Hereditäre Bindegewebs- und Tumorerkrankungen

Medizinische Genetik im ärztlichen Alltag

Silvia Miranda Azzarello-Burri, Anita Rauch
Institut für Medizinische Genetik der Universität Zürich, Schlieren

Man nimmt an, dass ca. 5–8% der Bevölkerung an einer von mindestens 6000 genetisch bedingten seltenen Erkrankungen leidet. Der häufigste Zuweisungsgrund in unsere Erwachsenen-Sprechstunde ist die Frage nach dem Vorliegen einer genetisch bedingten Tumorerkrankungs-Prädisposition oder Bindegewebserkrankung. Es ist wichtig, dass Sie als betreuender Arzt eine entsprechende Veranlagung bei Patienten in Ihrer Praxis erkennen können. Dies möchten wir Ihnen anhand einiger Patientenbeispiele illustrieren.

Hereditäre Bindegewebserkrankungen

Fallvignette 1

Bei unserer ersten Patientin handelt es sich um eine junge, knapp 30 Jahre alte Frau. Sie beklagt sich über Schmerzen im Bereich von verschiedenen Gelenken, auch Kopfschmerzen. Es bestünde eine gewisse Instabilität der Halswirbelsäule und es käme zum Teil zu Gelenksluxationen, vor allem im Bereich der Schulter. Woran müssen Sie bei der Patientin denken?
Bei der Patientin muss an ein Ehlers-Danlos Syndrom gedacht werden.

Fallvignette 2

Beim nächsten Patienten handelt es sich um einen 50 Jahre alten Mann. Er beklagt sich über nicht genau einzuordnende generelle Schmerzen. Es bestünde bei ihm eine Osteoporose und bei einer Synkope sei es zu Rippenfrakturen gekommen. An was ist bei diesem Patienten zu denken?
Bei dem Patienten muss an eine Osteogenesis imperfecta gedacht werden.

Fallvignette 3

Dann sehen wir einen 40 Jahre alten Mann mit rezidivierendem Aortenaneurysma, diesbezüglich aber unauffälliger Familienanamnese und ohne weitere anamnestische oder klinische Auffälligkeiten. Woran ist zu denken?
Es muss an eine Genveränderung für familiäre thorakale Aneurysmen gedacht werden.

Vielleicht kommen Ihnen die obigen Patientenbeschreibungen bekannt vor. Hätten Sie aufgrund der geschilderten Symptome an eine genetische Bindegewebsschwäche gedacht?
Wir denken nicht, dass es Ihre Aufgabe als Hausarzt oder Internist ist, eine konkrete Verdachtsdiagnose zu stellen. Die Klinik der hereditären Bindegewebserkrankungen ist sehr breit und oft nicht klassisch ausgeprägt. Zur Diagnosesicherung ist meist die molekulargenetische Diagnostik unerlässlich und essentiell für die weitere Betreuung des Patienten, die sich je nach Diagnose anders gestaltet (siehe diesbezüglich die ausführlichere Version im Anhang an den Online-Artikel unter www.primary-hospital-care.ch).
Für Sie ist es wichtig, gewisse Anzeichen einer möglichen Bindegewebsschwäche zu erkennen und mit dem Patienten die Möglichkeit einer genetischen Konsultation zu besprechen.

Zeichen hereditärer Bindegewebserkrankungen

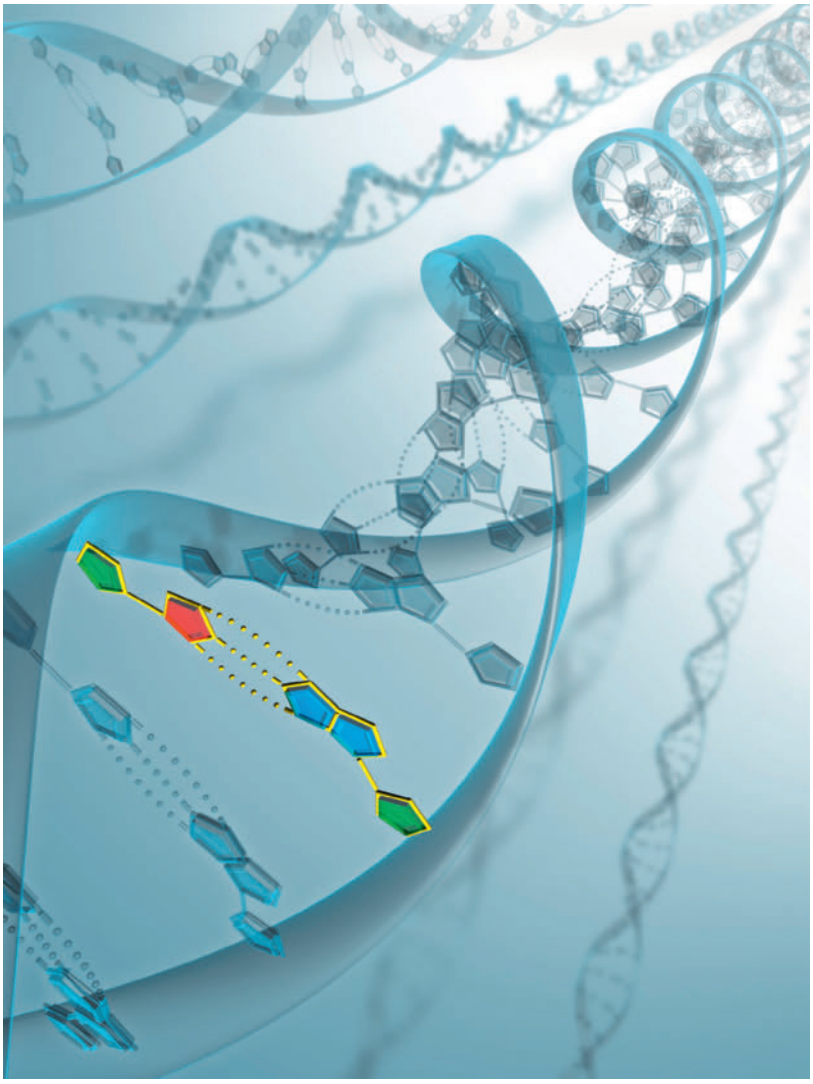
Häufige Zeichen, die auf eine hereditäre Bindegewebsschwäche hindeuten können:

- **Okuläre Auffälligkeiten:** Myopie, Linsenluxation, erhöhtes Risiko für Retinaablösung, Glaukom, frühe Kataraktbildung, blaue Skleren;
- **Skelettale Auffälligkeiten:** Dolichostenomelie, Pectus excavatum oder carinatum, Skoliose, Kyphose und Gelenksüberbeweglichkeit/Gelenksinstabilität/Gelenksluxationen, degenerative Gelenksprobleme, chronische Schmerzen, zum Teil Gelenkkontrakturen;
- **Muskuläre Auffälligkeiten:** Muskuläre Hypotonie, motorische Entwicklungsverzögerung, Muskelkrämpfe, Müdigkeit;

Der Artikel basiert auf einem Referat, das im Rahmen des Ärztekongresses Arosa 2016 gehalten wurde.

Published under the copyright license “Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0”. No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

- **Kardiovaskuläre Auffälligkeiten:** Dilatation der Aorta, Prädisposition für Rupturen der Aorta, Mitralklappen- und Trikuspidalklappenprolaps, Erweiterung der proximalen Pulmonalarterie, zerebrale, thorakale oder abdominelle Aneurysmen, Gefässdissektionen;
- **Kraniofaziale Auffälligkeiten:** Weit auseinander liegende Augen, Gaumenspalte oder gespaltene Uvula, Kraniosynostose, je nach Diagnose typische Gesichtszüge;
- **Auffälligkeiten der Haut:** Dünne Haut, Hautüberstreckbarkeit, abnormale Wundheilung, Neigung zu Blutergüssen, Striae distensae;
- Organrupturen, Inguinalhernien, Pneumothorax, rezidivierende Frakturen ohne oder mit minimalem Trauma, Dentinogenesis imperfecta, Schwerhörigkeit im Erwachsenenalter, funktionelle Darmprobleme, autonome Dysfunktion mit orthostatischer Intoleranz;
- Häufig psychosoziale und emotionale Probleme.



Fallvignette 4

Es stellt sich ein 70-jähriger Patient vor (auf den Vorstellungsgrund möchten wir nicht weiter eingehen). Bei der Aufnahme der persönlichen Anamnese berichtete er über eine Entfernung eines Kolonkarzinoms im Alter von ca. 60 Jahren. In der Familienanamnese findet sich eine verstorbene Schwester im Alter von ca. 70 Jahren an unbekannter Krebsart. An was ist bei dem Patienten zu denken?
Bei dem Patienten könnte ein Lynch-Syndrom (vererbter nicht polypöser Darmkrebs) vorliegen.

Fallvignette 5

Als nächstes sehen wir eine junge Frau mit Status nach Duodenalkarzinom im Alter von ca. 20 Jahren. In der klinischen Untersuchung sind multiple Café-au-lait-Flecken auffällig. Woran ist zu denken?
Es könnte eine konstitutionelle Mismatch-Reparatur-Defizienz durch homozygote Mutationen in einem Mismatch-Reparaturgen vorliegen. Somit würde für die Patientin und allenfalls weitere Familienangehörige ein stark erhöhtes Krebsrisiko bestehen.

