



X-chromosomale Entwicklungsstörungen im weiblichen Geschlecht

Hintergrund

Traditionell wurden X-chromosomale Entwicklungsstörungen in zwei Formen eingeteilt: 1) X-chromosomal-rezessive Entwicklungsstörungen mit betroffenen Jungen/Männern und gesunden oder nur leichtgradig betroffenen weiblichen Überträgerinnen. Eine relativ frühzeitige Identifizierung X-chromosomal-rezessiver Krankheitsgene wurde zum einen durch große Familien, in denen Kopplungsanalysen durchgeführt werden konnten (z. B. [4]), begünstigt. Zudem erlaubte die begrenzte Zahl der X-chromosomalen Gene auch eine relativ umfassende Sequenzierung nach Sanger [40]. Die derzeitige Zahl von über 100 X-chromosomalen, mit Entwicklungsstörungen assoziierten Genen dürfte daher relativ vollständig sein (<https://sysid.cmbi.umcn.nl> [21]). (s. auch Beitrag von Andreas Tzschach). 2) X-chromosomal-dominante Entwicklungsstörungen, die nur bei Mädchen auftreten und für die bei Jungen eine pränatale Letalität postuliert wird. Ein prominentes Beispiel hierfür ist z. B. die Incontinentia pigmenti Bloch-Sulzberger aufgrund von Mutationen im *IKBKG*-Gen (auch *NEMO*) (IP, OMIM #308300). Eine Liste von bisher als X-chromosomal-dominant beschriebenen, mit Entwicklungsstörungen assoziierten Genen ist in **Tab. 1** dargestellt.

In Familien mit X-chromosomal-rezessiven Entwicklungsstörungen bleiben Überträgerinnen meist symptomlos, da ihr zweites X-Chromosom oder eine bevorzugte X-Inaktivierung des mutationstragenden X-Chromosoms

kompensatorisch wirken kann. Dieser Mechanismus funktioniert jedoch nicht immer vollständig, sodass bei zahlreichen X-chromosomal-rezessiven Entwicklungsstörungen auch immer wieder Mutationsträgerinnen klinische Merkmale zeigen, wenn auch meist deutlich leichtgradiger als die betroffenen Jungen/Männer (s. unten). Eine Liste solcher Gene ist in **Tab. 2** angegeben (ohne Anspruch auf Vollständigkeit). Schon vor mehreren Jahren wurde daher diskutiert, die Auftrennung in X-dominante und X-rezessive Erkrankungen zu beenden und übergeordnet den Begriff „X-chromosomale Erkrankungen“ zu verwenden [14]. Außerdem wurden vor allem durch die Möglichkeiten der Hochdurchsatz-Sequenzierungsverfahren in den letzten Jahren zunehmend Neumutationen in X-chromosomalen Genen als Ursache für Entwicklungsstörungen bei Mädchen identifiziert (**Tab. 3**). Der Phänotyp bei Mädchen überlappt meist mit dem bei Jungen, ist z. T. aber auch anders bzw. sehr distinkt.

Die Grenzen zwischen X-chromosomal-dominant und X-chromosomal-rezessiv werden daher immer weiter aufgeweicht, und es zeichnet sich für viele X-chromosomale Gene nun ein immer besser charakterisierbares phänotypisches Spektrum ab, welches beide Geschlechter umfasst.

Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und X-Inaktivierung

Es existieren verschiedene Faktoren, welche die Manifestation X-chromosomaler Entwicklungsstörungen bei Mädchen/

Frauen beeinflussen und welche zur klinischen Variabilität zwischen den Geschlechtern und oft auch innerhalb des weiblichen Geschlechts beitragen:

Unterschiedliche Art, „Schwere“ und Lokalisation von Veränderungen in einem Gen können zu überlappenden, aber auch unterschiedlichen Phänotypen in beiden Geschlechtern führen. Für *MECP2* ist z. B. schon länger bekannt, dass De-novo-Mutationen bei Mädchen das Rett-Syndrom (RTT, OMIM #312750) verursachen [2]. Während viele RTT-assoziierte *MECP2*-Mutationen bei Jungen wohl letal wären, sind *MECP2*-Duplikationen, die von meist gesunden Müttern an die betroffenen Söhne vererbt wurden, mit einer schweren geistigen Behinderung, progredienten Spastik und Epilepsie im Rahmen des *MECP2*-Duplikations-Syndroms assoziiert („Lubs X-linked mental retardation syndrome“, MRXSL, OMIM #300260) [42]. Faktoren wie z. B. ein zusätzliches X-Chromosom beim Klinefelter-Syndrom oder ein postzygotisches Mosaik können die Manifestation potenziell letaler Mutationen im männlichen Geschlecht ermöglichen. Bei einigen als hauptsächlich X-chromosomal-dominant bekannten Genen können hypomorphe Mutationen bei Jungen/Männern zu nichtletalen Krankheitsbildern führen, z. B. bei der *BCOR*-assoziierten syndromalen Mikrophthalmie (MCOPS2, OMIM # 300166) oder den *CASK*-assoziierten Entwicklungsstörungen (OMIM # 300422, 300749, 300422). Trunkierende Mutationen in *BCOR*, die nur bei Frauen beobachtet werden, verursachen das okulofaziokardiendale Syndrom, welches meist mit

