

Information
Okihiro-Syndrom
Holt-Oram-Syndrom

Molekulargenetische Untersuchung der
Gene *SALL4* and *TBX5*

Praxis für Humangenetik

Prof. Dr. Jürgen Kohlhase
Facharzt für Humangenetik
Heinrich-von-Stephan-Str. 5
79100 Freiburg, Germany
Telefon (+49) (0)761 / 896454-0
Telefax (+49) (0)761 / 896454-9
E-Mail: ikohlhase@humangenetik-freiburg.de
<http://www.humangenetik-freiburg.de>

Sehr geehrte Eltern, sehr geehrte Patienten,

bei Ihnen bzw. Ihrem Kind wurde die Diagnose Holt-Oram-Syndrom bzw. Okihiro-Syndrom gestellt. Ich möchte Sie hier kurz über diese Erkrankungen informieren und Sie auf unser diagnostisches Angebot hinweisen.

Das Holt-Oram-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die sich durch eine Kombination von meist beidseitigen radialen Fehlbildungen der Arme und angeborenen Herzfehlern auszeichnet. Unter den radialen Fehlbildungen findet man dreigliedrige und überzählige Daumen über fehlende Daumen bis hin zur Verkürzung oder sogar Fehlen der Speiche (Radius) und der Elle (Ulna). Nicht nur die Unterarme, sondern auch die gesamten Arme können auch stummelartig verkürzt sein wie bei der sog. Contergan-Fehlbildung.

Hinsichtlich der Vererbung des Holt-Oram-Syndroms gilt: es wird autosomal-dominant vererbt. Das bedeutet: jede unserer Erbanlagen (Gene)- mit Ausnahme derjenigen auf den Geschlechtschromosomen- liegt in zwei Kopien (Allelen) vor. Ein Allel stammt von der Mutter, das andere Allel vom Vater. Zum Auftreten von Symptomen einer autosomal-dominanten Erkrankung/ Fehlbildung kommt es bereits, wenn eines von beiden Allelen verändert (mutiert) ist. Das Wiederholungsrisiko für Kinder von Betroffenen beträgt 50%. Handelt es sich um einen sporadischen Fall (erstmalig erkranktes Kind bei gesunden Eltern), so ist das Wiederholungsrisiko in der Regel deutlich vermindert, wir schätzen es in der Regel auf ca. 1%, wenn die Eltern gesund sind.

Ein Gen ist zurzeit bekannt, dessen Defekte Holt-Oram-Syndrom verursachen. Dieses Gen heißt *TBX5* und liegt auf Chromosom 12. Mutationen in diesem Gen findet man aber nur bei etwa 1/3 der Betroffenen. Andere Gene werden derzeit noch gesucht.

Im Rahmen eines Forschungsprojekts haben wir im Jahre 2002 Mutationen (Defekte) in der Erbanlage (Gen) mit dem Namen *SALL4* auf Chromosom 20q13.13-2 als Ursache für das Okihiro-Syndrom beschrieben (Kohlhase et al., Human Molecular Genetics, 11, 2979-2987, 2002). Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch eine Kombination von radialen Fehlbildungen der oberen Extremitäten (wie beim Holt-Oram-Syndrom) mit einer Duane-Anomalie (sog. Abduzens-Parese durch fehlenden Abduzens-Nerv oder -Kern mit Fehlinnervation des gleichseitigen geraden seitlichen Augenmuskels durch den gleichseitigen Nervus oculomotorius) charakterisiert ist. Das heißt, es liegen Fehlbildungen der Hände/ Arme vor, und mit einem oder beiden Augen ist der Blick zur Seite nicht oder nur eingeschränkt möglich. Daneben sind u.a. Herzfehler, Ohrmuschelfehlbildungen, Hörstörungen und Analfehlbildungen als Begleitfehlbildungen beschrieben worden.

Da die Fehlbildungen der Arme denen beim Holt-Oram-Syndrom sehr ähnlich sind und das Okihiro-Syndrom erstmals als Holt-Oram-Syndrom plus Duane-Anomalie beschrieben wurde, ist bei Patienten mit der Diagnose Holt-Oram-Syndrom neben der Untersuchung des Gens *TBX5* auch die Untersuchung auf Mutationen im *SALL4*-Gen angeraten. Wir haben bisher über 20 verschiedene Mutationen im *SALL4*-Gen gefunden, die in allen untersuchten Familien krankheitsverursachend sind.

