



ДВУСТОРОННЯЯ ВАРУСНАЯ ДЕФОРМАЦИЯ ШЕЕК БЕДРЕННЫХ КОСТЕЙ И БОЛЬШЕБЕРЦОВЫХ КОСТЕЙ, АССОЦИИРОВАННАЯ С КРАЙНЕ НИЗКИМ РОСТОМ У ДЕВОЧКИ С РАЗЛИЧНЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОСТЕЙ И ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ВОВЛЕЧЕНИЕМ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

© А. Аль-Каисси^{1, 2}, Ф. Гриль², Р. Гангер², З.Г. Кирхер³

¹ Институт Остеологии имени Людвиг Больцмана, Больница скорой помощи Майдлинг, Первая медицинская клиника больницы Ханнуш, Вена, Австрия;

² Ортопедическая клиника Шпайзинг, педиатрическое отделение, Вена, Австрия;

³ Медицинский университет, отделение медицинской генетики, Вена, Австрия

Статья поступила в редакцию: 24.05.2018

Статья принята к печати: 03.09.2018

Варусная деформация большеберцовой кости (*tibia vara*) у детей в большинстве случаев бывает односторонняя и возникает, как правило, немного дистальнее коленного сустава. На рентгенограммах пациентов с фиброзно-хрящевой дисплазией видна характерная резкая деформация на метафизарно-диафизарном уровне большеберцовой кости. В кортикальном слое в области деформации и вокруг нее наблюдается кортикальный склероз. Участки просветления на рентгенограмме проявляются проксимальнее области кортикального склероза. Этиология таких дефектов и их патогенез остаются на сегодняшний день малоизученными. Многие факторы, связанные с развитием данной патологии, дают основание полагать, что состояние это, по крайней мере частично, является результатом механической перегрузки медиапроксимального участка большеберцовой кости.

Обследование ребенка с подозрением на варусную деформацию большеберцовой кости следует начинать с тщательного сбора анамнеза, включающего в себя полную информацию о рождении и развитии ребенка, в том числе возраста, когда он начал ходить. Кроме того, нужно обратить внимание на любые заболевания почек, эндокринопатию или ранее выявленную скелетную дисплазию. Физический осмотр должен включать в себя оценку симметричности нижних конечностей, подвижности тазобедренных и коленных суставов, слабости связок и торсии большеберцовых костей.

В данной статье описывается клинический случай комбинированной ортопедической аномалии (двусторонняя варусная деформация шейки бедренной кости (*coxa vara*) и большеберцовой кости (*tibia vara*)) и связанного с ней крайне низкого роста у 17-летней пациентки. Рентгенологическое исследование показало наличие двустороннего симметричного поражения костей нижних конечностей с обширной фиброзно-хрящевой дисплазией, остеопорозом и остеолитическими очагами. Совокупность выявленных остеолитических поражений, фиброзно-хрящевых изменений и костных фибром не соответствовала ранее описанным признакам фиброзно-хрящевой дисплазии. На наш взгляд, фиброзно-хрящевые изменения представляют собой характерную особенность нового типа скелетной дисплазии.

Ключевые слова: варусная деформация шейки бедренной кости (*coxa vara*); варусная деформация большеберцовой кости (*tibia vara*); фиброзно-хрящевая дисплазия; фиброзная дисплазия; остеопороз; остеолитические изменения; рентгенография.

BILATERAL COXA VARA AND TIBIA VARA ASSOCIATED WITH SEVERE SHORT STATURE IN A GIRL MANIFESTING A CONSTELLATION OF BONE LESIONS WITH EXCLUSIVE INVOLVEMENT OF THE LOWER LIMBS

© *Ali Al Kaissi*^{1, 2}, *Franz Grill*², *Rudolf Ganger*², *Susanne Gerit Kircher*³

¹Ludwig Boltzmann Institute of Osteology, Hanusch Hospital, WGKK and AUVA Trauma Centre Meidling, First Medical Department, Hanusch Hospital, Vienna, Austria;

²Orthopaedic Hospital of Speising, Paediatric Department, Vienna, Austria;

³Medizinische Universität, Department für Medizinische Genetik, Vienna, Austria

For citation: *Pediatric Traumatology, Orthopaedics and Reconstructive Surgery*. 2018;6(3):63-69