Tab. 1 Übersicht X-chromosomal-dominanter Entwicklungsstörungen		
Gen	Krankheitsbild (gemäß OMIM)	OMIM#
<i>ALG13</i>	Epileptic encephalopathy, early infantile, 36	300884
<i>CDKL5</i>	Epileptic encephalopathy, early infantile, 2	300672
<i>HCCS</i>	Linear skin defects with multiple congenital anomalies 1 ^a	309801
<i>HNRNP2</i>	Mental retardation, X-linked, syndromic, Bain type	300986
<i>NEMO/IKBK</i>	Incontinentia pigmenti	308300
<i>PORCN</i>	Focal dermal hypoplasia ^a	305600
<i>SLC35A2</i>	Congenital disorder of glycosylation, type II	300896
<i>WDR45</i>	Neurodegeneration with brain iron accumulation 5	300894

^aDiese Erkrankungen gehen häufig mit unauffälliger psychomotorischer Entwicklung einher, kognitive Störungen können jedoch auftreten

Tab. 2 Beispiele X-chromosomal-rezessiver Entwicklungsstörungen mit gelegentlicher Symptomatik bei Überträgerinnen		
Gen	Krankheitsbild (gemäß OMIM)	OMIM#
<i>ATP7A</i>	Menkes disease	300011
<i>CLCN4</i>	Mental retardation, X-linked 49	300114
<i>FMR1</i>	Fragile X syndrome	300624
<i>GDI1</i>	Mental retardation, X-linked 41	300849
<i>IDS</i>	Mucopolysaccharidosis II	309900
<i>IL1RAP1</i>	Mental retardation, X-linked 21	300143
<i>NDUFA1</i>	Mitochondrial complex I deficiency	252010
<i>NHS</i>	Nance-Horan syndrome	302350
<i>OCRL</i>	Lowe syndrome	309000
<i>PLP1</i>	Pelizaeus-Merzbacher disease	312080
<i>SLC6A8</i>	Cerebral creatine deficiency syndrome 1	300352
<i>SLC9A6</i>	Mental retardation, X-linked syndromic, Christianson type	300243
<i>THOC2</i>	Mental retardation, X-linked 12	300957

Liste enthält derzeit bekannte Beispiele und ist wahrscheinlich nicht vollständig

einer normalen Intelligenz einhergeht. Eine rekurrente, wahrscheinlich hypomorphe Missense-Variante in *BCOR* ist ursächlich für das Lenz-Mikrophthalmie-Syndrom mit einer kognitiven Störung bei Jungen [29]. Weibliche Patientinnen mit einer „Loss-of-Function-Mutation“ in *CASK* weisen komplexe Hirnfehlbildungen auf [28], männliche Patienten mit wahrscheinlich hypomorphen Missense-Varianten sind mit einer leichtgradigeren Symptomatik aus variabler geistiger Behinderung mit oder ohne zusätzliche Auffälligkeiten beschrieben [19].

Ein weiterer, wichtiger Faktor ist die X-Inaktivierung. Diese dient der Angleichung der Gen-Dosis X-chromosomaler Gene zwischen Frauen und Männern. In der Regel liegt bei Frauen eine annähernd gleiche Verteilung von Zellen

mit dem aktiven maternalen und mit dem aktiven paternalen X-Chromosom vor. Bei Frauen mit einer heterozygoten X-chromosomalen Aberration kann es zu einer Verschiebung der X-Inaktivierung zugunsten des Wildtyp-Allels kommen, da diese Zellen einen Wachstumsvorteil haben [26]. Eine solche Verschiebung kann eine klinische Manifestation der assoziierten Erkrankung verhindern oder im Vergleich zu hemizygoten Trägern deutlich abmildern. Die X-Inaktivierung spielt jedoch nicht nur als kompensatorischer Mechanismus bei gesunden weiblichen Überträgerinnen eine Rolle, sondern kann auch einen Hinweis auf X-chromosomale Neumutationen bei Mädchen darstellen und evtl. sogar zum Pathomechanismus beitragen. Fieremans et al. konnten z. B. zeigen, dass in einer Kohorte von 288 Mäd-

chen mit sporadischer Entwicklungsstörung die X-Inaktivierung etwa doppelt so häufig wie in der Normalbevölkerung (7,6 vs. 3,6 %) in DNA aus Blut verschoben war, und dass dies einen Hinweis auf eine X-chromosomale Ursache, meist durch Neumutationen, darstellen kann [16]. Selten kann eine >90%ige Inaktivierung des gesunden Allels zu einer fast vollständigen Expression des mutationstragenden Allels und damit zu einer Symptomatik führen. Dies wurde z. B. für einige Mutationen in *HUWE1* beobachtet [27]. Andersherum könnte eine >90%ige Inaktivierung des mutationstragenden Allels wirkungslos bleiben, wenn das betroffene Gen zu den 15 % der Gene gehört, die der X-Inaktivierung entkommen [7]. *KDM6A* stellt ein Beispiel für ein Gen dar, welches nicht der X-Inaktivierung unterliegt, und in dem Veränderungen sowohl bei Jungen als auch Mädchen ein Kabuki-Syndrom (*KABUK2*, OMIM #300867) verursachen können [22]. Auch das Vorliegen eines Mosaiks aus Zellen mit dem aktiven mutationstragenden X-Chromosom und Zellen mit dem aktiven Wildtyp-X-Chromosom selbst könnte zur klinischen Ausprägung der Erkrankung beitragen, wie es z. B. für das Borejson-Forssman-Lehmann-Syndrom bei Frauen vermutet wird (s. unten) [47].

