vom 05.09.2016). Eine kausale Ursache wurde somit nicht gefunden.

Zur weiteren Abklärung stellte sich die Probandin (III.2) 2016 nach der Geburt mit den Zwillingen (IV.2 und IV.3) am Institut für Humangenetik der Universitätsmedizin Mainz vor. Es erfolgte eine molekulargenetische Untersuchung auf Deletionen und Duplikationen von chromosomalen Mikrodeletionssyndrom Regionen, insbesondere DiGeorge-Syndrom Region mittels Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification. Die Untersuchung ergab keinen Hinweis auf eine Deletion oder Duplikation der DiGeorge-Syndrom Region auf Chromosom 22q11.21 bzw. eine der weiteren für DiGeorge-Syndrom ähnliche Symptomatik verantwortlichen Regionen auf Chromosom 4q35, 8p23, 10p14 und 17q13, Karyotypformel (International System for Human Cytogenomic Nomenclature 2016):  $46,XX$  (Prof. Schweiger, Mainz, Humangenetisches Gutachten vom 21.12.2016).

Weitere genetische Untersuchungen zur Klärung der Ursache für die Lippen-Kiefer-Gaumenspalte erfolgten 2018. Bei den Zwillingen wurde eine Überprüfung der Mono- bzw. Dizygotie mittels Short Tandem Repeats-Analyse (Mikrosatelliten) durchgeführt. Für die Zwillinge wurde jeweils ein identisches

Allelprofil erstellt. Es konnte neben dem geschlechtsspezifischen Marker für die X-Chromosomen für keinen der 15 untersuchten Short Tandem Repeats Loci bei den Zwillingen ein unterschiedliches Allel nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis bestätigt mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit, dass es sich bei den Zwillingsschwestern, wie bereits vermutet, um monozygote Zwillinge handelt (Prof. Schweiger, Mainz, Humangenetisches Gutachten vom 23.01.2018).

Bei dem jüngeren Zwillingenmädchen (IV.3) wurde eine Karyotypisierung mittels genomweiter Mikroarray-Analyse aus EDTA-Blut durchgeführt. Die gesamtgenomische Array-Analyse (maximale Auflösung: 0,5 kb 1 Marker) auf Mikrodeletionen und Mikroduplikationen erbrachte die Karyotypformel (International System for Human Cytogenomic Nomenclature 2016): arr (1-22)X)x2. Aus der Karyotypisierung ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen krankheitsverursachender Genveränderungen (Prof. Schweiger, Mainz, Humangenetisches Gutachten vom 13.06.2018).

#### **Identifizierung der genetischen Ursache:**

Die Untersuchungen brachten bis dahin nicht den gewünschten Erfolg. Daher wurden zur Klärung der genetischen Ursache alle mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte assoziierten Gene untersucht. Dafür wurde eine exomweite Untersuchung durchgeführt. Da bei den Zwillingenmädchen von monozygoten Zwillingen und damit auch von der selben zugrundeliegenden genetischen Ursache auszugehen war, erfolgte zunächst aus Kostengründen die exomweite Untersuchung bei nur einem der Zwillingenmädchen. Bei der Analyse der Probe der jüngeren Zwillingen Schwester wurde im Exon 1 des *TWIST1*-Gens folgende Sequenzvariante identifiziert:

#### ***TWIST1* (NM\_000474.4): c.291dup, (p.Gly98ArgfsTer140), heterozygot**

Der Befund ist auffällig und wahrscheinlich pathologisch (Pathogenitätsstufe 4). Die heterozygote Basenduplikation c.291dupC sagt einen Aminosäureaustausch von Glycin zu Arginin an der konservierten Position 98 vorher. Diese Veränderung führt zu einer Leserasterverschiebung und einem vorzeitigen Stoppcodon, daher ist diese Variante als wahrscheinlich pathologisch einzustufen. Die gängigen bioinformatischen Vorhersagetools haben keine Informationen über diese Variante. Des Weiteren taucht sie im ExAC-Browser sowie im gnomAD nicht auf

und ist bisher in der Literatur nicht beschrieben (Prof. Schweiger, Mainz, Humangenetisches Gutachten vom 14.06.2018).

Heterozygote Varianten im *TWIST1*-Gen werden als ursächlich für das Saethre-Chotzen-Syndrom (SCS, OMIM #101400) und andere Störungen beschrieben (OMIM \*601622). Inaktivierende Sequenzveränderungen, wie c.291dupC sind verursachend für ein SCS (Howard et al. 1997, OMIM \*601622). Cai et al. (2003) stellten fest, dass das Robinow-Sorauf-Syndrom (OMIM #180750) ebenfalls durch Sequenzveränderungen im *TWIST1*-Gen verursacht wird, zeigten jedoch anhand weiterer Probandenbeschreibungen, dass das Robinow-Sorauf-Syndrom dem SCS zugeordnet und als variable phänotypische Ausprägung des SCS betrachtet werden sollte (Cai et al. 2003). Das Sweeney-Cox-Syndrom (OMIM #617746) beruht ebenso auf einer Veränderung im *TWIST1*-Gen, jedoch nicht wie das SCS auf einem vorzeitigem Stoppcodon, sondern auf einer Missense-Sequenzvariante. Es ist wahrscheinlich, dass bei der jüngeren Zwillingsschwester ein SCS besteht (Prof. Schweiger, Mainz, Humangenetisches Gutachten vom 14.06.2018).

Ergänzend wurden insgesamt 211 weitere Gene wissenschaftlich auf das Vorkommen von Sequenzveränderungen untersucht. Es wurde kein Hinweis auf das Vorliegen von Veränderungen gefunden, die für den Phänotyp der jüngeren Zwillingsschwester ursächlich sein könnten (Prof. Bartsch, Mainz, Humangenetisches Gutachten vom 14.06.2018).

Nach gezielter Untersuchung des *TWIST1*-Gens stellte sich die oben genannte Variante auch bei der älteren Zwillingsschwester und bei der Mutter dar. Somit war die Diagnose SCS bei allen drei Merkmalsträgern molekulargenetisch gesichert. Nach unauffälliger Analyse des klinisch gesunden Vaters lässt sich auf einen autosomal-dominanten Erbgang der Variante schließen (Prof. Schweiger, Mainz, Humangenetisches Gutachten vom 14.06.2018).

## **5 Diskussion**

Die Symphalangie ist eine Folge davon, dass an Stellen, an denen während der Embryogenese Gelenke entstehen sollen, diese sich nicht ausbilden. Teilweise geht dies mit einer Verkürzung der Knochen einher. Eine Vielzahl an Genen ist an der Regulation der Entwicklung der Knochenform insbesondere der Extremitäten beteiligt. Die Veränderung eines einzelnen dieser Gene kann Ursache für eine Symphalangie sein, was die Diagnose der zugrundeliegenden Ursache schwierig macht. Dennoch waren die genetischen Untersuchungen bei den vier ratsuchenden Familien erfolgreich: Es konnte bei allen Familien eine Diagnose gestellt und auch molekulargenetisch gesichert werden.

### **5.1 Diskussion Familie 1**

In der Familie 1 hatten drei Familienmitglieder in zwei Generationen Fingerveränderungen. Der 64-jährige Proband (II.2) war der erste Merkmalsträger in der Familie. Bei ihm betraf die distale Symphalangie am stärksten den Zeige- und Kleinfinger, im Gegensatz zu seinen Kindern lag jedoch keine Verkürzung der Finger vor. Bei seiner 28-jährigen Tochter (III.1) waren die Veränderungen am stärksten ausgeprägt. Die distale Symphalangie ging bei ihr mit einem Fehlen der Fingernägel und einer Aplasie der Endphalangen an Mittel- und Ringfinger einher. Bei dem 1990 geborenen Sohn (III.2) lagen ähnliche Fingerveränderungen wie bei der Tochter vor. Daumen und Füße waren bei den Merkmalsträgern in dieser Familie nicht betroffen. In der molekulargenetischen Untersuchung konnte bei dem ratsuchenden Vater und seiner Tochter eine identische Sequenzvariante im *ROR2*-Gen c.1398dup, (p.Glu467Argfs\*58) in jeweils heterozygoter Form nachgewiesen werden. In der Datenbank Varsome wird die Sequenzvariante 2020 noch als wahrscheinlich krankheitsverursachend (Pathogenitätsstufe 4) eingestuft. Im Dezember 2021 ist die Sequenzveränderung in der Datenbank als krankheitsverursachend (Pathogenitätsstufe 5) klassifiziert (<<https://varsome.com>> abgerufen am 21.07.2020 und am 13.12.2021).

Die Sequenzveränderung wird in der Literatur als krankheitsverursachend für Brachydaktylie Typ B1 (BDB1) beschrieben. Die Sequenzveränderung verursacht eine Leserasterverschiebung mit vorzeitigem Stoppcodon nach 58 Aminosäuren (Schwabe et al. 2000).

Heterozygote Sequenzvarianten auf Chromosom 9q22 wurden im Jahr 1999 erstmalig in drei nicht verwandten Familien mittels genomweiter Kopplungsanalyse

als krankheitsverursachend für BDB1 beschrieben (Oldridge et al. 1999). Diese Beobachtung veranlasste Oldridge et al. (2000) eine Mutationsanalyse des *ROR2*-Gens durchzuführen. Sie identifizierten verschiedene heterozygote Veränderungen, die jeweils eine Verkürzung des intrazellulären Teils des Proteins unmittelbar nach der Tyrosinkinase-Domäne voraussagen (Oldridge et al. 2000). Die BDB1 ist ein seltenes Krankheitsbild, dessen Häufigkeit mit weniger als 1 : 1 000 000 angegeben wird (<[https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?lng=EN&data\\_id=12307](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=12307)> abgerufen am 04.04.2021).

### ***ROR2*-Gen: Funktion und assoziierte Erkrankungen**

Tyrosinkinase-Rezeptoren, zu deren kodierenden Genen auch das *ROR2*-Gen (OMIM \*602337) zählt, gehören zu einer großen Familie von transmembranen Glykoproteinen, die als Oberflächenrezeptoren wirken. Tyrosinkinase-Rezeptoren haben eine Funktion in der Regulation der meisten grundlegenden zellulären Prozesse wie Proliferation, Differenzierung, Migration und Stoffwechsel (Afzal and Jeffery 2003). Anteile der Nukleotidsequenz im *Ror2*-Gen von Ratten zeigen im Vergleich zur menschlichen Sequenz eine hohe Konservierung des Proteins. Die Expression des Rattengenes ist in den ersten 16 Tagen der Embryonalentwicklung im Kopf und im Körper der Ratten sehr hoch und nimmt danach rapide ab (Masiakowski and Carroll 1992). Im Mausmodell zeigen Missense- und Frameshift-Sequenzvarianten im *Ror2*-Gen eine entscheidende Bedeutung bei der Entwicklung von Herz, besonders der Septumbildung, und Extremitäten, insbesondere bei der Ossifikation der distalen Anteile (Takeuchi et al. 2000). Weitere Versuche mit inaktiviertem *Ror2*-Gen in Mäusen resultierten in schweren Skelettveränderungen mit deformierten und verkürzten Knochen. Das *Ror2*-Gen wird selektiv in den Chondrozyten exprimiert und scheint eine wichtige Rolle in der geregelten Chondrozyten-Differenzierung, insbesondere in der Epiphysenfuge, zu spielen. Homozygote Sequenzvarianten führten kurz nach der Geburt zum Tod der Mäuse (Takeuchi et al. 2000).

Neben der BDB1 ist eine weitere Erscheinungsform von Sequenzvarianten im *ROR2*-Gen das autosomal rezessive Robinow-Syndrom (RRS1, Robinow syndrome, autosomal recessive 1, OMIM #268310). Dieses ist durch schwere Skelettdysplasien gekennzeichnet. Eine Verschmelzung von Rippen wird als pathognomisch betrachtet. Das RRS1 geht mit verschiedenen

Handveränderungen einher. Mazzeu et al. (2007) vergleichen 37 Probanden mit RSS1: Bei diesen Probanden wird bei 91,4 % Brachydaktylie und bei 17,9 % Syndaktylie beschrieben. Bei 30,6 % der Probanden sind die Daumen vergrößert. Es kann zudem zu Hypo- und Aplasien sowohl der Phalangen als auch der Mittelhandknochen kommen. Neben kurzen Händen und kurzen Fußzehen tritt Klinodaktylie und Nageldysplasie auf. Zu den weiteren Symptomen zählen postnataler Kleinwuchs, Makrozephalie, verzögerter Fontanellenschluss, Mikro- und Retrognathie, ein kurzer Nacken, Skoliose, thorakale Halswirbel, nach hinten gedrehte und tief sitzende Ohren, Hypertelorismus, eine kurze hochstehende Nase mit eingedrückttem Nasenrücken, nach unten zeigende Mundwinkel, ein dreiecksförmiger Mund, Zahnfleischhyperplasie, Makroglossie, eng stehende Zähne, Veränderungen der Genitalien und des rechten Herzventrikels (OMIM #268310, Mazzeu et al. 2007).

Schwabe et al. (2000) beschreiben die Vererbung der BDB1 innerhalb einer großen Familie, die aus der Türkei stammt, über sechs Generationen (Schwabe et al. 2000). In der Familie lag im *ROR2*-Gen eine Frameshift Sequenzvariante aufgrund einer 5-bp Deletion, 1321-1325del (CGGCG) in Exon 8 vor. Bei einem Mitglied dieser Familie mit konsanguinen Eltern wurde die Sequenzvariante homozygot nachgewiesen. Dieser Proband zeigte eine extreme Form der Brachydaktylie mit schweren Skelettveränderungen an den distalen Extremitäten und den Wirbelkörpern. Die Mittel- und Endphalangen an Händen und Füßen waren stark hypoplastisch oder fehlten vollständig. Die Nägel fehlten fast vollständig. Die Mittelhandknochen waren hypoplastisch und verformt. Die langen Knochen der Arme hatten eine normale Form, waren aber verkürzt. Im Alter von siebeneinhalb Jahren war die Fontanelle bei diesem Probanden nicht verschlossen und es lag ein Ventrikelseptumsdefekt vor. Insgesamt erinnerte das Erscheinen an das RSS1 und macht die Verbindung dieser beiden Krankheitsbilder deutlich (Schwabe et al. 2000). Es zeigt sich, dass die Diagnose dieser mit Symphalangie assoziierten Krankheitsbilder bei einem einzelnen Merkmalsträger aufgrund der innerhalb der einzelnen Krankheitsbilder sehr unterschiedlichen phänotypischen Ausprägung, schwierig sein kann.

Anhand von fünf Familien konnte belegt werden, dass die Schwere der klinischen Ausprägung mit der Lage der Sequenzvariante innerhalb des Gens korreliert (Schwabe et al. 2000). Die distalen Sequenzvarianten verursachen

schwere phänotypische Veränderungen, die amputationsähnlich sind. Patienten mit proximalen Sequenzvarianten zeigten eine starke Varianz in der klinischen Ausprägung der BDB1. Die BDB1 wird nach Schwabe et al. (2000) in vier Gruppen eingeteilt:

- 1) mild: distale Phalangen und Nägel vorhanden, aber hypoplastisch und teilweise distale Symphalangien
- 2) moderat: Nägel und/oder distale Phalangen an ein oder zwei Fingern nicht vorhanden
- 3) mittelschwer: Nägel und/oder distale Phalangen an drei Fingern nicht vorhanden
- 4) schwer: amputationsähnlicher Phänotyp, Fehlen von distalen Phalangen und/oder Nägeln an Zeige-, Mittel-, Ring- und Kleinfinger

Die Sequenzvariante *ROR2*-Gen c.1398\_1399insA, die bei dem Vater und der Tochter der Familie 1 nachgewiesen werden konnte, wird nach Schwabe et al. (2000) als proximale Sequenzveränderung definiert. Insgesamt wurden von Schwabe et al. (2000) 22 Probanden, bei denen die gleiche Sequenzvariante wie bei dem Vater und der Tochter der Familie 1 nachgewiesen werden konnte, klinisch untersucht. Bei den Merkmalsträgern mit dieser Sequenzvariante reichte der Schweregrad der phänotypischen Veränderungen von Gruppe 1 bis 4 (Schwabe et al. 2000). Basierend auf dieser Einteilung ist die Klinik des Vaters am ehesten der Gruppe 1 zuzuordnen. Zwar liegt bei ihm keine Hypoplasie der Phalangen oder Nägel vor, jedoch die Symphalangie an Zeige-, Mittel-, Ring- und Kleinfinger. Der Phänotyp der Tochter ist wegen der fehlenden Nägel und fehlenden distalen Phalangen am Mittel- und Ringfinger der Gruppe 2 zuzuordnen. Bei beiden Probanden der Familie 1 waren sowohl Daumen als auch Zehen nicht betroffen. Diese schwache klinische Ausprägung zeigt ebenfalls die oben beschriebene variable Expressivität der BDB1.

### **Brachydaktylie Typ 1: Differentialdiagnostische Abgrenzung**

Die BDB1 wird autosomal dominant vererbt. Der Vater (II.2) war der erste Merkmalsträger in der Familie. Es ließ sich nicht feststellen, ob die Sequenzvariante bei ihm neu entstanden war oder bei fehlender Penetranz durch einen seiner Elternteile vererbt wurde (Prof. Haaf und A. Schindler, Mainz, Arztbrief vom 02.11.2004). Möglicherweise lag bei ihm ein somatisches Mosaik

vor, das für die im Vergleich zu seinen Kindern schwächer ausgeprägte Klinik verantwortlich ist.

Die wenig ausgeprägte Klinik des Vaters (II.2) der Familie 1 entspricht mit der distalen Symphalangie, ohne erkennbare Verkürzung oder Fehlen der Fingerglieder und unauffälligen Daumen und Zehen, eher der klinischen Beschreibung der distalen Symphalangie (SYM2, OMIM %185700) als der BDB1, die immer mit Hypo- oder Aplasien der Phalangen einhergeht. Obwohl die distale Symphalangie bei dem Vater isoliert auftritt, ist aufgrund des molekulargenetischen Befundes im *ROR2*-Gen die klinische Veränderung als schwach ausgeprägte Variante der BDB1 einzustufen und nicht als SYM2 (vgl. Schwabe et al. 2000). Die Symptomatik der BDB1 ist bei seiner Tochter mit der Aplasie der Endglieder an Mittel- und Ringfinger deutlicher zu erkennen.

In der Datenbank OMIM wird die SYM2 als eigenes Krankheitsbild aufgeführt, jedoch kein assoziiertes Gen beschrieben. Innerhalb der letzten drei Jahrzehnte erfolgte keine Veröffentlichung zu diesem Krankheitsbild, die in die Datenbank aufgenommen wurde (OMIM %185700, Poush 1991, Schwabe et al. 2000). Kantaputra et al. (2002) beschreiben eine thailändische Mutter und ihren Sohn mit distaler Symphalangie an Zeige-, Mittel-, Ring- und Kleinfinger, bei der die verschmolzenen Knochen keine normale Knochenkonfiguration aufwiesen. Trotz der klinischen Ähnlichkeit zur BDB konnte keine Veränderung im *NOG*- oder *ROR2*-Gen nachgewiesen werden. Die klinische Abgrenzung von BDB und SYM2 ist in der Literatur verwirrend, so können bei einigen Patienten die Merkmale als BDB mit SYM2 oder auch als SYM2 mit BDB beschrieben werden (Kantaputra et al. 2002).

Kjaer et al. (2009) beschreiben 25 Personen einer Familie aus der Türkei von denen 13 Handveränderungen aufwiesen. Bei zehn Merkmalsträgern konnte eine Veränderung im *ROR2*-Gen nachgewiesen werden. Diese Sequenzveränderung konnte auch bei drei Familienmitgliedern ohne Handveränderungen nachgewiesen werden. Insgesamt ist die Ausprägung der Handveränderungen in der Familie mild, aber drei Familienmitglieder mit einer Sequenzveränderung im *ROR2*-Gen weisen mit distaler Verkürzung der Mittel- und Ringfinger typische Veränderungen der BDB1 auf. Zudem haben drei Familienmitglieder isolierte distale Symphalangie ohne eine Veränderung im *ROR2*-Gen. Kjaer et al. (2009) vermuten, dass eine weitere, nicht erkannte Genveränderung dafür ursächlich ist. Sie schlagen vor, die

Symphalangie, die nur den Ringfinger betrifft, als neuen Subtyp zu betrachten (Kjaer et al. 2009).

Dennoch muss in Zusammenschau dieser Ergebnisse SYM2 als selbstständiges Krankheitsbild in Frage gestellt werden. Aktuelle wissenschaftliche Beschreibungen ordnen Probanden mit distaler Symphalangie stets anderen Krankheitsbildern zu. Die in der Literatur beschriebenen Familienmitglieder weisen immer neben der Symphalangie weitere Veränderungen, zumindest der Hände auf. Die distale Symphalangie wird stets als begleitendes Symptom verschiedenster Erkrankungen und Syndromen beschrieben.

SYM2 (OMIM #185700) und BDB1 (OMIM #113000) haben eine breite klinische Überschneidung. Sie werden autosomal dominant vererbt. Es kann bei beiden zu hypo- oder aplastischen Fingernägeln kommen. Auch die SYM2 kann die Zehen und die Daumen betreffen (Matthew et al. 1987, Poush 1991). Ebenso wird bei SYM2 auch Brachydaktylie als Symptom beschrieben. Bei SYM2 werden zudem Kraniosynostosen als Symptom beschrieben (Poush 1991), bei der BDB1 als zusätzliche Veränderungen Kamptodaktylie und kutane Syndaktylie. Cushing (1916) verwies bereits bei der Beschreibung einer großen Familie mit Symphalangie über sieben Generationen in Boston auf eine mögliche Verbindung zur Brachydaktylie (Cushing 1916). Die breite klinische Überschneidung der mit beiden Krankheitsbildern einhergehenden möglichen Veränderungen stützt die Hypothese, dass SYM2 nicht als eigenes Krankheitsbild betrachtet werden sollte.

Sequenzvarianten im *NOG*-Gen können ebenfalls sowohl proximale Symphalangie (SYM1A, OMIM #185800) als auch Brachydaktylie Typ B2 (BDB2, OMIM #611377) verursachen (vgl. 5.2 Diskussion Familie 2).

## **5.2 Diskussion Familie 2**

In der Familie 2 hatten neun Familienmitglieder in vier Generationen Skelettveränderungen. Bei den Schwestern (IV.2 und IV.3) waren die Skelettveränderungen ähnlich stark ausgeprägt. Bei den Probandinnen lagen unter anderem funktionell einschränkende Synostosen des radiohumeralen Gelenkes, proximale Symphalangie am Mittelfinger und dysplastische Mittel- und Endphalangen am Kleinfinger vor. Die Synostosen traten multipel an allen Extremitäten auf.

Für das seit ihrer Kindheit vermutete Nievergelt-Syndrom ist kein assoziiertes Gen bekannt und daher kein genetischer Test verfügbar. Ähnliche Skelettveränderungen treten auch im Rahmen des Syndroms der Multiplen Synostosen auf, insbesondere bei SYNS1 und SYNS2 (vgl. Akarsu et al. 1999). Daher wurde eine Sequenzierung der damit assoziierten Gene *NOG* und *GDF5* durchgeführt. Im *GDF5*-Gen wurden keine Veränderungen gefunden. Im *NOG*-Gen wurde eine noch nicht beschriebene Sequenzveränderung an einer hochkonservierten Stelle nachgewiesen. Die Analyse des einzigen Exons des *NOG*-Gens zeigte bei beiden Probandinnen eine identische Basenveränderung: *NOG*: c.124C>T, (p.Pro42Ser) in jeweils heterozygoter Form. In der Datenbank Varsome wird die Sequenzvariante 2020 noch als Variante unklarer Signifikanz (Pathogenitätsstufe 3) eingestuft. Im Dezember 2021 ist die Sequenzveränderung in der Datenbank als wahrscheinlich krankheitsverursachend (Pathogenitätsstufe 4) klassifiziert (<<https://varsome.com>> abgerufen am 21.07.2020 und am 13.12.2021).

Heterozygote Sequenzvarianten im *NOG*-Gen werden in der Literatur als ursächlich für das Syndrom der Multiplen Synostosen 1 (SYNS1) beschrieben (Brown et al. 2002). Die Sequenzvariante ist damit wahrscheinlich pathogen.

### ***NOG*-Gen: Funktion und assoziierte Erkrankungen**

Das *NOG*-Gen befindet sich auf Chromosom 17q22. Frühere Experimente mit transgenen Tieren zeigten, dass bei Froschembryonen (*Xenopus*), bei denen das *NOG*-Gen überexprimiert ist, das Kopfwachstum überproportional wird. Dieses Gen erhielt den Namen *noggin*, was in der englischen Umgangssprache den Kopf einer Person bedeutet (Plett et al. 2008). Brunet et al. (1998) haben im Tiermodell gezeigt, dass das homologe Maus-Gen *Noggin* für die Skelettentwicklung

zuständig ist (Brunet et al. 1998). Das Noggin-Protein ist ein direkter Antagonist für Proteine, die die Entwicklung der Knochenform beeinflussen (BMP, bone morphogenetic protein). Noggin wird in Chondrozyten exprimiert und blockiert durch die Bindung an BMP die durch BMP vermittelten intrazellulären Prozesse (Brunet et al. 1998). BMP initialisiert die endochondrale Knochenbildung. Dabei differenzieren sich mesenchymale Stammzellen in Chondrozyten, welche dann die grundlegende Struktur bilden, die später reabsorbiert und durch Knochen ersetzt wird. BMP reguliert Zellproliferation, Chemotaxis und Apoptose. Die Wechselwirkung zwischen BMPs und ihren Antagonisten spielt eine entscheidende Rolle in der Entwicklung und Regulation zellulärer Prozesse, unter anderem in der Links-Rechts Asymmetrie, der Differenzierung der dorsoventralen Achse, der Induktion des neuralen Systems und Entwicklung von einigen Organen, wie beispielsweise der Niere, des Darmes, der Lunge, der Hoden und der Fruchtblase sowie der Formung von Knochen und deren Verbindungen (Balemans und Van Hul 2002, Groppe et al. 2002). Die Bindungsaffinität des Subtyps BMP 7 zu spezifischen Varianten von Noggin korreliert dabei mit Veränderungen in der Knochenbildung (Groppe et al. 2002). Bei Mäusen, denen Noggin fehlt, begann die Knorpelkondensationen normal, wurde im Verlauf jedoch hyperplastisch und die Entwicklung der Gelenke konnte nicht eingeleitet werden. Möglicherweise verursacht ein Fehlen von Noggin als Antagonist für BMP einen Überschuss an BMP-Aktivität und damit eine gesteigerte Bildung von Knorpelzellen mit der Folge einer vergrößerten Wachstumsfuge (Brunet et al. 1998).

