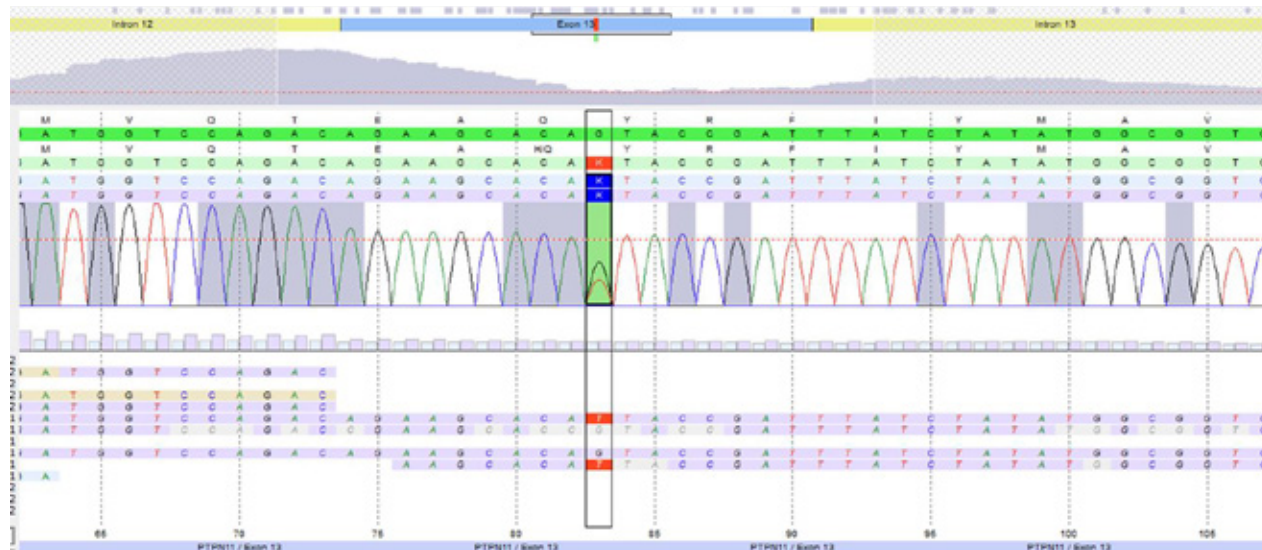


RASopathien

Eine Erkrankungsgruppe mit vielen Gesichtern



Nachweis einer heterozygoten Mutation im PTPN11-Gen (bioinformatische Auswertung mit JSI-medical systems).

im Vordergrund. Diese Symptome stehen weniger mit dem RAS-MAPK-Signalweg im Zusammenhang, sondern werden durch eine zusätzlich zu der Keimbahnmutation auftretende somatische Mutation des betroffenen Gens und damit einem Verlust der Heterozygotie hervorgerufen. Weiterhin können bei der Neurofibromatose Typ 1 eine Vielzahl zusätzlicher Symptome wie Knochenveränderungen, vaskuläre und endokrine Störungen sowie Lernschwächen auftreten. Außerdem ist das Risiko auch für nicht neurogene Tumore erhöht, wobei im Kindesalter v.a. bösartige Neubildungen des hämatopoetischen Systems auftreten, während im Erwachsenenalter in erster Linie die Assoziation zu Phäochromozytomen und bei Frauen ein erhöhtes Risiko für prämenopausalen Brustkrebs zu beachten ist.

Genetischer Hintergrund

RASopathien folgen einem autosomal-dominanten Erbgang. Mit Ausnahme der Neurofibromatose Typ 1, bei der etwa die Hälfte der Mutationen von einem ebenfalls betroffenen Elternteil vererbt werden, handelt es sich in der Mehrheit der RASopathie-Fälle um Neumutationen. Allerdings kommen beim Noonan-Syndrom sowie dem NSML auch familiäre Fälle vor. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer RASopathie erfolgt eine parallele Analyse der infrage kommenden Gene mittels Next-Generation Sequencing (NGS).

