

Besondere Befunde bei Abweichungen von Chromosomen der G-Gruppe

P. Grünwald, F. Schweikhardt

Es sollen einige Fälle beschrieben werden, bei denen die Einordnung der Chromosomen der G-Gruppe nicht sicher gedeutet werden konnte. Für die Praxis ist es wichtig, auch unklare Befunde zu erörtern. In den ersten drei Fällen besteht eine Diskrepanz zwischen klinischen und cytogenetischen Befunden.

Der 30 jährige Patient B. Th. befand sich 18 Jahre lang wegen mongoloider Idiotie und Hirnkrampfanfällen in der Anstalt. Eine sprachliche Verständigung war mit dem Kranken nicht möglich. Seine geistige Entwicklung entsprach der eines 3jährigen Kindes. Physischer Befund: Gedrungener Habitus, rundes, flaches Gesicht, Epikanthus, schräge Lidspalten, Strabismus convergens, stumpfe Nase, Makroglossie, Lingua scrotalis, kurze stumpfe Finger, Schwimmhautbildung zwischen dem 3. und 4. Finger rechts, Vierfingerfurche, Hypothenarmuster und Hypogenitalismus. Klinische Diagnose: Mongoloide Idiotie, Hirnkrampfanfälle, Strabismus convergens mit wahrscheinlich sekundärer Amaurose. Die cytogenetische Untersuchung ergab in 28 von 33 gut auswertbaren Metaphasen eine vermutliche G-Trisomie. Unter den Chromosomen der G-Gruppe fiel ein Chromosom durch seine besondere Größe und Form auf (Abb. 1). Der Größe nach könnte es fast in die F-Gruppe, z.T. sogar in die E-Gruppe eingeordnet werden. Das Extrachromosom zeigt keine Satelliten, vielmehr bestehen ausgeprägte « kurze Arme », so daß es als submetazentrisch bezeichnet werden kann. Bei 20% der untersuchten Zellen ergibt sich ein normaler Chromosomensatz von 46 Chromosomen; in diesen Mitosen findet sich kein atypisches G-Chromosom.

Der 29jährige Patient P. J. litt an hochgradig erethischem Schwachsinn; er war blind und lernte nicht sprechen. Physischer Befund: Plumpes, aufgedunsenes Gesicht; große Zunge mit Andeutung einer Landkartenzunge; Hypotonie der Gelenke; dicke, schwammige Fettpolster; kein Epikanthus; keine Mongolenfalte. Abgesehen von einer geringfügigen Struma ließen die inneren Organe keine krankhaften Veränderungen erkennen: auch neurologisch war der Patient ohne Befund. 4 Jahre vor seinem Tode erkrankte Patient an aktiver Lungentuberkulose; er starb an Bronchopneumonie. Klinische Diagnose: Mongoloide Idiotie mit angeborener Blind-