Auch neuere genetische Studien zeigen die Symphalangie als Folge einer solchen Fehlregulation: eine zu geringe Expression des *NOG*-Gens als Wachstumsantagonist oder eine Überexpression des *GDF5*-Gens als Wachstumsagonist führt zu einer übermäßigen Proliferation des Knorpels und schließlich zu einer Verschmelzung von Gelenken. Um die Gelenkbildung während der Embryonalentwicklung einzuleiten, muss das Knorpelwachstum gestoppt werden. Bei solchen Patienten ist also der Mechanismus der Gelenkbildung grundlegend gestört (Plett et al. 2008).

Die proximale Symphalangie wird von Potti et al. (2011) als typisches Kennzeichen einer Sequenzveränderung im *NOG*-Gen beschrieben. Begleitende Merkmale sind häufig, aber unregelmäßig. Diese beinhalten charakteristische

Gesichtsveränderungen mit halbzylinderförmiger Nase, Mittelohrschwerhörigkeit und Weitsichtigkeit. Die variable klinische Ausprägung führt zur Beschreibung von fünf verschiedenen autosomal dominanten Syndromen, die auf eine Sequenzveränderung im *NOG*-Gen zurückzuführen sind. Diese Krankheitsbilder sind nach Potti et al. (2011):

- 1) Proximale Symphalangie 1A (SYM1A, OMIM #185800)
- 2) Syndrom der Multiplen Synostosen 1 (SYNS1, OMIM #186500)
- 3) Stapesankylose mit breiten Daumen und Zehen (OMIM #184460)
- 4) Tarsal-Karpal-Fusions-Syndrom (OMIM #186570)
- 5) Brachydaktylie Typ B2 (BDB2, OMIM #611377)

Es wurde nachgewiesen, dass die identische Sequenzveränderung bei Patienten mit unterschiedlichen Syndromen zu finden ist (Hirshoren et al. 2008). Sogar innerhalb einer Familie können Personen mit der identischen Sequenzvariante unterschiedliche Erkrankungen, wie SYM1A und BDB2, aufweisen (Takahashi et al. 2001). Aufgrund der variablen Klinik auch innerhalb von Familien mit identischer Sequenzvariante schlagen Potti et al. (2011) den übergeordneten Begriff *NOG*-related symphalangism spectrum disorder (*NOG*-SSD) vor (Potti et al. 2011). Die genaue Einteilung dieser Krankheitsbilder ist Gegenstand aktueller Forschungen. So wurde erst 2018 ein neuer Subtyp der BDB2 diskutiert (Khan et al. 2018).

### **Syndrom der multiplen Synostosen: Differentialdiagnostische Abgrenzung**

Die klinische Variabilität der *NOG*-SSDs macht bei multiplen Synostosen eine klare Abgrenzung der Krankheitsbilder zum Nievergelt-Syndrom komplex. Zudem ist das Nievergelt-Syndrom sehr selten (Pehlivanoglu et al. 2018). Es gibt sporadische Einzelfallbeschreibungen in der Literatur (Pearlman et al. 1964, Young und Wood 1974, Petrella et al. 1990). So beschreiben Pearlman et al. (1964) eine Familie, in der zwei Merkmalsträger von tarsalen und karpalen Synostosen betroffen waren und ordnen diese Veränderungen dem Nievergelt-Syndrom zu. Kassner et al. (1976) beschreiben dieselbe Familie ein Jahrzehnt später über drei Generationen mit proximaler Symphalangie, Synostosen der Mittelhandknochen und Radiuskopfluxation mit radiohumeralen Synostosen. Sie stellen jedoch als Unterschied zum Nievergelt-Syndrom die mangelnde mesomale Dysplasie, welche ein fester Bestandteil des Nievergelt-Syndroms ist, und das

Auftreten von Symphalangie, die nicht Bestandteil des Nievergelt-Syndroms ist, heraus. Sie kommen zu dem Schluss, dass von der Zuordnung dieser Probanden zum Nievergelt-Syndrom Abstand genommen werden sollte (Kassner et al. 1976).

Die korrekte Diagnose bei Probanden mit Skelettveränderungen mit multiplen Synostosen wird in der Wissenschaft wiederholt diskutiert. Akarsu et al. (1999) führen die Bezeichnung Syndrom der Multiplen Synostosen 2 (SYNS2) ein und beschreiben erstmalig die für SYNS2 ursächliche Sequenzveränderung im *GDF5*-Gen auf Chromosom 20q11.2. Untersucht wurde eine große iranische Familie mit knöchernen Verschmelzungen an Händen und Füßen, humeroradialer Synostose, Brachydaktylie und proximaler Symphalangie. Die Merkmale wurden autosomal dominant vererbt. Für diese Befunde wird auch das Nievergelt-Syndrom in Betracht gezogen (Akarsu et al. 1999).

Bei den hier vorgestellten Probanden der Familie 2 lag keine mesomale Dysplasie vor. Die ältere der beiden Schwestern (IV.2), damals 31 Jahre alt, hatte nur geringgradig kürzere Beine im Verhältnis zum Oberkörper. Zudem lag bei beiden eine proximale Symphalangie vor. In Verbindung mit der Sequenzvariante des *NOG*-Gens, die nachgewiesen wurde, muss die frühere Diagnose des Nievergelt-Syndroms fallengelassen werden (vgl. Kassner et al. 1976).

Murakami (1975) beschreibt eine Familie mit drei Merkmalsträgern des Nievergelt-Syndroms. Er zählt dabei die Symphalangie zu den Hauptsymptomen und beschreibt erstmalig seit der Kindheit vorhandene Schwerhörigkeit in diesem Symptomkomplex. Anders als bei den zuvor beschriebenen Personen mit Nievergelt-Syndrom wird das Fehlen einer mesomalen Dysplasie in der Familie herausgestellt. Aufgrund der heterogenen Beschreibungen des Nievergelt-Syndroms, dem Fehlen einer mesomalen Dysplasie bei der von Murakami (1975) beschriebenen Familie und der oben beschriebenen Abgrenzung des Nievergelt-Syndroms von Kassner et al. (1976), könnte die Zuordnung zum Nievergelt-Syndrom auch bei der von Murakami (1975) beschriebenen Familie nach dem heutigen Forschungsstand überdacht werden. Entsprechend der Einteilung der *NOG*-SSDs nach Potti et al. (2011), wäre es möglich, dass in der von Murakami (1975) beschriebenen Familie ein *NOG*-SSD vorliegt. Die von Murakami (1975) als zum Nievergelt-Syndrom zusätzliches Symptom beschriebene Schallleitungsschwerhörigkeit, sowie die Symphalangie, Brachydaktylie, Verschmelzungen von Handwurzelknochen, Radiusköpfchendislokation,

Veränderungen an den Wirbelkörpern und tarsale Fusionen sind Bestandteile des SYNS1 (OMIM #186500). Ähnlich wie bei Familie 2 ist SYNS1 daher eine mögliche Differentialdiagnose bei der von Murakami (1975) beschriebenen Familie. Die Ergänzung einer humangenetischen Untersuchung dieser Familie unter aktuellen wissenschaftlichen Kenntnissen, insbesondere eine Sequenzierung der *NOG*-Gens, würde es erlauben eine gesicherte Diagnose zu stellen.

### **Syndrom der Multiplen Synostosen: Therapie**

Langzeitfolgen von SYNS1 sind Schallleitungsschwerhörigkeit, multiple Spinalkanalstenosen und Knochenfusionen mit degenerativen Veränderungen. Die Verschmelzung von Hals- und Lumbalwirbeln führt zu einer Stenose des Spinalkanals und der Neuroforamina. Dies kann zu schweren neurologischen Beeinträchtigungen führen. Die Häufigkeit von spinalen neurologischen Symptomen in Verbindung mit Veränderungen im *NOG*-Gen ist unbekannt (Lee et al. 2014). In einer umfangreichen Übersichtsarbeit über *NOG*-SSDs wurde das Auftreten von Wirbelkörperverschmelzung mit Verengung der Zwischenwirbelräume und degenerativen Veränderungen als häufiges Problem von Patienten mit SYNS1 beschrieben. Diese Veränderungen treten vor allem im zervikalen Bereich auf (Potti et al. 2011). Daher sollten Patienten mit SYNS1 sorgfältig auf eine Spinalstenose, insbesondere im zervikalen Anteil, untersucht werden (Lee et al. 2014). Weitere häufige Symptome, die im Rahmen von *NOG*-SSDs auftreten, sind typische Veränderungen im Gesicht, wie eine halbzylinderförmige Nase mit knolliger Spitze und Weitsichtigkeit (Potti et al. 2011, Bayat et al. 2016). Bei keinem Familienmitglied der Familie 2 traten Veränderungen im Gesicht oder Weitsichtigkeit auf. Dennoch zeigten die klinischen Beeinträchtigungen bei Probanden mit einem Subtyp des Syndroms der Multiplen Synostosen eine Progression mit dem Alter. Daher ist eine gründliche Kontrolle von Skelettveränderungen, neurologischen-, Gehör- oder Augenbeeinträchtigungen unabhängig vom Alter notwendig (Lee et al. 2014). Diese möglicherweise schwerwiegenden Skelettveränderungen verdeutlichen, dass auch bei mild ausgeprägten Merkmalen, die mit Symphalangie einhergehen, eine genetische Beratung und Diagnostik erfolgen sollte, um möglicherweise schwerwiegende Veränderungen bei sonst klinisch unauffälligen Merkmalsträgern

und deren Familienmitgliedern zu diagnostizieren und falls notwendig behandeln zu können.

Chirurgische Interventionen bei angeborenen Knochenverschmelzungen an Gelenken bringen kurzfristig eine Besserung, sind jedoch langfristig oft nicht erfolgreich (Lee et al. 2014, Aydin et al. 2013). Generell wird zur Behandlung von Bewegungseinschränkungen und Schmerzen bei Patienten mit *NOG*-SSD eine konservative Behandlung empfohlen (Potti et al. 2011). Bei der älteren der beiden Probandinnen (IV.2) der Familie 2, bei der eine Totalendoprothese am rechten Ellenbogen implantiert wurde, um die Beweglichkeit wiederherzustellen, bildete sich postoperativ eine Knochenbrücke. Der Arm befindet sich heute in dauerhafter Beugstellung. Eine erneute operative Therapie hat nur geringe Aussichten auf langfristigen Erfolg und sollte daher nur bei dringender Indikation erfolgen.

Wie von Plett et al. (2008) beschrieben, ist die Gelenkausbildung während der Embryonalentwicklung bei Patienten mit *SYM1*, *SYNS1* oder *SYNS2* durch Veränderung im *NOG*-Gen oder *GDF5*-Gen grundlegend gestört. Die Knorpelproliferation muss gestoppt werden, ein übermäßiges Knorpelwachstum führt sonst zur Verschmelzung von Gelenken (Plett et al. 2008). Diese Fehlregulation und das damit verbundene übermäßige Knorpelwachstum ist auch eine schlüssige Erklärung, warum eine operative Intervention ohne Gelenkprothese auf Dauer selten erfolgreich war.

Bei dem Vater der beiden Schwestern trat mit Ende zwanzig eine Schalleitungsschwerhörigkeit, vermutlich aufgrund einer Otosklerose, auf. Veränderungen im *NOG*-Gen wurden bei angeborener Stapesfixation mit Symphalangie nachgewiesen, aber nicht bei Otosklerose (Usami et al. 2012). In der Literatur wird teilweise die operative Intervention bei Stapesfixation empfohlen. In einer Vergleichsarbeit über 463 durchgeführte Stapedektomien wurde das Outcome bei kongenitaler Stapesfixation und dem Verlust des Gehörs in der Kindheit betrachtet. Die Audiometrie wurde innerhalb von 30 Tagen und mindestens vier Monate nach der Operation durchgeführt. Die Ergebnisse der Stapedektomie wurden danach als stabil angenommen (Massey et al. 2006). Auch für einige Patienten mit Schalleitungsschwerhörigkeit aufgrund einer Sequenzveränderung im *NOG*-Gen kann eine Stapedektomie eine gute therapeutische Option sein. Usami et al. (2012) beschreiben sieben Probanden nach Stapedektomie. Bei zwei Probanden trat jedoch erneut eine

Verschlechterung nach drei bis zehn Jahren auf. Es wird angenommen, dass übermäßiger Knochenwuchs mit Refixierung der Knochenkette Ursache der erneuten Verschlechterung ist. Die anderen fünf Patienten hatten auch mehr als zehn Jahre nach der Operation ein gutes Gehör (Usami et al. 2012). Möglicherweise ist die Ursache der Verschlechterung bei einigen Patienten eine unregulierte Osteogenese durch die Haploinsuffizienz des *NOG*-Gens (Lee et al. 2014). Für die Entwicklung einer langfristig erfolgreichen Therapie der unterschiedlichen Organstörungen, die aus der fehlregulierten Osteogenese folgen, ist weitere Forschung für ein besseres Verständnis der Regulation des Knochenwachstums erforderlich.

### **5.3 Diskussion Familie 3**

In der Familie 3 ist ein damals zwei Monate altes Mädchen (II.2) als erstes und damit einziges Familienmitglied Merkmalsträgerin mit schweren Veränderungen der Haut, des Gesichtes und des Skelettsystems. Die bei dem Mädchen nachgewiesene Missense-Sequenzvariante im *PTDSS1*-Gen: c.806C>T, (p.Pro269Leu) wird in der Datenbank Varsome 2020 noch als Variante unklarer Signifikanz (Pathogenitätsstufe 3) eingestuft. Im Dezember 2021 wird die Sequenzveränderung in der Datenbank als wahrscheinlich krankheitsverursachend (Pathogenitätsstufe 4) klassifiziert (<<https://varsome.com>> abgerufen am 21.07.2020 und am 13.12.2021). Mittels mehrerer weiterer Vorhersageprogramme wird sie ebenfalls als wahrscheinlich krankheitsverursachend klassifiziert. Da die Sequenzvariante zudem sehr wahrscheinlich eine Neumutation darstellt, ist sie wahrscheinlich pathogen (Piard et al. 2018).

Das bei dem Mädchen nachgewiesene Lenz-Majewski-Syndrom (LMHD) ist ein sehr seltenes Krankheitsbild. Seit der Erstbeschreibung 1974 sind, einschließlich des hier beschriebenen Mädchens aus Hermannstadt, Rumänien, zu nur 18 Personen mit LMHD Beschreibungen veröffentlicht worden (Lenz und Majewski 1974, Majewski 2000, Sousa et al. 2014, Tamhankar et al. 2015, Whyte et al. 2015, Piard et al. 2018).

#### ***PTDSS1*-Gen: Funktion und assoziierte Erkrankungen**

Die Identifizierung von Veränderungen des *PTDSS1*-Gens als Ursache für das LMHD gelang erstmalig Sousa et al. (2014) bei fünf unabhängigen Probanden. Drei verschiedene Neumutationen wurden mittels vollständiger Genomsequenzierung nachgewiesen. Das *PTDSS1*-Gen befindet sich auf Chromosom 8q22.1 und kodiert für Phosphatidylserin Synthase 1. Die Sequenzveränderung im *PTDSS1*-Gen ist ein seltenes Beispiel für eine heterozygot dominante gain-of-function-Sequenzveränderung. Das negative Feedback von Phosphatidylserin auf Phosphatidylserin Synthase 1 ist durch die Sequenzveränderung abgeschwächt. Bei weiteren in-vitro-Untersuchungen wurde eine stark erhöhte Produktion von Phosphatidylserin nachgewiesen. Phosphatidylserin ist an intrazellulären Signalwegen beteiligt, es spielt eine Rolle bei der Entwicklung des Gehirnes und der Knochenmineralisation. Daher wird

angenommen, dass diese Störung des Signalweges ursächlich für das LMHD ist (Sousa et al. 2014). Bis heute ist nicht verstanden, über welchen Pathomechanismus eine unregulierte Phosphatidylserin Synthase 1-Aktivität im endoplasmatischen Retikulum sowohl die Skelettdysplasie als auch die Cutis Laxa verursacht. Ein möglicher Zusammenhang zur Skelettdysplasie besteht darin, dass Phosphatidylserin erforderliches Calcium für Hydroxylapatitkristalle in der Knochenmatrix bindet (Sousa et al. 2014, Whyte et al. 2015, Piard et al. 2018).

### **Lenz-Majewski-Syndrom: Differentialdiagnostische Abgrenzung**

Die im Zusammenhang mit LMHD beschriebene Hautveränderung, die angeborene Cutis Laxa, wird nach Piard et al. (2018) insgesamt im Zusammenhang mit 13 verschiedenen klinischen Erscheinungsformen beschrieben. Die Erkrankungen umfassen unter anderem Geroderma osteodysplasticum, Okzipitalhorn-Syndrom und das Arterial-Tortuosity-Syndrom (OMIM #219100, OMIM #614437, OMIM #123700, OMIM #219200, OMIM #614438, OMIM #219150, OMIM #610222, OMIM #613177, OMIM #108746, OMIM #607027, OMIM #231070, OMIM #304150, OMIM #208250). Die verschiedenen Krankheitsbilder hängen mit Veränderungen in den folgenden Genen zusammen: *FBLN5*, *EFEMP2*, *ELN*, *ATP6V0A2*, *PYCR1*, *ALDH18A1*, *RIN2*, *LTBP4*, *ATP6V1E1* und *ATP6V1A* (OMIM \*604580, OMIM \*604633, OMIM \*130160, OMIM \*611716, OMIM \*179035, OMIM \*138250, OMIM \*610222, OMIM \*604710, OMIM \*108746, OMIM \*607027, Piard et al. 2018). Bei der hier beschriebenen Probandin wurden bei Voruntersuchungen acht Gene als Ursache für die Hautveränderungen ausgeschlossen: *ALDH18A1*, *ATP6V0A2*, *ATP7A*, *EFEMP2*, *ELN*, *FBLN5*, *LTBP4*, *PYCR1* (OMIM \*138250, OMIM \*611716, OMIM \*300011, OMIM \*604633, OMIM \*130160, OMIM \*604580, OMIM \*604710, OMIM \*179035). Die anderen Gene, die in Verbindung mit Cutis Laxa stehen, wurden nicht untersucht. Mit der im *PTDSS1*-Gen nachgewiesenen Sequenzveränderung an einer hochkonservierten Stelle, die bei unauffälligen Eltern sehr wahrscheinlich als Neumutation eingestuft werden konnte, ist eine ursächliche Sequenzveränderung in weiteren Genen unwahrscheinlich.

Von den 18 beschriebenen Probanden mit LMHD ist es das neunte Mal, dass eine ursächliche Sequenzveränderung im *PTDSS1*-Gen nachgewiesen werden konnte (Piard et al. 2018). Das *PTDSS1*-Gen kodiert für Phosphatidylserine

Synthase 1, das eines von zwei Enzymen für die Produktion von Phosphatidylserin ist. Untersuchungen deuten stark darauf hin, dass einige dieser Veränderungen im *PTDSS1*-Gen gain-of-function-Sequenzveränderungen sind. Diese Veränderungen verursachen eine regulatorische Dysfunktion von Phosphatidylserine Synthase 1. Die Sequenzveränderungen befinden sich an typischen Positionen an nicht transmembranen Gebieten, an der luminalen Seite im Endoplasmatischen Retikulum und den Mitochondrien (Sousa et al. 2014). Sie befinden sich in der Nähe von Aminosäuren, bei denen bereits in der Vergangenheit Sequenzveränderungen als aktivierend für Phosphatidylserine Synthase 1 an Hamstern nachgewiesen wurden (Ohsawa et al. 2004). Weitere Untersuchungen zu dem genauen Pathomechanismus sind notwendig. So wurde bisher keine Studie zu Spiegeln von Knochenumsatz-Markern oder histopathologischen Untersuchungen an Skeletten von Patienten mit LMHD durchgeführt (Whyte et al. 2015). Die Ergebnisse weisen auf einen bisher nicht genau beschriebenen Zusammenhang zwischen Phosphatidylserine Synthase und des Knochenmetabolismus hin (Sousa et al. 2014). Bei dem hier beschriebenen Mädchen konnte mittels histopathologischer Untersuchungen der Haut das Fehlen von elastischen Fasern in der Epidermis und Subcutis festgestellt werden. Histopathologische Untersuchungen des Skelettes lagen nicht vor.

### **Lenz-Majewski-Syndrom: Therapie**

Die Symptome des LMHD stehen zum Großteil mit einer Hyperostose mit Vergrößerung der Diaphyse der langen tubulären Knochen und ungleichmäßiger Ossifikation der kurzen tubulären Knochen in Zusammenhang. Zudem kommt es zur Beschränkung des Größenwachstums, einer progeroiden Erscheinung mit atrophischer lockerer Haut, Hypertelorismus und mentaler Retardierung (Majewski 2000, Whyte et al. 2015). Das LMHD geht zudem mit einer starken psychomotorischen Beeinträchtigung einher (Piard et al. 2018). Tamhankar et al. (2015) beschreiben bei 13 Probanden mit LMHD psychomotorische Beeinträchtigungen, diese werden bei zehn Probanden als schwer angegeben und bei dreien als moderat (Tamhankar et al. 2015). Im Alter von 17 Monaten zeigte sich bei dem Mädchen der Familie 3 im Rahmen von Nachuntersuchungen in Hermannstadt, Rumänien, erst eine leichte Entwicklungsverzögerung (Piard et al. 2018).

LMHD geht vermutlich mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Die älteste bekannte Probandin mit LMHD wurde von Majewski (2000) im Alter von 30 Jahren in Düsseldorf beschrieben. Es handelte sich dabei um die gleiche Frau, die von ihm bereits 1974 als Kind im Alter von zwei Jahren als erste Probandin mit LMHD beschrieben wurde (Lenz und Majewski 1974). Bei der Probandin lagen unter anderem eine generalisierte Hyperostose, Kyphose, proximale Symphalangie, Syndaktylie, Brachydaktylie, Nagelhypoplasie, Cutis Laxa, mentale Retardierung und ein deutlicher Hypertelorismus vor. Eine progressive Hyperostose wurde deutlich (Majewski 2000). Andere Patienten mit LMHD starben im Alter von zwei Monaten bzw. von fünf bzw. acht Jahren (Majewski 2000, Mizuguchi et al. 2015). Ursache für die hohe Mortalität können die Wirbeleränderungen sein, die in Verbindung des LMHD auftreten. Ein von Mizuguchi et al. (2015) beschriebenes Mädchen verstarb im Alter von fünf Jahren an den Folgen der Wirbeleränderungen. Sie hatte eine Stenose der kraniovertebralen Gelenke, die zu einer Myelopathie führte. Im Alter von zwei Jahren war eine operative Intervention durchgeführt worden. Die Operation war initial erfolgreich und ermöglichte dem Mädchen eine verbesserte psychomotorische Entwicklung. Durch eine massive Progression der Hyperostose an den kraniovertebralen Gelenken kam es zur Exazerbation in der frühen Kindheit. Mit fünf Jahren kam es zu apnoeischen Phasen mit tödlichem Verlauf (Mizuguchi et al. 2015). Die bisher beschriebenen Fälle sind sporadisch und eine genaue Aussage, wie stark die Mortalität und Morbidität in Zusammenhang mit LMHD erhöht wird, ist daher nicht möglich.

Morbidität und Mortalität von sklerosierenden Knochendysplasien insgesamt sind gut beschrieben. Stenosen der kraniovertebralen Gelenke führen zu einer Kompression des Hirnstammes und des zervikalen Rückenmarkes. Um die Langzeitprognose von Patienten mit LMHD zu verbessern, sind daher neurologische Untersuchungen und Screenings notwendig. Eventuell ist aufgrund des rapiden Verlaufs eine jährliche Magnetresonanztomographie angemessen (Mizuguchi et al. 2015). Bei der hier beschriebenen Probandin (II.2) der Familie 3 sind keine Wirbeleränderungen bekannt. Dennoch ist eine regelmäßige neurologische Kontrolle und gegebenenfalls eine Abklärung mittels Magnetresonanztomographien aufgrund der Progression der Hyperostose empfehlenswert.

Weitere Skelettveränderungen, die bei fast allen Probanden mit LMHD auftreten, sind Makrozephalie mit spät schließender Fontanelle, Hypertelorismus, Choanalstenose, Zahnschmelzhypoplasie, hypermobile Gelenke und verlangsamte Knochenalterung (Majewski 2000, Tamhankar et al. 2015). Weiterhin wurde bei sieben von acht Probanden mit LMHD eine Otosklerose beschrieben (Majewski 2000, Mizuguchi et al. 2015). Personen mit LMHD haben ein ungleichmäßiges Größenwachstum des Kiefers und eine damit verbundene Beeinträchtigung des Zahnschlusses, der zu Problemen bei der Ernährung sowie zu Schmerzen führt. Regelmäßige Kontrollen durch einen Orthopäden und einen Mund-Kiefer-Gesicht-Chirurgen werden empfohlen (Piard et al. 2018). Aufgrund des jungen Alters der Probandin (II.2) der Familie 3 sind Veränderungen am Zahnschmelz, der Fontanellenschluss und die Knochenalterung noch nicht beurteilbar. Jedoch konnten Gesichtsveränderungen mit Hypertelorismus und einer zurückverlagerten und verkleinerten Mandibula festgestellt werden. Es bleibt abzuwarten, ob das Mädchen durch die Kieferveränderungen Probleme bei der Aufnahme fester Nahrung haben wird. Eine konsequente Kontrolle durch einen Mund-Kiefer-Gesicht-Chirurgen erscheint sinnvoll.

Veränderungen an den Extremitäten werden bei allen Probanden mit LMHD beschrieben. Bei fast allen Probanden mit LMHD wurde dabei eine proximale Symphalangie, eine Brachydaktylie mit kurzen oder fehlenden Mittelphalangen und Syndaktylie festgestellt (Tamhankar et al. 2015, Piard et al. 2018). Nur ein Proband mit LMHD hatte eine Brachymesophalangie ohne Symphalangie (Mizuguchi et al. 2015). Bei der Probandin (II.2) der Familie 3 liegen für LMHD typische Handveränderungen vor: An beiden Händen eine Ankylose der proximalen Interphalangealgelenke an Mittel-, Ring- und Kleinfinger, zudem eine moderate Brachydaktylie an allen Fingern, am stärksten ausgeprägt an Ring- und Kleinfinger beidseits. Weiterhin sind eine Klinodaktylie und interdigitales Gewebe feststellbar (Abb. 12). In Anbetracht der schweren Symptomatik des LMHD ist empfehlenswert, die Veränderungen an den Extremitäten zu beobachten und nur im Falle von Komplikationen, wie Schmerzen, invasive Behandlungen in Betracht zu ziehen.