Präanalytik

Für die Untersuchung werden ca. 2 ml EDTA-Blut benötigt, die molekulargenetische Analyse und Befunderstellung nehmen in der Regel 4 bis 6 Wochen in Anspruch. Sollte die Zuordnung einer Symptomatik innerhalb der Gruppe der RASopathien nicht eindeutig sein und konnte in einer ersten Untersuchung keine ursächliche Mutation festgestellt werden, ist eine Ausweitung der Diagnostik unter anderer Fragestellung und ohne erneute Blutentnahme unkompliziert möglich.

Ihre Ansprechpartner:
Dr. med. Dagmar Huhle
 FÄ f. Humangenetik,
 FÄ f. Kinder- und Jugendmedizin
 E-Mail: d.huhle@labor-leipzig.de
 Telefon: +49 341 99398491

Dr. rer. nat. Barbara Thamm
 Fachhumangenetikerin GfH
 E-Mail: b.thamm@labor-leipzig.de
 Telefon: +49 341 6565-791

Herausgeber: MVZ Labor Dr. Reising-Ackermann und Kollegen (Stand 02-05-2018)



Was sind RASopathien?

Bei den RASopathien handelt es sich um eine klinisch wie genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen, die durch Fehlregulationen des RAS-MAPK-Signalweges hervorgerufen werden. Das RAS-Protein stellt ein ubiquitäres Molekül dar, welches eine zentrale Rolle in der Regulation von Zellwachstum und -differenzierung sowie der Apoptose einnimmt. Durch Mutationen in unterschiedlichen Genen, deren Genprodukte den RAS-MAPK-Signalweg kontrollieren, kommt es typischerweise zu einer Überaktivierung dieses Signalübertragungsweges.

Klinischer Hintergrund

Klinisch sind die RASopathien gekennzeichnet durch die Symptomtrias postnataler Kleinwuchs, Herzfehler und eine charakteristische Fazies mit Hypertelorismus, nach lateral abfallenden Lidachsen, tief ansetzenden Ohren und kurzem, breitem Nacken mit tiefem Nackenhaaransatz. Zusätzlich gehören ektodermale und lymphatische Störungen,

Skelettanomalien sowie neurokognitive Defizite in unterschiedlicher Ausprägung in das Spektrum der RASopathien. Mit sehr unterschiedlichem Risikoprofil besteht außerdem eine Tumorneigung.

Noonan-Syndrom

Mit einer Prävalenz von 1:1.000 bis 2.500 handelt es sich beim Noonan-Syndrom um die mit Abstand häufigste RASopathie, dessen Klinik auch als exemplarisch für diese Erkrankungsgruppe gilt. Herzfehler kommen bei etwa 50 bis 80 Prozent der Betroffenen vor, der vorherrschende Herzfehler ist die valvuläre Pulmonalstenose gefolgt von der hypertrophen Kardiomyopathie (HCM). Der Kleinwuchs entwickelt sich aus normalen Geburtsmaßen und liegt oftmals nahe der unteren Normalgröße. Kognitive Defizite sind, wenn vorhanden, typischerweise nur mild ausgeprägt. Zu den Auffälligkeiten des Skelettsystems gehören Thorax- und Fußdeformitäten sowie Skoliose, Wirbel- und Rippendefekte. Sehstörungen wie Refraktionsanomalien,

Strabismus oder Nystagmus betreffen fast jeden Patienten, auch eine Blutungsneigung besteht häufig. 60 bis 80 Prozent der Knaben mit Noonan-Syndrom weisen einen Kryptorchismus auf, darüber hinaus können ein Hypogonadismus und eine reduzierte Fertilität vorliegen. Die Tumorneigung schließt in erster Linie hämatologische Malignome wie die juvenile myelomonozytäre Leukämie (JMML), die akute lymphatische Leukämie (ALL) und Lymphome ein.