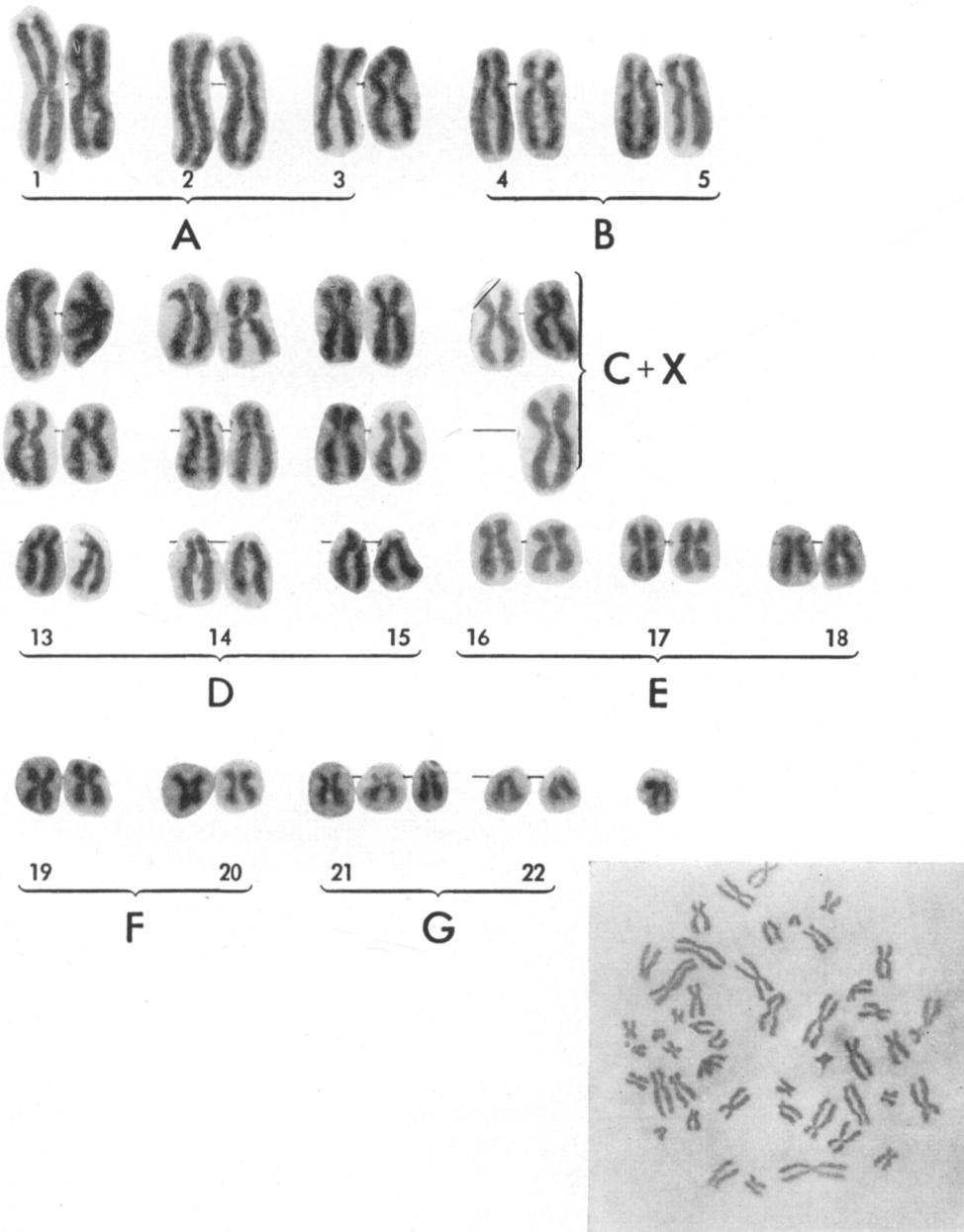


Abb. 1. Erklärung s. Text.

heit, grauer Star mit Schrumpfung der Bulbi. Es handelt sich um ein atypisches Down-Syndrom. Die cytogenetische Untersuchung ergab aber in 90% der ausgewerteten Zellen eine G-Trisomie.

Die Patientin U. J. litt an Idiotie mit cerebralen Krampfanfällen. Mit 2 Jahren konnte sie noch nicht laufen und sprechen. Im Alter von 4 Jahren wurden die ersten Anfälle beobachtet; es traten bis zu 20 Anfälle pro Tag von durchschnittlich 5 Minuten Dauer auf. Exogene Ursachen sind nicht bekannt. Physischer Befund: Dysplastischer Habitus vom Typus adiposogenitalis, Hypertelorismus; Kopfumfang 52 cm, Spitzgaumen, Pedes plani, Genua valga, Extremitätenmuskulatur atrophisch, unsicherer Gang, Tonus spastisch erhöht, Zielbewegungen unsicher und ataktisch. Klinische Diagnose: Idiotie mit cerebralen Krampfanfällen, Mikrocephalie, Tod durch Bronchopneumonie mit Kreislaufversagen. In den Karyogrammen konnte in 16% der untersuchten 56 Mitosen eine G-Trisomie festgestellt werden.

Bei den ersten beiden Fällen handelt es sich um einen atypischen Mongoloidismus. Während im ersten Fall (P. Th.) eines der G-Chromosomen durch besondere Größe und Form auffällt, ist bei dem 2. Fall (P. J.) trotz klinisch atypischer Ausbildung des Krankheitsbildes eine charakteristische G-Trisomie nachweisbar. Bei der 3. Patientin (U. J.) liegt kein Down-Syndrom vor, obgleich sich in 16% der untersuchten Mitosen eine G-Trisomie nachweisen läßt.