Received: 24.05.2018

Accepted: 03.09.2018

In most instances, a toddler is seen with unilateral varus of the tibia, usually the deformity appearing slightly more distal than the knee joint. Radiographs of the focal fibrocartilaginous dysplasia show a characteristic abrupt varus at the metaphyseal — diaphyseal junction of the tibia. Cortical sclerosis is in and around the area of the abrupt varus on the medial cortex. A radiolucency may appear just proximal to the area of cortical sclerosis. The aetiology of such defects and the pathogenesis of the deformity are mostly unknown. Many of the associated factors suggest that the condition at least partly results from a mechanical overload of the medioproximal tibial physis. The evaluation of a child with suspected pathologic tibia vara begins with a thorough history. A complete birth and developmental history should include the age at which the child begun walking. The medical history should identify any renal disease, endocrinopathies, or known skeletal dysplasia. The physical examination also should include the child's overall lower extremity alignment and symmetry, hip and knee motion, ligamentous hyperlaxity, and tibial torsion. We describe on a 17 year-old-girl who manifests severe short stature associated with multiple orthopaedic abnormalities, namely, bilateral coxa vara and tibia vara. Radiographic documentation showed bilateral and symmetrical involvement of the lower limbs with the extensive form of fibrocartilaginous dysplasia, osteoporosis, and osteolytic lesions. The constellation of the malformation complex of osteolytic lesions, fibrocartilaginous changes and the polycystic like fibromas are not consistent to any previously published reports of fibrocartilaginous dysplasia. To the best of our knowledge, it seems that fibrocartilaginous changes are part of a novel type of skeletal dysplasia.

Keywords: *coxa vara; tibia vara; fibrocartilaginous dysplasia; fibrous dysplasia; osteoporosis; osteolytic changes; radiographs.*

Введение

Наблюдаемые у пациентки костные изменения в некоторой степени были сходны с таковыми при полиоссальной фиброзной дисплазии (ФД), тем не менее полностью не удовлетворяя диагностическим критериям данного заболевания. Фиброзно-хрящевая дисплазия (ФХД) обычно поражает нижние конечности, преимущественно проксимальную часть бедренной кости, приводя к деформации конечности и инвалидизации [1]. В случае ФХД хрящевая ткань может формироваться только в одном или нескольких участках пораженной кости. Термин «фиброзно-хрящевая дисплазия» использовали для обозначения избытка хрящевой ткани [1–4], который обуславливает обширную деформацию костей, приводящую к серьезным терапевтическим проблемам. На рентгенограмме ФХД выглядит как поражение с четкими или нечеткими границами, как правило, содержащее очаги кольцеобразной кальцифи-

кации. В некоторых случаях кальцификация столь обширна, что может напоминать энхондрому или хондросаркому. Гистологически ФХД отличается от обычной ФД наличием хрящевого компонента, в то время как доброкачественная строма, представленная веретенообразными клетками, а также неправильной формы трабекулы метапластической костной ткани обнаруживаются в обоих случаях. До сих пор нет единой точки зрения на происхождение хряща при ФХД. Одни исследователи полагают, что он происходит от клеток эпифизарной пластины, которые делятся и растут [5–7]. Другие считают, что он образуется в результате стромальной метаплазии либо в результате этих двух процессов. Однако крайняя редкость ФХД в костях свода черепа и телах позвонков, где эпифизарная пластинка отсутствует, может опровергать, по крайней мере в некоторых случаях, последнюю гипотезу происхождения хряща. Тем не менее наличие у некоторых пациентов

эпифизарной пластинки с неровными границами, а также длинных столбиков хряща, направленных к прилежащему метафизу, напротив, поддерживает данную гипотезу [8]. Следует отметить, что ни одна из вышеописанных структур не была характерна для нашей пациентки. У нее наблюдался генерализованный остеопороз, связанный с многочисленными остеолитическими изменениями и участками фиброзно-хрящевой дисплазии.

Описание клинического случая

В наше отделение на обследование была направлена 17-летняя пациентка. Родилась от доношенной беременности, протекавшей без особенностей. Имела средние показатели роста при рождении. Девочка родилась от брака 35-летней матери (первая беременность, прерванных беременностей до этого не было) и 43-летнего отца, не являвшегося родственником матери. В анамнезе не было серьезных заболеваний, кроме двух переломов бедренной кости в возрасте 6 лет. После этого переломов зафиксировано не было. Дальнейшее развитие протекало без особенностей. С момента полового созревания девочка отличалась очень низким ростом, что было связано с варусной деформацией большеберцовой кости.