Hinsichtlich der Vererbung des Okihiro-Syndroms gilt: es wird ebenfalls autosomal-dominant vererbt. Das Wiederholungsrisiko für Kinder von Betroffenen beträgt 50%. Es ist allerdings bekannt, daß sichere Mutationsträger beim Okihiro-Syndrom auch nicht erkranken können (reduzierte Penetranz) und daß die Ausprägung der Erkrankung stark variieren kann. Handelt es sich um einen sporadischen Fall (erstmal erkranktes Kind bei gesunden Eltern), so ist das Wiederholungsrisiko in der Regel deutlich vermindert, wir schätzen es auch hier in der Regel auf ca. 1%, wenn die Eltern gesund sind.

Wir bieten hier im Institut eine genetische Beratung und Untersuchung zur Abklärung der Diagnose sowie die Untersuchung des *TBX5*- und des *SALL4*-Gens auf krankheitsrelevante Veränderungen an. Zur *SALL4*- und *TBX5*-Diagnostik benötigen wir EDTA-Venenblut (idealer Weise 5-10 ml, bei kleinen Kindern reichen auch 2 ml), welches per Post an uns geschickt werden muss, und einen Überweisungsschein für molekulargenetische Untersuchung. Die Untersuchungskosten belasten das Budget Ihres Arztes nicht. Wir möchten gerne möglichst auch Blut von den Eltern erhalten, um unklare Veränderungen des Gens auf ihre Krankheitsrelevanz untersuchen zu können. Bitte haben Sie Verständnis, dass wir zur Auswertung unserer Untersuchungen auch Befunde über Ihre Erkrankung bzw. die Ihres Kindes benötigen. Selbst wenn bei Ihnen/ Ihrem Kind klinisch eindeutig ein Holt-Oram- bzw. Okihiro-Syndrom vorliegt, kann es sein, dass wir keine Mutation finden. In diesem Falle könnte eine Mutation in solchen Bereichen des

Gens liegen, die nicht untersucht wurden (sog. nicht-proteinkodierende Regionen) oder aber liegt eine Mutation in einem anderen Gen vor, die das gleiche Krankheitsbild verursacht.

Sollten wir eine Mutation finden, werden wir das Ergebnis Ihrem Genetischen Berater mitteilen. Nach den Richtlinien des Berufsverbandes Medizinische Genetik sollen Ergebnisse molekulargenetischer Untersuchungen im Rahmen einer genetischen Beratung mitgeteilt werden, bei der Sie über die Bedeutung des Befundes und die Konsequenzen z.B. bei (weiterem) Kinderwunsch beraten werden können. Natürlich besteht auch die Möglichkeit, dass Sie sich bei mir oder in einer anderen Genetischen Beratungsstelle vor der Untersuchung genetisch beraten lassen. Zur Terminvereinbarung bzw. bei Rückfragen wenden Sie sich bitte an mich.

Erklärung:

Den vorausgehenden Text habe ich gelesen und zur Kenntnis genommen. Über Chancen und Risiken der Untersuchung sowie Aussagemöglichkeiten und Aussagegrenzen bin ich umfassend aufgeklärt worden. Bei weiteren Fragen kann ich mich jederzeit an die untersuchende Einrichtung wenden.

Ort, Datum

Unterschrift

Einsender:

Untersucher:

Prof. Dr. med. Jürgen Kohlhasse
Praxis für Humangenetik
Heinrich-von-Stephan-Str. 5
79100 Freiburg
Telefon: 0761-896454-0
Fax: 0761-896454-9
Email: : ikohlhasse@humangenetik-freiburg.de

1. Ich _____, gebe mein Einverständnis, dass meine Blutprobe und/ oder die meines Kindes _____ zur DNA-Extraktion und *TBX5-/SALL4*-Mutationsanalyse an Dr. Kohlhases Labor gesandt wird.

Ja Nein (Nicht zutreffendes streichen)

2. Die DNA darf auf unbestimmte Zeit gelagert werden, so dass weitere Tests in der Zukunft durchgeführt werden können, um die Ursache des bei mir/ meinem Kind vorliegenden Fehlbildungssyndroms zu klären. Es werden keine Erbanlagen untersucht, die hiermit nicht in Zusammenhang stehen.

Ja Nein (Nicht zutreffendes streichen)

3. Ich möchte bei Vorliegen eines Befundes dieser und/ oder neuerer Untersuchungen zur Aufklärung der vorliegenden Erkrankung benachrichtigt werden.

Ja Nein (Nicht zutreffendes streichen)

4. Diese Probe ist nur für die diagnostische Abklärung des Holt-Oram-/ Okihiro-Syndroms oder damit verwandten Fehlbildungssyndroms bestimmt, und ich wünsche benachrichtigt zu werden, sollte eine Verwendung der Probe für andere Untersuchungen gewünscht werden. Mir ist bekannt, dass ich die Untersuchung meiner/ unserer Proben jederzeit auf Wunsch stoppen und die Vernichtung der Proben verlangen kann.

Ja Nein (Nicht zutreffendes streichen)

Unterschrift: _____ Name: _____

Datum: _____