In einem besonderen Fall kann auch erst das Vorhandensein eines zweiten, gesunden X-Chromosoms ausschlaggebend für eine klinische Manifestation sein. Während männliche Träger einer hemizygoten *PCDH19*-Mutation unauffällig sind, tritt bei weiblichen Trägerinnen einer heterozygoten Mutation eine frühkindliche epileptische Enzephalopathie auf (*EIEE9*, OMIM #300088; [12]). Auch wenn die zellulären Mechanismen hierfür bisher nur unvollständig verstanden sind, geht man davon aus, dass nicht ein Verlust von *PCDH19* an sich, sondern die Koexistenz zweier verschiedener neuronaler Zellpopulationen jeweils mit bzw. ohne funktionales *PCDH19* zu einer Störung der Zelladhäsion führt [30]. Die Bedeutung einer solchen Zellinterferenz für die Manifestation der *PCDH19*-assoziierten Epilepsie wird auch durch Berichte von betroffenen Jungen hervorgehoben, bei denen entweder durch ein somatisches Mosaik oder durch ein Kline-

felter-Syndrom zusätzlich ein nicht mutationstragendes X-Chromosom vorliegt [32, 41].

Im Folgenden stellt dieser Artikel exemplarisch einige X-chromosomale Gene und Krankheitsbilder bei Mädchen dar, die in den letzten Jahren neu identifiziert und charakterisiert wurden.

NAA10-Defizienz (Ogden-Syndrom, OGDNS, OMIM #300855)

X-chromosomal-rezessive Missense-Mutationen in *NAA10* wurden in mehreren Familien mit einem großen Erkrankungsspektrum der betroffenen Jungen beschrieben. Dieses reicht vom früh letalen Ogden-Syndrom mit postnataler Wachstumsstörung, schwerer Entwicklungsstörung, vorgealtertem Erscheinungsbild und kardialen Anomalien (Herzfehler, Arrhythmien) [33] über leichtgradige bis moderate geistige Behinderung mit skelettalen und kardialen Anomalien [8, 38] bis zu einer Form der syndromalen Mikrophthalmie [15]. Weibliche Mutationsträgerinnen in diesen Familien zeigten keine [15, 33] oder eine leichtgradige Symptomatik [8].

Vor kurzem wurden De-novo-Mutationen in *NAA10* bei Mädchen mit moderater bis schwerer geistiger Behinderung beschrieben [31, 35, 36]. Viele davon hatten keine aktive Sprache und zeigten außerdem Verhaltensauffälligkeiten wie Stereotypien, autistische Züge, Aufmerksamkeitsdefizite und Aggressivität. Während die Geburtsmaße in der Regel unauffällig waren, traten bei den meisten Mädchen später eine postnatale Wachstumsstörung mit Kleinwuchs und eine Mikrozephalie auf. Weitere häufige Auffälligkeiten waren eine muskuläre Hypotonie, eine Trinkschwäche, skelettale Auffälligkeiten wie Wirbel- oder Brustkorbanomalien, variable faciale Dismorphien (z. B. Synophrys) und unspezifische MRT-Anomalien. Krampfanfälle wurden bei drei von insgesamt 13 Patientinnen beobachtet [35, 36]. Bei einigen der Mädchen wurden außerdem kleinere Herzfehler und Reizleitungsstörungen (z. B. Long-QT-Syndrom) festgestellt [35]. Letzteres hat natürlich insbesondere eine

medgen 2018 · 30:334–341 <https://doi.org/10.1007/s11825-018-0199-x>
© Der/die Autor(en) 2018

A. Fliedner · C. Zweier

X-chromosomale Entwicklungsstörungen im weiblichen Geschlecht

Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurden Mutationen in einer wachsenden Zahl von X-chromosomalen Genen als Ursache für Entwicklungsstörungen bei Mädchen identifiziert. Dies führt zu einer Aufweichung der traditionellen Abgrenzung von X-chromosomal-rezessiven und X-chromosomal-dominanten Erbgängen. Für viele X-chromosomale, mit Entwicklungsstörungen assoziierte Gene zeichnet sich nun ein phänotypisches Spektrum ab, welches beide Geschlechter umfasst. Die Mechanismen, die zu einer oft variablen Krankheitsausprägung zwischen den Geschlechtern aber auch innerhalb des weiblichen Geschlechts führen, sind bisher noch sehr unvollständig verstanden.

Verschiedene Faktoren wie Art, Lokalisation und „Schwere“ der jeweiligen Mutation sowie insbesondere die X-Inaktivierung spielen dabei eine Rolle. Dieser Artikel gibt einen Überblick über den derzeitigen Kenntnisstand (ohne Anspruch auf Vollständigkeit) X-chromosomaler Entwicklungsstörungen bei Mädchen. Exemplarisch werden zudem einige neue Krankheitsbilder bei Mädchen beschrieben und diskutiert, die durch De-novo-Mutationen in X-chromosomalen Genen verursacht werden.

Schlüsselwörter

X-gebunden · De novo · Neumutation · Entwicklungsstörung · Geistige Behinderung

X-chromosomal neurodevelopmental disorders in females

Abstract

In recent years, an increasing number of X-chromosomal genes were found to be mutated in girls with neurodevelopmental disorders (NDDs). This has blurred the traditional line between X-recessive and X-dominant inheritance. Many X-chromosomal NDDs are now characterized by a phenotypic spectrum that encompasses both males and females. To date, the mechanisms which result in variable disease manifestations between genders but also among females are only poorly understood. Various factors such as the nature, localisation and “severity” of the

respective underlying mutation, as well as X-inactivation in particular, are assumed to contribute. This article provides an overview of the current knowledge on X-chromosomal NDDs in females. Additionally, several exemplary new X-chromosomal syndromes in females caused by de novo mutations will be described and discussed in more detail.