Клинический осмотр пациентки показал значительное отклонение в росте ($-3SD$) при нормальном весе и окружности головы. Дисморфических черт лица не отмечено. При обследовании опорно-двигательной системы были обнаружены слабость связок верхних конечностей и ограничение подвижности суставов в нижних конечностях. Туловище и верхние конечности развиты нормально, деформации позвоночника не наблюдалось. Кисти и стопы в пределах нормы. По результатам обследования нижних конечностей установлено наличие укорочения костей голени и нормально развитых бедренных костей. Отличительной чертой было наличие мышечной дистрофии. В раннем детстве девочку обследовали на предмет миопатии. Уровни креатинкиназы и лактата в крови были нормальными. Электромиография показала минимальные отклонения от нормы, а ранее проведенная магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц — неспецифические изменения, не имеющие диагностического значения. Исследование мышечных биоптатов и ферментов дыхательной цепи указывало на отсутствие патологии. Такие результаты исследований не соответствовали наблюдающейся клинической картине миопатии, что значительно затруднило постановку диагноза. У пациентки были определены уровни гормонов, включая гормоны щито-



Рис. 1. Рентгенограмма таза в прямой проекции: двусторонняя варусная деформация шеек бедренных костей, связанная с обширным литическим поражением с обеих сторон, затрагивающим проксимальный отдел бедренной кости и большой вертел бедренной кости, что привело к значительной деформации. Наблюдаются участки кольцевидной кальцификации. Гипоплазия эпифизов бедренных костей и дефекты в шейках бедренных костей. Шейки бедренных костей укорочены, вертельная дистанция снижена на 7 мм слева и 5 мм справа



Рис. 2. Рентгенограммы коленных суставов в боковой проекции: многочисленные очаги кальцификации, чередующиеся с участками остеолитических поражений в бедренных и берцовых костях. Множественные поражения с костными островками и линейные склеротические изменения, простирающиеся от эпифизов до тела кости

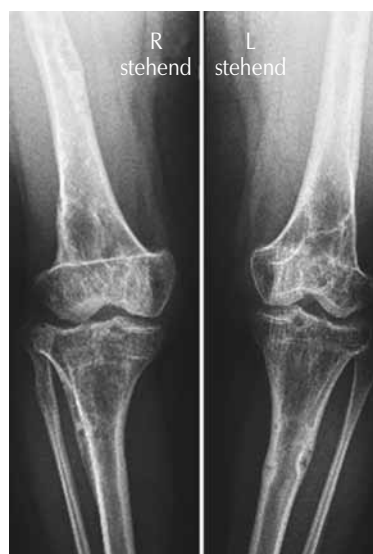


Рис. 3. Рентгенограммы коленных суставов в прямой проекции: сочетание остеопороза, остеолитических очагов в кортикальном слое и фиброзно-хрящевых изменений

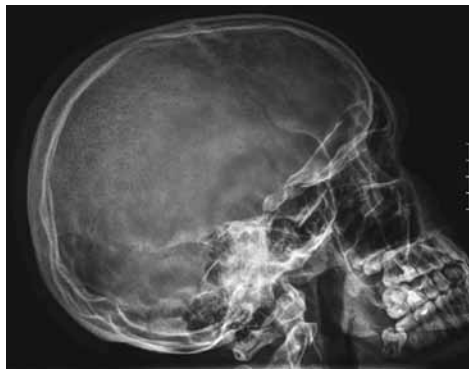


Рис. 4. Рентгенограмма черепа в боковой проекции: остеолитические очаги вдоль лобной и височной костей, а также область остеолитических изменений, охватывающая большую часть ламбдовидного шва



Рис. 5. Рентгенограмма грудной клетки в прямой проекции: множественные поражения с костными островками и линейные склеротические изменения вдоль ребер



Рис. 6. Рентгенограмма позвоночника в боковой проекции демонстрирует нормальную форму и размеры позвонков без следов остеогенных поражений

видной железы, аденокортикотропный гормон и гормон роста; все показатели были в пределах нормы.

При рентгенологическом исследовании таза в прямой проекции выявлена двусторонняя варусная деформация шеек бедренных костей, связанная с обширным литическим поражением с обеих сторон, затрагивающим проксимальный отдел бедренной кости и большой вертел бедренной кости, что привело к значительной деформации. Также наблюдались участки кольцевидной кальцификации. Кроме того, следует отметить наличие гипоплазии эпифизов бедренной кости и дефекты в шейке бедренной кости. Шейки бедренных костей укорочены, вертельная дистанция снижена на 7 мм слева и 5 мм справа (рис. 1).