In der Literatur wurde schon früher darauf aufmerksam gemacht (Schade, 1963), dass morphologisch ähnliche Chromosomen genetisch verschieden sein können. Im Fall U. J. könnte es sich — auf Grund mancher Karyogramme — um ein Chromosom handeln, bei dem entweder die langen oder kurzen Arme deletiert sind. In den ersten beiden Fällen könnten die Satelliten an den kleinen akrozentrischen Chromosomen vergrößert sein. Das Extrachromosom im ersten Fall (B. Th.) fällt allerdings durch seine besondere Größe und Form auf; man muß daher auch eine Translokation von einem unbekanntem Chromosom in Betracht ziehen.

Bei dem 4. Patient F. W. lag im Gegensatz zu den oben beschriebenen Fällen nur eine morphologische Chromosomenanomalie in der G-Gruppe vor. 3 Tage nach seiner Geburt wurde der Patient wegen Trinkschwäche, Erbrechen und Leistenbruch in die Klinik eingewiesen. Physischer Befund: Mikrogenie, schräge Lidspalten, auffällige craniofaciale Dysplasie mit eingedrückter Nasenwurzel, kleiner Mund, verbildete Ohrmuscheln, kurzer Hals. Acht Monate später kam das Kind wegen Dyspepsie mit Infekt der Atemwege und dystrophischem Allgemeinzustand erneut zur stationären Aufnahme. Es wurde jetzt ein Ductus arteriosus apertus Botalli mit Druckerhöhung im kleinen Kreislauf festgestellt. Das Kind wurde deshalb operiert. Wegen des Gesamthabitus veranlaßte man eine Chromosomenuntersuchung. An einem G-Chromosom zeigte sich eine verlängerte oder verdoppelte Satellitenregion (Tandemsatellit) (Abb. 2). Große Satelliten an akrozentrischen Chromosomen sind sowohl bei Gesunden als auch bei verschiedenen Krankheitszuständen beschrieben (Tjio et al, 1960; McKusick, 1960; Cooper und Hirschhorn, 1962; Handmaker, 1963; Starkman und Shaw, 1967). Die Translokation eines Satellitenfragments könnte möglicherweise für diese Anomalie verantwortlich gemacht werden. Die Mutter des

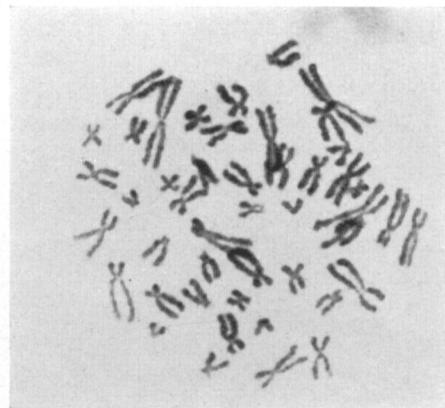
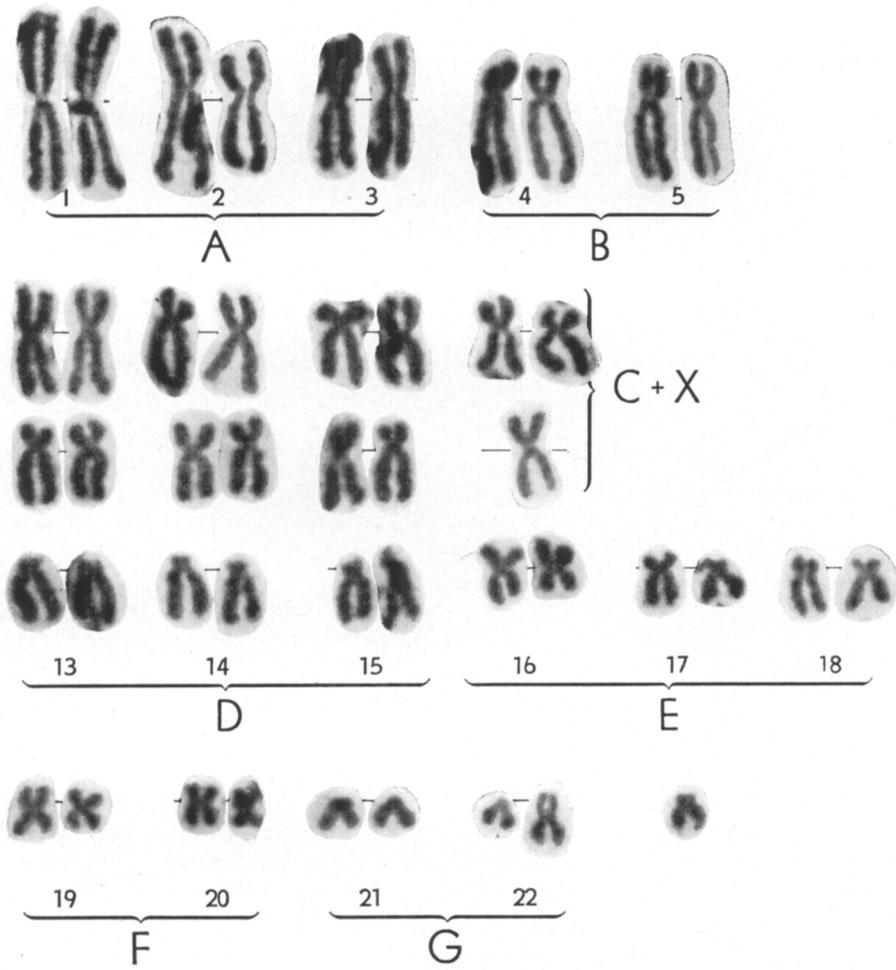