Zusammenfassend ist es schwierig, generelle Behandlungsempfehlungen und Kontrolluntersuchungen bei einem so seltenen Krankheitsbild zu erstellen. Die meisten Personen mit LMHD überlebten nicht bis zum Erwachsenenalter, sodass

eine fachgerechte Betreuung dringend notwendig ist. Bei Personen mit LMHD liegt eine progressive Hyperostose vor. Die progressive Hyperostose ist Ursache für verschiedene Symptome. Ähnlich wie bei anderen syndromalen Erkrankungen, wie z.B. *NOG-SSDs* (vgl. 5.2 Diskussion Familie 2), die mit fehlreguliertem Knochenwachstum einhergehen und teilweise progredient verlaufen, sollte daher ein besonderes Augenmerk auf die Skelettveränderungen gelegt werden. Aufgrund des unklaren Pathomechanismus dieser Enzym-Myopathie ist eine kausale Therapie des LMHD und der damit verbundenen Hyperostose nicht möglich. Eine Progression der Hyperostose hat sich jedoch bei operativen Interventionen und deren Langzeiterfolg als sehr hinderlich erwiesen (vgl. 5.2 Diskussion Familie 2).

Weitere Erforschung der Rolle von Phosphatidylserin Synthase 1 in der Knochen- und Gehirn- Entwicklung ist hier notwendig, um neue Therapien für Patienten mit LMHD zu ermöglichen.

#### **5.4 Diskussion Familie 4**

In der Familie 4 waren bei fünf Familienmitgliedern in vier Generationen Synostosen bekannt. Bei den Zwillingmädchen (IV.2 und IV.3) wurden bereits vorgeburtlich in der 18. Schwangerschaftswoche bei einer Ultraschalluntersuchung (DEGUM II) eine auffällige Gesichts- und Nasenmorphologie mit einer stark ausgeprägten Lippen-Kiefer-Gaumenspalte festgestellt. Im ersten Lebensjahr erfolgte bei den Zwillingmädchen jeweils eine plastische Rekonstruktion. Die drei anderen Merkmalsträger in der Familie waren ebenfalls von Gesichtsveränderungen betroffen, jedoch mit deutlich milderer Ausprägung. Bei genetischen Voruntersuchungen war bei den Zwillingmädchen eine Trisomie beziehungsweise ein DiGeorge-Syndrom ausgeschlossen worden. In Zusammenschau der Befunde bestand der Verdacht auf Akrozephalosyndaktylie-Syndrom. In der molekulargenetischen Untersuchung konnte bei den monozygoten Zwillingmädchen (IV.2 und IV.3) und der ebenfalls betroffenen Mutter (III.2) jeweils die identische Sequenzvariante im *TWIST1*-Gen c.291dup, (p.Gly98ArgfsTer140) in heterozygoter Form nachgewiesen werden. Die Veränderung führt zu einer Leserasterverschiebung und einem vorzeitigen Stoppcodon. Heterozygote Varianten im *TWIST1*-Gen werden mit dem Saethre-Chotzen-Syndrom (SCS, OMIM #101400) assoziiert (Howard et al. 1997). In der Datenbank Varsome wird die Sequenzvariante als wahrscheinlich krankheitsverursachend (Pathogenitätsstufe 4) eingestuft (<<https://varsome.com>> abgerufen am 16.07.2019 und am 13.12.2021). Mehrere Sequenzveränderungen in unterschiedlichen Genen sind als ursächlich für das SCS beschrieben. In den meisten Fällen sind Veränderungen des *TWIST1*-Gens auf Chromosom 7p21 ursächlich (Howard et al. 1997).

#### ***TWIST1*-Gen: Funktion und assoziierte Erkrankungen**

Das *TWIST1*-Gen ist wichtig für die Entwicklung des Kopfes und der Extremitäten. Howard et al. (1997) beschrieben verschiedene Nonsense-, Missense-, Insertion- und Deletion- Sequenzveränderungen im *TWIST1*-Gen bei Patienten mit SCS. Das *TWIST1*-Gen kodiert für einen Helix-Loop-Helix Transkriptionsfaktor. Entsprechende Sequenzveränderungen in den Modellorganismen Drosophila und Maus verursachten ähnliche Phänotypen, wie sie bei Patienten mit SCS zu beobachten sind (OMIM #101400, Howard et al. 1997). Seltener wird das SCS

durch Veränderungen der Gene *FGFR2* (fibroblast growth factor receptor 2, OMIM \*176943) und *FGFR3* (fibroblast growth factor receptor 3, OMIM \*134934) verursacht. Zudem wurden Neumutationen berichtet (OMIM #101400, Howard et al. 1997, Pelc und Mikulewicz 2018).

### **Saethre-Chotzen-Syndrom: Differentialdiagnostische Abgrenzung**

Das SCS zählt zu einer Gruppe von angeborenen Syndromen, die mit Kraniosynostosen und Syndaktylie verbunden sind. Kraniosynostose beschreibt eine vorzeitige Verknöcherung bestimmter Schädelnähte. Das SCS ist eines der häufigsten Kraniosynostosen-Syndrome. SCS wurde erstmalig 1931 und 1932 von zwei Psychiatern, Haakon Saethre und Fritz Chotzen, beschrieben. Die Häufigkeit wird mit 1 : 25 000 bis 1 : 50 000 angegeben. Das SCS kann oft unerkannt bleiben, insbesondere wenn wenig Erfahrung mit Kraniosynostosen vorliegt, sodass es möglicherweise häufiger auftritt als diese Schätzung angibt (Pelc und Mikulewicz 2018). Die Diagnose von SCS gestaltet sich schwierig, da die phänotypisch ausgeprägten Symptome variabel ausgeprägt sein können, sogar innerhalb einer Familie. Es gibt keine pathognomischen Symptome für das SCS (Pelc und Mikulewicz 2018). Dies erschwert die Abgrenzung von SCS zu anderen Syndromen. Die Einteilung von Kraniosynostosen-Syndromen wird in der Literatur diskutiert. So wurden Veränderungen im *TWIST1*-Gen auch als ursächlich für das Robinow-Sorauf-Syndrom (OMIM #180750) beschrieben. Reardon und Winter (1994) stellten das Robinow-Sorauf-Syndrom jedoch als eigenes Syndrom in Frage und schlugen vor, es als Teil des phänotypischen Spektrums des SCS einzuordnen. Zudem sind pathogene Varianten des *FGFR2*-Gens ebenfalls für das SCS ursächlich. Das *FGFR2*-Gen ist auch mit weiteren Kraniosynostosen-Syndromen assoziiert, wie das Crouzon-Syndrom (OMIM #123500), Apert-Syndrom (OMIM #101200), Pfeiffer-Syndrom (OMIM #101600) und Antley-Bixler-Syndrom (OMIM #207410). Eine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation konnte nicht beschrieben werden. Nicht nur, dass unterschiedliche Kraniosynostosen-Syndrome auf Veränderungen im gleichen Gen zurückzuführen sind, sondern auch die gleiche Sequenzveränderung kann innerhalb einer Familie ein breites Spektrum an klinischen Veränderungen verursachen. Die phänotypischen Unterschiede derselben Sequenzveränderung im *TWIST1*-Gen lassen sich in Familie 4 gut beschreiben. Drei Merkmalsträger der Familie 4 haben nur eine

leichte Gesichtasymmetrie, während die Zwillingmädchen (IV.2 und IV.3) eine schwere Lippen-Kiefer-Gaumenspalte aufweisen.

### **Saethre-Chatzen-Syndrom: Therapie**

Die in der Literatur beschriebenen typischen Symptome des SCS sind: Synostose der Schädelnähte, insbesondere der Kranznaht, die zwischen dem Stirnbein und den Scheitelbeinen liegt, Syndaktylie, Gesichtasymmetrie, niedriger Haaransatz, kleine tiefsitzende Ohren mit langem prominentem Crus der Helix, prominenter Nasenrücken, Ptosis und Hypertelorismus der Augen. Seltener werden auch Hörverlust, Nierenveränderungen und Herzfehler beschrieben. Bei einigen Probanden mit SCS wird eine mentale Beeinträchtigung beschrieben, die möglicherweise in Verbindung mit dem Schweregrad der Schädigung des *TWIST1*-Gens zusammenhängt. Beide Geschlechter sind gleichermaßen betroffen (OMIM #101400, Pelc und Mikulewicz 2018). Veränderungen im Mundraum umfassen eine Hypoplasie des Oberkiefers sowie eine Prognation des Unterkiefers und einen hohen gebogenen Gaumenbogen (OMIM #101400, Pelc und Mikulewicz 2018). Stoler et al. (2009) haben retrospektiv 51 Probanden mit SCS, die über 30 Jahre untersucht wurden, verglichen und geben die Häufigkeit von hohen Gaumenbögen mit 43 % an, die Uvula war bei 10 % der Probanden zweigeteilt, bei 6 % der Probanden wurde eine Gaumenspalte diagnostiziert. Die Häufigkeit dieser phänotypischen Veränderungen wird in der Literatur jedoch unterschiedlich ausgewiesen (Stoler et al. 2009, Pelc und Mikulewicz 2018).

Die vorzeitige Verschmelzung der Knochen kann verschiedene Schädelverformungen zur Folge haben, abhängig davon, an welcher Stelle die Verschmelzung der Schädelnähte beginnt. So folgt aus einer vorzeitigen Knochenverschmelzung beispielsweise Akrocephalie mit abnormal hohem spitz- oder kegelförmigem Schädel (Reardon und Winter 1994) oder Brachycephalie mit Verkürzung des Schädels (Heuzé et al. 2014). Selten kommt es zu einer Trigonocephalie, einer dreieckförmigen Schädelbildung mit auffälliger Keilbildung im Stirnkopfbereich (Mulliken et al. 2004, Pelc und Mikulewicz 2018). Ungleichmäßiges Verschmelzen der Schädelnähte kann Gesichtasymmetrie zur Folge haben. Asymmetrische Kraniosynostosen werden als Plagiocephalie bezeichnet. Plagiocephalie liegt bei etwa 25 % der Probanden mit SCS vor (Mulliken et al. 2004, Pelc und Mikulewicz 2018). Ein vorzeitiger Verschluss der

Schädelnähte kann zu einem erhöhten Schädelinnendruck führen und neurologische Störungen verursachen. In der Literatur wird das Risiko für einen erhöhten Schädelinnendruck mit 21 % angegeben (de Jong et al. 2010, Pelc und Mikulewicz 2018). Die für ein Akrozephalie-Syndrom typischen Veränderungen der Schädelform sind auch bei den Merkmalsträgern der Familie 4 zu erkennen. Die Probandin (III.2) ist von einer Brachyzehalie betroffen. Bei ihr, ihrem Vater (II.2) und dessen Vater (I.1) sind zudem Gesichtsasymmetrien erkennbar. Bei den Zwillingmädchen ist ebenfalls mit vorzeitigen Kraniosynostosen und der damit veränderten Schädelentwicklung zu rechnen. Eine Erhöhung des Schädelinnendruckes wurde bis jetzt bei keinem Merkmalsträger der Familie 4 festgestellt.

Veränderungen an den Augen können Hypertelorismus, flache Augenhöhlen, Ptosis und Schielen verursachen (de Jong et al. 2010, Pelc und Mikulewicz 2018). Weiterhin kann der Tränengang verschlossen sein und es zu einer verminderten Tränensekretion kommen, dadurch ist möglicherweise das Infektionsrisiko an den Augen erhöht (OMIM #101400, Trusen et al. 2003, Pelc und Mikulewicz 2018). Daher sollten bei den Zwillingmädchen (IV.2 und IV.3) augenärztliche Untersuchungen durchgeführt werden. Ein chronisches Papillenödem kann zudem auf erhöhten Schädelinnendruck hinweisen.

Weitere muskuloskelettale Veränderungen treten in Verbindung mit dem SCS auf. Diese beinhalten Verschmelzungen von Knochen der Wirbelsäule, eine kleine Statur, Verschmelzung der Unterarmknochen, eingeschränkte Streckung der Ellenbogen oder der Knie, verkürzte Schlüsselbeine und Hüftverformungen (Trusen et al. 2003, Pelc und Mikulewicz 2018). Selten sind bei Patienten mit SCS ein Hörverlust, Nierenveränderungen oder Herzfehler festzustellen (Pelc und Mikulewicz 2018). Solche Veränderungen sind bei Untersuchungen der Merkmalsträger der Familie 4 nicht beschrieben worden.

In der Literatur wird das SCS manchmal mit einem höheren Risiko für Brustkrebs in Verbindung gebracht (OMIM #101400, Sahlin et al. 2009). In einer australischen Multicenter Studie wurde kein erhöhtes Risiko für Brustkrebs bei Veränderungen im *TWIST1*-Gen festgestellt. Daher wird für Personen mit SCS, abgesehen von dem Standard-Screening, kein zusätzliches Screening empfohlen (James et al. 2009).

Veränderungen an den Händen und Füßen bei Probanden mit SCS sind Brachydaktylie und häutige Syndaktylie bestimmter Finger und Zehen, meistens Zeige- und Mittelfinger oder der entsprechenden Zehen, seltener zusätzlich auch der Ringfinger (Trusen et al. 2003, Pelc und Mikulewicz 2018). Noch seltener wird ein seitliches Abknicken (Klinodaktylie) des Kleinfingers beschrieben. Bei Familienmitgliedern zweier brasilianischer Familien wurden „Finger-ähnliche Daumen“ oder verbreiterte Daumen beschrieben. Bei diesen Familien konnten keine Sequenzveränderungen im *TWIST1*-Gen gefunden werden (Nascimento et al. 2004, Pelc und Mikulewicz 2018). Die häutigen Syndaktylien der Zehen der Mutter (III.2) der Zwillingmädchen aus Familie 4 sind typische Veränderungen bei Probanden mit SCS. Teilweise wird eine Brachydaktylie im Zusammenhang mit einem SCS beschrieben. Eine Symphalangie der Daumen, wie sie bei der Mutter vorliegt, wurde bei Probanden mit SCS jedoch bisher nicht beschrieben. Möglicherweise ist die Symphalangie des Daumens ein noch nicht beschriebenes Symptom des SCS.

## **5.5 Fallübergreifende Gesamtdiskussion**

An den vier Familien, die am Institut für Humangenetik der Universitätsmedizin Mainz im Zusammenhang mit Symphalangie beraten wurden, wird das weite Spektrum an Krankheitsbildern, die im Zusammenhang mit Symphalangie stehen, deutlich. Die seltene distale Symphalangie tritt in der Familie 1 auf und geht mit Brachydaktylie und fehlenden Fingernägeln einher. Dies ist die einzige der vier hier beschriebenen Familien, bei der die Veränderungen der Merkmalsträger auf die Hände beschränkt sind. Die proximale Symphalangie, wie bei Merkmalsträgern der Familie 2 und Familie 3, tritt deutlich häufiger auf. In diesen beiden Familien ist sie Teil eines komplexen Syndroms. Bei den Merkmalsträgern der Familie 2 verursacht das SYNS1 weitgehende Veränderungen am Skelettsystem, insbesondere an den Extremitäten. Bei dem Probanden der Familie 3 tritt die proximale Symphalangie im Rahmen des LMHD auf. Das LMHD ist neben Veränderungen des Skelettsystems gekennzeichnet durch starke Hautveränderungen, der Cutis Laxa mit einer progeroiden Erscheinung und psychomotorischen Beeinträchtigung. Die dritte Form der Symphalangie betrifft die Daumen. In der Familie 4 tritt diese im Zusammenhang des SCS auf. Dieses verursacht bei zwei von fünf Merkmalsträgern eine schwere Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Damit treten Handveränderungen bei den vier beschriebenen Familien nur in der Familie 1 isoliert auf. Bei den anderen drei Familien ist die Symphalangie ein Symptom im Rahmen eines komplexen Syndroms.

Bei Betrachtung der Stammbäume der vier Familien scheint, insbesondere bei Familie 4, die Schwere der phänotypischen Ausprägung über die Generationen zu zunehmen. Vielmehr ist es jedoch so, dass Syndrome bei Personen mit einer eher milden phänotypischen Ausprägung eventuell nicht erkannt werden und sie in ihrer Lebensführung nahezu ungestört sind. So bleibt auch die Familienplanung unbeeinträchtigt und die nur leicht betroffenen Personen werden eher Kinder bekommen als Merkmalsträger desselben Syndroms mit schwerer phänotypischer Ausprägung. Erben Kinder das Syndrom von einem nur mild betroffenen Elternteil, so erscheinen diese Kinder auch bei einer moderaten Ausprägung des Syndroms durch den Kontrasteffekt als schwerwiegender betroffen als sie es sind. Dieser scheinbare Verlauf über die Generationen ist also keine Folge der Genetik oder als Zunahme der phänotypischen Ausprägung zu werten, sondern ergibt sich aus der Beeinträchtigung, die schwere syndromale

Erkrankungen für die gesellschaftliche Lebensführung der einzelnen Personen bedeuten.

### **Genetik der Skelett- und Extremitätenentwicklung**

Mundlos (2000) beschreibt die Bildung eines Skeletts mit seinen zahlreichen Knochen in unterschiedlicher Form und Größe sowie das Wachstum dieser Knochen vom Embryo bis zum Erwachsenen als komplexen Prozess, an dem eine Vielzahl von Genen beteiligt ist. Die Komplexität des Prozesses zeigt sich in der großen Anzahl von Erbkrankheiten mit Skelettphänotypen. Die Morphogenese des Skeletts beinhaltet dabei vier verschiedenen Schritte: Musterung, Organogenese, Wachstum und Homöostase. Die Inaktivierung von Genen in Mäusen ist eine beliebte Methode, die Funktion von Genen bei der Skelettentwicklung zu untersuchen. Diese Mäuse haben erwartete und unerwartete Phänotypen. Bei der großen Anzahl an Genen, die in die Skelettentwicklung involviert sind, finden sich bei den Mäusen jedoch fast immer knöcherne Veränderungen (Mundlos 2000). Die phänotypische Variabilität der Handfehlbildungen erschwert jedoch eine Etablierung präziser Genotyp-Phänotyp-Korrelationen. Schwabe und Mundlos (2004) geben jedoch eine Übersicht über kongenitale Malformationen der Hand auf Grundlage von entwicklungsbiologischen, anatomischen und genetischen Erkenntnissen (Schwabe und Mundlos 2004).

Es stellt sich die Frage, wieso Veränderungen in den Genen *NOG*, *ROR2*, *TWIST1* und *PTDSS1* neben weiteren Veränderungen alle die gleiche phänotypische Veränderung in Form einer Symphalangie verursachen. Es ist bekannt, dass sowohl Veränderungen des *NOG*-Gens als auch des *ROR2*-Gens einen sehr ähnlichen Phänotyp verursachen können, sodass Veränderungen in beiden Genen als ursächlich für BDB beschrieben sind (Lehmann et al. 2007, Schwabe et al. 2000). Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine tierexperimentellen oder funktionelle Studien gemacht. Die ähnliche phänotypische Erscheinung lässt sich jedoch auf Grundlage molekularer Mechanismen erklären. Brunet et al. (1998) haben beschrieben, dass bei Mäusen, denen Noggin fehlt, der Knorpel normal kondensiert, dann aber hyperplastisch wird (Brunet et al. 1998). Das *ROR2*-Gen hat ebenfalls eine modulierende Wirkung auf den BMP-Rezeptor-Weg durch die Bildung eines Rezeptorkomplexes an der Zelloberfläche (Lehmann et al. 2007), sodass beide Gene auf denselben Signalweg wirken. Das *TWIST1*-Gen

spielt eine entscheidende Rolle bei der Begrenzung des Wachstums der Extremitäten. So bewirkt eine Überexpression des Twist-Proteins in der Extremität von Küken eine vorzeitige Beendigung des Gliedmaßenwachstums (Sheeba et al. 2016). Das *PTDSS1*-Gen ist über Phosphatidylserin an intrazellulären Signalwegen beteiligt und spielt eine Rolle bei der Knochenmineralisation (Sousa et al. 2014). Für diese beiden Gene ist keine Wechselwirkung untereinander oder zu den Genen *NOG* und *ROR2* beschrieben. Weitere Forschung ist notwendig, um die komplexen Wechselwirkungen der verschiedenen Signalwege und beteiligten Proteine bei der Skelettentwicklung zu verstehen und alle assoziierten Gene zu identifizieren.

### **Klassifizierung der Symphalangie**

Die Definition von SYM1 hat sich innerhalb der letzten 100 Jahre von der anfänglichen Beschreibung der verschmolzenen proximalen Interphalangealgelenke durch Cushing (1916) zu einer Reihe von multiplen Synostosen entwickelt, zu denen auch die Verschmelzung der Fußwurzeln und die durch die Stapesfusion verursachte Taubheit gehören. Genetische Erkenntnisse deuten darauf hin, dass diese multiplen Verschmelzungen durch eine gemeinsame molekulare Grundlage verbunden sind. Diese ist geprägt von einem komplizierten Gleichgewicht zwischen Wachstumshemmern und Wachstumsförderern. Bekanntes Beispiel hierfür ist die Interaktion zwischen den Proteinen des *NOG*-Gens und des *GDF5*-Gens (Plett et al. 2008).

Wie bereits beschrieben, ist eine Abgrenzung und Zuordnung zu einzelnen Krankheitsbildern, in deren Zusammenhang eine Symphalangie auftritt, oftmals schwierig. Flatt und Wood (1975) teilten die Symphalangie erstmalig nach klinischen Aspekten in drei Gruppen ein: Symphalangie einzelner oder multiple Interphalangealgelenke bezeichneten sie als wahre Symphalangie und grenzten die Symbrachydaktylie und die Symphalangie in Verbindung mit Syndaktylie ab (Flatt und Wood 1975, vgl. 2 Literaturdiskussion). In der weiteren Literatur hat sich jedoch gezeigt, dass eine klare Genotyp-Phänotyp-Korrelation schwierig zu etablieren ist. Dies ist dem engen Netzwerk von genetischen Signalen der Extremitätenentwicklung geschuldet (Manouvrier-Hanu et al. 1999). Die Entwicklung von Extremitäten bei Wirbeltieren ist abhängig von einer feinen Regulation der Proliferation und Apoptose entlang der proximal-distalen, anterior-

posterior und dorsal-ventralen Achse (Sheeba et al. 2016). So findet Apoptose von mesenchymalen Zellen zwischen Radius und Ulnar und im Fingerzwischenraum statt. Dort ermöglicht sie die Abgrenzung der einzelnen Finger an Tag 51–53 der menschlichen Entwicklung. Die zunehmenden Erkenntnisse über Gene, welche in die Extremitätenentwicklung und in der embryonalen Entwicklung involviert sind, lassen eine Einteilung der Malformationen nach genetischen Aspekten zu (Manouvrier-Hanu et al. 1999). Trotz langjährig gültiger Modelle für die Strukturbildung von Geweben und Studien zum Auswuchs von Extremitäten sind für das Verständnis der Extremitätenentwicklung bei Wirbeltieren weitere Untersuchungen der Strukturbildung, Zelldynamik, Stammzell-Eigenschaften, Zellregeneration, komplexer Genexpression, Regulation der Ionenaustausche und die Entwicklung mathematischer Modelle notwendig (Sheeba et al. 2016).

Das in der Literatur beschriebene enge Netzwerk an Genen, die für die Regulation der Extremitätenentwicklung notwendig sind, erklärt plausibel, warum eine Sequenzveränderung in einem dieser Gene nicht nur die Veränderung einzelner Knochen oder Gelenke verursacht, sondern oft weitreichende knöcherne und oft auch nichtknöcherne Veränderungen bewirkt. Die genetische Beschreibung und Einordnung der mit Symphalangie assoziierten Krankheitsbilder nach aktuellen wissenschaftlichen genetischen Kenntnissen steht damit in Kontrast zu der von Flatt und Wood (1975) vorgeschlagenen Einteilung der Symphalangie nach dem Phänotyp. Diese Einteilung bezeichnet den Typ 1 als wahre Symphalangie, die isoliert auftritt. Entsprechend dieser phänotypischen Einteilung wurden die proximale Symphalangie und die distale Symphalangie in der Literatur wiederholt als eigenständiges Krankheitsbild (SYM1A, SYM1B und SYM2) beschrieben.

Unter Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen Merkmalsträger und der hier beschriebenen Probanden zeigt sich, dass keine Variante der Symphalangie, weder die proximale, distale oder die Daumen betreffende Symphalangie, in einer Familie isoliert auftritt. Bei wenigen Merkmalsträgern sind die Veränderungen ausschließlich auf die Hände beschränkt, aber auch dann geht die Symphalangie mit nichtknöchernen Veränderungen, wie dem Fehlen von Fingernägeln bei anderen Familienmitgliedern einher. Die Symphalangie tritt also vielmehr als Symptom im Rahmen von verschiedenen Krankheitsbildern oder Syndromen auf, die mit weiteren Skelettveränderungen und teilweise

nichtknöchernen Veränderungen einhergehen. In den letzten Jahrzehnten wurde bei Beschreibungen von Merkmalsträgern mit Symphalangie in der Literatur die Symphalangie nicht mehr isoliert betrachtet. Es erfolgte immer anhand weiterer klinischer Veränderungen und insbesondere durch Identifizierung der genetischen Ursache eine Zuordnung zu einem übergeordneten Krankheitsbild. Die Symphalangie sollte nicht weiter als eigenständiges Krankheitsbild betrachtet werden.