Keywords

X-linked · De novo · New mutation · Neurodevelopmental disorders · Intellectual disability

Konsequenz hinsichtlich entsprechender kardiologischer Überwachung und ggf. medikamentöser Behandlung.

Überlappende klinische Aspekte der NAA10-Defizienz zwischen Mädchen mit De-novo-Mutationen und männlichen Betroffenen mit X-chromosomal-rezessiven Mutationen beinhalten Entwicklungsstörungen und geistige Behinderung, postnatale Wachstumsstörungen sowie kardiale und skelettale Anomalien.

Zusätzliche spezifischere klinische Phänotypen innerhalb des Erkrankungsspektrums könnten das Resultat spezifischer Effekte der jeweiligen ursächlichen Mutation, z. B. auf die katalytische Aktivität, die strukturelle Integrität oder

auf bestimmte andere Funktionen von NAA10, darstellen [35]. *NAA10* codiert für die katalytische Untereinheit einer N-Acetyltransferase, die zur N-terminalen Acetylierung fast der Hälfte aller menschlichen Proteine beiträgt [3]. Das Mutationsspektrum umfasst eine Spleiß-mutation in der Familie mit syndromaler Mikrophthalmie und ansonsten verschiedene, z. T. rezurrenente Missense-Mutationen, die mit einer Ausnahme nicht zwischen den Geschlechtern überlappen. Aufgrund eines wahrscheinlichen maternalen Keimzellmosaiks trat eine bei einem Mädchen identifizierte *NAA10*-Variante auch bei ihrem Bruder auf und führte dort zu einem sehr

Tab. 3 Übersicht X-chromosomaler Gene: De-novo-Mutationen bei Mädchen, vererbte Mutationen bei Jungen

Gen	Geschlecht	Krankheitsbild (gemäß OMIM)	OMIM #
ARHGEF9	♀ + ♂	Epileptic encephalopathy, early infantile, 8	300607
BCOR	♀ + ♂	Microphthalmia, syndromic 2	300166
CASK	♀ + ♂	Mental retardation and microcephaly with pontine and cerebellar hypoplasia	300749
CASK	♂	FG syndrome 4	300422
DCX	♀ + ♂	Subcortical laminal heterotopia	300067
DCX	♂	Lissencephaly	300067
DDX3X	♀ + ♂	Mental retardation, X-linked 102	300958
FLNA	♂	Frontometaphyseal dysplasia 1	305620
FLNA	♀ + (♂)	Heterotopia, periventricular	300049
FLNA	♀ + (♂)	Melnick-Needles syndrome	309350
FLNA	♂	Otopalatodigital syndrome, type I	311300
FLNA	♂	Otopalatodigital syndrome, type II	304120
HDAC8 ^a	♀ + ♂	Cornelia de Lange syndrome 5	300882, [34]
HUWE1 ^a	♀ + ♂	Mental retardation, X-linked syndromic, Turner type	300706, [27]
IQSEC2	♀ + ♂	Mental retardation, X-linked 1	309530
KDM6A	♀ + ♂	Kabuki syndrome 2	300867
KIAA2022	♀ + ♂	Mental retardation, X-linked 98	300912
LAMP2	♀ + ♂	Danon disease	300257
MECP2	♀	Rett syndrome	312750
MECP2	♂	Mental retardation, X-linked syndromic, Lubs type	300260
MECP2	♂	Mental retardation, X-linked, syndromic 13	300055
MECP2	♂	Encephalopathy, neonatal severe	300673
MED12 ^a	♂	Lujan-Fryns syndrome	309520
MED12 ^a	♂	Ohdo syndrome, X-linked	300895
MED12 ^a	♂	Opitz-Kaveggia syndrome	305450
NAA10	♀ + ♂	Ogden syndrome	300855
OFD1	♀	Orofaciodigital syndrome I	311200
OFD1	♂	Joubert syndrome 10	300804
OFD1	♂	Simpson-Golabi-Behmel syndrome, type 2	300209
PDHA1	♀ + ♂	Pyruvate dehydrogenase E1-alpha deficiency	312170
PHF6	♀ + ♂	Borjeson-Forsman-Lehmann syndrome	301900
RPS6KA3	♀ + ♂	Coffin-Lowry syndrome	303600
SMC1A	♀ + ♂	Cornelia de Lange syndrome 2	300590
SMC1A	♀	Severe, early onset epilepsy	[39]
USP9X	♀	Mental retardation, X-linked 99, syndromic, female-restricted	300968
USP9X	♂	Mental retardation, X-linked 99	300919
ZC4H2 ^a	♂	Wieacker-Wolff syndrome	314580

^a > 6 De-novo-Mutationen bei Mädchen aus der DDD-Studie [11] und DECIPHER [17]

frühen Versterben [35]. Die X-Inaktivierung wurde bei sechs der Mädchen mit De-novo-Mutationen getestet und reichte von unauffällig bis hin zu komplett verschoben [35].

Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und Variabilität innerhalb und zwischen den Geschlechtern sind wahrscheinlich

durch eine Kombination verschiedener Faktoren wie Lokalisation und Art der Mutation, Grad der Beeinträchtigung der enzymatischen Stabilität und Aktivität sowie durch den Grad der X-Inaktivierung bei Frauen beeinflusst [35].