Рентгенограмма нижней части бедра и верхней части голени в боковой проекции демонстрирует многочисленные очаги кальцификации, чередующиеся с участками остеолитических поражений. Обращают на себя внимание множественные поражения с костными островками и линейные склеротические изменения, простирающиеся от эпифизов до тела кости (рис. 2).

На рентгенограммах коленных суставов и нижней части бедра в прямой проекции видно сочетание остеопороза, остеолитических очагов в кортикальном слое и фиброзно-хрящевых изменений (рис. 3).

На рентгенограмме черепа в боковой проекции визуализируются остеолитические очаги вдоль лобной и височной костей, а также область остеолитических изменений, охватывающая большую часть ламбдовидного шва (рис. 4).

На рентгенограмме грудной клетки в прямой проекции видны множественные поражения с костными островками и линейные склеротические изменения вдоль ребер (рис. 5). Рентгенограмма позвоночника в боковой проекции демонстрирует нормальную форму и размеры позвонков без следов остеогенных поражений (рис. 6).

Некоторые из костных поражений были исследованы с помощью остеосцинтиграфии с препаратом Tc-99m MDP, которая показала неспецифическое повышение накопления радиофармпрепарата. Остеосцинтиграфия и рентгенография в данном случае были необходимы, чтобы определить вовлечение различных костей в патологический процесс.

Обсуждение

Фиброзно-хрящевая дисплазия является вариантом фиброзной дисплазии и характеризуется разрастанием хрящевой ткани с образованием

участков, напоминающих энхондрому. Количество хряща варьирует у разных пациентов. Чаще всего такие изменения наблюдаются при полиостальной фиброзной дисплазии. Хорошо известно, что при ФД также может наблюдаться образование хрящевой ткани, количество которой может быть разным. Lichtenstein и Jaffe в своей статье, посвященной ФД, высказали предположение, что формирование хряща в данном случае является неотъемлемой частью диспластического процесса [6, 9, 10]. Kyriakos et al. [11] описали 54 случая ФД, когда обнаруживалась дифференцировка хрящевой ткани. Иногда количество хряща становится избыточным, а такие случаи попадают в категорию фиброхондродисплазии (термин, введенный Pelzmann et al. в 1980 г.), а чаще в категорию фиброзно-хрящевой дисплазии [12]. Рентгенологические признаки ФХД напоминают таковые при обычной ФД, однако в большинстве случаев они дополнены очагами кальцификации (кольцеобразной, в виде точек, хлопьевидной), которые могут быть столь обширны, что напоминают первичные хрящевые поражения. Формирование столбиков некальцифицированного хряща при полиостотической ФД может создавать рентгенологический паттерн, как при энхондроматозе (болезнь Оллье). Кроме того, избыток хряща в некоторых случаях приводил к ошибочному диагнозу хондросаркомы у пациентов с ФД. ФХД не имеет никакого отношения к аномалии, называемой фокальной фиброзно-хрящевой дисплазией, которая вызывает поражение гусиной лапки (*pes anserinus*) и развитие варусной деформации большеберцовой кости у маленьких детей [9, 10].

Гистологически ФХД отличается от обычной ФД наличием хрящевого компонента, в то время как доброкачественная строма, представленная веретенообразными клетками, а также неправильной формы трабекулы метапластической костной ткани обнаруживаются в обоих случаях. Островки хрящевой ткани выглядят как хорошо очерченные круглые узелки, окруженные слоем перепончатой ретикулофиброзной или пластинчатой кости, сформировавшейся путем энхондрального окостенения. В некоторых случаях крупные островки хрящевой ткани могут иметь повышенную клеточность, двоядерные клетки и ядерную атипию, что может стать причиной ошибочного диагноза хондросаркомы. Кроме того, наличие массивного хрящевого компонента делает заболевание похожим на хондроидную опухоль [13].

Ключом к диагностике является выявление классических областей, характерных для ФД. Зло-

качественная трансформация при ФХД встречается редко. Ozaki et al. [14] описали случай дифференцированной хондросаркомы у пациента с синдромом Олбрайта и, вероятно, имевшей место ранее ФХД.