Die Kenntnis über die genaue genetische Ursache ermöglicht eine hilfreichere Einteilung der mit Symphalangie assoziierten Krankheitsbilder. So wurden durch Potti et al. (2011) fünf verschiedene Krankheitsbilder aufgrund der ähnlichen genetischen Ursache unter dem Begriff *NOG-SSD* zusammengefasst. Nicht zuletzt aufgrund des seltenen Auftretens der Symphalangie ist es schwierig, eine umfassende Übersicht über die assoziierten Gene für eine Symphalangie zu erstellen. Dennoch ermöglicht die genaue Kenntnis der genetischen Ursachen bereits heute eine bessere Einordnung der Krankheitsbilder. Lee et al. (2014) verweisen bereits auf mehr als 30 bekannte Sequenzveränderungen allein im *NOG*-Gen, mehr als 20 verschiedene im *GDF5*-Gen und einige wenige im *FGF9*-Gen. Wie beschrieben, können auch Sequenzveränderungen im *ROR2*-Gen, *PTDSS1*-Gen, *TWIST1*-Gen und *GDF6*-Gen eine Symphalangie zur Folge haben. Es ist weitere Forschung notwendig, um alle Gene zu identifizieren, in denen Sequenzveränderungen eine Symphalangie verursachen können. So ist noch keine genetische Ursache für das Nievergelt-Syndrom beschrieben worden. Für die beschriebenen Syndrome sind zudem Sequenzveränderungen im *FGFR2*-Gen oder *FGFR3*-Gen als ursächlich bekannt. Vermutlich kann eine Vielzahl von Genen, die für die Extremitäten- und Skelettentwicklung regulatorisch wichtig sind, eine Symphalangie verursachen. Die weiteren klinischen Veränderungen sind daher entscheidend für die Diagnose des zugrundeliegenden Krankheitsbildes. Daher ist trotz der Einteilung nach der genetischen Ursache die klinische Beschreibung weiterhin ein entscheidendes Werkzeug in der genetischen Beratung und Diagnostik.

**Fazit**

Personen mit einer Symphalangie sollte immer eine genetische Beratung und Diagnostik angeboten werden. In Familien, in denen Symphalangie auftritt, finden sich, abgesehen von Veränderungen an den Händen, oft weitere knöcherne Veränderungen. Diese Veränderungen gehen häufig mit deutlich schwerwiegenderen Beeinträchtigungen als der Symphalangie selbst einher. Beispiele sind unter anderem Kraniosynostosen, Hörminderung, Veränderungen am Unterarm oder Unterschenkel sowie Veränderungen der Wirbelsäule. Auch schwerwiegende nichtknöcherne Veränderungen, wie die Cutis Laxa, Nierenveränderungen und Herzfehler treten auf (Cushing 1916, Kassner et al. 1976, Poush 1991, Letts et al. 1999, Takahashi et al. 2001, Pelc und Mikulewicz 2018, Piard et al. 2018). Es sollte daher auch bei wenig drastisch erscheinenden Veränderungen, die mit Symphalangie einhergehen, eine genetische Diagnostik erfolgen, insbesondere bei Kinderwunsch. Nur durch Kenntnis der genetischen Ursache kann auch bei schwach ausgeprägten klinischen Veränderungen ein möglicherweise schweres Krankheitsbild diagnostiziert werden. Familie 4 ist dafür ein gutes Beispiel. In drei Generationen zeigten sich die Skelettveränderungen vor allem in weniger stark beeinträchtigenden Gesichtsveränderungen wie Nasendysmorphie, Schädel- und Gesichtsasymmetrie. Bei den jüngsten Familienmitgliedern, den Zwillingmädchen (IV.2 und IV.3), hat die Sequenzvariante jedoch bei beiden zu einer sehr ausgeprägten Lippen-Kiefer-Gaumenspalte geführt, die jeweils mehrfach operativ versorgt werden musste.

Aufgrund der unterschiedlichen Phänotypen, auch innerhalb einer Familie, muss bei Auftreten einer Symphalangie immer an weitere Veränderungen gedacht werden. Die bisherige Betrachtung der Symphalangie als eigenständiges Krankheitsbild berücksichtigt diese Zusammenhänge nicht ausreichend. Die Symphalangie sollte, obwohl sie oft wenig als beeinträchtigend empfunden wird, vielmehr als Indikator betrachtet werden, dass höchstwahrscheinlich weitere, möglicherweise schwerwiegende, klinische Veränderungen in der Familie vorliegen.

## **6 Zusammenfassung**

Die Symphalangie ist eine seltene angeborene Verschmelzung der Interphalangealgelenke an den Händen und/oder Füßen. Die Verschmelzung betrifft am häufigsten die proximalen Interphalangealgelenke, kann aber auch die distalen Interphalangealgelenke oder Daumen betreffen. Oft geht die Symphalangie mit weiteren knöchernen oder nichtknöchernen Veränderungen einher. Die Symphalangie wird teilweise als selbstständige Erkrankung definiert und teilweise als Symptom innerhalb von komplexen Syndromen beschrieben. Bei vielen Stammbäumen zeigt sich ein autosomal dominanter Erbgang. Eine chirurgische Intervention wird nicht empfohlen. Operative Behandlungen weiterer knöcherner Veränderungen haben keine guten Langzeitergebnisse und sollten nur bei starken Beeinträchtigungen vorgenommen werden.

Historische Berichte über Symphalangie, damals noch nicht als solche bezeichnet, reichen bis in das Jahr 1700 zurück (Cushing 1916). Eine sichere Merkmalsträgerin wurde 1894 mit verschiedenen Fehlbildungen auf der Weltausstellung präsentiert. Im letzten und auch diesem Jahrhundert wurden verschiedene Syndrome beschrieben bei denen Kombinationen aus Skelettdysplasie und Symphalangie auftreten. Die genaue Definition und Abgrenzung dieser Syndrome haben sich dabei aufgrund unterschiedlicher Phänotypen innerhalb der einzelnen Syndrome als schwierig erwiesen, aber in den vergangenen 20 Jahren gab es große Verbesserungen durch die molekulargenetische Diagnostik.

An der Genetischen Beratungsstelle in Mainz wurden in dieser Zeit vier Familien, in denen Symphalangie auftritt, beraten. Alle Probanden dieser vier Familien wurden hier klinisch beschrieben und es wurde ein Überblick über verschiedene Differentialdiagnosen gegeben. Die Symptomatik der beschriebenen Probanden unterschied sich stark, sowohl in Bezug auf knöcherne als auch nichtknöcherne Veränderungen. Bei allen Probanden konnte die zugrunde liegende genetische Ursache identifiziert und die Diagnose damit gesichert werden. Bei diesen Familien sind jeweils pathogene Sequenzveränderungen in unterschiedlichen Genen ursächlich. Durch die beschriebenen Probanden wird das weite Spektrum der Krankheitsbilder, die im Zusammenhang mit Symphalangie stehen, deutlich. In Familie 1 tritt die seltene distale Symphalangie auf und geht im Rahmen einer Brachydaktylie Typ B (*ROR2*-Gen, OMIM #113000) mit weiteren Fehlbildungen an den Händen einher. Die proximale Symphalangie tritt bei

Merkmalsträgern der Familie 2 und Familie 3 jeweils als Teil eines komplexen Syndroms auf. Die Merkmalsträger der Familie 2 haben aufgrund des Syndroms der Multiplen Synostosen 1 (*NOG*-Gen, OMIM #186500) weitgehende Veränderungen am Skelettsystem, insbesondere den Extremitäten. Bei Familie 3 wurde das Lenz-Majewski-Syndrom (*PTDSS1*-Gen, OMIM #151050), das durch starke Hautveränderungen, der Cutis Laxa mit einer progeroiden Erscheinung und psychomotorischen Beeinträchtigung gekennzeichnet ist, diagnostiziert. In Familie 4 liegt eine seltene Symphalangie der Daumen vor, die hier im Rahmen eines Saethre-Chatzen-Syndroms (*TWIST1*-Gen, OMIM #101400) aufgetreten war. Bei zwei der fünf Merkmalsträger bestand auch eine schwere Lippen-Kiefer-Gaumenspalte.

Es stellt sich die Frage, wieso Veränderungen in den Genen *NOG*, *ROR2*, *TWIST1* und *PTDSS1* neben anderen Veränderungen alle das gleiche phänotypische Merkmal in Form einer Symphalangie verursachen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden keine tierexperimentellen oder funktionelle Studien gemacht. Brunet et al. (1998) haben jedoch an Mäusen, denen Noggin fehlt, gezeigt, dass diese ein hyperplastisches Knorpelwachstum haben (Brunet et al. 1998). Das *ROR2*-Gen wirkt über denselben Signalweg (BMP) auf das Knorpelwachstum (Lehmann et al. 2007), sodass eine Wechselwirkung dieser beiden Gene auf Proteinebene beschrieben ist. Das *TWIST1*-Gen spielt eine entscheidende Rolle bei der Begrenzung des Wachstums der Extremitäten (Sheeba et al. 2016). Das *PTDSS1*-Gen ist über Phosphatidylserin an intrazellulären Signalwegen beteiligt und spielt eine Rolle bei der Knochenmineralisation (Sousa et al. 2014). Für diese beiden Gene ist keine Wechselwirkung untereinander oder zu den Genen *NOG* und *ROR2* beschrieben. Die genetischen Ursachen und Zusammenhänge der beschriebenen Syndrome sind Gegenstand aktueller Forschung. Die Entwicklung der Extremitäten bei Wirbeltieren bedarf eines engen Netzwerks von genetischen Signalen. Aufgrund dieser Wechselwirkungen ist es schwierig, eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation zu etablieren. Es wurde nachgewiesen, dass identische Sequenzveränderungen bei Probanden mit unterschiedlichen Syndromen zu finden sind. Weitere Forschung für ein besseres Verständnis der Regulation des Knochenwachstums ist erforderlich, um die Entwicklung einer langfristig erfolgreichen Therapie der unterschiedlichen Organstörungen, die aus einer fehlregulierten Osteogenese folgen, zu ermöglichen. Aufgrund der Identifizierung

genetischer Ursachen und deren Wechselwirkungen müssen bisher gültige, rein phänotypische Einteilungen der Symphalangie neu bewertet werden. So zeigt sich, dass keine Variante der Symphalangie isoliert auftritt. Aktuelle wissenschaftliche Untersuchungen erlauben eine differenzierte Klassifizierung der mit Symphalangie assoziierten Erkrankungen auf Grundlage genetischer Analysen und ermöglichen eine bessere Diagnosefindung.



## 7 Literaturverzeichnis

Afzal AR, Jeffery S (2003) One gene, two phenotypes: *ROR2* mutations in autosomal recessive Robinow syndrome and autosomal dominant brachydactyly type B. Hum Mutat. 22(1):1–11. PMID: 12815588

Akarsu AN, Rezaie T, Demirtas M, Farhud DD, Sarfarazi M (1999) Multiple synostosis type 2 (*SYNS2*) maps to 20q11.2 and caused by a missense mutation in the growth/differentiation factor 5 (*GDF5*). Am J Hum Genet. Suppl. 65:A281. PMID: Keine

Aydin HU, Altunoglu U, Uyguner ZO, Ozkan T, Kayserili H (2013) Multiple synostoses syndrome in three members of a family displaying a novel mutation in *NOGGIN* gene. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 66(10):e287–289. PMID: 23732071

Balemans W, Van Hul W (2002) Extracellular regulation of BMP signaling in vertebrates: a cocktail of modulators. Dev Biol. 250(2):231–250. PMID: 12376100

Bayat A, Fijalkowski I, Andersen T, Abdulmunem SA, van den Ende J, van Hul W (2016) Further delineation of facioaudiosymphalangism syndrome: Description of a family with a novel *NOG* mutation and without hearing loss. Am J Med Genet A. 170(6):1479–1484. PMID: 26994744

Bell J (1951) On brachydactyly and symphalangism. In: Penrose LS: The treasury of human inheritance. London: Cambridge University Press 5:1-31. PMID: Keine

Bennett RL, French KS, Resta RG, Doyle DL (2008) Standardized human pedigree nomenclature: update and assessment of the recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 17(5):424–433. PMID: 18792771

Brown DJ, Kim TB, Petty EM, Downs CA, Martin DM, Strouse PJ, Moroi SE, Milunsky JM, Lesperance MM (2002) Autosomal dominant stapes ankylosis with broad thumbs and toes, hyperopia, and skeletal anomalies is caused by heterozygous nonsense and frameshift mutations in *NOG*, the gene encoding noggin. Am J Hum Genet. 71(3):618–624. PMID: 12089654

Brunet LJ, McMahon JA, McMahon AP, Harland RM (1998) Noggin, cartilage morphogenesis, and joint formation in the mammalian skeleton. Science. 280(5368):1455–1457. PMID: 9603738

Cai J, Goodman BK, Patel AS, Mulliken JB, Van Maldergem L, Hoganson GE, Paznekas WA, Ben-Neriah Z, Sheffer R, Cunningham ML, Daentl DL, Jabs EW (2003): Increased risk for developmental delay in Saethre-Chotzen syndrome is associated with *TWIST* deletions: an improved strategy for *TWIST* mutation screening. Hum. Genet. 114:68-76. PMID 14513358

Cushing H (1916) Hereditary ankylosis of proximal phalangeal joints (symphalangism). Genetics. 1(1):90–106. PMID: 17245852

Daffner F (1898) Ueber einen Fall von angeborener Missbildung der Gliedmassen Munch Med Wochenschr. 25:728. PMID: Keine

Dateki S, Kondoh T, Nishimura G, Motomura K, Yoshiura K, Kinoshita A, Kuniba H, Koga Y, Moriuchi H (2007) A Japanese patient with a mild Lenz-Majewski syndrome. J Hum Genet. 52(8):686–689. PMID: 17593321

de Jong T, Bannink N, Bredero-Boelhouwer HH, van Veelen ML, Bartels MC, Hoeve LJ, Hoogeboom AJ, Wolvius EB, Lequin MH, van der Meulen JJ, van Adrichem LN, Vaandrager JM, Ongkosuwito EM, Joosten KF, Mathijssen IM (2010). Long-term functional outcome in 167 patients with syndromic craniosynostosis. Defining a syndrome-specific risk profile. J Plast Reconstr Aesthetic Surg. 63(10):1635–1641. PMID: 19913472

Dellon AL, Gaylor R (1976) Bilateral Symphalangism of the index finger. J Bone Joint Surg Am. 58(2)A:270–271. PMID: 1254638

Drey J (1912) Hereditäre Brachydaktylie, kombiniert mit Ankylose einzelner Fingergelenke. Z Kinderheilkd. 4(1):553–561. PMID: Keine

Drinkwater H (1917) Phalangeal Anarthrosis (Synostosis, Ankylosis) transmitted through Fourteen Generations. Proc R Soc Med. 10(Pathol Sect):60-68. PMID: 19979838

Dubois HJ (1970) Nievergelt-Pearlman syndrome. Synostosis in feet and hands with dysplasia of elbows. Report of a case. J Bone Joint Surg Br. 52(2):325–329. PMID: 5445413

Fitzpatrick DR (2013) Filling in the gaps in cranial suture biology. Nat Genet. 45(3):231–232. PMID: 23438589

Flatt AE, Wood VE (1975) Rigid digits or symphalangism. Hand. 7(3):197–214. PMID: Keine

Fritsch P, Schwarz T (2018) Dermatologie, Venerologie, Grundlagen. Klinik. Atlas. 3. Auflage. Berlin: Springer, 684. ISBN: 9783662536469

Fuhrmann WG, Steffens CH, Rompe U (1966) Dominant erbliche doppelseitige Dysplasie und Synostose des Ellenbogengelenks mit symmetrischer Brachymesophalangie und Brachymetakarpie sowie Synostosen im Finger-, Hand- und Fusswurzelbereich. Humangenetik. 3(1):64–75. PMID: 5986056

Groppe J, Greenwald J, Wiater E, Rodriguez-Leon J, Economides AN, Kwiatkowski W, Affolter M, Vale WW, Izpisua Belmonte JC, Choe S (2002)

Structural basis of BMP signalling inhibition by the cystine knot protein Noggin. Nature. 420(6916):636–642. PMID: 12478285

Hess OM, Goebel NH, Streuli R (1978) Familial mesomelial dwarfism (Nievergelt syndrome). Schweiz Med Wochenschr. 108(31):1202–1206. PMID: 675214

Heuzé Y, Holmes G, Peter I, Richtsmeier JT, Jabs EW (2014) Closing the gap: Genetic and genomic continuum from syndromic to nonsyndromic craniosynostoses. Curr Genet Med Rep. 2(3):135–145. PMID: 26146596

Hirshoren N, Gross M, Banin E, Sosna J, Bargal R, Raas-Rothschild A (2008) P35S mutation in the *NOG* gene associated with Teunissen-Cremers syndrome and features of multiple *NOG* joint-fusion syndromes. Eur J Med Genet. 51(4):351–357. PMID: 18440889

Howard TD, Paznekas WA, Green ED, Chiang LC, Ma N, Ortiz de Luna RI, Garcia Delgado C, Gonzalez-Ramos M, Kline AD, Jabs EW (1997) Mutations in *TWIST*, a basic helix-loop-helix transcription factor, in Saethre-Chotzen syndrome. Nat Genet. 15(1):36–41. PMID: 8988166

Inman OL (1924): Four generations of symphalangism. J Hered. 15:329–333. PMID: Keine

James PA, Cullin B; Mullan G, Jenkins M, Elakis G, Turner AM, Mowat DM, Wilson M, Anderson P, Savarirayan R, Cliffe ST, Caramins M, Buckley MF, Tucker K, Roscioli T (2009): Breast cancer risk is not increased in individuals with *TWIST1* mutation confirmed Saethre-Chotzen syndrome: an Australian multicenter study. Genes Chromosomes Cancer. 48(7):533–538. PMID: 19373776

Kantaputra PN, Kinoshita A, Limwonges C, Praditsup O, Niikawa N (2002): A Thai mother and son with distal symphalangism, hypoplastic carpal bones, microdontia, dental pulp stones, and narrowing of the zygomatic arch: a new distal symphalangism syndrome? Am J Med Genet. 109(1):56-60. PMID: 11932993

Kassner EG, Katz I, Qazi QH (1976) Symphalangism with metacarpophalangeal fusions and elbow abnormalities. Pediatr Radiol. 4(2):103–107. PMID: 967566

Khan S, Mudassir M, Khan N, Marwat A (2018) Brachydactyly instigated as a result of mutation in *GDF5* and *NOG* genes in Pakistani population. Pak J Med Sci. 34(1):82–87. PMID: 29643884

Kjaer KW, Tiner M, Cingoz S, Karatosun V, Tommerup N, Mundlos S, Gunal I (2009) A novel subtype of distal symphalangism affecting only the 4th finger. Am J Med Genet A. 149A(7):1571–1573. PMID: 19533773

Krüger R (1906): Die Phocomelie und ihre Uebergänge. Berlin: Verlag von August Hirschwald, 71–73. ISBN: Keine

Lehmann K, Seemann P, Silan F, Goecke TO, Irgang S., Kjaer KW, Kjaergaard S, Mahoney MJ, Morlot S, Reissner C, Kerr B, Wilkie AOM, Mundlos S (2007): A new subtype of brachydactyly type B caused by point mutations in the bone morphogenetic protein antagonist noggin. Am. J. Hum. Genet. 81:388-396. PubMed: 17668388

Lenz WD, Majewski F (1974) A generalized disorder of the connective tissues with progeria, choanal atresia, symphalangism, hypoplasia of dentine and craniodiaphyseal hypostosis. Birth Defects Orig Artic Ser. 10(12):133–136. PMID: 4376705

Lee BH, Kim OH, Yoon HK, Kim JM, Park K, Yoo HW (2014) Variable phenotypes of multiple synostosis syndrome in patients with novel *NOG* mutations. Joint Bone Spine. 81(6):533–536. PMID: 25241334

Letts M, Davidson D, Beaulé P (1999) Symphalangism in children. Case report and review of the literature. Clin Orthop Relat Res. (366):178-185. PMID: 10627733

Maass K (1895) Das sogenannte Bärenweib. Verh Berl Ges Ethnol Urgeschichte. 27:412–413. PMID: Keine

Maass K (1897) Das Bärenweib. Verh Berl Ges Ethnol Urgeschichte. 29: 621–624. PMID: Keine

Majewski F (2000) Lenz-Majewski hyperostotic dwarfism: Reexamination of the original patient. Am J Med Genet. 93(4):335–338. PMID: 10946362

Manouvrier-Hanu S, Holder-Espinasse M, Lyonnet S (1999) Genetics of limb anomalies in humans. Trends Genet. 15(10):409–417. PMID: 10498937

Masiakowski P, Carroll RD (1992) A novel family of cell surface receptors with tyrosine kinase-like domain. J Biol Chem. 267(36):26181–26190. PMID: 1334494

Massey BL, Hillman TA, Shelton C (2006) Stapedectomy in congenital stapes fixation: are hearing outcomes poorer? Otolaryngol Head Neck Surg. 134(5):816–818. PMID: 16647540

Matthews S, Farnish S, Young ID (1987) Distal symphalangism with involvement of the thumbs and great toes. Clinical Genetics. 32(6):375–378. PMID: 3436086

Martini AK (2003) Ellenbogen, Unterarm, Hand. In: Wirth CJ und Zichner L, Hrsg. Orthopädie und Orthopädische Chirurgie, Das Standardwerk für Klinik und Praxis. Stuttgart: Thieme, 210–211. ISBN: 9783131262110

Mazzeu JF, Pardono E, Vianna-Morgante AM, Richieri-Costa A, Kim CA, Brunoni D, Martelli L, de Andrade CEF, Colin G, Otto PA (2007) Clinical characterization of

autosomal dominant and recessive variants of Robinow syndrome. Am J Med Genet. 143(4):320–325. PMID: 17256787

Mizuguchi K, Miyazaki O, Nishimura G, Ishiguro A (2015) Craniovertebral junction stenosis in Lenz-Majewski syndrome. Pediatr Radiol. 45(10):1567–1570. PMID: 25779830

Moumoumi H, Mayelo V, Anthonioz P (1991) Familial symphalangism syndrome transmitted through five generations. Genet Couns. 2(3):139–146. PMID: 1801849

Mulliken JB, Gripp KW, Stolle CA, Steinberger D, Müller U (2004) Molecular analysis of patients with synostotic frontal plagiocephaly (unilateral coronal synostosis). Plast Reconstr Surg. 113(7):1899–1909. PMID: 15253176

Mundlos S (2000) Skeletal morphogenesis. Methods Mol Biol. 136:61–70. PMID: 10840698

Murakami Y (1975) Nievergelt-Pearlman syndrome with impairment of hearing. Report of three cases in a family. J Bone Joint Surg Br. 7(3):367–372. PMID: 1158949

Nascimento SRD, De Mello MP, Batista JC, Balarin MAS, Gil Da Silva Lopes VL (2004) Clinical findings in four Brazilian families affected by Saethre-Chotzen syndrome without *TWIST* mutations. Cleft Palate Craniofac J. 41(3):250–255. PMID: 15151448

Nievergelt K (1944) Positiver Vaterschaftsnachweis auf Grund erblicher Missbildungen der Extremitäten. Arch Julius Klaus Stift Vererbungsforsch Sozialanthropol Rassenhyg. 19:157-195. PMID: Keine

Oldridge M, Temple IK, Santos HG, Gibbons RJ, Mustafa Z, Chapman KE, Loughlin J, Wilkie AO (1999) Brachydactyly type B: linkage to chromosome 9q22 and evidence for genetic heterogeneity. Am J Hum Genet. 64(2):578–585. PMID: 9973296

Oldridge M, Fortuna AM, Maringa M, Propping P, Mansour S, Pollitt C, DeChiara TM, Kimble RB, Valenzuela DM, Yancopoulos GD, Wilkie AO (2000) Dominant mutations in *ROR2*, encoding an orphan receptor tyrosine kinase, cause brachydactyly type B. Nat Genet. 24(3):275-278. PMID: 10700182

Ohsawa T, Nishijima M, Kuge O (2004) Functional analysis of Chinese hamster phosphatidylserine synthase 1 through systematic alanine mutagenesis. Biochem J. 381(3):853–859. PMID: 15130088

Palmieri TJ (1980) The use of silicone rubber implant arthroplasty in treatment of true symphalangism. J Hand Surg Am. 5(3):242-244. PMID: 7400561

Pearlman H, Edkin RE, Warren RF (1964) Familial tarsal and carpal synostosis with radial-head subluxation (Nievergelt's syndrome). Bone Joint J. 46(3):585–592. PMID: Keine

Pehlivanoğlu T, Demirel M, Sağlam Y, Balci Hİ, Durmaz H (2018) Concomitant rhomboid-shaped tibiae and fibulae, finger-like projections, and orthopedic management in a new variant of Nievergelt syndrome: A case report. Int J Surg Case Rep. 42:109–115. PMID: 29245094

Pelc A, Mikulewicz M (2018) Saethre-Chotzen syndrome: Case report and literature review. Dent Med Probl. 55(2):217–225. PMID: 30152628

Petrella R, Ludman MD, Rabinowitz JG, Gilbert F, Hirschhorn K (1990) Mesomelic dysplasia with absence of fibulae and hexadactyly: Nievergelt syndrome or new syndrome? Am J Med Genet. 37(1):10–14. PMID: 2240023

Piard J, Lespinasse J, Vlckova M, Mensah MA, Iurian S, Simandlova M, Malikova M, Bartsch O, Rossi M, Lenoir M, Nugues F, Mundlos S, Kornak U, Stanier P, Sousa SB, Van Maldergem L (2018) Cutis laxa and excessive bone growth due to de novo mutations in *PTDSS1*. Am J Med Genet A. 176(3):668–675. PMID: 29341480

Plett SK, Berdon WE, Cowles RA, Oklu R, Campbell JB (2008) Cushing proximal symphalangism and the *NOG* and *GDF5* genes. Pediatr Radiol. 38(2):209–215. PMID: 17994231

Potti TA, Petty EM, Lesperance MM (2011) A comprehensive review of reported heritable noggin-associated syndromes and proposed clinical utility of one broadly inclusive diagnostic term: *NOG*-related-symphalangism spectrum disorder (*NOG*-SSD). Hum Mutat. 32(8):877–886. PMID: 21538686

Poush JR (1991) Distal symphalangism: a report of two families. J Hered. 82(3):233–238. PMID: 2061594

Reardon W, Winter RM (1994) Saethre-Chotzen syndrome. J Med Genet. 31(5):393–396. PMID: 8064818

Rodriguez-Zabala M, Aza-Carmona M, Rivera-Pedroza CI, Belinchon A, Guerrero-Zapata I, Barraza-Garcia J, Vallespin E, Lu M, del Pozo A, Glucksman MJ, Santos-Simarro F, Heath KE (2017) *FGF9* mutation causes craniosynostosis along with multiple synostoses. Hum Mutat. 38(11):1471–1476. PMID: 28730625

Sahlin P, Tarnow P, Martinsson T, Stenman G (2009) Germline mutation in the *FGFR3* gene in a *TWIST1*-negative family with Saethre-Chotzen syndrome and breast cancer. Genes Chromosomes Cancer. 48(3):285–288. PMID: 19025794

Schwabe GC, Tinschert S, Buschow C, Meinecke P, Wolff G, Gillessen-Kaesbach G, Oldridge M, Wilkie AO, Kömec R, Mundlos S (2000) Distinct mutations in the receptor tyrosine kinase gene *ROR2* cause brachydactyly type B. Am J Hum Genet. 67(4):822–831. PMID:10986040

Schwabe GC, Mundlos S (2004) Genetics of congenital hand anomalies. Handchir Mikrochir Plast Chir. 36(2-3):85-97. PMID: 15162306

Sheeba CJ, Andrade RP, Palmeirim I (2016) Getting a handle on embryo limb development: Molecular interactions driving limb outgrowth and patterning. Semin Cell Dev Biol. 49:92–101. PMID: 25617599

Shimizu D, Sakamoto R, Yamoto K, Saitsu H, Fukami M, Nishimura G, Ogata T (2019) De novo *AFF3* variant in a patient with mesomelic dysplasia with foot malformation. J Hum Genet. 64(10):1041-1044. PMID: 31388108.

