

20. SYMPOSIUM

Klinische Genetik  
in der Pädiatrie

19.-21. Juni 2015

PROGRAMM

(Stand 15.06.2015)

**Tagungsort:**

Akademie „Erbacher Hof“ des Bistums Mainz, im Herzen der Mainzer Altstadt  
Gebäude „Erbacher Hof“, Grebenstr. 24, 55116 Mainz und  
Gebäude „Haus am Dom“, Liebfrauenplatz 8, 55116 Mainz (Fußweg 75 m)

**Wissenschaftliche Leitung:**

O. Bartsch  
Universitätsmedizin Mainz

D. Horn  
Charité Berlin

**Wir bedanken uns für die freundliche Unterstützung bei:**

Synageva BioPharma Germany GmbH

Biomarin Deutschland GmbH

Genzyme GmbH

Shire Deutschland GmbH

Illumina GmbH



**B:OMARIN®**

**genzyme**

**Shire**

**illumina®**

# **Vorsymposion: Klinische Genetik im Säuglingsalter**

**Ort: Alfred-Delp-Raum im Erbacher Hof, Grebenstraße 24, 55116 Mainz**

**Freitag, 19.6.2015**

8:30 Uhr – Denise Horn, Berlin: Eröffnung des Vorsymposions

Dietmar Müller/Chemnitz:  
Einführung und Grundlagen

Julia Hennermann/Mainz:  
Stoffwechselkrankheiten (nach Leitsymptomen)

Peter Meinecke/Hamburg:  
Fehlbildungssyndrome Teil 1 (nach Leitsymptomen)

11:00 – 11:15 Pause

Denise Horn/Berlin:  
Fehlbildungssyndrome Teil 2 (nach Leitsymptomen)

12:15 – 13:15 Mittagspause

Ute Hehr/Regensburg  
Hirnfehlbildungen (nach Leitsymptomen)

Dietmar Müller/Chemnitz:  
Genetisch bedingte Hauterkrankungen im Säuglingsalter

Peter Meinecke/Hamburg:  
Schwere angeborene Skelettdysplasien

16:15 – 16:25 Pause

Fallübungen

17 Uhr: Ende des Vorsymposions

# Symposion: Genetics is Everywhere in Pediatrics

**Freitag, 19.6.2015**

**Ort: Martin-Buber-Raum im Erbacher Hof, Grebenstraße 24, 55116 Mainz**

ab 16:30 Uhr

Ankunft, Registrierung und Begrüßungskaffee

**Ort: Alfred-Delp-Raum im Erbacher Hof**

17 – 18 Uhr

Vorstandssitzung

**Ort: Kardinal-Volk-Saal im Erbacher Hof**

**18:30 – etwa 20 Uhr**

Oliver Bartsch/Mainz: Grußwort zum Symposion

Kammerkonzert:

Herr Wolfgang Nieß, Konzertpianist und Dozent am Konservatorium in Mainz,  
wird Werke von Beethoven, Chopin, Schumann und Debussy spielen

Reinhard Urban/Mainz:

Festvortrag

„Der besondere Fall – Diagnostik und Begutachtung bei Kindesmisshandlung“

**Anschließend freier Abend in Mainz**

Tische sind reserviert im Restaurant Heiliggeist, Mailandsgasse 11, Fußweg 200 m

**Samstag, 20.6.2015, 8:30 Uhr**

**Ort: Haus am Dom, Liebfrauenplatz 8, 55116 Mainz**

**GENETICS IS EVERYWHERE IN PEDIATRICS \***

Moderation:

Susann Schweiger und Oliver Bartsch

8:30 Uhr

Raoul Hennekam/Amsterdam, Niederlande:

Genetics is Everywhere in Pediatrics

9:30 Uhr

Stefan Mundlos/Berlin:

Next Generation Genetic Diagnostics – Integration von Genom und Phänotyp zur Diagnosestellung

10:00 Uhr

Pause mit Kaffee

10:30 Uhr

Konrad Sandhoff/Bonn:

Sphingolipide, Sphingolipidosen und das Lipidphasenproblem

12:00 Uhr

Michael Beck/Mainz:

Lysosomale Speicherkrankheiten – Klinische Diagnose bereits im Neugeborenenalter möglich?