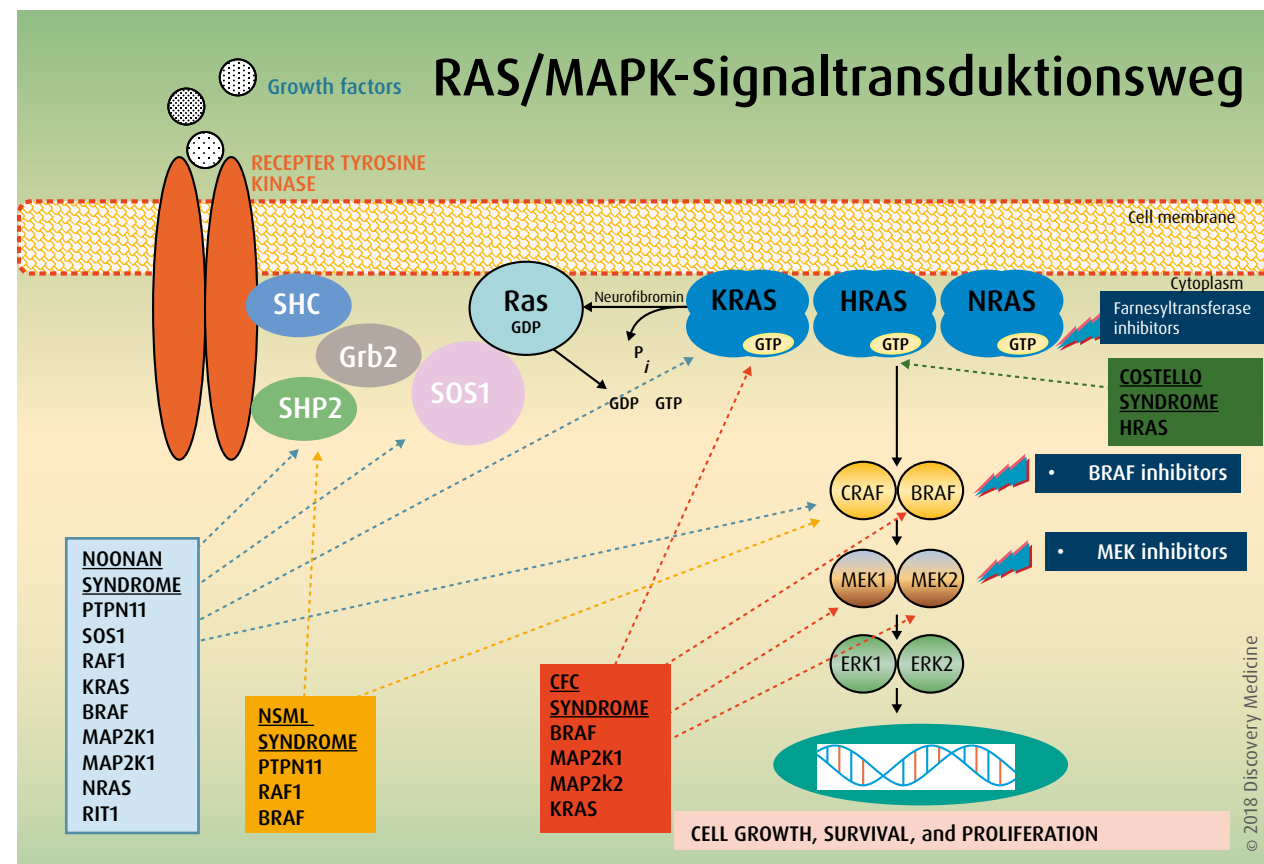
Bereits pränatal kann ein Noonan-Syndrom durch eine erhöhte Nackentransparenz und ein Polyhydramnion auffällig werden. Im Säuglingsalter stehen, sofern vorhanden, kardiale Störungen im Vordergrund, während sich im Kindesalter die klassischen Symptome eines proportionierten Kleinwuchses mit relativer, manchmal auch absoluter Makrozephalie und ggf. einer Entwicklungsretardierung manifestieren.