Börjeson-Forsman-Lehmann Syndrom (BFLS, OMIM #301900)

Mutationen in *PHF6* wurden 2002 als Ursache für das 1962 erstmals klinisch beschriebene, X-chromosomal-rezessive Börjeson-Forsman-Lehmann-Syndrom identifiziert [5, 24]. Als Hauptmerkmale bei den betreffenden Jungen/Männern wurden eine mittlere bis schwere geistige Behinderung, eine Epilepsie, ein Hypogonadismus, Adipositas und Kleinwuchs sowie faziale Besonderheiten mit großen Ohren, engen Lidspalten und einer prominenten Jochbeinregion angegeben [24]. Weibliche Anlageträgerinnen in diesen Familien hatten keine oder leichtgradige klinische Merkmale, die X-Inaktivierung war bei einigen verschoben, bei anderen unauffällig [9, 24].

Vor wenigen Jahren wurden De-novo-Mutationen in *PHF6* bei Mädchen mit einem sehr charakteristischen Erscheinungsbild identifiziert [47]. Dieses beinhaltete neben einer variablen geistigen Behinderung sehr distinkte Gesichtszüge mit einer schmalen Stirn, einer prominenten supraorbitalen Region, einer kurzen Nase und länglich geformten Ohren (Abb. 1a). Darüber hinaus traten eine Amenorrhö/Oligomenorrhö, Finger- und Zehendeformitäten (hypoplastische Endglieder, ausgeprägte Klinodaktylie IV) (Abb. 1b), kleine und unregelmäßig geformte, vorzeitig ausfallende Zähne sowie eine streifige Pigmentierung der Haut auf (Abb. 1c; [47]). Im Kleinkindesalter kann das BFLS bei Mädchen aufgrund hypoplastischer Fingerendglieder und spärlichen Haarwuchses eine Differenzialdiagnose zum Coffin-Siris-Syndrom darstellen [45]. Die X-Inaktivierung im Blut war bei allen getesteten Patientinnen mit De-novo-Mutation im Blut verschoben und in Fibroblasten unauffällig [47].

Überlappende phänotypische Merkmale zwischen männlichen und weiblichen Patienten mit einem BFLS sind eine variable geistige Behinderung, kurze Zehen, spitz zulaufende Finger, ein Hypogonadismus sowie längliche Ohren und eine prominente Jochbeinregion. Insgesamt wirkt die Fazies bei den Patientinnen mit De-novo-Mutationen jedoch



Abb. 1 ▲ Charakteristisches klinisches Erscheinungsbild von Patientinnen mit De-novo-Mutationen in *PHF6*.
a Faziale Besonderheiten bei sechs verschiedenen Patientinnen, fünf davon in verschiedenen Altersstufen.
b Finger- und Zehenanomalien mit u. a. spitz zulaufenden Fingern, Klinodaktylien der vierten und fünften Finger und ausgeprägter Brachydaktylie der Zehen.
c Zahnanomalien mit kleinen, stiftförmigen Zähnen mit weitem Abstand und streifige Hautpigmentierung.
 (Abbildung reproduziert und modifiziert aus Zweier et al. [47] mit Erlaubnis der BMJ Publishing Group Ltd. Dieser Inhalt ist nicht Teil der Open-Access-Lizenz)

deutlich distinkter. Weitere spezifische Anomalien, die nur bei Mädchen/Frauen mit De-novo-Mutationen in *PHF6* beschrieben sind, beinhalten Zahnanomalien, z. T. stark ausgeprägte Fingerdeformitäten sowie eine streifige Hautpigmentierung [47].

PHF6 codiert für ein Zinkfingerprotein, das im Zellkern lokalisiert ist und dem daher eine Rolle in der transkriptionellen Regulation zugeschrieben wird [25, 46]. Über eine Interaktion mit dem PAF1-Transkriptions-Elongations-Komplex könnte *PHF6* eine Rolle bei der neuronalen Migration spielen [46]. Das Mutationsspektrum umfasst Missense-Varianten, trunkierende Mutationen sowie intragenische Deletionen und Duplikationen. Während bei Männern eher Missense-Varianten überwiegen, sind bei den Frauen trunkierende Veränderungen häufiger. Eine Ursache für den stark ausgeprägten Phänotyp bei Frauen mit De-novo-Mutationen im Vergleich zu unauffälligen oder nur leichtgradig symptomatischen Überträgerinnen in den X-chromosomal-rezessiven Familien könnte daher u. a. die Art und damit „Schwere“ der Mutation sein. Eine Erklärung für Merkmale, die nur bei weiblichen und nicht bei männlichen Patienten auftreten, könnte auch ein funktionelles Mosaik durch die X-Inaktivierung sein, bei dem in einem Teil der Körperzellen das Allel mit der Mutation und im anderen Teil der Körperzellen das Wildtyp-Allel aktiv ist. Die streifenförmige Pigmentierung der Patientinnen mit De-novo-Mutationen und die in Fibroblasten nicht verschobene X-Inaktivierung deuten auf ein solches Mosaik hin [47].

KIAA2022-assoziierte Entwicklungsstörung (MRX98, OMIM #300912)

Chromosomale Aberrationen oder trunkierende Mutationen in *KIAA2022* wurden in mehreren X-chromosomal-rezessiven Familien beschrieben. Die betroffenen Jungen hatten eine schwere Entwicklungsstörung mit fehlender oder sehr eingeschränkter Sprache, häufig Verhaltensauffälligkeiten und unspezifische faziale Dysmorphien. Bei etwa der Hälfte wur-

den ein Kleinwuchs, eine Mikrozephalie und Krampfanfälle beschrieben [6, 23, 43]. Weibliche Mutationsträgerinnen in diesen Familien waren klinisch unauffällig oder leichtgradig betroffen [6, 23, 43].