Идиопатический остеолит (или болезнь исчезающих костей) — это очень редкое патологическое состояние, характеризующееся спонтанной и быстрой деструкцией и резорбцией ткани одной или нескольких костей. Это обуславливает формирование тяжелых дефектов с подвывихами и нестабильностью суставов. Hardegger et al. [15] разработали классификацию этого заболевания, которая на сегодняшний день является общепринятой и включает пять типов: 1) наследственный мультицентрический остеолит с наследованием по аутосомно-доминантному типу; 2) наследственный мультицентрический остеолит с наследованием по аутосомно-рецессивному типу; 3) ненаследственный мультицентрический остеолит с нефропатией; 4) синдром Горама – Стаута; 5) синдром Торга – Винчестера — моноцентрическое заболевание, наследуемое по аутосомно-рецессивному типу. Синдром Горама представляет собой наиболее распространенную форму идиопатического остеолита. Заболевание может поражать любые части скелета; были описаны его случаи в плечевых, тазовых костях, проксимальной части бедренной кости, черепе и позвоночнике. Часто пораженными оказываются несколько расположенных рядом костей (ребра и позвоночник или таз, проксимальная часть бедренной кости и крестец). Среди симптомов чаще всего отмечают слабость и боль в конечностях в зависимости от участка поражения. Массивный остеолит в результате сосудистой пролиферации или ангиоматоза в пораженных костях и окружающих мягких тканях является отличительной чертой синдрома Горама. Еще одно клиническое проявление — поражение почек, характеризующееся тяжелым течением и чаще возникающее при остеолите 3-го типа по Hardegger [16].

Заключение

При ФД могут обнаруживаться очаги хрящевой ткани, количество которой варьирует; очаги могут быть односторонними и несимметричными. Как отмечают многие авторы, наличие хряща выступает предиктором прогрессирующей деформации кости в последующем. Хрящевую дифференцировку при ФХД можно легко принять за доброкачественную или злокачественную хондроидную опухоль. У нашей пациентки по логическим причинам мы не смогли провести ги-

стологические исследования. Тем не менее наши результаты могут указывать на новый вариант ФХД с двусторонним и симметричным вовлечением нижних конечностей и меньшим поражением грудной клетки. Однако ни позвоночник, ни кисти патологическим процессом затронуты не были. Общие клинические и рентгенологические особенности заболевания в рассматриваемом нами случае не соответствовали ранее описанным признакам ФХД. Дополнительная диагностическая возможность заключается в выявлении кистозного ангиоматоза. Безусловно, эта возможность менее вероятна вследствие генерализованной остеопении и невысокого роста. Можно предположить, что мы столкнулись с еще одним вариантом синдрома, описанного Moog et al. [17], однако есть определенные различия в описаниях вормиевых костей, а также поражений коры головного мозга. У нашего исследования есть ряд ограничений. В первую очередь это отсутствие рентгенограмм, сделанных до наступления полового созревания. Во-вторых, по логистическим причинам нами не было проведено гистологическое исследование; по этим же причинам не было организовано секвенирование экзона.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Финансирование отсутствует.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Этическая экспертиза. Законные представители пациентки дали согласие на обработку и публикацию ее персональных данных.

Благодарности. Мы выражаем благодарность Намза Ал Каиси, студенту Slovak Medical University в Братиславе, за его помощь в переводе литературы на немецком языке. Мы также благодарим семью пациентки за их сотрудничество и разрешение на публикацию клинических и радиологических данных дочери.