Abb. 2. Erklärung s. Text.

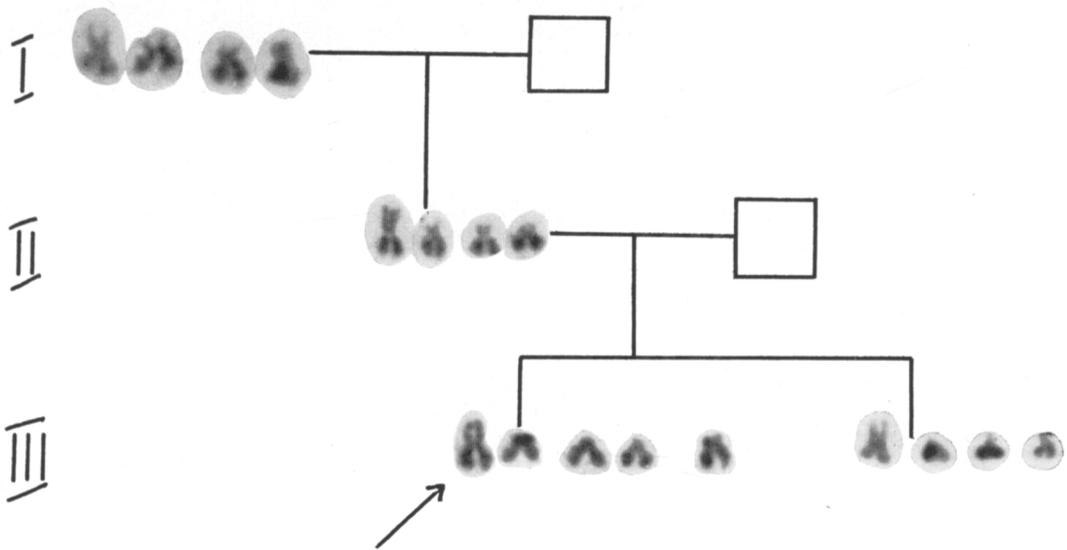


Abb. 3. Erklärung s. Text.

Patienten ist klinisch unauffällig, hat aber gleichfalls ein Chromosom der G-Gruppe mit einem verlängerten Satelliten. Außerdem schien in einigen Mitosen eine Deletion der Satellitenregion eines Chromosoms der D-Gruppe vorzuliegen. Dies könnte auf eine Translokation hinweisen, die bei der Mutter balanciert wäre. Die Chromosomenuntersuchung wurde auf die jüngere Schwester des Probanden und auf die Eltern der Mutter ausgedehnt. Auch bei der Schwester und der Großmutter konnte wie beim Probanden und seiner Mutter das G-Chromosom mit den verlängerten Satelliten beobachtet werden (Abb. 3). Die Frage nach der Entstehungsweise dieser Anomalie ist nicht ausreichend geklärt, da es bisher nicht möglich war, das Fehlen eines entsprechenden Stückes auf den übrigen Autosomen mit ausreichender Sicherheit nachzuweisen. Eine autoradiographische Untersuchung mit ^3H -Thymidin erfolgte bei dem Kind, der Mutter und den Eltern der Mutter. Diese Untersuchung konnte jedoch zur Klärung nichts beitragen. Aufgrund von Spinnenfingrigkeit, langen, dünnen Extremitäten mit Überstreckbarkeit der Gelenke und allgemeiner Bindegewebsschwäche wurde auch an das Marfan-Syndrom gedacht. Tjio et al (1960) dachten an eine Beziehung zwischen verlängerten Satelliten am G-Chromosom und dem Marfan-Syndrom. Verlängerte Satelliten werden jedoch nicht regelmäßig beim Marfan-Syndrom gefunden; in unserem Fall ist die klinische Diagnose Marfan-Syndrom gar nicht gesichert.