12:30 Uhr

Gemeinsames Mittagessen

---

\*) Sitzung zu Ehren von Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Spranger

**Samstag, 20.6.2015, 13:45 Uhr**

**Ort: Haus am Dom, Liebfrauenplatz 8, 55116 Mainz**

GENETICS IS EVERYWHERE IN PEDIATRICS

Moderation:

Denise Horn und Carsten Bergmann

13:45 Uhr

Susann Schweiger/Mainz:

Next generation genetic diagnostic bei Entwicklungsverzögerung und Intelligenzminderung

14:15 Uhr

Katalin Komlosi/Mainz:

Next-Generation-Sequenzierung von 1222 Genen bei Kindern und Jugendlichen mit Intelligenzminderung: Gelöste Fälle

14:45 Uhr

Carsten Bergmann/Ingelheim:

Ziliopathien – Heterogenes Potpourri mit Wiedererkennungswert

15:30 Uhr

Pause mit Kaffee

16:00 Uhr

Rainer König/Frankfurt am Main:

Makrozephalie

16:30 Uhr

Michael Beck/Mainz:

X-Inaktivierung

**Ort: Alfred-Delp-Raum im Erbacher Hof, Grebenstraße 24, 55116 Mainz**

17:00 Uhr

MITGLIEDERVERSAMMLUNG

#### **Gesellschaftsabend**

19:00 Uhr Abfahrt der Tagungsteilnehmer vom „Höfchen“ (Busunternehmen Fa. Lehr)

19:30 Uhr Gemeinsames Abendessen

Wasems Kloster Engelthal, Edulgasse 15, 55218 Ingelheim am Rhein

23:00 Letzte Rückfahrt der Busse ab Kloster Engelthal

**Sonntag, 21.6.2015, 8:45 Uhr**

**Ort: Haus am Dom, Liebfrauenplatz 8, 55116 Mainz**

GENETICS IS EVERYWHERE IN PEDIATRICS

Moderation:

Rainer König und Michael Beck

8:45 Uhr

Jürgen Spranger/Mainz:

Brauchen wir noch die Klinische Genetik

9:15 Uhr

Bertold Schrank/Wiesbaden:

Lernen am Fall – Neuromuskuläre Erkrankungen (Videoseminar Teil 1)

9:45 Uhr

Freie Vorträge

10:30 Uhr

Pause mit Kaffee

11:00 Uhr

Freie Vorträge

11:45 Uhr

Eva Mildenerger/Mainz: Welche Erwartungen

der Neonatologie kann die Humangenetik erfüllen? – Berichte aus der Praxis

12:15 Uhr

Jürgen Seeger/ Frankfurt am Main:

Lernen am Fall – Neuropädiatrische Erkrankungen (Videoseminar Teil 2)

13:00 Uhr

Gemeinsames Mittagessen / Lunchpakete

**Ende des Symposions**

Wir bedanken uns für die freundliche Unterstützung bei allen Helfern und den Sponsoren



**B:OMARIN®**

**genzyme**

**illumina®**

**Shire**

## ***Freie Vorträge am Sonntagvormittag***

### **Important Lessons From Paediatric Practice in Clinical Genetics - Wichtige Lektionen aus der pädiatrischen Versorgung in der Humangenetik**

Kristin Becker

Clinical Genetics, Labor Krone, D-32105 Bad Salzuflen, Germany

18 years in clinical genetics is a long time. I will talk about patients, not the ones who came and went, but the ones to be remembered. There is a family with achondroplasia, a boy with NOMID syndrome, a family with PEHO syndrome, a baby with MOPD type 2 and a young man with juvenile Huntington's chorea and mitochondrial disease. I will also talk about the mentors I had who gave me valuable advice. It will be a clinical talk without slides. I would like to share my experiences with colleagues from paediatrics and genetics and it will be interesting for all. Some patients are from the UK, some from Germany.