Hereditäre Tumorerkrankungen

Das Lynch-Syndrom durch Mutationen in den Mismatch-Reparaturgenen liegt bei ca. 2–3% der Personen mit Darmkrebs vor (generelle Prävalenz ca. 1 : 440). Als wichtigste Vorsorgeuntersuchung beim Lynch-Syndrom werden regelmässige Koloskopien alle ein bis zwei Jahre ab einem jungen Alter empfohlen. Bei bekannter Mutation können auch Nachkommen oder weitere Familienangehörige einfach und kostengünstig genetisch getestet werden. So kann bestimmt werden, wer die regelmässigen Vorsorgeuntersuchungen benötigt und wer nicht.
Auch bei den hereditären Tumorerkrankungen geht es wiederum nicht darum, dass sie als Hausarzt eine konkrete Verdachtsdiagnose stellen, sondern dass Sie eine mögliche Veranlagung beim Patienten erkennen und mit ihm die Möglichkeit einer Zuweisung in die genetische Sprechstunde diskutieren. Auf eine genetische Prädisposition deutet vor allem ein frühes Erkrankungsalter, eine positive Familienanamnese für Krebserkrankungen (auch unterschiedliche Krebsarten) oder das Auftreten von verschiedenen Tumoren bei einem Individuum hin. Jedoch kann eine entsprechende Genmutation auch neu entstehen, weshalb eine positive Familienanamnese nicht unbedingt vorliegen muss.
Praktisch sehen wir in unserer Sprechstunde Patienten mit Tumorerkrankungen oder auch gesunde Fami-

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

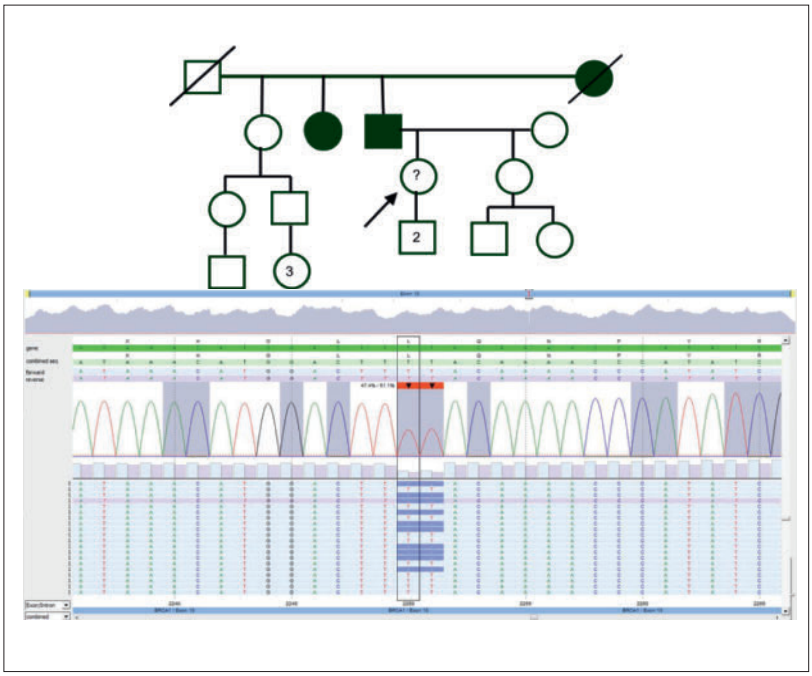


Abbildung 1: Illustriertes Sprechstundenbeispiel: Stammbaumanalyse mit 50% Wahrscheinlichkeit für die bisher gesunde Ratsuchende (mit Pfeil markiert) die verantwortliche Mutation von ihrem an Prostatakrebs erkrankten Vater vererbt bekommen zu haben (Tante und Grossmutter väterlicherseits an Brustkrebs erkrankt). Anschliessendes *next generation sequencing*: BRCA1-Mutation mit Verlust von zwei T-Bausteinen in ca. 50% der Sequenzen, das heisst in einer der beiden Genkopien.

Korrespondenz:
Dr. med. Silvia Miranda Azzarello-Burri
Fachärztin für Medizinische Genetik FMH, Institut für Medizinische Genetik, Universität Zürich
Wagistrasse 12
CH-8952 Schlieren
azzarello-burri[at]medgen.uzh.ch

lienangehörige, die über ein allenfalls erhöhtes Erkrankungsrisiko informiert sein möchten. Eine genetische Diagnostik zur Identifikation der verantwortlichen familiären Mutation ist in erster Linie bei einer erkrankten Person sinnvoll. In einem zweiten Schritt (oder auch, wenn eine Diagnostik beim Erkrankten nicht oder nicht mehr möglich ist) kann auf Wunsch ein bisher gesundes Familienmitglied getestet werden. Eine solche präsymptomatische Testung soll nach dem Bundesgesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen vor und nach der Durchführung von einer fachkundigen genetischen Beratung begleitet sein. Auch muss zwischen der Beratung und der Durchführung der Untersuchung eine angemessene Bedenkzeit liegen.

Diagnostik

Die genetische Diagnostik bei Verdacht auf Bindegewebsschwäche oder Krebsveranlagung erfolgt mittels der Hochdurchsatzsequenzierung *(next generation sequencing)* (Abb. 1). Es handelt sich dabei um ein Mutationsscreening in mehreren diagnostisch relevanten Genen durch paralleles Sequenzieren.

Wie oben dargelegt kann klinisch eine hereditäre Bindegewebserkrankung oder Tumorprädisposition vermutet werden, für die Diagnosestellung und richtige Betreuung des Patienten ist jedoch die genetische Diagnostik unerlässlich.

Bildnachweis
© Kts | Dreamstime.com

Literatur

– Chung DC, Haber DA. Principles of Clinical Cancer Genetics. Springer 2010
– GeneReviews® [Internet] Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2016.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html