Vor Kurzem wurden trunkierende Neumutationen in *KIAA2022* bei Mädchen mit leichter bis schwerer geistiger Behinderung beschrieben [10, 44]. Bei etwa 80 % trat eine z. T. therapierefraktäre Epilepsie auf. Verhaltensauffälligkeiten wie z. B. autistische Züge waren ebenfalls häufig. Unspezifische faziale Dysmorphien, eine Mikrozephalie oder ein Kleinwuchs fielen nur bei wenigen oder einzelnen der Mädchen auf. Die X-Inaktivierung im Blut war bei 8 von 10 getesteten Mädchen unauffällig und 2-mal verschoben [10].

Die kognitive Einschränkung scheint bei Mädchen insgesamt etwas variabler und leichtgradiger als bei Jungen zu sein. Bei Mädchen wurde zudem häufiger eine Epilepsie beschrieben, bei Jungen häufiger eine Mikrozephalie, ein Kleinwuchs und faziale Dysmorphien. Zwei Mädchen mit 100 % verschobener X-Inaktivierung zeigten einen den Jungen ähnlichen Phänotyp [10].

Das Mutationsspektrum mit „Loss-of-Function-Mutationen“ war in beiden Geschlechtern ähnlich [10]. *KIAA2022* wird stark im fetalen sowie im adulten Gehirn exprimiert und ist am Wachstum von Neuriten beteiligt, indem es die Steuerung der Zell-Zell-Adhäsion über den N-Cadherin-Signalweg beeinflusst [18]. Als mögliche Gründe für die phänotypischen Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen sowie für die klinische Variabilität innerhalb des Geschlechts werden eine unterschiedlich starke Expressionsverminderung durch die verschiedenen Mutationen, der Grad der X-Inaktivierung sowie ein mögliches, durch die X-Inaktivierung bedingtes, funktionelles Mosaik im Gehirn diskutiert [10].

DDX3X-assoziierte Entwicklungsstörung (MRX102, OMIM #300958)

Erst vor Kurzem wurden De-novo-Mutationen in *DDX3X* als eine der häufigsten Ursachen für Entwicklungsstörungen

identifiziert [11]. Eine große Studie mit 38 Patientinnen ergab ein sehr variables Krankheitsbild [37]. Die Betroffenen hatten eine leichtgradige bis schwere geistige Behinderung, eine muskuläre Hypotonie, Bewegungsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und etwas seltener eine Mikrozephalie, Kleinwuchs oder Epilepsie. Darüber hinaus wurden bei einigen der Mädchen eine mosaikartige Pigmentierung der Haut, Lippen-/Kiefer-/Gaumenspalten, Hör- und Sehstörungen, vorzeitige Pubertät und Magnetresonanztomographie(MRT)-Anomalien (z. B. Balkenhypoplasie, kortikale Malformationen, weite Ventrikel) beschrieben. Faziale Dysmorphien waren häufig, ergaben aber kein spezifisches, wiedererkennbares Bild [37]. De-novo-*DDX3X*-Mutationen wurden auch bei zwei Mädchen mit der vorherigen klinischen Verdachtsdiagnose eines Toriello-Carey-Syndroms aufgrund einer Wachstumsstörung, eines hypoplastischen Balkens, eines Herzfehlers und fazialer Dysmorphien beschrieben [13]. Die X-Inaktivierung war bei 7 von 15 getesteten Mädchen verschoben, ohne dass dies mit der Schwere der Entwicklungsstörung korrelierte [37].

X-chromosomal-rezessiv vererbte Missense-Mutationen in *DDX3X* wurden bei betroffenen Jungen und gesunden Müttern in vier Familien gefunden [20, 37]. Die Betroffenen hatten eine leichtgradige bis schwere geistige Behinderung und z. T. ein komplexeres Bild mit Herzfehlern und muskulärer Hypertonie bzw. progredienter Spastik. Die X-Inaktivierung war bei Frauen in einer Familie verschoben, in einer zweiten unauffällig [37].

Überlappende phänotypische Merkmale zwischen Mädchen mit De-novo-Mutationen in *DDX3X* und Jungen mit maternal vererbten Varianten sind vor allem eine variable geistige Behinderung mit möglichen zusätzlichen Anomalien, die jedoch ein eher unspezifisches Bild ergeben [37].

DDX3X codiert für eine konservierte DEAD-Box-RNA-Helikase, spielt eine wichtige Rolle bei der Regulation von Transkription, Spleißen und Translation und ist ein Schlüsselregulator des Wnt-Signalwegs [1]. Die De-novo-Mutatio-

nen bei Mädchen beinhalteten entweder trunkierende Mutationen oder Missense-Varianten in den Helikase-Domänen. Bei den Mutationen in den X-chromosomal-rezessiven Familien handelte es sich um Missense-Varianten in einer der Helikase-Domänen [37]. Es wird insgesamt ein „Loss-of-Function-Mechanismus“ postuliert [37].

Zur Ausprägung und Variabilität der Entwicklungsstörungen bei Mädchen und Jungen könnten verschiedene Faktoren beitragen. Versuche mit Überexpression des humanen *DDX3X*-Transkripts (Wildtyp und Mutanten) im Zebrafisch zeigten, dass die bei Frauen identifizierten Mutationen zu einem kompletten Verlust von *DDX3X* führen. Überexpression von *DDX3X* mit im männlichen Geschlecht identifizierten Varianten zeigte zumindest in diesem Assay keinen Unterschied zum Wildtyp, sodass es sich um hypomorphe Veränderungen handeln könnte [37]. Da *DDX3X* der X-Inaktivierung entkommt, könnten dosisabhängige Effekte der *DDX3X*-Expression eine Rolle spielen [37].