18 Jahre in der Humangenetik sind eine lange Zeit. Ich möchte über Patienten sprechen, nicht die, die gekommen und gegangen sind, sondern die, die geblieben sind in der Erinnerung. Da ist eine Familie mit Achondroplasie, ein Junge mit NOMID Syndrom, eine Familie mit PEHO Syndrom, ein Baby mit MOPD Typ 2 und ein junger Mann mit juvenilem Morbus Huntington und einer mitochondrialen Erkrankung. Ich möchte auch über die Lehrmeister sprechen, die mir wertvollen Rat gegeben haben. Es ist ein klinischer Vortrag ohne Folien. Ich möchte meine Erfahrungen mit Kollegen aus der Pädiatrie und Humangenetik teilen, und es wird für alle interessant sein. Manche Patienten sind aus Großbritannien, manche aus Deutschland.

NOMID, neonatal-onset multisystem inflammatory disease; cryopyrin-associated periodic syndrome 3 (CAPS3); chronic infantile neurologic cutaneous and articular (CINCA) syndrome

PEHO, progressive encephalopathy with oedema, hysarrhythmia, and optic atrophy

MOPD, microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism

## **TARP-Syndrom ohne Kardinalsymptome und mit langer Überlebensdauer**

Luitgard M. Graul-Neumann

Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité, Campus Virchow-Klinikum, Universitätsmedizin Berlin

### **Einleitung**

Das TARP-Syndrom steht für Talipes, Atrial septum defect, Robin-Sequenz und Persistierende linksseitige obere Hohlvene. Es ist eine sehr seltene X-gebundene Erkrankung mit bisher ausschließlich männlichen Betroffenen und überwiegend früher Letalität. 6 Familien sind weltweit beschrieben, bei denen eine Genveränderung im *RBM10*-Gen detektiert wurde.

### **Kasuistik**

Es wird ein 5-jähriger Patient mit extremer Gedeihstörung und Entwicklungsstörung vorgestellt. Am 12. Lebenstag ereignete sich eine Sinusvenenthrombose mit Hirnblutung im Bereich des rechten Thalamus, konsekutive Porencephalie, im Verlauf milde Gliose. Im Herzecho zeigte sich eine linke persistierende obere Hohlvene, PDA, offenes Foramen ovale. Der Patient zeigte eine craniofaziale Dysmorphie, leichte Trigocephalie, der Stirnhaaransatz reicht weit in die Stirn, kurze Lidachsen, flaches Philtrum, deutliche Mikroretrogenie, dysplastische Helices, hoher Gaumen, fehlende Mesophalanx des rechten Kleinfingers, links milde Brachymesophalangie V, Zehen II überstehend, Hodenhochstand beidseits, Körperlänge 3 cm unter der 10. Perzentile, Gewicht unter der 3. Perzentile, Kopfumfang 1 cm unter der 10. Perzentile.

### **Ergebnisse**

Das HPO (Human Phenotype Ontology)-Panel erbrachte den Nachweis einer bisher nicht in der Literatur beschriebenen de novo heterozygoten Spleißmutation, die bei beiden Eltern nicht nachgewiesen wurde: c.1160G<A, p.R387K2 im Exon 11 des *RBM10*-Gens. Somit ist die Mutter nicht Trägerin der Erkrankung.

### **Kommentar**

Kardinalsymptome des TARP-Syndroms wie Talipes und Robin Sequenz liegen bei unserem Patienten nicht vor, so dass die symptombezogene Zuordnung hier nicht möglich war. Das TARP-Syndrom wurde durch die molekulargenetische Untersuchung eines Genpanels von 2742 bekannten Genen detektiert. In drei von den bislang 6 beschriebenen Familien lagen ebenfalls keine Kardinalsymptome vor. Die Klärung erfolgte hier über Exom-Sequenzierung.