Gelegentlich lassen sich in der G- und D-Gruppe verlängerte Satelliten familiär nachweisen (Court Brown, 1966). Es ist daher anzunehmen, daß bei dem Probanden

die klinischen und cytogenetischen Befunde nur zufällig kombiniert auftreten. Die verlängerte Satellitenregion scheint demnach in der Familie W. eine Besonderheit ohne klinische Bedeutung zu sein.

Für die Überlassung der Fälle danken wir den Herren Direktoren des Rheinischen Landeskrankenhauses Bedburg-Hau und der Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf.

Zusammenfassung

Es werden 3 klinisch atypische Fälle von Down-Syndrom und cerebraler Idiotie mit abweichenden cytologischen Befunden beschrieben, deren diagnostische Einordnung nicht eindeutig möglich war. Weiterhin wird ein Fall mit der Teilsymptomatik eines Marfan-Syndroms beschrieben, bei dem die Chromosomenuntersuchung eine verdoppelte Satellitenregion auf einem G-Chromosom nachweist. Die genealogisch-cytogenetische Untersuchung ergibt ein familiär gehäuftes Vorkommen dieser Satellitenregion ohne klinische Bedeutung.

Literatur

- CHANDRA H. S., HUNGERFORD D. A. (1963). An aberrant autosome (13-15) in a human female and her father, both apparently normal. *Cytogenetics*, **2**: 34-41.
- COOPER L. H., HIRSCHHORN K. (1962). Enlarged satellites as a familial chromosome marker. *Amer. J. Hum. Genet.*, **14**: 107-124.
- COURT BROWN W. M., JACOBS P. A., BRUNTON M. (1965). Chromosome studies on randomly chosen men and women. *Lancet*, **2**: 561.
- BUCKTON K. E., JACOBS P. A., TOUGH J. M., KUENSBERG E. V., KNOX J. D. E. (1966). *Chromosome Studies on Adults*. Cambridge University Press, London.
- GENEST P., BOURCHARD M., BOURCHARD J. (1967). Satellited human Y-chromosome. *Lancet*, **1**: 1279-1280.
- SCHADE H. (1963). Chromosomenanomalien beim Menschen. *Med. Welt*, **1**: 2436-2442.
- McKUSICK V. A. (1960). Chromosomes in Marfan's disease. *Lancet*, **1**: 1194.
- STARKMANN N. M., SHAW W. M. (1967). Atypical acrocentric chromosomes in negro and caucasians mongols. *Amer. J. Hum. Genet.*, **19**: 162-173.
- TJIO J. H., PUCK T. T., ROBINSON A. (1960). The human chromosomal satellites in normal persons and in two patients with Marfan's syndrome. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **46**: 532-539.

RIASSUNTO

Vengono descritti tre casi clinicamente atipici di S. di Down ed idiozia cerebrale, con reperti citologici aberranti, di non chiara collocazione diagnostica. Viene inoltre descritto un caso con sintomatologia tipo S. Marfan, in cui l'analisi cromosomica rivela una duplicazione del satellite di un cromosoma G. Tale anomalia cromosomica risulta ricorrente nella famiglia, ma senza significato clinico.

SUMMARY

Three clinically atypical cases of Down S. and cerebral idiocy are described, showing peculiar chromosomal deviations and of difficult diagnosis. One more case is described, partly showing Marfan S. symptomatology with a duplication of the satellite-region of a G-Chromosome. This chromosomal deviation appears to occur in the family, although with no clinical significance.

RÉSUMÉ

Les auteurs décrivent trois cas, cliniquement atypiques, de S. Down avec idiotie cérébrale et déviations chromosomiques, dont le diagnostic était difficile. En plus, ils décrivent un cas rappelant les symptômes du S. Marfan, avec une duplication du satellite d'un chromosome G. Cette déviation chromosomique paraît fréquente dans la famille, mais sans signification clinique.

Dr. P. Grünwald, Pfeifferstrasse 20, 4 Düsseldorf, Deutschland.

Dr. F. Schweikhardt, Höpker-Aschoff-Weg 26, 49 Herford, Westf., Deutschland.