Fazit

Die Bedeutung von Veränderungen in X-chromosomalen Genen für Entwicklungsstörungen bei Mädchen hat in den letzten Jahren zugenommen. Im Rahmen der Diagnostik, aber auch der Forschung sollten daher bei Mädchen/Frauen auch Mutationen in X-chromosomalen Genen als potenziell ursächlich bedacht werden. Als Konsequenz sollte auch auf die Aufteilung in X-chromosomal-dominant und X-chromosomal-rezessiv verzichtet werden und als übergeordnete Bezeichnung z. B. der Begriff „X-chromosomale Entwicklungsstörung“ verwendet werden. Für die Manifestation im weiblichen Geschlecht sind verschiedene Faktoren verantwortlich. Der X-Inaktivierung kommt eine besonders bedeutende Rolle zu, die bisher aber erst sehr unvollständig verstanden ist. Die Identifizierung und Beschreibung von X-chromosomalen Entwicklungsstörungen bei Mädchen/Frauen sowie die funktionelle Charakterisierung von Genotyp-Phänotyp-Korrelationen und hinsichtlich der X-Inaktivierung lassen in den nächsten

Jahren weitere neue Erkenntnisse erwarten.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Dr. med. Christiane Zweier
Humangenetisches Institut, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Schwabachanlage 10, 91054 Erlangen, Deutschland
christiane.zweier@uk-erlangen.de

Danksagung. C. Zweier wurde durch das Interdisziplinäre Zentrum für Klinische Forschung (IZKF, E26) Erlangen und durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, ZW184/3-1 and GRK2162) unterstützt.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Fliedner und C. Zweier geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Literatur

1. Abdelhaleem M (2005) RNA helicases: regulators of differentiation. *Clin Biochem* 38:499–503
2. Amir RE, Van Den Veyver IB, Wan M et al (1999) Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 23:185–188
3. Arnesen T, Van Damme P, Polevoda B et al (2009) Proteomics analyses reveal the evolutionary conservation and divergence of N-terminal acetyltransferases from yeast and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:8157–8162
4. Billuart P, Bienvenu T, Ronce N et al (1998) Oligophrenin-1 encodes a rhoGAP protein involved in X-linked mental retardation. *Nature* 392:923–926
5. Borjeson M, Forsman H, Lehmann O (1962) An X-linked, recessively inherited syndrome characterized by grave mental deficiency, epilepsy, and endocrine disorder. *Acta Med Scand* 171:13–21
6. Cantagrel V, Lossi AM, Boulanger S et al (2004) Disruption of a new X-linked gene highly expressed in brain in a family with two mentally retarded males. *J Med Genet* 41:736–742
7. Carrel L, Willard HF (2005) X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females. *Nature* 434:400–404
8. Casey JP, Stove SI, Mcgorrian C et al (2015) NAA10 mutation causing a novel intellectual disability syndrome with Long QT due to N-terminal acetyltransferase impairment. *Sci Rep* 5:16022
9. Crawford J, Lower KM, Hennekam RC et al (2006) Mutation screening in Borjeson-Forsman-Lehmann syndrome: identification of a novel de novo PHF6 mutation in a female patient. *J Med Genet* 43:238–243
10. De Lange IM, Helbig KL, Weckhuysen S et al (2016) De novo mutations of KIAA2022 in females cause intellectual disability and intractable epilepsy. *J Med Genet* 53:850–858
11. Deciphering Developmental Disorders S (2017) Prevalence and architecture of de novo mutations in developmental disorders. *Nature* 542:433–438
12. Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K et al (2008) X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet* 40:776–781
13. Dikow N, Granzow M, Graul-Neumann LM et al (2017) *DDX3X* mutations in two girls with a phenotypic overlapping Toriello-Carey syndrome. *Am J Med Genet A* 173:1369–1373
14. Dobyns WB, Filauro A, Tomson BN et al (2004) Inheritance of most X-linked traits is not dominant or recessive, just X-linked. *Am J Med Genet A* 129A:136–143
15. Esmalpour T, Riazifar H, Liu L et al (2014) A splice donor mutation in NAA10 results in the dysregulation of the retinoic acid signalling pathway and causes Lenz microphthalmia syndrome. *J Med Genet* 51:185–196
16. Fieremans N, Van Esch H, Holvoet M et al (2016) Identification of intellectual disability genes in female patients with a skewed X-inactivation pattern. *Hum Mutat* 37:804–811
17. Firth HV, Richards SM, Bevan AP et al (2009) DECIPHER: Database of Chromosomal Imbalance and Phenotype in Humans Using Ensembl Resources. *Am J Hum Genet* 84:524–533
18. Gilbert J, Man HY (2016) The X-linked autism protein KIAA2022/KIDLIA regulates Neurite outgrowth via N-Cadherin and delta-Catenin signaling. *eNeuro* 3(5):pii: ENEURO.0238-16.2016
19. Hackett A, Tarpey PS, Licata A et al (2010) *CASK* mutations are frequent in males and cause X-linked nystagmus and variable XLMR phenotypes. *Eur J Hum Genet* 18:544–552
20. Kellaris G, Khan K, Baig SM et al (2018) A hypomorphic inherited pathogenic variant in *DDX3X* causes male intellectual disability with additional neurodevelopmental and neurodegenerative features. *Hum Genomics* 12:11
21. Kochinke K, Zweier C, Nijhof B et al (2016) Systematic Phenomics analysis Deconvolutes genes mutated in intellectual disability into biologically coherent modules. *Am J Hum Genet* 98:149–164
22. Lederer D, Grisart B, Digilio MC et al (2012) Deletion of *KDM6A*, a histone demethylase interacting with *MLL2*, in three patients with Kabuki syndrome. *Am J Hum Genet* 90:119–124
23. Lorenzo M, Stolte-Dijkstra I, Van Rheeën P et al (2018) Clinical spectrum of KIAA2022 pathogenic variants in males: case report of two boys with *kiaa2022* pathogenic variants and review of the literature. *Am J Med Genet A* 176(6):1455–1462. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38667>