## High phenotypic variability in patients with *FOXP1* mutation – further insight in genotype-phenotype correlation

D. Mitter<sup>1</sup>, M. Pringsheim<sup>2</sup>, A. Merckenschlager<sup>3</sup>, R.E. Lutz<sup>4</sup>, E. Conover<sup>4</sup>, N.S. Hauser<sup>5</sup>, T.A.Grebe<sup>6</sup>, C. Courage<sup>7</sup>, B. Zoll<sup>8</sup>, G. Kluger<sup>2,9</sup>, K.L. Helbig<sup>10</sup>, J. Lemke<sup>1</sup>, B. Zirn<sup>11</sup>, K.Brockmann<sup>12</sup>

<sup>1</sup>Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig, Germany

<sup>2</sup>Klinik für Neuropädiatrie und Neurologische Rehabilitation, Epilepsiezentrum für Kinder

und Jugendliche, Schön Klinik Vogtareuth, Germany

<sup>3</sup>Zentrum für Kindermedizin, Universitätsklinikum Leipzig, Germany

<sup>4</sup>Department of Genetic Medicine, University of Nebraska Medical Center Omaha, USA

<sup>5</sup>Department of Genetic Medicine and Metabolism, Children's Hospital Central California

Madera, USA

<sup>6</sup>Division of Genetics and Metabolism, Phoenix Children's Hospital, USA

<sup>7</sup>Abteilung für Humangenetik, Inselspital Bern, Schweiz

<sup>8</sup>Institut für Humangenetik, Universitätsmedizin Göttingen, Germany

<sup>9</sup>PMU Salzburg

<sup>10</sup>Division of Clinical Genomics, Ambry Genetics Aliso Viejo, USA

<sup>11</sup>Genetikum Neu-Ulm, Germany

<sup>12</sup>SPZ, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsmedizin Göttingen, Germany

The *FOXP1* syndrome is described with a specific clinical phenotype including severe developmental delay, absent speech, stereotypies and dyskinesias, epilepsy, poor sleep pattern, severe postnatal microcephaly and characteristic brain anomalies including simplified gyral pattern, white matter abnormalities and corpus callosum hypogenesis. Intragenic mutations and deletions of the *FOXP1* gene have been detected in more than 35 patients up to date. The spectrum of sequence variants includes nonsense, frameshift and missense mutations. Here we present the clinical and molecular findings of a series of new patients with a *FOXP1* mutation. We perform genotype-phenotype correlations to compare developmental phenotype, craniofacial dysmorphism and findings in brain imaging. Our analysis shows a higher phenotypic variability than expected. We further report on additional clinical features in correlation with specific *FOXP1* mutations and unexpected findings performing diagnostic trio exome sequencing. These data may have further implications regarding genetic counselling of families on results of genomic sequencing and phenotypic outcome. We further call for new patients with a *FOXP1* mutation for our ongoing study.

## **Frühe epileptische Enzephalopathie bedingt durch *BRAT1*-Mutationen: Ergebnisse der kombinierten NGS- und Phänotyp-basierten Analyse des krankheitsassoziierten Genoms**

Denise Horn (1), Bernhard Weschke (2), Tomasz Zemojtel (1)

(1) Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Universitätsmedizin Charité, Berlin

(2) Kinderklinik, Universitätsmedizin Charité, Berlin

Wir berichten über zwei betroffene Brüder, die mit einer im Säuglingsalter beginnenden Epilepsie und deutlichen Entwicklungsverzögerung auffielen. Beide entwickelten eine postnatale Mikrozephalie. Es bestanden eine muskuläre Hypertonie sowie Fütterungsprobleme und Schluckstörungen. Sie verstarben im Säuglingsalter bzw. mit 5 Lebensjahren. Die kombinierte NGS- und Phänotyp-basierte Analyse des krankheitsassoziierten Genoms zeigte das Vorliegen von compound-heterozygoten Mutationen im Gen *BRAT1* bei den Brüdern. Die nachgewiesene Frameshift-Mutation c.113\_114insA sowie die Spleißmutation c.1134+1G>A werden jeweils von einem Elternteil getragen. Der klinische Aspekt wird mit den wenigen Literaturberichten zu Patienten mit *BRAT1*-Mutationen dargestellt.