Sousa SB, Jenkins D, Chanudet E, Tasseva G, Ishida M, Anderson G, Docker J, Ryten M, Sa J, Saraiva JM, Barnicoat A, Scott R, Calder A, Wattanasirichaigoon D, Chrzanowska K, Simandlová M, van Maldergem L, Stanier P, Beales PL, Vance JE, Moore GE (2014) Gain-of-function mutations in the phosphatidylserine synthase 1 (*PTDSS1*) gene cause Lenz-Majewski syndrome. Nat Genet. 46(1):70–76. PMID: 24241535

Stoler JM, Rogers GF, Mulliken JB (2009) The frequency of palatal anomalies in Saethre-Chatzen syndrome. Cleft Palate Craniofacial J. 46(3):280–284. PMID: 19642760

Takahashi T, Takahashi I, Komatsu M., Sawaishi Y, Higashi K, Nishimura G, Saito H, Takada G (2001) Mutations of the *NOG* gene in individuals with proximal symphalangism and multiple synostosis syndrome. Clin Genet. 60(6):447–451. PMID: 11846737

Takeuchi S, Takeda K, Oishi I, Nomi M, Ikeya M, Itoh K, Tamura S, Ueda T, Hatta T, Otani H, Terashima T, Takada S, Yamamura H, Akira S, Minami Y (2000) Mouse *Ror2* receptor tyrosine kinase is required for the heart development and limb formation. Genes Cells. 5(1):71–78. PMID: 10651906

Tamhankar PM, Vasudevan L, Bansal V, Menon SR, Gawde HM, D'Souza A, Babu S, Kondurkar S, Adhia R, Das DK (2015) Lenz-Majewski syndrome: Report of a case with novel mutation in *PTDSS1* gene. Eur J Med Genet. 8(8):392–399. PMID: 26117586

Terhal PA, Verbeek NE., Knoers N, Nievelstein RJA, van den Ouweland A, Sakkers RJ, Speleman L, van Haften G (2018) Further delineation of the *GDF6* related multiple synostoses syndrome. Am J Med Genet. 176(1):225–229. PMID: 29130651

- Trusen A, Beissert M, Collmann H, Darge K (2003) The pattern of skeletal anomalies in the cervical spine, hands and feet in patients with Saethre-Chotzen syndrome and Muenke-type mutation. *Pediatr Radiol.* 33(3):168–172. PMID: 12612814
- Tüysüz B, Zeybek C, Zorer G, Sipahi O, Ungür S (2002) Patient with the mesomelic dysplasia, Nievergelt syndrome, and cerebellovermian agenesis and cataracts. *Am J Med Genet.* 109(3):206–210. PMID: 11977180
- Urban M, Krüger S (1998) Alice Vance ("Das Bärenweib"): a historical case of Nievergelt syndrome. *Am J Med Genet.* 76(2):145–149. PMID: 9511977
- Usami S, Abe S, Nishio S, Sakurai Y, Kojima H, Tono T, Suzuki N (2012) Mutations in the *NOG* gene are commonly found in congenital stapes ankylosis with symphalangism, but not in otosclerosis. *Clin Genet.* 82(6):514–520. PMID: 22288654
- Voisin N, Schnur RE, Douzgou S, Hiatt SM, Rustad CF, Brown NJ, Earl DL, Keren B, Levchenko O, Geuer S, Verheyen S, Johnson D, Zarate YA, Hančárová M, Amor DJ, Bebin EM, Blatterer J, Brusco A, Cappuccio G, Charrow J, Chatron N, Cooper GM, Courtin T, Dadali E, Delafontaine J, Del Giudice E, Doco M, Douglas G, Eisenkölbl A, Funari T, Giannuzzi G, Gruber-Sedlmayr U, Guex N, Heron D, Holla ØL, Hurst ACE, Juusola J, Kronn D, Lavrov A, Lee C, Lorrain S, Merckoll E, Mikhaleva A, Norman J, Pradervand S, Prchalová D, Rhodes L, Sanders VR, Sedláček Z, Seebacher HA, Sellars EA, Sirchia F, Takenouchi T, Tanaka AJ, Taska-Tench H, Tønne E, Tveten K, Vitiello G, Vlčková M, Uehara T, Nava C, Yalcin B, Kosaki K, Donnai D, Mundlos S, Brunetti-Pierri N, Chung WK, Raymond A (2021) Variants in the degron of *AFF3* are associated with intellectual disability, mesomelic dysplasia, horseshoe kidney, and epileptic encephalopathy. *Am J Hum Genet.* 108(5):857–873. PMID: 33961779
- Young LW, Wood BP (1974) Nievergelt syndrome (mesomelic dwarfism-type Nievergelt). *Birth Defects Orig Artic Ser.* 10(5):81–86. PMID: 4469999
- Whyte MP, Blythe A, McAlister WH, Nenninger AR, Bijanki VN, Mumm S (2015) Lenz-Majewski hyperostotic dwarfism with hyperphosphoserinuria from a novel mutation in *PTDSS1* encoding phosphatidylserine synthase 1. *J Bone Miner Res.* 30(4):606–614. PMID: 25363158
- Wilkie AO, Morriss-Kay GM (2001) Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet.* 2(6):458–468. PMID: 11389462
- Wu X, Gu M, Huang L, Liu X, Zhang H, Ding X, Xu J., Cui B, Wang L, Lu S, Chen X, Zhang H, Huang W, Yuan W, Yang J, Gu Q, Fei J, Chen Z, Yuan Z, Wang Z (2009) Multiple synostoses syndrome is due to a missense mutation in exon 2 of *FGF9* gene. *Am J Hum Genet.* 85(1):52–63. PMID: 19589401

## Internetquellen:

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik. (2022)

URL: <https://genetik.charite.de/forschung> und <https://genetik.charite.de/>

ESHG c/o WMA GmbH, The European Society of Human Genetics. (2018)

URL: <https://www.eshg.org/76.0.html>

European Molecular Biology Laboratory, Ensembl genome browser. (2018)

URL: <http://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>

Gräfe D, Ped(z) Kinderarztrechner. (2008-2021)

URL: <https://www.pedz.de/de/rechner.html>

Institut national de la santé et de la recherche médicale, Orphanet, The portal for rare diseases and orphan drugs. (2022)

URL: [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease\\_Search.php?Ing=EN&data\\_id=12307](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Search.php?Ing=EN&data_id=12307)

Internet Archive, non-profit library. (2022)

URL: <https://archive.org/details/MuenchenerMedizinischeWochenschrift451898GESAMTBAND/page/n841/mode/2up>

Johns Hopkins University, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Online Mendelian Inheritance in Man® An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. (1966-2022)

URL: <https://www.omim.org/>

National Center for Biotechnology Information. National Library of Medicine, (2022)

URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

Saphetor SA, Genome-Scale NGS data analysis and interpretation. (2022)

URL: <https://varsome.com>

Spitalul de Pediatrie Sibiu. (2020)

URL: <http://www.pediatriesibiu.ro/>

Springer Nature Switzerland AG. Part of Springer Nature, European Journal of Pediatrics. (2022)

URL: <https://link.springer.com/journal/431#about-journal-history>

## 8 Anhang

### 8.1 Publikationen Daffner (1898) und Krüger (1906) über „Das Bärenweib“

Die ältesten Dokumente über eine Person mit Symphalangie beschreiben Frau Alice Vance, die unter dem Namen „Das Bärenweib“ bekannt wurde. Folgend zwei dieser Dokumente:

782

MÜNCHENER MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

No. 25.

#### Ueber einen Fall von angeborener Missbildung der Gliedmassen.

Von Dr. Franz Daffner.

Mrs. Alice Vance, geboren 20. Juni 1874 zu Mountpleasant in Texas, eine Mulattin, stammt angeblich von einem gesunden Vater, während die Mutter im gleichen Grade missgebildet ist; die einzige (erwachsene) Schwester ist normal, gesund und kräftig, nicht ganz mittelgross und etwas heller gefärbt. Sie heirathete mit 16 Jahren einen Mulatten und bekam mit 27 Jahren ein (in Berlin, wo sie 3 Jahre weilte, geborenes) normales männliches Kind, welches 10 Monate alt wurde. Die Eltern sind Mulatten, die Mutter ist jetzt 42 Jahre, und zeigen Vater und Mutter angeblich die gleiche Farbe und Gesichtsbildung.

Mrs. Vance, 112 cm gross, mit einfacher Kleidung (nicht dem Zottelpelz, den sie bei der Vorstellung anhat) 48 kg schwer, hat eine tief gelbbraune Haut und zeigen Handteller und Fusssohle die entschieden hellste Färbung. Soweit sichtbar und angeblich keinerlei abnorme Behaarung. Schlichte, schwarze, starre Haare, sehr dichter, mässig langer Haarwuchs; Augenbrauen schwach, schwarz, dunkelbraune Iris. Die ganze Nase breit, sowohl der abgeflachte Nasenrücken als die Nasenspitze und die Nasenflügel, Länge 5,5 und Breite 4,5 cm; sehr grosse und mehr runde Nasenlöcher: die Nase erscheint an ihrem Ende gerade abgeschnitten. Lippen aufgeworfen und mässig nach vorn geneigt, geringe Prognathie des Oberkiefers, Mundspalte 5 cm. Der Unterkiefer zeigt eine vorn von der Mitte der Unterlippe gegen das stark zurückweichende, sich verjüngende Kinn, also in schiefer Ebene nach hinten sich ziehende Form (opisthognath), Kinn spitz, Kinngruben nicht fühlbar. Zahnstellung und Zahnreihe sind normal, Zähne sehr kräftig, gelblich-weiss, die Schneidezähne längs gerieft, die 4 Weisheitszähne carios, der erste linke obere Backenzahn durch Caries vollständig zerstört, der rechte obere Eckzahn sehr klein und leicht nach innen gerieft, sonst wie gesagt ganz normale Zahnreihe; die beiden ersten unteren Stockzähne sind extrahirt. Gaumen breit, ziemlich starke Wölbung und starke wellige Querfurchen (Wülste). Horizontalumfang des Kopfes 34,4 cm, Längendurchmesser 18,5 und Breitendurchmesser 15,4 cm, sonach Längenbreitenindex 81,24 cm (Brachycephalie), Diagonaldurchmesser 24,4 cm. Länge des rechten Ohres 6, Breite 4 cm, des linken 5,9 bzw. 3,8 cm; sehr kleines, dünnes, abgerundetes Ohrfläppchen. Halsumfang 33 cm, leichter seitlicher Sattlals, breiter Nacken, starke Nackenmuskeln, geringe Krümmung der Halswirbelsäule, Die Brüste, soweit betastbar, gut entwickelt, weich und etwas hängend. Puls an regelmässiger Stelle, aber ausserordentlich schwach.

Nun die verbliebenen Extremitäten. Die Untersuchung und Messung derselben wurde von Herrn Professor Klaussner und mir vorgenommen.

**Oberer Extremität rechts.** Oberarmlänge 32 cm, Umfang um die Mitte 22,0–22,7 cm, ganze Armlänge 50 cm. Die Handlänge beträgt 14 cm, hiervon treffen auf die Mittelhand 8,5 cm; der Mittelfinger ist mässig eingezogen. Länge des Radius 7,5, des Ellbogens 7,0, Umfang um das Ellbogengelenk 26,1, um das Handgelenk (Handwurzel) 19,5, Handweite 13,1, Handbreite 7,0 cm (Handweite und Handbreite nähern sich den normalen Maassen, für welche durchschnittlich 19,25 bzw. 7,71 cm sich ergeben). Oberarmknochen normal, speziell Kondylen normal, die Fossa intercondyloidea etwas abgeflacht. Radius knollig verdickt, etwas verkürzt, Gelenkfläche des Radiusköpfchens bei Rotationsbewegungen deutlich fühlbar, Radius nach innen und vorn vom Humerus luxirt oder verlegt. Ulna nach innen vom Humerus verschoben, die dem Olekranon entsprechende Knochenpartie deutlich fühlbar, der Knochen vom Handgelenk in schräger Richtung aufwärts gegen den inneren Oberarmkondylus dicker werdend; Ulna und Radius gegen den Oberarmknochen divergirend stehend. Der Daumen steht fast parallel, d. h. in gleicher Höhe zu den Fingern und ist das Nagelglied in geringer Abductionsstellung nach aussen gerichtet. Die sämtlichen Finger verharren in leichter Beugstellung mit Ausnahme des gleich den übrigen Fingern etwas schwächlichen 5,6 cm langen Zeigefingers, der indess wie die anderen Finger auch nicht vollkommen gebeugt werden kann.

**Oberer Extremität links.** Oberarmlänge 31,5 cm, Umfang um die Mitte 21,9–22,2 cm, ganze Armlänge ebenfalls 50 cm. Die Handlänge beträgt 15 cm, hiervon treffen auf die Mittelhand 9,2 cm; der Mittelfinger ebenfalls eingezogen. Länge des Radius 6,0, des Ellbogens 6,6, Umfang um das Ellbogengelenk 26,2, um das Handgelenk 20,0, Handweite 19,1, Handbreite 7,0 cm. Oberarmknochen normal und die Fossa intercondyloidea durch das an normaler Stelle befindliche Olekranon bedeckt. Radius knollig verdickt wie rechts mit leichter Convexität gegen die Volarseite, gegen die Einarsseite zu eine deutliche Crista zu fühlen. Ulna vom Handgelenk in schräger Richtung nach aufwärts gegen den inneren Kondylus des Oberarmknochens verlaufend; Ulna und Radius in normaler Gelenkverbindung mit dem Humerus. Beugstellung bei sämtlichen Fingern stärker wie rechts, Daumenstellung in etwas geringem Grade wie rechts.

**Beiderseits Rotationsbewegungen** des Radius ziemlich ausgiebig und dementsprechend auch die Pro- und Supination. Der

rudimentäre Vorderarm kann zum Oberarm in Abductionsstellung bis nahezu zu einem rechten Winkel gebracht werden (Cubitus valgus). Hohlhand, oder hier richtiger Handteller, leicht gewölbt in Folge stark entwickelten Fettpolsters; die 2 Hauptfurchen des Handtellers nur unvollständig entwickelt, fast normal die Lebenslinie. Von den 3 Handgelenkfurchen nur die obere angedeutet, dagegen zeigen die Riefchen und Fältchen des gewölbten Handtellers das bekannte gefelderte Handtellerbild, wie es Welcker in seiner letzten kleinen Arbeit (Juni 1897) noch wenige Monate vor seinem Tod darstellte, reichlich und deutlich.

**Untere Extremitäten.** Die Untersuchung der Oberschenkel ergibt, dass Mrs. Vance auf den Kondylen der Oberschenkelknochen geht. Die Fossa intercondyloidea ist deutlich nachweisbar. Vor den Kondylen des Oberschenkelknochens, dem inneren Kondylus mehr als dem äusseren aufliegend, verläuft in schräger Richtung von innen oben nach aussen unten und vorn eine rudimentäre Tibia und sind deren beide Kondylen, insbesondere der obere, deutlich prominent zu fühlen. An der Aussenseite des Fusses zieht sich ein ebenfalls rudimentäres, kurzes, verdicktes Stück des Wadenbeins in sehr wenig schräger, fast horizontaler Richtung von aussen oben nach unten innen, zur Innenseite des Mittelfussknochens der kleinen Zehe; ein eigentlicher Knöchel ist nicht vorhanden, dagegen zeigt das obere Ende oder Köpfchen eine starke Verdickung. Trochanterhöhe von der Fusssohle beiderseits etwa 43 cm, das Maass bei der für die Messung ziemlich hinderlichen Bekleidung mit dem Pelz genommen; Abstand der Mittelfingerspitze vom Boden 35 cm. Die Fusssohle ist platt. Länge des ganzen Fusses, d. h. der unteren Extremitätenfläche, rechts 23,2 und links 23,5 cm, wovon auf die dunkler gefärbte Fläche, welche auch durch die letzte kleine Querturche markirt wird, rechts 8,3 und links 8,6 cm treffen. Grosse Zehe längste Zehe; die zweite Zehe leicht, die vierte vollständig auf den Nachbarzehen aufliegend. Ballenweite 19,1 cm, Ballenbreite 7,5 cm. Mitte der Breite der hinteren Extremitätenfläche, d. i. der anscheinenden Ferse 9 cm — ein Maass, welches das durchschnittliche eigentliche Fersenmaass um nahezu die Hälfte übertrifft. Beim aufrechten Stehen ist der Zehenballen mit den Zehen emporgeworfen, so dass der Abstand vom Boden rechts nahezu 4, links 2,5 cm beträgt. Auf der sich wie erwähnt deutlich durch ihre dunklere Färbung abgrenzenden hinteren Extremitätenpartie bewegt sich Mrs. Vance ausschliesslich beim aufrechten Gang; beim gewöhnlichen Gang auf allen Vieren werden die Hände breit und in einem nahezu rechten Winkel nach aussen gekehrt fest aufgesetzt, während die unteren bzw. hinteren Extremitäten nur mit der hintersten, die Ferse vertretenden Partie den Boden berühren; die Bewegung erfolgt ziemlich rasch. Starke untere vordere, also dorsale Einschnürung bzw. Faltung der Oberschenkelweichteile, offenbar in Zusammenhang mit der aufgerichteten Fussstellung. Die ganze untere Extremitätensohle ist flach, nicht gewölbt, und fühlt sich dick und weich an in Folge der schwierig verdickten Haut und des abnorm stark entwickelten Fettpolsters, und geschieht das feste fersenartige Aufstossen der hintersten anscheinenden Fusspartie mit den Kondylen des Oberschenkels, wobei die eigentlichen Füsse ein- und aufwärts gestellt werden. Sie geht also mit den Oberschenkeln. Darum ist auch der gewöhnliche Gang mit den unteren bzw. hinteren Extremitäten steif, nicht elastisch, sie geht wie auf Stelzen. Der Vergleich mit dem Gang des mit ganzer Sohle auftretenden Bären ist daher trotz des wackligen watschelnden Ganges, der beim aufrechten Gehen noch mehr hervortritt, nicht zutreffend.

Nach dem vorliegenden Befund ist eine auf Hemmungsbildung beruhende angeborene Missbildung der Vorderarm- bzw. Unterschenkelknochen vorhanden, welche nach Angabe zugleich von mütterlicher Seite ererbt ist.

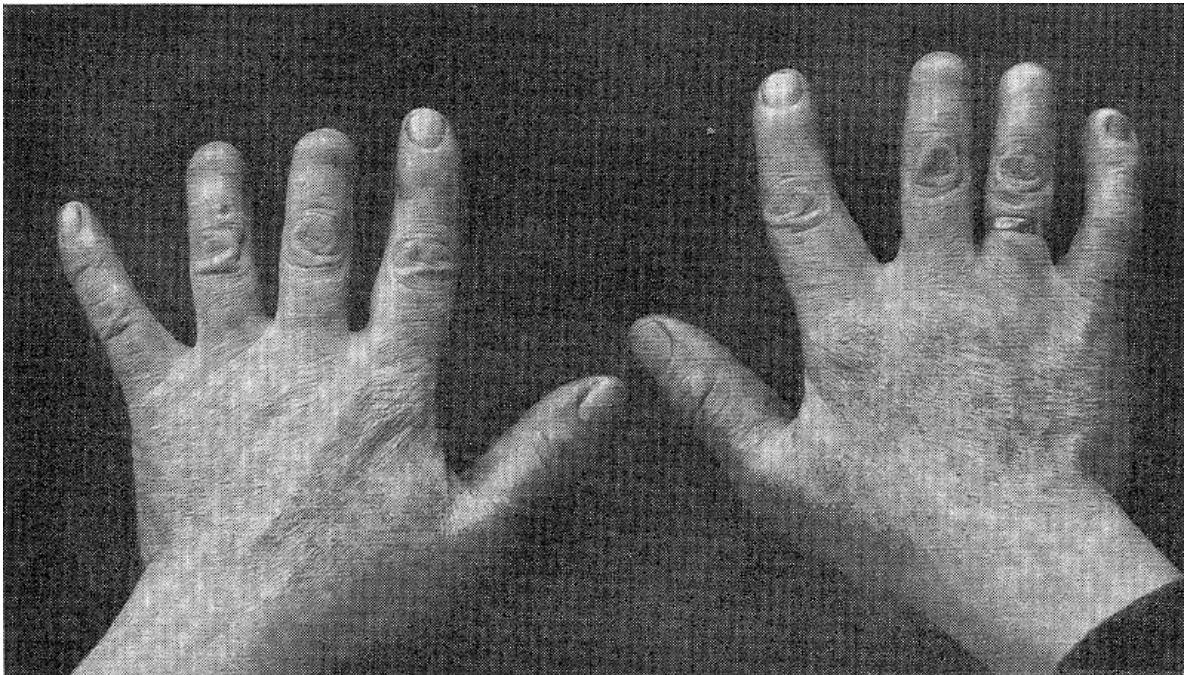
**Abb. 17** Alice Vance im Jahr 1898. Klinischer Fallbericht über Extremitätenfehlbildungen. Freigegeben von Internet Archiv (<<https://archive.org/details/MuenchenerMedizinischeWochenschrift451898GESAMTBAND/page/n841/mode/2up> > abgerufen am 12.07.2019), Reproduktion (Daffner 1898).



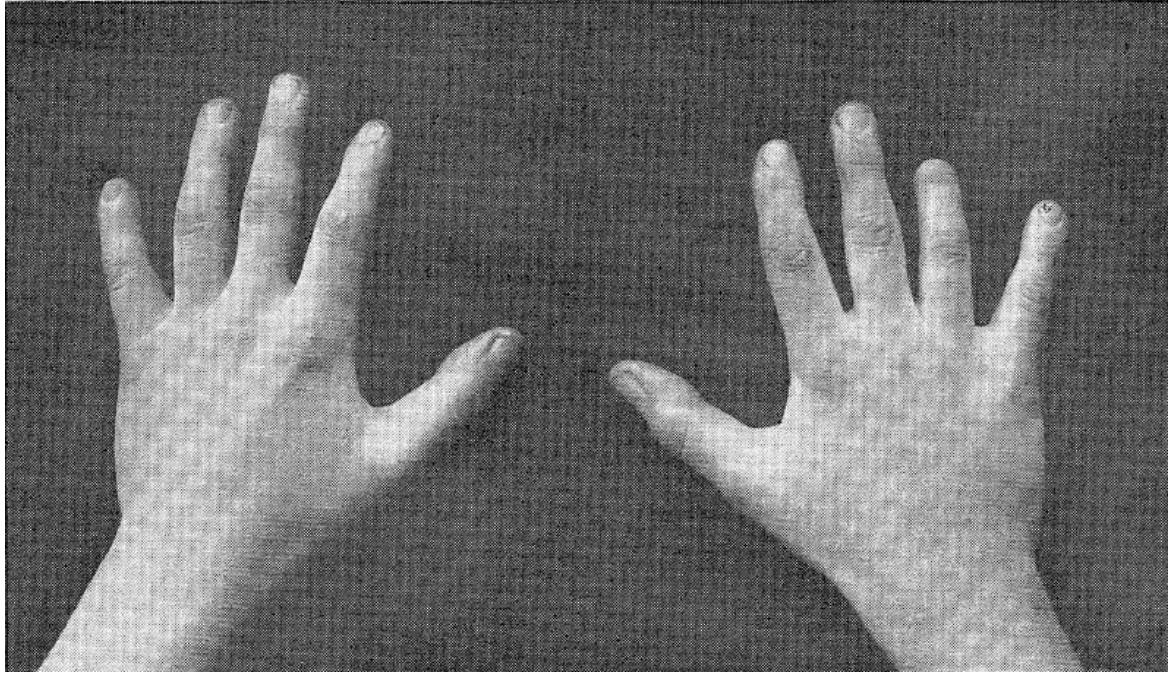
**Abb. 18** Alice Vance abgebildet im Jahr 1906. Foto in Bärenkostüm. Reproduktion (Krüger 1906). Sie hat sich meistens auf Händen und Füßen fortbewegt. Auf Ausstellungen in Castan's Panoptikum, Berlin und Dresden, wurde sie animalisch als „Das Bärenweib“ inszeniert, indem sie in ein Bärenfell gekleidet war und aus einer künstlichen Höhle hervorkam (Maass 1895).