24. Lower KM, Turner G, Kerr BA et al (2002) Mutations in PHF6 are associated with Borjeson-Forsman-Lehmann syndrome. *Nat Genet* 32:661–665
25. MaM T, Picketts DJ (2012) PHF6 Interacts with the Nucleosome Remodeling and Deacetylation (NuRD) Complex. *J Proteome Res* 11:4326–4337
26. Migeon BR (2007) Why females are mosaics, X-chromosome inactivation, and sex differences in disease. *Gend Med* 4:97–105
27. Moortgat S, Berland S, Aukrust I et al (2018) HUWE1 variants cause dominant X-linked intellectual disability: a clinical study of 21 patients. *Eur J Hum Genet* 26:64–74
28. Najm J, Horn D, Wimlinger I et al (2008) Mutations of CASK cause an X-linked brain malformation phenotype with microcephaly and hypoplasia of the brainstem and cerebellum. *Nat Genet* 40:1065–1067
29. Ng D, Thakker N, Corcoran CM et al (2004) Oculofaciocardiodental and Lenz microphthalmia syndromes result from distinct classes of mutations in BCOR. *Nat Genet* 36:411–416
30. Pederick DT, Richards KL, Piltz SG et al (2018) Abnormal cell sorting underlies the unique X-linked inheritance of PCDH19 epilepsy. *Neuron* 97:59–66.e5
31. Popp B, Stove SI, Ende S et al (2015) De novo missense mutations in the NAA10 gene cause severe non-syndromic developmental delay in males and females. *Eur J Hum Genet* 23:602–609
32. Romasko EJ, Dechene ET, Balciuniene J et al (2018) PCDH19-related epilepsy in a male with Klinefelter syndrome: additional evidence supporting PCDH19 cellular interference disease mechanism. *Epilepsy Res* 145:89–92
33. Rope AF, Wang K, Evjenth R et al (2011) Using VAAST to identify an X-linked disorder resulting in lethality in male infants due to N-terminal acetyltransferase deficiency. *Am J Hum Genet* 89:28–43
34. Saikusa T, Hara M, Iwama K et al (2018) De novo HDAC8 mutation causes Rett-related disorder with distinctive facial features and multiple congenital anomalies. *Brain Dev* 40:406–409
35. Saunier C, Stove SI, Popp B et al (2016) Expanding the phenotype associated with NAA10-related N-terminal Acetylation deficiency. *Hum Mutat* 37:755–764
36. Sidhu M, Brady L, Tarnopolsky M et al (2017) Clinical manifestations associated with the N-terminal-Acetyltransferase NAA10 gene mutation in a girl: Ogden syndrome. *Pediatr Neurol* 76:82–85
37. Snijders Blok L, Madsen E, Juusola J et al (2015) Mutations in DDX3X are a common cause of unexplained intellectual disability with gender-specific effects on Wnt signaling. *Am J Hum Genet* 97:343–352
38. Stove SI, Blenski M, Stray-Pedersen A et al (2018) A novel NAA10 variant with impaired acetyltransferase activity causes developmental delay, intellectual disability, and hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet*. <https://doi.org/10.1038/s41431-018-0136-0>
39. Symonds JD, Joss S, Metcalfe KA et al (2017) Heterozygous truncation mutations of the SMC1A gene cause a severe early onset epilepsy with cluster seizures in females: detailed phenotyping of 10 new cases. *Epilepsia* 58:565–575
40. Tarpey PS, Smith R, Pleasance E et al (2009) A systematic, large-scale resequencing screen of X-chromosome coding exons in mental retardation. *Nat Genet* 41:535–543
41. Terracciano A, Trivisano M, Cusmai R et al (2016) PCDH19-related epilepsy in two mosaic male patients. *Epilepsia* 57:e51–55
42. Van Esch H, Bauters M, Ignatius J et al (2005) Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am J Hum Genet* 77:442–453
43. Van Maldergem L, Hou Q, Kalscheuer VM et al (2013) Loss of function of KIAA2022 causes mild to severe intellectual disability with an autism spectrum disorder and impairs neurite outgrowth. *Hum Mol Genet* 22:3306–3314
44. Webster R, Cho MT, Retterer K et al (2017) De novo loss of function mutations in KIAA2022 are associated with epilepsy and neurodevelopmental delay in females. *Clin Genet* 91:756–763
45. Wieczorek D, Bogershausen N, Beleggia F et al (2013) A comprehensive molecular study on Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes identifies a broad molecular and clinical spectrum converging on altered chromatin remodeling. *Hum Mol Genet* 22:5121–5135
46. Zhang C, Mejia LA, Huang J et al (2013) The X-linked intellectual disability protein PHF6 associates with the PAF1 complex and regulates neuronal migration in the mammalian brain. *Neuron* 78:986–993
47. Zweier C, Kraus C, Brueton L et al (2013) A new face of Borjeson-Forsman-Lehmann syndrome? De novo mutations in PHF6 in seven females with a distinct phenotype. *J Med Genet* 50:838–847