**LEOPARD-Syndrom/
Noonan-Syndrom mit multiplen Lentiginen (NSML)**
Die Benennung des LEOPARD-Syndroms in seiner Erstbeschreibung 1969 geht zurück auf das Akronym seiner Kardinalsymptome Lentiginen, EKG-Anomalien, okulärer Hyperelorismus, Pulmonalstenose, Anomalien der Genitalien, retardiertes Wachstum und Schwerhörigkeit (deafness). Heute setzt sich zunehmend die synonyme Bezeichnung

Noonan-Syndrom mit multiplen Lentiginen (NSML) durch, da hierunter die korrekte genetische und klinische Nosologie dieser Erkrankung abgebildet und zudem die Gefahr einer Stigmatisierung vermieden wird.

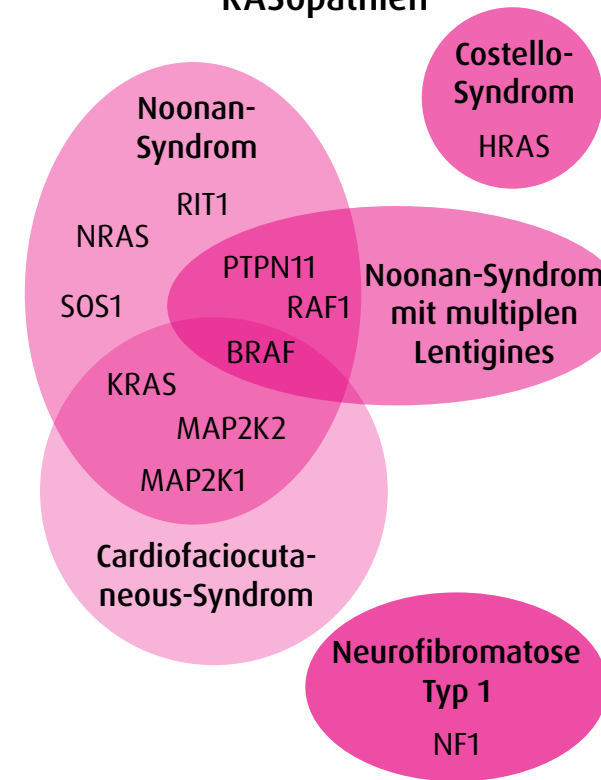
Charakteristisches Merkmal des NSML sind multiple Lentiginen, die sich ab dem Vorschulalter vor allem im Gesicht, auf dem Hals und am oberen Körperstamm entwickeln. Abgesehen von den Hautauffälligkeiten ähnelt der Phänotyp des NSML dem des klassischen Noonan-Syndroms, allerdings ist nur ca. die Hälfte der Patienten von Kleinwuchs betroffen. Auch sind Entwicklungsstörungen eher noch seltener anzutreffen und milder ausgeprägt. Das Spektrum der kardialen Beteiligung ist im Vergleich zum klassischen Noonan-Syndrom zugunsten der hypertrophen Kardiomyopathie (bei etwa 60%) verschoben, während eine Pulmonalstenose bei 10 bis 20% vorliegt. Mit 20% ebenfalls häufig ist eine sensorineurale Schwerhörigkeit. Die Tumorneigung scheint beim NSML vergleichsweise gering ausgeprägt. Die wenigen beschriebenen Fälle umfassen Leukämien sowie jeweils ein Medullo- und Neuroblastom.

Cardiofaciocutaneous-Syndrom (CFC-Syndrom)
Charakteristisch für das Cardiofaciocutaneous-Syndrom (CFC-Syndrom) ist eine besonders ausgeprägte Einschränkung



RASopathien werden durch Mutationen in Genen verursacht, die für Proteine aus dem RAS/MAPK-Signalweg kodieren.