## **8.2 Publikation Drey (1912) über hereditäre Brachydaktylie**

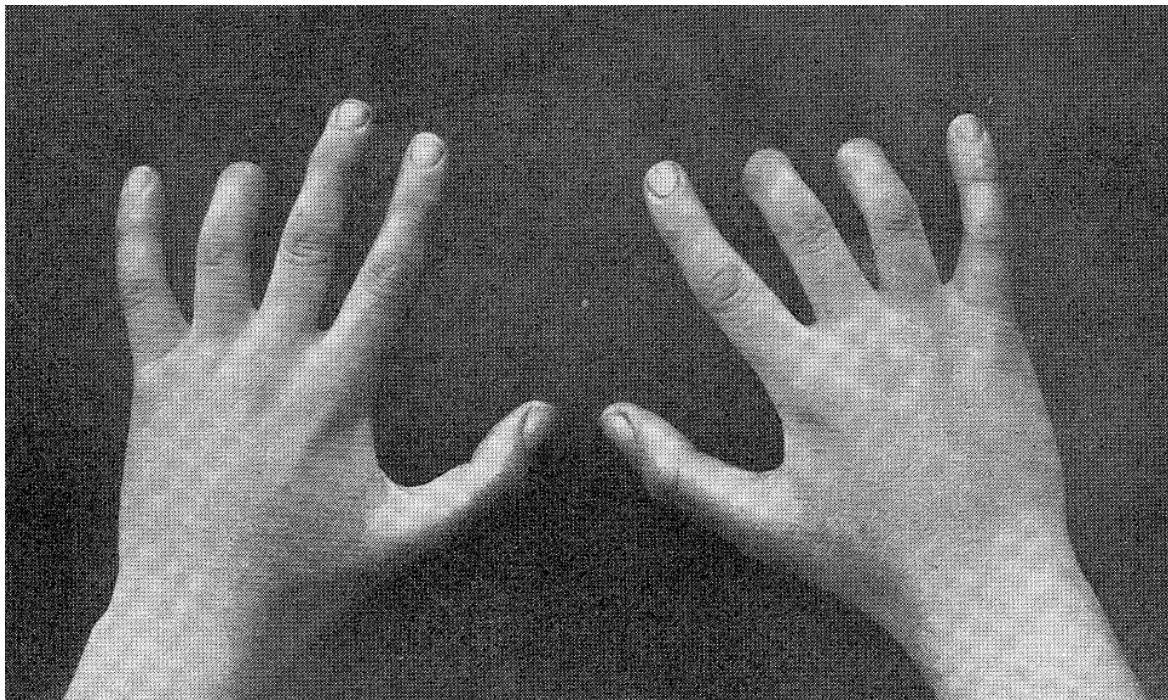
Drey (1912) hat eine frühe Übersicht über die Brachydaktylie veröffentlicht und dabei auch Symphalangie beschrieben, diese jedoch noch nicht als solche benannt. Frau Therese H. und ihre Söhne Franz H. und Hans H. haben typische Handveränderungen einer Brachydaktylie. Folgend einige der ältesten Fotos und Röntgenaufnahmen dieser Handveränderungen:



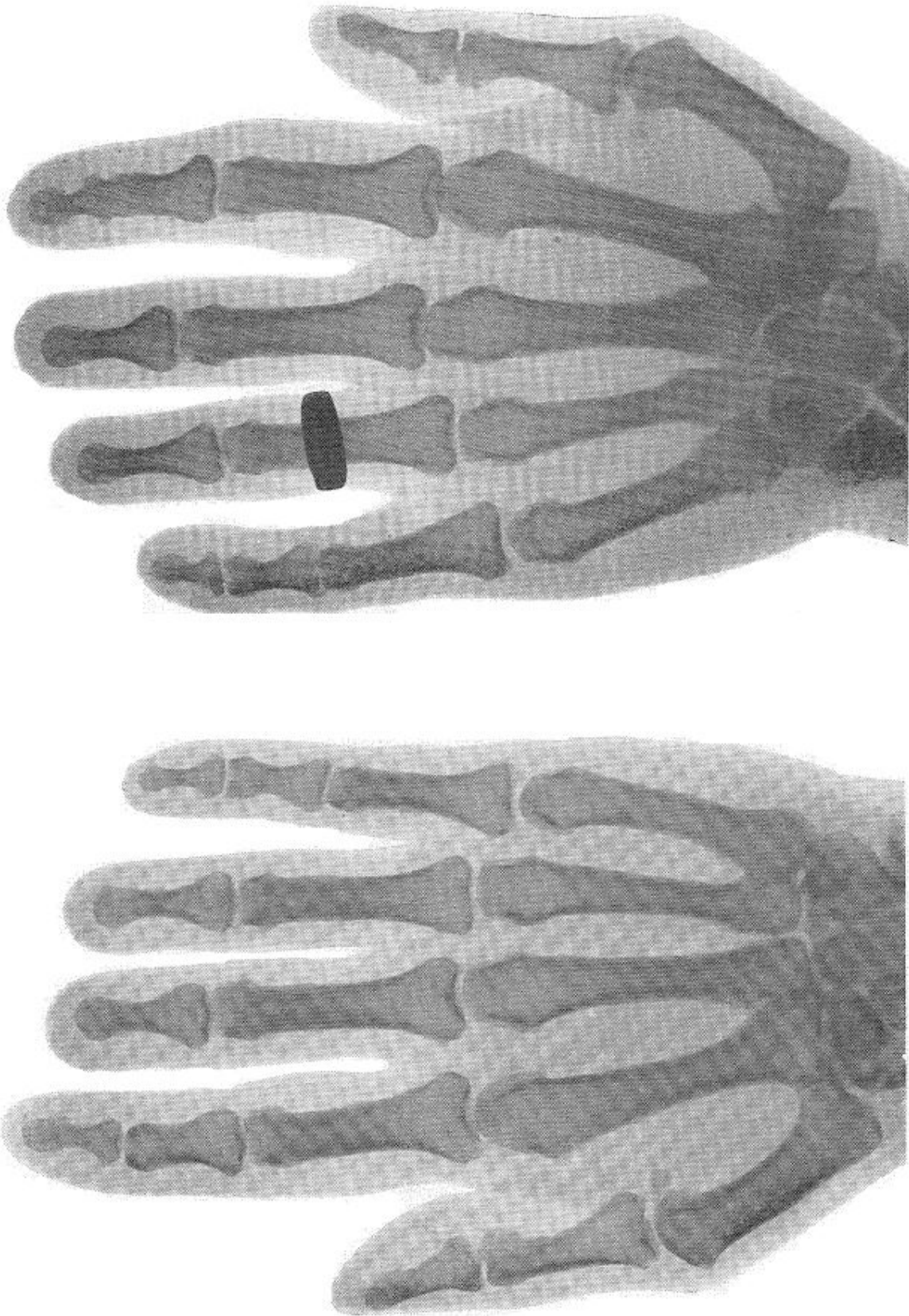
**Abb. 19** Therese H. im Jahr 1912. Beide Hände von dorsal, an Mittel- und Ringfinger fehlt jeweils das Endglied und der Fingernagel, distale Symphalangie an beiden Zeigefingern mit fehlender Hautfältelung. Mit Zustimmung des Springer Verlages, Reproduktion (Drey 1912).



**Abb. 20** Franz H. im Jahr 1912. Beide Hände von dorsal, rechts Brachydaktylie am Ringfinger und distale Symphalangie am Zeigefinger, links sind Mittel- Ring- und Kleinfinger distal nur passiv beweglich. Mit Zustimmung des Springer Verlages, Reproduktion (Drey 1912).



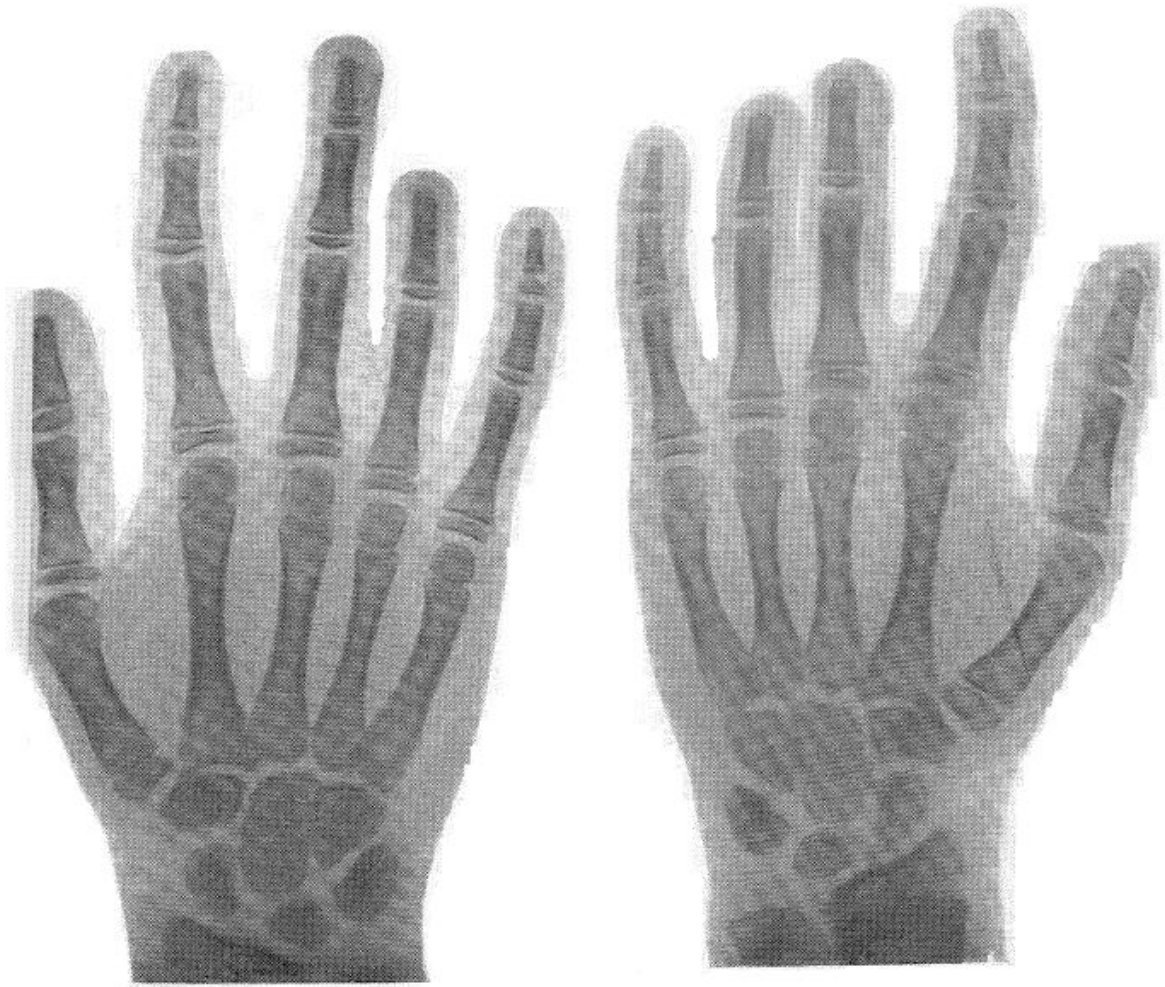
**Abb. 21** Hans H. im Jahr 1912. Beide Hände von dorsal, an beiden Ringfingern und am Mittelfinger rechts fehlt jeweils das Endglied und der Fingernagel, distale Symphalangie an beiden Zeigefingern mit fehlender Hautfältelung. Mit Zustimmung des Springer Verlages, Reproduktion (Drey 1912).



**Abb. 22** Therese H. im Jahr 1912. Beide Hände, an Mittel- und Ringfinger fehlt jeweils das Endglied, distale Symphalangie an beiden Zeigefingern. Mit Zustimmung des Springer Verlages, Reproduktion (Drey 1912).



**Abb. 23** Franz H. im Jahr 1912. Rechte Hand, Brachydaktylie am Ringfinger und distale Symphalangie am Zeigefinger. Mit Zustimmung des Springer Verlages, Reproduktion (Drey 1912).



**Abb. 24** Hans H. im Jahr 1912. Beide Hände, an beiden Ringfingern und am Mittelfinger rechts fehlt jeweils das Endglied, distale Symphalangie an beiden Zeigefingern. Mit Zustimmung des Springer Verlages, Reproduktion (Drey 1912).

### **8.3 Publikation Cushing (1916) über hereditäre Ankylose**

Cushing (1916) hat erstmalig die Symphalangie als solche benannt. Er beschrieb 312 Nachkommen von William B., der 1700 in Virginia, Vereinigte Staaten von Amerika, siedelte. Folgend die originale Beschreibung der Symphalangie:

#### HEREDITARY ANCHYLOSIS OF THE PROXIMAL PHALAN- GEAL JOINTS (SYMPHALANGISM)

HARVEY CUSHING

*Peter Bent Brigham Hospital, Boston, Massachusetts*

[Received October 21, 1915]

##### INTRODUCTORY

Various types of developmental malformation of the hands and feet have been described under such terms as polydactylism, syndactylism, brachydactylism, ectrodactylism, macrodactylism, hyperphalangia and hypophalangia.<sup>1</sup>

Familial tendencies have been recognized in the case of some of these anomalous conditions, but the first definite record showing that one of them is a unit-character inherited in accordance with Mendelian laws was made in 1905 by WM. C. FARABEE. His recorded family were residents of Pennsylvania and in the affected members there occurred a shortening of the fingers and toes which possessed only one instead of two interphalangeal articulations (hypophalangia or brachydactylism). Subsequently DRINKWATER (1908) described an English family which had exhibited the same dominant character through seven generations. The affected persons in both FARABEE'S and DRINKWATER'S families, which were possibly related, possessed a notably shortened stature, so that probably more than one abnormal unit-character was concerned.

Still another type of familial malformation had been previously described by WALKER (1901) as a particular form of ankylosis involving more especially the midphalangeal joints. The number of his recorded cases was too small to justify any conclusions on a Mendelian basis, though the malformation, the degree of which varied considerably in the different individuals, had been transmitted through five generations. In one of the cases there was an actual loss of the terminal phalanges of the two postaxial (ulnar) fingers, but otherwise there were no abnormalities aside from the aforementioned ankylosis. This paper will present a

<sup>1</sup>Isolated examples are not uncommon. A brother and sister were recently admitted to the Brigham Hospital, for congenital cataract. Both of them had 12 toes and brachydactylous hands. Both were of very short stature. Their parents were first cousins and were unaware of a condition similar to that of their children in earlier generations.

**Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

much more complete family record of an inherited trait of similar nature which closely accords with Mendelian expectations. The malformation will be designated *symphalangism*.

In January of 1906 the writer was consulted by a patient with a cerebral glioma, who presented in addition to her specific malady an unusual condition of the fingers which could not be bent at the proximal interphalangeal joints. An uncle who accompanied her was similarly affected and her physician who was also present, had married her fifth cousin who likewise had what they all referred to as "straight fingers" in contradistinction to the normal which they termed "crooked fingers."

In no respect was there any indication of physical deterioration in the three members of the family that were interviewed. They were splendidly developed, vigorous people. The uncle was very tall, over six feet in height, and both of the women were large and fine looking. None of them regarded the malformation as in any sense a disability or as anything out of the ordinary deserving comment. They stated that in one instance a member of the family with presumably normal fingers had married an unrelated individual with normal fingers and there were "straight fingered" children among their offspring. Aside from this possible exception (to which we will return) it was recognized in the community that if the parents were both exempt, the children would be likewise.

#### THE INHERITED TRAIT

Judging from the hands of the three observed individuals, though the underlying condition is the same in each, the acquired appearances justify their description under three clinical types: 1, the type of hand shown by the distant cousin who had never been accustomed to rough manual work of any kind; 2, the type in which moderate manual labor had been indulged in, as was the case with the patient, a woman who had used her hands for domestic labor; and finally, 3, the type which has undergone some modification owing to hard manual labor, as exemplified by that of the uncle, a farmer, who was accustomed to driving a plow.

These three types are fairly well represented by the accompanying photographs. In figure 1 are shown the hands of the distant cousin (Gen. V, Fam. 3, Child 7). The photograph was taken to show the unusual degree of flexion acquired in the terminal phalangeal joints which serves in a measure to counteract the incapacitation of the deformity. The view shows at the same time the smooth column-like effect

GENETICS 1: Ja 1916

**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

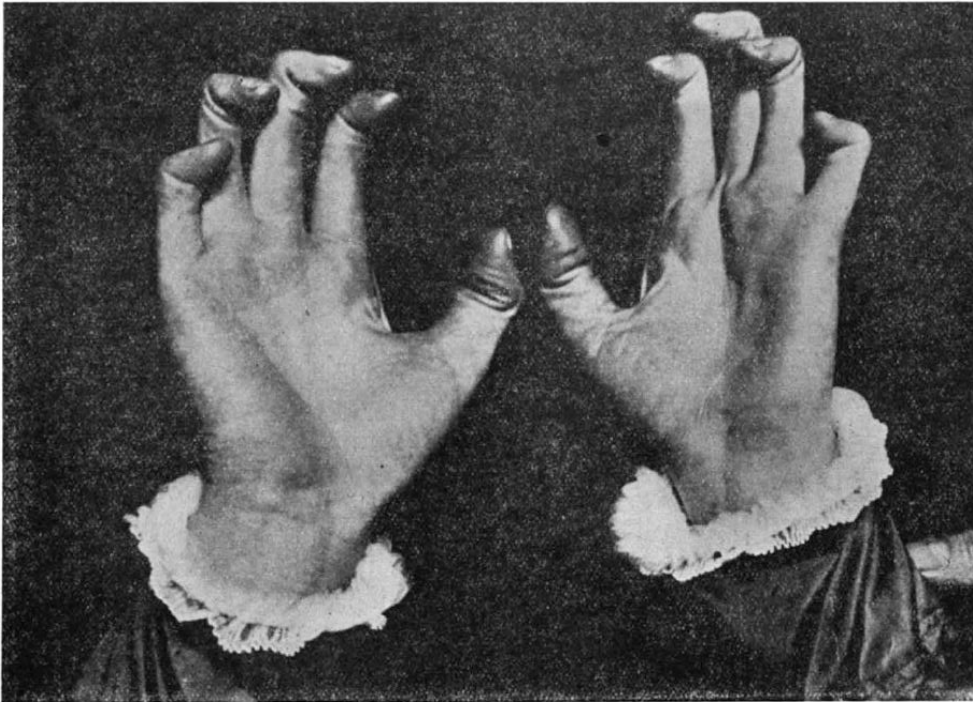


FIGURE 1.—The hands of the distant cousin unmodified by manual labor, showing the column-like fingers with their unusual capacity of over-flexion of the terminal phalanges. The proximal joint absent in all fingers.

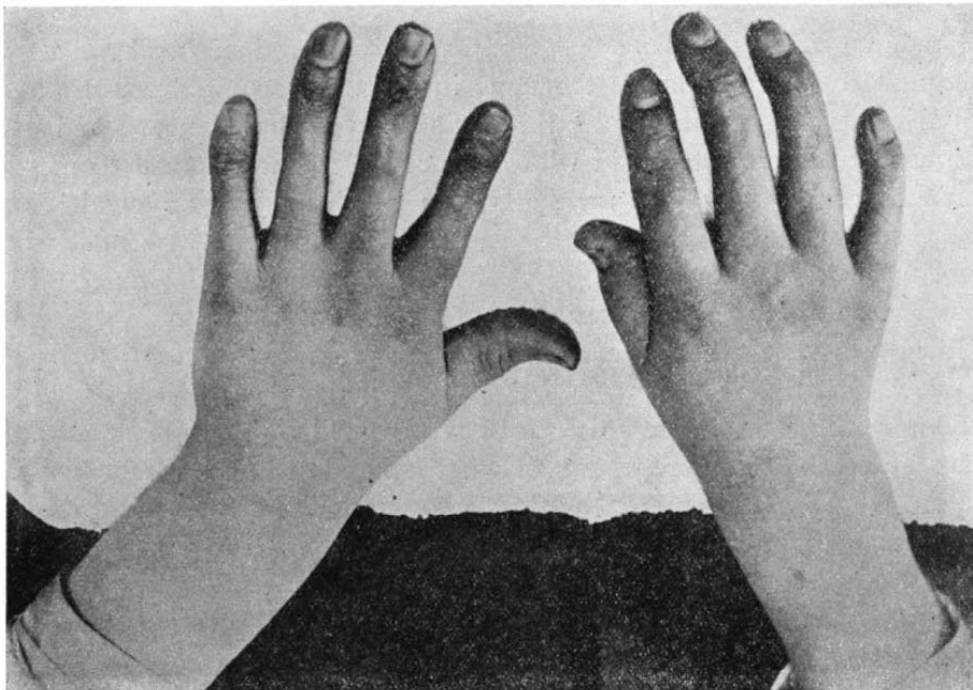


FIGURE 2.—Hands of the patient, the right modified by paralysis. No proximal interphalangeal joints present except in right index where it is slightly developed (cf. figure 7).

**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

## HEREDITARY ANCHYLOSIS

93

of the proximal two-thirds of the eight fingers with their smooth unwrinkled skin. In figure 2 are seen the hands of the patient (Gen. VI, Fam. 34, 5th Child), the right showing, at rest, slight flexion at the terminal phalanges owing to the coexistent paralysis. In the left hand it can be seen as in the above that there are no transverse cutaneous wrinkles of the proximal interphalangeal joints, the skin over the median portion of the fingers where they were thinner than normal being glossy and smooth like the skin characterizing certain neuropathic disturbances. There was a slight suggestion of flexion in the near joint of the right index finger to be explained by the X-ray findings. In figure 3 are

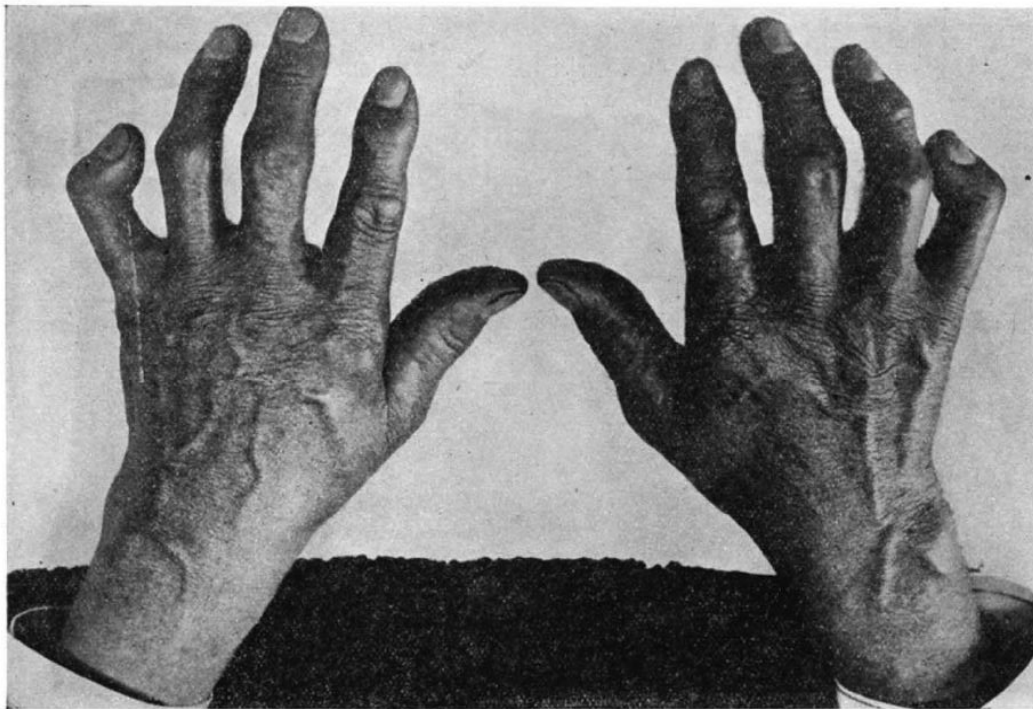


FIGURE 3.—The hands of the uncle as modified by hard manual labor. The indices possess a proximal interphalangeal joint but its development is imperfect in the other three fingers of each hand. (Cf. X-ray figure 9.)

shown the hands of the uncle, one of twins (Gen. V, Fam. 8, Child 7). At first glance they resemble somewhat the gnarled hands of an arthropathy but it can be seen that, except for the two indices, there is no cross wrinkling of the skin corresponding with the proximal phalangeal joints. In these two fingers slight movement was possible at these joints but in the other three the proximal joints were immovable, and though slightly bent the skin over them was smooth and unwrinkled, for no movement was present in them.

GENETICS I: Ja 1916

**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

Though these "straight fingered" hands are very useful for all ordinary purposes, the succeeding three figures show how incapable these individuals are of effectively closing the hand into a fist. Figure 4 shows



FIGURE 4.—Patient's left hand (cf. figure 2) with hand almost fully flexed.

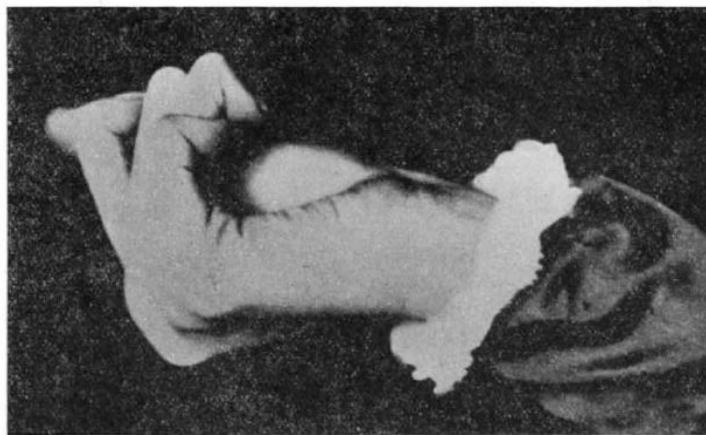


FIGURE 5.—Cousin's hand (cf. figure 1) in fist position.

the left (the intact) hand of the patient flexed to its full extent; figure 5 shows that of the cousin similarly closed; and figure 6 that of the uncle, which can be more completely closed owing to the slight permanent flexion, through toil, in the rigid joints.

#### PATHOLOGY OF THE LESION

The nature of the condition is disclosed by the radiogram (figure 7) of the patient's hands, which indicates a condition identical with,

**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

## HEREDITARY ANCHYLOSIS

95

or closely resembling, that which characterized WALKER'S family. It would appear that some sort of an anchylosing process had occurred

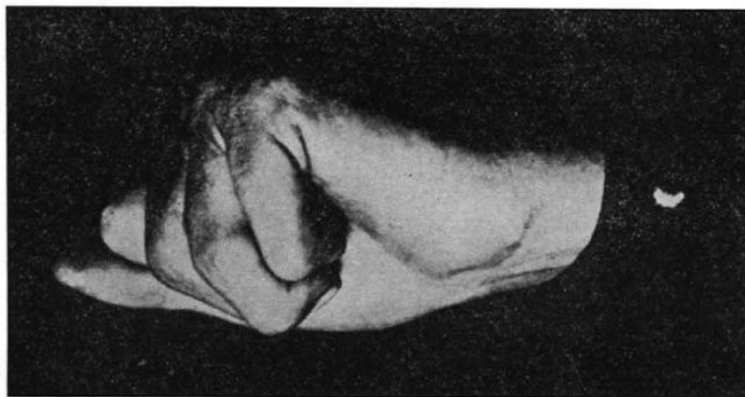


FIGURE 6.—Hand of the uncle (cf. figure 3) in fist position.