Список литературы

- Muezzinoglu B, Oztop F. Fibrocartilaginous dysplasia: a variant of fibrous dysplasia. *Malays J Pathol.* 2001;23(1):35-39.
- World Health Organization classification of tumors, pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Ed by C.D.M. Fletcher, K.K. Unni, F. Mertens. Lyon: IARC press; 2002.
- Harris WH, Dudley HR, Jr, Barry RJ. The natural history of fibrous dysplasia. An orthopaedic, pathological, and roentgenographic study. *J Bone Joint Surg Am.* 1962;44-A:207-233.
- Wagoner HA, Steinmetz R, Bethin KE, et al. GNAS mutation detection is related to disease severity in girls with McCune-Albright syndrome and precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;4 Suppl 4: 395-400.
- Vargas-Gonzalez R, Sanchez-Sosa S. Fibrocartilaginous dysplasia (Fibrous dysplasia with extensive cartilaginous differentiation). *Pathol Oncol Res.* 2006;12(2):111-114. doi: 10.1007/bf02893455.
- Lichtenstein L, Jaffe HL. Fibrous dysplasia of bone. A condition affecting one, several or many bones, the graver cases of which may present abnormal pigmentation of skin, premature sexual development, hyperthyroidism or still other extraskelatal abnormalities. *Arch Pathol.* 1942;33:777-816.
- Forest M, Tomeno B, Vanel D. Orthopedic surgical pathology: diagnosis of tumors and pseudotumoral lesions of bone and joints. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1998.
- Morioka H, Kamata Y, Nishimoto K, et al. Fibrous Dysplasia with Massive Cartilaginous Differentiation (Fibrocartilaginous Dysplasia) in the Proximal Femur: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol.* 2016;9(1):126-133. doi: 10.1159/000443476.
- Hermann G, Klein M, Abdelwahab IF, Kenan S. Fibrocartilaginous dysplasia. *Skeletal Radiol.* 1996;25(5):509-511. doi: 10.1007/s002560050126.
- Ishida T, Dorfman HD. Massive chondroid differentiation in fibrous dysplasia of bone (fibrocartilaginous dysplasia). *Am J Surg Pathol.* 1993;17(9):924-930.
- Kyriakos M, McDonald DJ, Sundaram M. Fibrous dysplasia with cartilaginous differentiation ("fibrocartilaginous dysplasia"): a review, with an illustrative case followed for 18 years. *Skeletal Radiol.* 2004;33(1):51-62. doi: 10.1007/s00256-003-0718-x.
- Pelzmann KS, Nagel DZ, Salyer WR. Case report 114. *Skeletal Radiol.* 1980;5(2):116-118. doi: 10.1007/bf00347333.
- Bhaduri A, Deshpande RB. Fibrocartilaginous mesenchymoma versus fibrocartilaginous dysplasia: are these a single entity? *Am J Surg Pathol.* 1995;19(12):1447-1448.
- Ozaki T, Lindner N, Blasius S. Dedifferentiated chondrosarcoma in Albright syndrome. A case report and review of the literature. *J Bone Joint Surg Am.* 1997;79(10):1545-1551.
- Hardegger F, Simpson LA, Segmueller G. The syndrome of idiopathic osteolysis. Classification, review, and case report. *J Bone Joint Surg Br.* 1985;67-B(1):88-93. doi: 10.1302/0301-620x.67b1.3968152.
- Al Kaissi A, Scholl-Buergi S, Biedermann R, et al. The diagnosis and management of patients with idiopathic osteolysis. *Pediatr Rheumatol.* 2011;9(1):31. doi: 10.1186/1546-0096-9-31.
- Moog U, Maroteaux P, Schrandt-Stumpel CT, et al. Two sibs with an unusual pattern of skeletal malformations resembling osteogenesis imperfecta: a new type of skeletal dysplasia? *J Med Genet.* 1999;36(11):856-858. doi: 10.1136/jmg.36.11.856.

Сведения об авторах

Али Аль Каисси — профессор, Институт Остеологии имени Людвиг Бальцмана, Больница скорой помощи Майдлинг, Первая медицинская клиника больницы Ханнуш, Вена, Австрия. E-mail: ali.alkaissi@oss.at.

Франц Гриль — профессор, Ортопедическая клиника Шпайзинг, педиатрическое отделение, Вена, Австрия. E-mail: franz.grill@oss.at; Grill.franz@gmx.net.

Рудольф Гангер — профессор, Ортопедическая клиника Шпайзинг, педиатрическое отделение, Вена, Австрия. E-mail: rudolf.ganger@oss.at.

Зузанна Герит Кирхер — магистр медицинских наук, Медицинский университет, отделение медицинской генетики, Вена, Австрия. E-mail: susanne.kircher@meduniwien.ac.at.

Ali Al Kaissi — MD, MSc, Ludwig-Boltzmann Institute of Osteology at the Hanusch Hospital of WGKK and AUVA Trauma Center Meidling, First Medical Department and Orthopaedic Hospital of Speising, Pediatric Department Vienna, Austria. E-mail: ali.alkaissi@oss.at.

Franz Grill — MD, Orthopaedic Hospital of Speising, Paediatric Department, Vienna, Austria. E-mail: franz.grill@oss.at; Grill.franz@gmx.net.

Rudolf Ganger — MD, PhD, Orthopaedic Hospital of Speising, Paediatric Department, Vienna, Austria. E-mail: rudolf.ganger@oss.at.

Susanne Gerit Kircher — MD, MSc, Medizinische Universität, Department für Medizinische Genetik, Vienna, Austria. E-mail: susanne.kircher@meduniwien.ac.at.