## Kasuistik Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS)

Malin Dewenter (1), Kristin Bohn (2), Jonas Harbarth (2), Sebastian Schlotter (2), Julia Hennermann (2), Marius Bartsch (2), Eva Mildenberger (2), Vera Beyer (1), Susann Schweiger (1), Katalin Komlosi (1), Ulrich Zechner (1), Oliver Bartsch (1)

(1) Institut für Humangenetik, Universitätsmedizin Mainz, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

(2) Kinderklinik, Universitätsmedizin Mainz, Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Das SLOS beruht auf einer angeborenen Störung der Cholesterin-Synthese (Häufigkeit etwa 1:60.000 Geburten), verursacht durch autosomal-rezessive Mutationen im *DHCR7*-Gen. Die Neugeborenen fallen durch Fehlbildungen (Hirnfehlbildungen, kraniofaziale Anomalien, Katarakt, Fehlbildungen des männlichen Genitales, nach proximal verlagerte Daumen, Polydaktylie, Syndaktylie 2/3 der Zehen), Wachstumsretardierung und Mikrozephalie auf, es kommt zumeist zu Entwicklungsstörungen, Intelligenzminderung und Verhaltensauffälligkeiten (autistische Züge, Hyperaktivität, Autoaggression, Schlafstörungen). Die Diagnose wird durch erhöhte 7-Dehydrocholesterol-Spiegel im Plasma und Gendiagnostik (*DHCR7*-Gen) gesichert. Die Behandlung erfolgt symptomatisch mit Cholesterin und gegebenenfalls Simvastatin (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer).

Wir beschreiben ein männliches Neugeborenes. In der Schwangerschaft bestanden ein Gestationsdiabetes und ein Oligohydramnion. Die Geburt erfolgte nach 39 Schwangerschaftswochen per Kaiserschnitt bei Beckenendlage. Multiple angeborene Fehlbildungen (Wachstumsretardierung, Mikrozephalie, Daumen-/Handfehlbildungen, Syndaktylie 2/3 der Zehen und Disorder of Sex Differentiation) ermöglichten am ersten Lebenstag die dringende Verdachtsdiagnose SLOS. Der neurologische Status war bis auf eine leichte Trinkschwäche unauffällig.

Für die sichere Geschlechtsbestimmung (und standesamtliche Namensgebung) wurde eine dringliche Chromosomenanalyse veranlasst (Karyotyp 46,XY). Parallel erfolgte eine Spezialdiagnostik (Universitätsklinikum Heidelberg), deren Ergebnis nach zwei Wochen vorlag und erhöhte Werte für 7-Dehydrocholesterol (107,98 µmol/l; Normwert <2,86) und 8-Dehydrocholesterol ergab (154,55 µmol/l; Normwert ebenfalls <2,86). Das Gesamtcholesterol war am 7. Lebenstag auffällig niedrig (46 mg/dl, Normwert <200). Noch in der ersten Lebenswoche wurde eine Diagnostik des *DHCR7*-Gens veranlasst, das Ergebnis steht noch aus. Eine Cholesterolsubstitutionstherapie wurde begonnen (initial 100 mg/kg, dann Steigerung auf 150), bei Entlassung war gegebenenfalls eine zusätzliche Simvastatin-Gabe geplant (0,5-1 mg/kg/Tag).

Die Kasuistik zeigt, dass bei schwerem SLOS die Verdachtsdiagnose am ersten Lebenstag gestellt und die Behandlung in den ersten beiden Lebenswochen begonnen werden kann. Der Verlauf bei unserem Patienten muss abgewartet werden (Alter 4 Wochen).