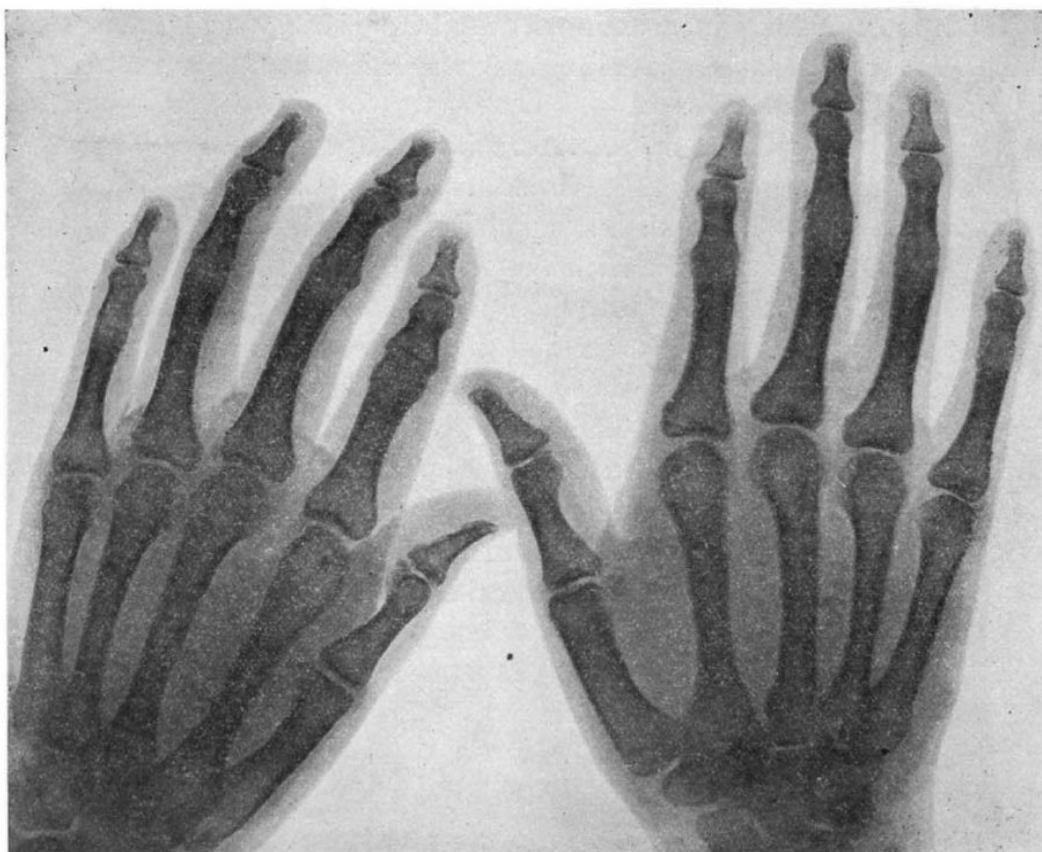


FIGURE 7.—Roentgenogram (reversed) of the patient's hands (Gen. VI, Fam. 34, No. 5), showing the ankylosis of all proximal interphalangeal joints with exception of right index.

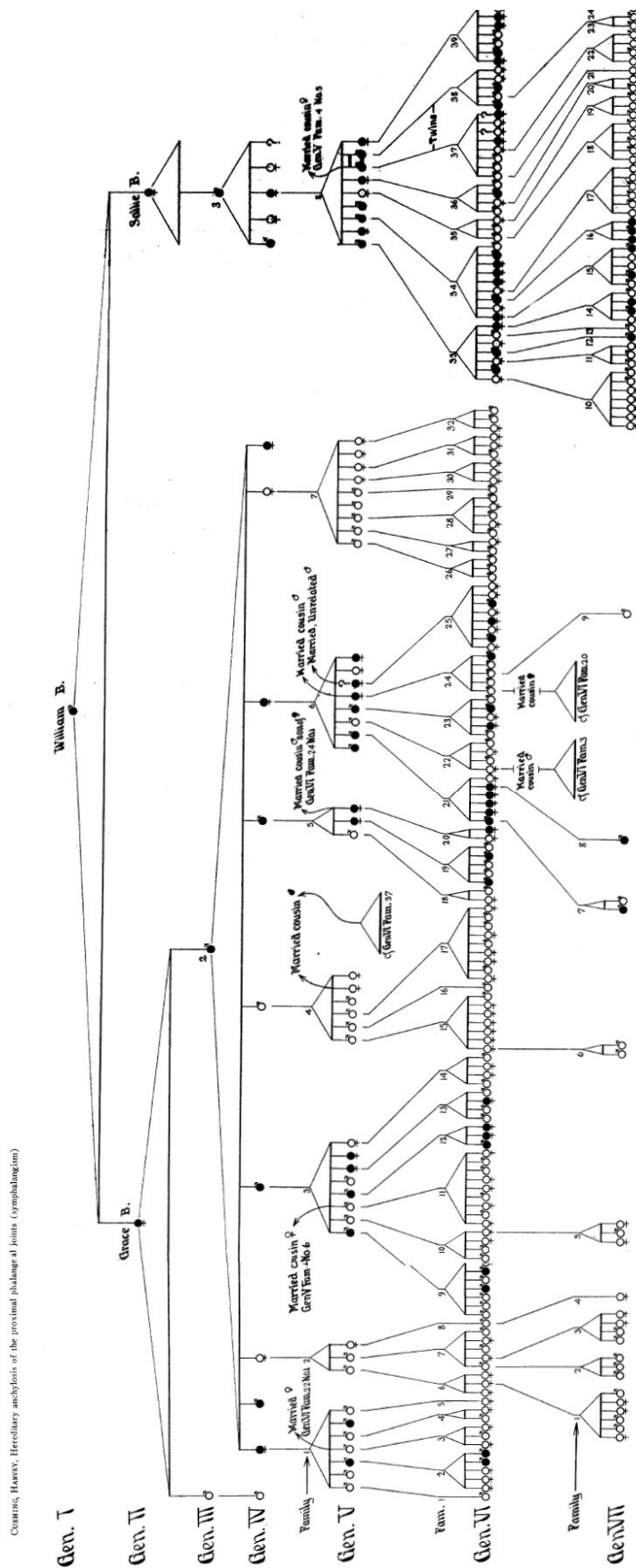
GENETICS 1: Ja 1916

**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

through incomplete prenatal development of the joint, for though a trace of the joint is present with corresponding slight enlargements of the ends of the adjoining phalanges, it is largely masked by a fusion of the two bones. In the index finger of the right hand alone does a definite joint appear, though it was capable of very slight movement, and it may be added that, in hands of other members of the family from whom tracings and radiographic plates have been secured, the index finger tends to approximate the normal more often than any of the others. It is to be noted moreover that the middle phalanx of the right index finger is dwarfed, and this would suggest that possibly all of these manual deformations of congenital origin represent a very closely related condition. For it will be recalled that this dwarfing of the middle phalangeal row was the main characteristic of DRINKWATER'S cases of minor brachydactyly and it appears also in some of the radiograms of WALKER'S family.

Just why the phalanges of the second row should suffer more than the others in most of these inherited malformations is difficult to understand, though doubtless it is associated in some way with the late appearance of the ossification centers in this phalangeal row. As shown by MALL (1906) and others, these are the last of the three rows of phalanges to ossify. Curiously enough, the terminal row of phalanges are the first to show centers of ossification, and apparently the centers are laid down serially from the first to the fifth finger, all of them having acquired a center of ossification by the 56th day. In the first or proximal row, the ossification centers for the index and middle finger only are present in the 58-day embryo, and not until the 64th day have centers appeared in this row for all the fingers. The second or middle row do not begin to ossify until the 75th day, when a center is present in the index finger, but the center for the fifth finger does not appear until the 83rd day. Hence it is possible that some inhibitory influence may be active at this prenatal period, which may account for these congenital anomalies, and it is conceivable that such an influence may be inherited. This would account not only for the dwarfing or non-development of the middle phalanges but also for the predominance of involvement of the postaxial (ulnar) fingers. This suggestion, however, though possibly explaining the underlying lesion characterizing brachydactyly, will not fully account for the condition with which we are dealing. For though a certain degree of brachydactylism does occasionally appear, the chief characteristic of symphalangism is a joint-lesion. Although we do not know what is the chronological succession of development for the interphalangeal

**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).



**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

joints, it is quite probable that the articulations between the proximal and middle rows of phalanges are the last to be laid down, and that in these individuals an inhibitory influence checks their development at a stage a few days later than that which checks the formation of the ossification centers and produces brachydactyly.

The stages for an individual finger therefore would appear to be (1) a complete inhibition of growth of the middle phalanx (major brachydactyly), (2) a dwarfing of the middle phalanx (minor brachydactyly), with or without joint alteration, (3) a perfect development in length of the middle phalanx, but with an imperfect or absent proximal joint (symphalangism). Owing to the fact that the time of development does not exactly coincide in the several fingers, it might be possible in a single hand to find approximate examples of the three types of developmental inhibition.

It is apparent furthermore from the X-rays accompanying the papers by WALKER and DRINKWATER (minor brachydactyly), as well as from my own studies, that the postaxial side of the hand is chiefly affected, more especially the little finger. Thus in the phalangeal fusion typical of the family on which this paper is based, grades of involvement can be illustrated as follows:

(1) Fingers of normal length (cf. figure 1) but with bony ankylosis of the proximal joints of all four fingers (cf. patient's left hand, figure 7).

(2) Fingers of normal length ankylosed as above, except in the index finger which possesses an imperfect proximal inter-phalangeal joint, as was the case with the patient (cf. right hand figure 7) as well as (cf. figure 8) of one of her sisters (Gen. VI, Fam. 34, Child 6).

(3) Fingers of approximately normal length as in the case of the twin uncles (cf. hand of twin, Gen. V, Fam. 8, Child 8, figure 3), but which show a fairly well developed joint of the index, an imperfect joint of the middle, and bony fusion of the ring and little fingers, the latter evidently having an imperfectly developed middle phalanx; in fact all the middle phalanges are somewhat short (figure 9).

(4) Fingers of the hand of a supposedly unaffected daughter (Gen. VI, Fam. 37, Child 8) of one of the affected twins, in whom the X-ray shows an imperfect proximal inter-phalangeal joint and a dwarfed middle phalanx of the little finger alone (figure 10).

Hence the rule may be established for these conditions not only that *the middle row of phalanges and the proximal phalangeal joints suffer most severely*, but that *in lesser grades of the given malformation the nearer the preaxial (radial) side of the hand, the less outspoken is the lesion*. This however must be taken with certain reservations, so far as

the index finger is concerned, though it appears to be the rule for the three others.<sup>2</sup>

In many, if not in all, of the individuals in the family which is the subject of this report, the toes are likewise affected, and, as will be



FIGURE 8.—Patient's sister: (Gen. VI, Fam. 34, Child 6) showing imperfect proximal interphalangeal joint of index finger without notable brachydactylous change of mid-phalanx. (Compare with right hand of figure 7.)

<sup>2</sup> One cannot resist the impression given by some of these radiograms, particularly by those of certain members of WALKER'S family, in whom the two terminal phalanges were actually missing from the fourth and fifth fingers (figure 11), that we may be dealing with a condition allied in some way with the elimination of the inner and outer digits in hoofed animals with five-toed ancestors.

**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

## HEREDITARY ANCHYLOSIS

99

seen, the involvement of the feet, in the case of the individual who presumably has normal hands and yet some of whose children have "stiff



FIGURE 9.—Hand of one twin brother (Gen. V, Fam. 8, Child 7) showing tendency of preaxial fingers to escape from the anchylosing process. The nearer the postaxial (ulnar) side the more severe the involvement.

GENETICS 1: Ja 1916

**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

fingers," stamps her as presumably involved. I am informed that there have been instances of webbed toes and of supernumerary toes, as well as of anchylosed ones, but concerning this I have no exact information.

## FAMILY RECORD

The original member of the family, William B., who was known to have been the possessor of "straight fingers," migrated to this country from Scotland in 1700 and settled in Virginia. He married, had



FIGURE 10.—Hand showing the mildest degree of involvement, confined to the most postaxial finger (Gen. VI, Fam. 37, Child 8).

**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

## HEREDITARY ANCHYLOSIS

101

a large family of children, some of them with "stiff fingers," and from this source have sprung the seven generations, most of whom still remain in the neighborhood country.<sup>3</sup>

The community in which these people live is situated in two valleys in Tazewell County, in the southwestern part of Virginia. One of these valleys is a curiously bowl-shaped depression surrounded by mountains on all sides except for a narrow pass, and it is here that many of the descendants of William B's daughter, Sallie B., reside. Other collaterals live in a much larger adjoining valley. There are some "straight fingered" descendants in every branch, and though intermarriages have occurred, they have been comparatively few (cf. chart).



FIGURE II.—An example of interphalangeal ankylosis with absence of the terminal phalanges of the two ulnar fingers. (From WALKER.)

<sup>3</sup>One of the twins (Gen, V, Fam, 8) of this American branch has had communication with a distant relative in Scotland who bears the same name as the founder of the American line and who shows the family trait.

GENETICS I: Ja 1916

**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

So far as could be learned, these individuals were unrelated to the Maryland family reported by WALKER, though it is quite probable that offshoots of some earlier generation, of whom there is no record, may have migrated, for as can be seen by the chart, these people have been very prolific. William B. had several children, many of them affected, and our present record includes a line of descent from only two of them; indeed as far down as the fourth generation in the Sallie B. line, there were several children in one family whose offspring no attempt has been made to trace.<sup>4</sup>

The Sallie B. line of the chart which contains the tree of the patient's family was made out for me by the uncle and the details have been since corroborated from two other sources. The Grace B. line was secured by my friend, Dr. S. J. CROWE, who some years ago made a special visit to the community and secured the data on which it is based. This record has also been subsequently corrected and authenticated and further details have been added to it from time to time by my correspondent, a resident of the valley, to whose intelligent coöperation I am greatly indebted.

These two lines including the progenitor William B. comprise, all told, 313 individuals, and the following analysis may be made of them. In the *second generation*, the two recorded daughters from the large family of the original William B. were both "stiff fingered." In the *third generation*, there are only three recorded individuals, two with and one without the anomaly. In the *fourth generation*, there are fourteen individuals, eight recorded with and six without the anomaly, there being six affected and three free in the single fully recorded family.

In the *fifth generation*, the numbers increase sufficiently to be of some statistical value. Of the 53 individuals there are 18 unaffected children of 3 unaffected parents, whereas the 5 affected parents had 22 affected children and 13 unaffected children. This predominance of affected over unaffected is largely influenced by the one family (Gen. V, Fam. 8) in which there were 8 affected (2 of them twins) and but 1 unaffected child.<sup>5</sup> In the Grace B. line the 26 children of affected parents are about evenly divided, there being 14 affected and 12 unaffected children.

<sup>4</sup>My correspondent tells me that there are "stiff fingered" people, known descendants of William B., in Bland, Va., and another group of them in Princeton, West Virginia, who are presumably related.

<sup>5</sup>Particular inquiries have been made regarding the parents of this family and the supposedly unaffected daughter, owing to the suspicion that the parents might both have carried the trait and have been homozygous. But the father came from a distant community and was unrelated, and there can be no question but that the daughter is unaffected.

**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

In the *sixth generation*, as the result of the recorded 39 marriages from the foregoing, there were 169 children, 79 (about 50 percent of them) being the unaffected offspring of 23 parents recorded as unaffected; whereas from the 16 affected parents there were 90 children, 40 of whom were affected and 50 unaffected.

In the *seventh generation*, as the result of 24 recorded marriages, there were 71 offspring, 55 unaffected of 18 unaffected parents, whereas from the 6 affected members of the previous generation who married, there were 10 affected and 6 unaffected children.

To analyze our data further, we can see that among the 312 descendants of William B. recorded in the chart there were 84 affected persons, a few more than the 25 percent of the total number which would be expected, did the affected and unaffected individuals mate with equal frequency and have an equal number of offspring. If however we exclude from this computation the incomplete families of the first few generations in which merely the affected individuals carrying "the lines" are given, we have 72 completed families in the four succeeding generations comprising 302 individuals, 78 of them being affected, namely 25.8 percent.

That there has been no discrimination in the mating of males or females whether affected or unaffected is apparent when we take a single generation such as Gen. V, in which all marriages likely to have fruition have presumably been made; for of the 53 individuals, there are 22 affected, 16 of whom (73 percent) have married and have families, whereas there are 31 unaffected, 23 of whom (74 percent) have married and have families. In the fourth and fifth generations an equal number, namely 8 affected and 8 unaffected individuals, have either not mated or have been without offspring.

It is obvious from the chart that there is no sex-limitation in the transmission of the trait, there being 17 affected male parents with affected offspring and 15 affected female parents with affected offspring.

To trace this matter further, in the 72 families of the later generations for which the records are complete, 44 of them were from the mating of unaffected parents with 152 children, all of course unaffected. On the other hand, in the 28 families with an affected parent there were 150 children, showing that the affected individuals have been proportionately more prolific than the unaffected. *Of the 150 children of affected parents in these 28 completed families, 78 of them, or 52 percent, carried the trait*, a figure which closely corresponds therefore with the normal Mendelian ratio for a single unit-character.

## THE SUPPOSED EXCEPTION TO MENDEL'S LAW

In the sixth generation in the line of Grace B. there occurs what was regarded in the community as the single instance (Gen. VI, Fam. 25) of affected offspring (3 out of 8 in the family) from a presumably normal parent or at least from a parent with so slight a trait that it was not evident on casual observation of the hands. Suspicions were naturally aroused in regard to this family and unsuccessful efforts have been made to secure an X-ray photograph of the mother's hands. The suspicions, however, are in a measure confirmed by my correspondent who is a relative, and who writes that "she apparently has not stiff fingers, but she walks like the stiff fingered people whose toes or ankles are probably also stiff." On this basis she has been included (though questioned) with the affected individuals. Such a mild degree of involvement as is shown in figure 10 in the hand of a girl<sup>6</sup> (Gen. VI, Fam. 37, Child 8), who though originally tabulated as a suspect by Dr. CROWE was regarded as unaffected by my correspondent until the X-rays were taken, indicates how cautious one must be, without an examination, in accepting data concerning individuals who may pass for normal in the community. Still on this basis it is remarkable that local tradition records no other example of a suspected recession through the mating of presumed normals.

## INTERMARRIAGES

It will be seen from the chart that there have been a few intermarriages though there is no recorded marriage of two affected individuals. In Generation V an unaffected son (Fam. 1, Child 4) of an affected mother married an unaffected relative of Generation VI (Fam. 22, Child 1) with three unaffected offspring. In the same generation another unaffected son (Fam. 3, Child 3) married an unaffected first cousin (Fam. 4, Child 6) who bore nine unaffected children. In Generation V also, an affected woman (Fam. 5, Child 3) married an unaffected relative of Generation VI (Fam. 24, Child 1) and has a family of two children, one of whom is affected. A third intermarriage in Generation V occurred between one of the affected twins (Fam. 8, Child 7) and an unaffected cousin (Fam. 4, Child 5) and among their eight children (Gen. VI, Fam. 37) five are free, only one, the fifth child, unmistakably carries the trait and she has only two fingers involved; another, the eighth child, is very mildly affected, with only one finger involved (figure 10), and a third is merely a suspect.

<sup>6</sup>Her elder sister (Child 6), also a suspect, has not been X-rayed.

**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

## HEREDITARY ANCHYLOSIS

105

## MODIFICATION OF DOMINANCE

It is of interest that there is a local tradition which would signify that the dominance of the anomaly is becoming modified, for it is believed that the children of "stiff fingered" people are apt to have one less finger involved than their parents and I judge that the index finger, as has been indicated, is the first to escape, whereas the postaxial fingers tend longest to retain the anomaly. This tradition might be borne out by the line of Sallie B., for in the single recorded family of the fifth generation, though 8 out of the 9 children were affected, many of their offspring in the next generation are but mildly affected and this is particularly true of the children of the twins, who are, I may add, identical twins, even to the degree of the anomaly, as shown in the X-rays of their hands.

Opposed to this suggestion of fading dominance, however, is the following experience in the line of Grace B., for one of her grand-daughters (Gen. IV, Fam. 2, Child 7) who was only mildly affected, having merely the two postaxial fingers on each hand involved, had a family of eight children, five of whom had extensively involved hands, and a sixth was the suspect (Gen. V, Fam. 6, Child 6) whom we have discussed and whose family of eight contained three children with extensively involved hands.<sup>7</sup> It is probable therefore that *the trait may be transmitted in its most outspoken form by a parent who appears to be but slightly affected, but never through parents both of whom are unaffected.*

## CONCLUSION

An abnormal character, designated symphalangism, which is transmissible by either sex, appears in seven generations as a bony ankylosis of the proximal interphalangeal joints of one or more fingers. In its milder degrees, the preaxial (radial) fingers are less likely to be involved than the postaxial. Both hands and feet of the affected individuals may be affected. The trait may be transmitted in its most outspoken form by a parent in whom it is inconspicuous, but never by unaffected parents.

Of 302 individuals in 72 completely recorded families, 25.8 percent of them were affected. Of the 150 children of the affected parents, 78 of them, or 52 percent, were affected. Hence the trait behaves as a

<sup>7</sup> Dr. W. E. CASTLE, who has been kind enough to look over this data, suggests that other inherited factors may affect the manifestation of the character without necessarily affecting its dominance, so that it may crop out in full force in later generations even if partially inhibited by these other factors in a particular case.

simple Mendelian dominant with an equal chance, among the offspring of affected individuals, that it will be or will not be inherited.<sup>8</sup>

## LITERATURE CITED

- FARABEE, WILLIAM C., 1905 Inheritance of digital malformations in man. Papers of the Peabody Museum of American Archaeology and Ethnology, Harvard University. **3**:69-77.
- DRINKWATER, H., 1908 An account of a brachydactylous family. Proc. Roy. Soc. Edinburgh. **27**:35-57.
- 1911 Study of a brachydactylous family (minor brachydactyly) IV<sup>e</sup> Conférence Internationale de Génétique. Pp. 549-562. Paris.
- 1912 Account of a family showing minor brachydactyly. Jour. Gen. **2**:21-40.
- 1914 Minor brachydactyly no. 2. Jour. Gen. **3**:217-220.
- MALL, F. P., 1906. Ossification centers in human embryos less than one hundred days old. Amer. Jour. Anat. **5**:433.
- WALKER, G., 1901 Remarkable cases of hereditary anchyloses, or absence of various phalangeal joints with defects of the little and ring fingers. The Johns Hopkins Hospital Bulletin. **12**:129-132.

<sup>8</sup> Since this article was submitted for publication, additional data have been received concerning 139 other individuals, including the West Virginia branch of the family, reaching into eight generations. Thus, all told, the tabulations comprise 452 individuals, though the percentages of affected and unaffected remain practically as computed from the two lines here presented. Moreover an X-ray photograph has been finally secured, unfortunately of the hand alone, of the suspect who was fully discussed, and it shows a brachydactylous median phalanx of the little finger of one hand.

**Fortsetzung Abb. 25** Familie von William B. im Jahr 1916. Klinischer Fallbericht mit Erstbenennung der Symphalangie. Mit Zustimmung der Oxford University Press, Reproduktion (Cushing 1916).

## 8.4 Publikation Piard et al. (2018) über Cutis Laxa und verändertes Knochenwachstum

Piard et al. (2018) haben einen Fallbericht über die Probandin II.2 der Familie 3 veröffentlicht. Folgend der Bericht in dem diese Probandin als Patientin 3 bezeichnet wird:

Received: 20 September 2017 | Revised: 15 December 2017 | Accepted: 16 December 2017  
DOI: 10.1002/ajmg.a.38604

### CLINICAL REPORT

WILEY AMERICAN JOURNAL OF  
medical genetics PART A

## Cutis laxa and excessive bone growth due to de novo mutations in *PTDSS1*

Juliette Piard<sup>1</sup> | James Lespinasse<sup>2</sup> | Marketa Vlckova<sup>3</sup> | Martin A. Mensah<sup>4</sup> | Sorin Iurian<sup>5</sup> | Martina Simandlova<sup>3</sup> | Marcela Malikova<sup>3</sup> | Oliver Bartsch<sup>6</sup> | Massimiliano Rossi<sup>7</sup> | Marion Lenoir<sup>8</sup> | Frédérique Nugues<sup>9</sup> | Stefan Mundlos<sup>4</sup> | Uwe Komak<sup>4</sup> | Philip Stanier<sup>10</sup> | Sérgio B. Sousa<sup>11</sup> | Lionel Van Maldergem<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre de Génétique Humaine, Université de Franche-Comté, Besançon, France

<sup>2</sup>Service de Cytogénétique, Centre Hospitalier de Chambéry-Hôtel Dieu, Chambéry, France

<sup>3</sup>Department of Biology and Medical Genetics, Motol Hospital, Charles University, Prague, Czech Republic

<sup>4</sup>Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt-Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

<sup>5</sup>Faculty of Medicine, Lucian Blaga University Sibiu, Sibiu, Romania

<sup>6</sup>Institute of Human Genetics, Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany

<sup>7</sup>Service de Génétique, Hospices Civils de Lyon, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Bron, France

<sup>8</sup>Service de Radiologie Pédiatrique et Imagerie de la Femme, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon, Besançon, France

<sup>9</sup>Service d'Imagerie Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire Grenoble Alpes, Grenoble, France

<sup>10</sup>Genetics and Genomic Medicine, UCL GOS Institute of Child Health, London, UK

<sup>11</sup>Serviço de Genética Médica, Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

### Correspondence

Juliette Piard, Centre de Génétique Humaine, Centre Hospitalier et Universitaire, Université de Franche-Comté, 2, place Saint-Jacques, 25000 Besançon, France.  
Email: jpiard@chu-besancon.fr

### Funding information

MRC, Grant number: MR/M004597/1; The National Institute for Health Research Biomedical Research Centre

The cutis laxa syndromes are multisystem disorders that share loose redundant inelastic and wrinkled skin as a common hallmark clinical feature. The underlying molecular defects are heterogeneous and 13 different genes have been involved until now, all of them being implicated in elastic fiber assembly. We provide here molecular and clinical characterization of three unrelated patients with a very rare phenotype associating cutis laxa, facial dysmorphism, severe growth retardation, hyperostotic skeletal dysplasia, and intellectual disability. This disorder called Lenz–Majewski syndrome (LMS) is associated with gain of function mutations in *PTDSS1*, encoding an enzyme involved in phospholipid biosynthesis. This report illustrates that LMS is an unequivocal cutis laxa syndrome and expands the clinical and molecular spectrum of this group of disorders. In the neonatal period, brachydactyly and facial dysmorphism are two early distinctive signs, later followed by intellectual disability and hyperostotic skeletal dysplasia with severe dwarfism allowing differentiation of this condition from other cutis laxa phenotypes. Further studies are needed to understand the link between *PTDSS1* and extra cellular matrix assembly.

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2018 The Authors. *American Journal of Medical Genetics Part A* Published by Wiley Periodicals, Inc.

**Abb. 26** Familie 3, Probandin (II.2) nach der Geburt und im Alter von 17 Monaten. Klinischer Fallbericht über Haut und Knochenveränderungen. Freigegeben vom Wiley Verlag, Reproduktion (Piard et al. 2018).