RASopathien



typischen Dysmorphien auffällig grobe Gesichtszüge auf, die an eine Speicherkrankheit erinnern. Der Kleinwuchs ist bei z. T. auch absoluter Makrozephalie ausgeprägt, eine Skolioseentwicklung nicht selten. Das Spektrum der Herzfehler ähnelt dem anderer RASopathien, typisch sind aber neonatale, z. T. auch bereits pränatal nachweisbare supraventrikuläre Tachykardien. Postnatal bestehen ausgeprägte Ernährungs- und Gedeihstörungen. Meist liegt eine milde bis mäßiggradige geistige Behinderung vor, auch können strukturelle Hirnanomalien und Krampfanfälle auftreten. Innerhalb der Gruppe der RASopathien besteht beim Costello-Syndrom das höchste Tumorrisiko, welches innerhalb der ersten beiden Lebensdekaden 15% beträgt. Bereits im Kindesalter treten Rhabdomyosarkome und Neuroblastome auf, in der Adoleszenz und im Erwachsenenalter sind Blasenkarzinome die häufigsten Malignome.

Neurofibromatose Typ 1
Auch bei der Neurofibromatose Typ 1 (NF1, Morbus Recklinghausen), die ca. 1:3.000 Personen betrifft, handelt es sich um eine RASopathie. Die für die RASopathien typischen Symptome eines postnatalen Kleinwuchses mit relativer oder absoluter Makrozephalie, Herzfehler und charakteristischer Fazies sind zwar auch mit der Neurofibromatose assoziiert, insgesamt aber deutlich geringer ausgeprägt, was auf eine relativ milde Aktivierung des RAS-MAPK-Signalweges zurückzuführen ist.

Typischerweise liegt eine mäßiggradige bis schwere mentale Retardierung vor, bei etwa der Hälfte der Betroffenen kommt es zu keiner oder nur geringer Entwicklung einer expressiven Sprache. Weiterhin stärker ausgeprägt als bei anderen RASopathien sind Ernährungsstörungen bis ins Kleinkindalter sowie ektodermale Auffälligkeiten wie spärliches, aber krauses Haar, fehlende Augenbrauen und Wimpern, Hämangiome, Hyperkeratosen und ab etwa dem Schulalter multiple Nävi. Auch Krampfanfälle, autistische Verhaltensstörungen, schwere Sehbehinderungen und neurologische Defizite vor allem der unteren Extremität fallen in das Symptomspektrum des CFC-Syndroms.

Das Spektrum der Herzfehler umfasst Pulmonalstenosen, hypertrophe Kardiomyopathien und Septumdefekte. Die Körpergröße kann im niedrigen Normalbereich liegen, typisch ist aber auch hier ein Abfall der Wachstumskurve in den ersten Lebensjahren und eine relative Makrozephalie. Ein erhöhtes Risiko für maligne Tumore ist bisher nicht zweifelsfrei nachgewiesen.

Costello-Syndrom
Das Costello-Syndrom ist durch weiche, überschüssig wirkende Haut mit tiefen Palmar- und Plantarfurchen gekennzeichnet. Die Haut ist hyperpigmentiert, im Verlauf treten Papillome vor allem im Gesicht und der Analregion auf. Die Betroffenen weisen zusätzlich zu den RASopathie-

Klinisch stehen bei der Neurofibromatose Typ 1 jedoch die charakteristischen pigmentierten Hautläsionen (Café-au-lait-Flecken, axilläre u./o. inguinale „freckling“) und das Auftreten neurogener Tumore (Neurofibrome, Optikusgliome)

Next-Generation Sequencing (NGS)	
Noonan-Syndrom	PTPN11
	SOS1
	RIT1
	RAF1
	KRAS
	BRAF
	MAP2K1
	MAP2K2
	NRAS
Noonan-Syndrom mit multiplen Lentiginen	PTPN11
	RAF1
	BRAF
Cardio-Facio-Cutanes-Syndrom	BRAF
	KRAS
	MAP2K1
	MAP2K2
Costello-Syndrom	HRAS
Neurofibromatose Typ 1	NF1