## KEYWORDS

cutis laxa, hyperostotic skeletal dysplasia, Lenz–Majewski syndrome, *PTDSS1*

## 1 | INTRODUCTION

Congenital cutis laxa (CL) is a rare and heterogeneous condition characterized by over-folded skin giving a prematurely aged appearance from birth onwards. Based on its accompanying features, it usually falls within a clinical spectrum that to date includes thirteen delineated conditions corresponding to *FBLN5*-, *FBLN4*-, *ELN*-, *ATP6V0A2*-, *PYCR1*-, *ALDH18A1*-, *RIN2*-, *LTBP4*-, *ATP6V1E1*-, and *ATP6V1A*-related cutis laxa, geroderma osteodysplastica, occipital horn syndrome, and arterial tortuosity syndrome (OMIM 219100, 614437, 130160, 219200, 614438, 219150, 610222, 613177, 108746, 607027, 231070, 304150, 208050) (Callewaert & Urban, 2016; Loeys, De Paepe, & Urban, 2011; Vanakker, Callewaert, Malfait, & Coucke, 2015; Van Damme et al., 2017; Van Maldergem, Dobyns, & Kornak, 2009; Van Maldergem & Loeys, 2009). The underlying molecular defects in CL perturb extracellular matrix assembly and/or homeostasis and involve all steps in elastic fiber formation. An activation of TGF $\beta$  signaling, which plays a crucial role in soft connective tissue and skeletal development, has been observed in several types of CL (MacFarlane, Haupt, Dietz, & Shore, 2017; Renard et al., 2010).

We describe here three patients with Lenz–Majewski syndrome (LMS; OMIM 612792), which is a very rare hyperostotic skeletal dysplasia with intellectual disability (Lenz & Majewski, 1974), belonging to the bona fide congenital CL group of syndromes. LMS is caused by activating de novo heterozygous mutations in *PTDSS1*, encoding phosphatidyserine synthase 1 (PSS1). It is not understood at present why deregulated PSS1 activity in the endoplasmic reticulum can result in skeletal dysplasia and CL (Sousa et al., 2014). The skin abnormality is particularly striking in the three patients described here. One patient was initially referred to the Cutis Laxa Study Group for advice and has been briefly reported in the seminal paper describing the molecular basis of LMS (Sousa et al., 2014). The other two patients described for the first time here, are the eighth and ninth LMS patients reported with a defined *PTDSS1* mutation.

## 2 | SUBJECTS

## 2.1 | Informed consent

Written informed consent was obtained from the guardians of all patients.

## 2.2 | Patient 1

This girl was born at term after an uneventful pregnancy to parents aged 27 and 30 years, originating from Bohemia in the Czech Republic. Her birth weight was 2700 g (–1.8 SD), length was 44 cm (–3.5 SD), and OFC was 32 cm (–3SD). Over-folded skin affecting the whole body, prominent

veins, joint laxity, brachydactyly, and lipodystrophy of buttocks were present. A large fontanelle and a distinct facial dysmorphism including broad forehead, telecanthus, wide mouth, long philtrum, and thin vermilion of the lips were also observed (Figure 1). Her growth and development were severely delayed. At 9 years, she could not walk without assistance, her height was 84 cm (–9 SD), weight was 10.1 kg (–8.7 SD), and OFC was 45.5 cm (–5 DS). She has no speech. Her skin appeared thin, with wrinkles distributed regularly over her whole body. Tooth eruption was delayed. Changes in her facial gestalt were obvious: prognathism, prominent eyes, coarseness, and a progeroid appearance. Sparse hair, oligodontia, and kyphoscoliosis were also noted. Over the years, fading of her CL was seen. Brain MRI showed diffuse cortical atrophy, enlarged lateral ventricles, and apparent pituitary hypoplasia. Bone X-rays showed structural changes to all bones, with sclerosis mainly in the skull and vertebra, hip dislocation, turriccephaly, mildly delayed ossification and thickness of the long bone diaphyses.

## 2.3 | Patient 2

Patient 2 was a male born at 41 weeks of gestation, with a birth weight of 2310g (–2.2 SD), a length of 46 cm (–3 SD), and OFC of 32 cm (–3 SD). Widespread thin skin wrinkles were present all over the body and the skin was translucent. Facial dysmorphism comprising broad forehead, prominent eyes, telecanthus, medial crease of the philtrum, thin vermilion of the lips, and retrognathia was observed (Figure 2). His developmental milestones were severely delayed: he walked without assistance at 40 months and learned only a few words. Generalized seizures without fever started at 4 years and were responsive to antiepileptic drugs. Fontanelle closure was delayed until 9 years. When examined in adulthood, a coarse long face, tall and broad chin with marked prognathism, broad forehead, highly arched thick eyebrows, telecanthus, high and broad nasal bridge, smooth philtrum and thin vermilion of the lips were observed. Prominent veins and limited extension of elbows were also noted (Figure 3) alongside with major brachydactyly of fingers and toes, a sandal gap, deep palmar creases, and hands acrogeria with skin wrinkles on their dorsal aspects (Figure 4). His progressive cranial bone deformity was associated with profound deafness. At 26 years of age, OFC was 54 cm (–2 SD); height was 123.4 cm (– 8.6 SD) an weight 33.8 kg (–5 SD). On skeletal survey a severe and generalized hyperostotic dysplasia was observed (Figure 5) with thickening of cranial vault, marked sclerosis of the skull base and facial bones, a disproportionately enlarged mandible, shortened broad ribs, hyperostotic clavicles and scapulae, dense vertebral bodies, hyperostotic iliac wings, and bilateral hip dislocation. Long bones exhibited diaphyseal undermodeling, marked hyperostosis, and cortical thickening. A severe shortening of the metacarpal bones especially

**Fortsetzung Abb. 26** Familie 3, Probandin (II.2) nach der Geburt und im Alter von 17 Monaten. Klinischer Fallbericht über Haut und Knochenveränderungen. Freigegeben vom Wiley Verlag, Reproduktion (Piard et al. 2018).



**FIGURE 1** Photographs of patient 1 at 6 months (left panel, middle panel, hand) and 18 months (upper right photograph) showing cutis laxa, prominent veins, lipodystrophy (arrow), brachydactyly and facial dysmorphism. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

those of the 4th and 5th fingers, a bilateral overdevelopment of the 1st ray proximal phalanx and the fusion of proximal and intermediate phalanges of 2nd to 5th ray was observed.

## 2.4 | Patient 3

Patient 3 was the second child of healthy non-consanguineous Romanian parents aged 38 and 36 years. A nuchal edema prompted prenatal cytogenetic analysis indicating a 46, XX fetal karyotype. Delivery by caesarean section at 38 weeks of gestation gave birth to a female baby with normal weight (2570 g;  $-1.4$  SD) and length (51 cm;  $+0.3$  SD), and a small head size (31 cm;  $-2.5$  SD). Skin wrinkles were present all over her body and head, giving her a progeroid appearance with sagging cheeks. A large anterior fontanelle and facial dysmorphism including telecanthus, a long philtrum with a medial crease, downturned corners of the mouth, thin vermilion of the lips, and retrognathia were

observed (Figure 6). Moderate brachydactyly of all fingers was noted, affecting particularly the 4th and 5th rays, with interdigital webbing, and clinodactyly. A persistent foramen ovale was diagnosed on heart ultrasound. At 3 months, a deceleration of head growth was noted with an OFC at 34 cm ( $-5.9$  SD) as well as short fingers and symphalangism of III, IV, and V digits. At the age of 17 months she showed a mild developmental delay. After exclusion of a congenital cutis laxa gene panel by NGS, LMS was considered based on the clinical presentation.

## 3 | RESULTS

Sequencing of *PTDSS1* identified a heterozygous missense c.794T>C (p. Leu265Pro) mutation in exon 7 in patient 1, a heterozygous missense c.284G>T (p.Arg95Leu) mutation in exon 3 in patient 2, and a heterozygous missense mutation c.806C>T (p.Pro269Leu) in exon 7 in patient 3. None of the variants were present in public (gnomAD, ExAC, Exome Variant Server,



**FIGURE 2** Patient 2: Cutis laxa (notably in the neck), lipodystrophy, prominent eyes, and thin vermilion of the lips are seen in the first year of life

**Fortsetzung Abb. 26** Familie 3, Probandin (II.2) nach der Geburt und im Alter von 17 Monaten. Klinischer Fallbericht über Haut und Knochenveränderungen. Freigegeben vom Wiley Verlag, Reproduktion (Piard et al. 2018).



**FIGURE 3** Patient 2: At 25 years, note the tall and broad chin with marked prognathism, long face, broad forehead, high arched thick eyebrows, high and broad nasal root, thin vermillion of the lips, limited extension of the elbow joints, strabismus, and prominent veins. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

dbSNP) or in-house control databases. All three variants were predicted damaging or equivalent by SIFT, PolyPhen, MutationTaster, Provean, and other tools using the Variant Effect Predictor (<http://www.ensembl.org/info/docs/tools/vep/index.html>). De novo inheritance was confirmed in patient 3. In the two other cases, parental samples were not available.

#### 4 | DISCUSSION

In the present report of three patients with congenital CL, we provide evidence for a fourteenth etiology underlying this cutaneous phenotype (Table 1). Gain of function mutations in *PTDSS1* underlie LMS, which is an extremely rare syndrome with only 16 sporadic cases reported in the literature between 1969 and 2015 (Lenz & Majewski,

1974; Majewski, 2000; Sousa et al., 2014; Tamhankar et al., 2015; Whyte et al., 2015). Clinical features of LMS include craniotubular hyperostosis, loose skin, progeroid appearance, marked growth failure, and moderate to severe intellectual disability. Loose atrophic skin or CL has been described in all reported patients.

Sousa et al. (2014) identified causative heterozygous missense de novo mutations in *PTDSS1* in five unrelated LMS-affected patients. The c.1058A>G; (p.Gln353Arg) mutation in exon 9 was identified in three previously described patients while two new cases harbored c.794T>C; (p. Leu265Pro) and c.805C>T; (p.Pro269Ser) mutations in exon 7. The p. Leu265Pro mutation corresponds to patient 1 in this report, while patient 3 in this report has c.806C>T; (p.Pro269Leu) resulting in a different amino acid substitution at the same Pro269 position to another LMS patient



**FIGURE 4** Patient 2: Hands and feet showed short toes and fingers, sandal gaps, deep palmar creases, and hands acrogeria with skin wrinkles. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

**Fortsetzung Abb. 26** Familie 3, Probandin (II.2) nach der Geburt und im Alter von 17 Monaten. Klinischer Fallbericht über Haut und Knochenveränderungen. Freigegeben vom Wiley Verlag, Reproduktion (Piard et al. 2018).



**FIGURE 5** Skeletal survey of patient 2. The patient has generalized hyperostotic dysplasia, an enlarged mandible, shortened broad ribs, bilateral hip dislocation, cortical thickening of the long bones, very short metacarpals and symphalangism by fusion of proximal and intermediate phalanges of 2nd to 5th ray, similar to those observed in patient 3 (not shown)

reported by Sousa et al. (2014). Since then, two further LMS patients have been described, with mutations in exon 7 (Tamhankar et al., 2015; Whyte et al., 2015). This means that LMS is a very rare disease with our description here of the novel c.284G>T; (p.Arg95Leu), and c.806C>T; (p.

Pro269Leu) *PTDSS1* mutation representing only the eighth and ninth patients with confirmed molecular diagnoses reported so far. Many of the reported mutations are recurrent at specific amino acid positions and all cluster in non-transmembrane domains, which are found on the luminal



**FIGURE 6** Patient 3 at birth. Prominent wrinkling of the skin in the neck, forehead, chin, and right thigh can be seen. The patient has a long philtrum with a medial crease, thin vermilion of the lips, telecanthus, sagging cheeks, and retrognathia which are part of the distinctive facial dysmorphism. Moderate brachydactyly of all fingers was noted, particularly affecting the 4th and 5th rays, also with interdigital webbing and clinodactyly. [Color figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]

**Fortsetzung Abb. 26** Familie 3, Probandin (II.2) nach der Geburt und im Alter von 17 Monaten. Klinischer Fallbericht über Haut und Knochenveränderungen. Freigegeben vom Wiley Verlag, Reproduktion (Piard et al. 2018).

TABLE 1 Differential diagnosis of congenital cutis laxa

	FBLN5	FBLN4/ EFEMP2	ELN	ATP6V0A2	PYCR1	ALDH18A1	RIN2	LTBP4	ATP6V1A and ATP6V1A	ATP7A	GORAB	SLC2A10	PTDSS1
Enlarged fontanelles				+	+	+							+
Short stature				+	+	+					+		+
Intellectual disability				+	+	+			+				+
Cortical/cerebellar malformations				+	+				+ (ATP6V1A)				
Pulmonary emphysema	+	+	+		+			+					
Bladder/intestine diverticulae		+						+		+			
Early demise	+	+		+				+	+				+
Facial dysmorphism	+	+		+		+		+	+			+	+
Pulmonary artery stenosis	+	+	+					+					
Aneurysms	+	+	+		+							+	
Arterial tortuosity		+								+			+
Cardiac abnormalities									+				
Cataracts					+								
Macrocephaly and sparse hair							+						
Microcephaly and epilepsy				+	+								
Hypotonia					+				+				
Skeletal features	Bone fragility			Scoliosis, hip dislocation	Hip dislocation	Hip dislocation	Scoliosis			Occipital exostoses	Osteoporosis and fractures		Craniotubular hyperostosis, brachydactyly, hip dislocation, kyphoscoliosis
Other													Pili torti

**Fortsetzung Abb. 26** Familie 3, Probandin (II.2) nach der Geburt und im Alter von 17 Monaten. Klinischer Fallbericht über Haut und Knochenveränderungen. Freigegeben vom Wiley Verlag, Reproduktion (Piard et al. 2018).

side of the endoplasmic reticulum/mitochondria-associated membranes. They also locate at or nearby to amino acid residues in which mutations were previously demonstrated to be activating in a study by Ohsawa et al. (2004) who studied PSS1 activity following systematic alanine mutagenesis in Chinese Hamster ovary (CHO) cells. Enzymatic studies in LMS patient fibroblasts confirmed similar findings, demonstrating increased synthesis of PS associated with resistance to PS feedback inhibition (Sousa et al., 2014). The c.284G>T (p.Arg95Leu) mutation is located in exon 3 and also corresponds to a distinct cytosolic non-transmembrane domain. Interestingly, this mutation affects the same arginine residue (Arg-95) that is altered in a CHO cell mutant named "29" isolated from CHO-K1 cells in which the biochemical activating effect was first demonstrated (Hasegawa, Kuge, Nishijima, & Akamatsu, 1989; Kuge, Hasegawa, Saito, & Nishijima, 1998; Ohsawa, Nishijima, & Kuge, 2004). These earlier observations therefore strongly suggest that this mutation is also likely to cause a gain-of-function, as has been described for previously reported mutations (Sousa et al., 2014).

The current report aims at confirming LMS as one of the differential diagnoses of CL in the neonatal period. The two distinctive features in the neonatal period appear to be brachydactyly and facial dysmorphism including telecanthus and thin vermilion of the lips, slowly evolving in a quite different dysmorphism through progressive deformation of the skull and mandible. By contrast to some other types of CL characterized by bone fragility, LMS displays generalized hyperostosis (see Table 1).

Most reported patients did not survive until adulthood. Majewski, (2000) described a prolonged survival in a 30-year-old female. This patient had intellectual disability, marked growth failure (final height at 120 cm), hypertelorism, strabismus, large and prominent eyes, thick lips and tongue, enlarged mandible, sparse subcutaneous fat, prominent veins, atrophic and weak skin, massive thickening of long tubular bones, kyphoscoliosis, limited supination and extension of the elbow joints, brachydactyly and syndactyly.

In our patient 2, at 26 years of age, we notably observe enlargement of the mandible determining an elongated appearance of the face and a wide nasal root, which appears highly set. In contrast, telecanthus, strabismus, prominent eyes and veins were present from childhood on. An interesting point is the regressive course of CL over the years similar to what has been observed in most other subtypes of CL.

Although it might be difficult to draw general statements concerning handling and follow-up of such a very rare condition with only nine *PTDSS1* mutation confirmed patients known until now, the follow-up of such patients should comply with general recommendations concerning severely to profoundly disabled individuals. Nonetheless, special attention should be paid to their progressive skeletal dysplasia, and particularly to disproportionate growth of the mandible and the corresponding impairment of feeding, teeth malocclusion and pain. Consequently periodic consultations with the orthopedic surgeon and the dentist or the maxillofacial surgeon are recommended.

Skeletal deformities evolve similarly to those of a lysosomal storage disorder, progressing into dwarfism with facial coarsening over two decades. The marked prognathism displayed by our patient 2

resembles that observed in sclerosteosis (OMIM 269500), van Buchem disease (OMIM 239100), or craniodiaphyseal dysplasia (OMIM 122860), the most severe and lethal form of craniotubular dysplasia, which are all caused by *SOST* deficiency (Kim et al., 2011). Although no functional link between *SOST* and *PTDSS1* has yet been established, the phenotypic overlap suggests activation of Wnt signaling pathway, which normally promotes bone formation, and underlies high bone mass disorders (MacFarlane et al., 2017).

In conclusion, we report here three patients with LMS and heterozygous mutations in *PTDSS1*. We describe an adult phenotype and two novel *PTDSS1* mutations. We suggest that LMS should be considered in the differential diagnosis of a newborn with CL. Brachydactyly and facial dysmorphism should guide the correct diagnosis at this period. While the CL improves with age, in contrast to other CL-associated syndromes, LMS evolves to a severe skeletal dysplasia with major growth failure alongside with severe intellectual disability. Therefore this syndrome can be easily distinguishable from other forms of CL at later stages.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We thank the families for their participation. PS is supported by the MRC grant No. MR/M004597/1 and the National Institute for Health Research Biomedical Research Centre at Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust and University College London. MAM is a participant in the BIH Charité Junior Clinician Scientist Program funded by the Charité – Universitätsmedizin Berlin and the Berlin Institute of Health.

#### CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

#### ORCID

Juliette Piard  <http://orcid.org/0000-0001-5244-5325>

Massimiliano Rossi  <http://orcid.org/0000-0002-5797-8152>

#### REFERENCES

- Calleraert, B. L., & Urban, Z. (2016). LTBP4-related cutis laxa. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, & R. A. Pagon (Eds.), *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2017. Available online at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343782>.
- Hasegawa, K., Kuge, O., Nishijima, M., & Akamatsu, Y. (1989). Isolation and characterization of a Chinese hamster ovary cell mutant with altered regulation of phosphatidylserine biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry*, 264, 19887–19892.
- Kim, S. J., Bieganski, T., Sohn, Y. B., Kozlowski, K., Semenov, M., Okamoto, N., ... Jin, D. K. (2011). Identification of signal peptide domain *SOST* mutations in autosomal dominant craniodiaphyseal dysplasia. *Human Genetics*, 129, 497–502.
- Kuge, O., Hasegawa, K., Saito, K., & Nishijima, M. (1998). Control of phosphatidylserine biosynthesis through phosphatidylserine-mediated inhibition of phosphatidylserine synthase I in Chinese hamster ovary

**Fortsetzung Abb. 26** Familie 3, Probandin (II.2) nach der Geburt und im Alter von 17 Monaten. Klinischer Fallbericht über Haut und Knochenveränderungen. Freigegeben vom Wiley Verlag, Reproduktion (Piard et al. 2018).

- cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95, 4199–4203.
- Lenz, W. D., & Majewski, F. (1974). A generalized disorder of the connective tissues with progeria, choanal atresia, symphalangism, hypoplasia of dentine and craniodiaphyseal hypostosis. *Birth Defects Original Article Series*, 10, 133–136.
- Loeys, B., De Paepe, A., & Urban, Z. (2011). Updated 2015 Jul 23 EFEMP2-Related cutis laxa. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, & R. A. Pagon, (Eds.), *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2017. Available online at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54467/>.
- MacFarlane, E. G., Haupt, J., Dietz, H. C., & Shore, E. M. (2017). TGF- $\beta$  family signaling in connective tissue and skeletal diseases. *Cold Spring Harbor Perspect Biol*, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a022269>.
- Majewski, F. (2000). Lenz-Majewski hyperostotic dwarfism: Reexamination of the original patient. *American Journal of Medical Genetics*, 93, 335–338.
- Ohsawa, T., Nishijima, M., & Kuge, O. (2004). Functional analysis of Chinese hamster phosphatidylserine synthase 1 through systematic alanine mutagenesis. *Biochemical Journal*, 381, 853–859.
- Renard, M., Holm, T., Veith, R., Callewaert, B. L., Adès, L. C., Baspinar, O., ... Loeys, B. L. (2010). Altered TGF $\beta$  signaling and cardiovascular manifestations in patients with autosomal recessive cutis laxa type I caused by fibulin-4 deficiency. *European Journal of Human Genetics*, 18, 895–901.
- Sousa, S. B., Jenkins, D., Chanudet, E., Tasseva, G., Ishida, M., Anderson, G., ... Moore, G. E. (2014). Gain-of-function mutations in the phosphatidylserine synthase 1 (PTDSS1) gene cause Lenz-Majewski syndrome. *Nature Genetics*, 46, 70–76.
- Tamhankar, P. M., Vasudevan, L., Bansal, V., Menon, S. R., Gawde, H. M., D'Souza, A., ... Das, D. K. (2015). Lenz-Majewski syndrome: Report of a case with novel mutation in PTDSS1 gene. *European Journal of Medical Genetics*, 58, 392–399.
- Vanakker, O., Callewaert, B., Malfait, F., & Coucke, P. (2015). The genetics of soft connective tissue disorders. *Annu Rev Genom Hum Genet*, 16, 229–255.
- Van Damme, T., Gardeitchik, T., Mohamed, M., Guerrero-Castillo, S., Freisinger, P., Guillemyn, B., ... Wevers, R. A. (2017). Mutations in ATP6V1E1 or ATP6V1A cause autosomal-recessive cutis laxa. *American Journal of Human Genetics*, 100, 216–227.
- Van Maldergem, L., Dobyns, W., & Kornak, U. (2009). [Updated 2015 Feb 12] ATP6VOA2-Related cutis laxa. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, & R. A. Pagon, (Eds.), *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2017. Available online at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5200/>.
- Van Maldergem, L., & Loeys, B. (2009). [Updated 2014 Mar 13]. FBLN5-related cutis laxa. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, et al., (Eds.), *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2017. Available online at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5201/>
- Whyte, M. P., Blythe, A., McAlister, W. H., Nenner, A. R., Bijanki, V. N., & Mumm, S. (2015). Lenz-Majewski hyperostotic dwarfism with hyperphosphoserinuria from a novel mutation in PTDSS1 encoding phosphatidylserine synthase 1. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30, 606–614.

**How to cite this article:** Piard J, Lespinasse J, Vickova M, et al. Cutis laxa and excessive bone growth due to de novo mutations in PTDSS1. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176A: 668–675. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38604>

**Fortsetzung Abb. 26** Familie 3, Probandin (II.2) nach der Geburt und im Alter von 17 Monaten. Klinischer Fallbericht über Haut und Knochenveränderungen. Freigegeben vom Wiley Verlag, Reproduktion (Piard et al. 2018).

**8.5 Consent for Publication**

Die in dieser Dissertation beschriebenen Probanden bzw. deren Vormund willigten selbstständig und aus freien Stücken einer medizinischen Publikation ihrer klinischen Untersuchung, der Behandlung, der Geschichte und der Fotos ein. Die entsprechenden Einwilligungen liegen am Institut für Humangenetik der Universitätsmedizin Mainz vor. Die Einwilligungen können an dieser Stelle aus Datenschutzgründen jedoch nicht abgebildet werden.

Ich bedanke mich, auch im Namen der an dieser Dissertation Mitwirkenden, bei allen hier beschriebenen Personen für die Erlaubnis, die Daten für diese Dissertation nutzen zu dürfen.

## **9 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich allen Menschen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein Dank gilt insbesondere meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Oliver Bartsch, dem Leiter der Genetischen Beratungsstelle in Mainz, für die Betreuung dieser Arbeit. Ihm danke ich für das mir entgegengebrachte Vertrauen. Die stets wertvollen Ratschläge aus seinem reichen Erfahrungsschatz und die anregenden fachlichen Diskussionen haben sehr zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen. Ebenso bedanke ich mich bei Frau Dr. [REDACTED] für die freundliche Einarbeitung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. [REDACTED] Leiter der Molekularbiologie im Labor Dr. Wisplinghoff in Köln, der sich bereit erklärt hat, als Gutachter zur Verfügung zu stehen.

Wesentliche Forschungsergebnisse verdanke ich Herrn Prof. Dr. [REDACTED], dem Leiter der Humangenetik der Charité - Universitätsmedizin Berlin und Herrn Dr. [REDACTED] und dessen Arbeitsgruppe. Ihre Fachkompetenz zu Extremitätenfehlbildungen und die Übernahme von genetischen Untersuchungen haben eine Diagnosefindung dieser seltenen Krankheitsbilder ermöglicht.

Danken möchte ich dem Pädiater Dr. [REDACTED] an der Kinderklinik Spitalul Clinic de Pediatrie Sibiu in Rumänien, für die interessante Patientenvorstellung, aus der eine erfolgreiche internationale Zusammenarbeit hervorging.

Ebenso möchte ich mich bei allen weiteren Beteiligten bedanken, wie Frau Dr. [REDACTED] am Centre de Génétique Humaine, Université de Franche-Comté, Besançon in Frankreich und Coautoren, die wesentliche Erkenntnisse, die auch ein Teil dieser Arbeit sind, mit der Publikation im American Journal of Medical Genetics, leichter zugänglich gemacht haben.

Mein besonderer Dank gilt jedem einzelnen Probanden für die Zustimmung, sowohl die humangenetischen Erkenntnisse als auch persönliche, teilweise intime Informationen und Fotos Teil dieser Arbeit werden zu lassen.

Vor allem möchte ich mich bei meiner Familie bedanken. Meinen Eltern danke ich für die fortwährende Unterstützung in allen Lebensabschnitten, die auf dem Weg zu dieser Arbeit lagen. Besonders danke ich meiner Frau Sandra für die Unterstützung und ihre Geduld bei der Entstehung dieser Arbeit. Der Rückhalt, den ich von euch bekommen habe, hat diese Arbeit erst ermöglicht.

Mannheim, im Juli 2022

Norman Sauer

## 10 Tabellarischer Lebenslauf

