

## Familiäre D/E-Translokation \*

**M. Meyer-Robisch, G. Schwanitz**

Seit der Entdeckung der autosomalen Trisomien und ihrer kausalen Zusammenhänge mit bestimmten Krankheitsbildern in den Jahren 1959-1960 ist es gelungen, sich ein recht genaues Bild über die Häufigkeit dieser Chromosomenaberrationen zu machen. Über das zahlenmäßige Vorkommen von Chromosomentranslokationen in der Durchschnittsbevölkerung sind dagegen nur Vermutungen auf Grund theoretischer Berechnungen möglich. Sowohl die durch Verschmelzung zweier Chromosomen unter geringem Verlust an Chromosomensubstanz entstehenden Translokationen, bei denen die Chromosomenzahl auf  $2n=45$  reduziert ist, als auch die reziproken Translokationen, bei denen lediglich ein Segmentaustausch zwischen Chromosomen eintritt, das Chromosomenmaterial jedoch weder vermehrt noch vermindert wird — im weiteren Sinne können wir in beiden Fällen von einem ausbalancierten Chromosomensatz sprechen — entziehen sich bisher in den meisten Fällen der Aufdeckung, da sie im allgemeinen phänotypisch nicht in Erscheinung treten. Die Entdeckung solcher Translokationen ist weitgehend zufallsbedingt. Sie erfolgt vorwiegend durch Chromosomenuntersuchungen, die auf Grund der Geburt mißgebildeter Kinder oder des Auftretens wiederholter Fehl- oder Totgeburten durchgeführt werden. Da für die Träger ausbalancierter Translokationen mit wenigen Ausnahmen die Chance besteht, geno- oder phänotypisch oder auch nur phänotypisch gesunde Nachkommen zu haben, können diese Chromosomenaberrationen zum Zeitpunkt ihrer Entdeckung bereits über mehrere Generationen vererbt sein.

Ist eine Chromosomentranslokation aufgedeckt, gelingt es zwar in den meisten Fällen die an ihr beteiligten Chromosomen zu bestimmen. Mit den bisherigen Untersuchungsmöglichkeiten ist es jedoch noch nicht in jedem Einzelfall möglich, eine Analyse der translocierten Chromosomenabschnitte durchzuführen und ihre exakte Länge zu bestimmen.

### Ausgangsmaterial und Methoden

Anlaß der Untersuchung der Familie K. (Sippentafel: Fig. 1) war die Geburt der Probandin B. K. (IV, 8). Bei dem in Steißlage geborenen Säugling (Geburtsgewicht: 2400 g, Kopfumfang 36 cm) fanden sich folgende Mißbildungen bzw. Ano-

\* Herrn Professor Dr. Schreier, Direktor der Kinderklinik der Städt. Krankenanstalten Nürnberg, sind wir für die Überlassung der klinischen Befunde zu besonderem Dank verpflichtet.

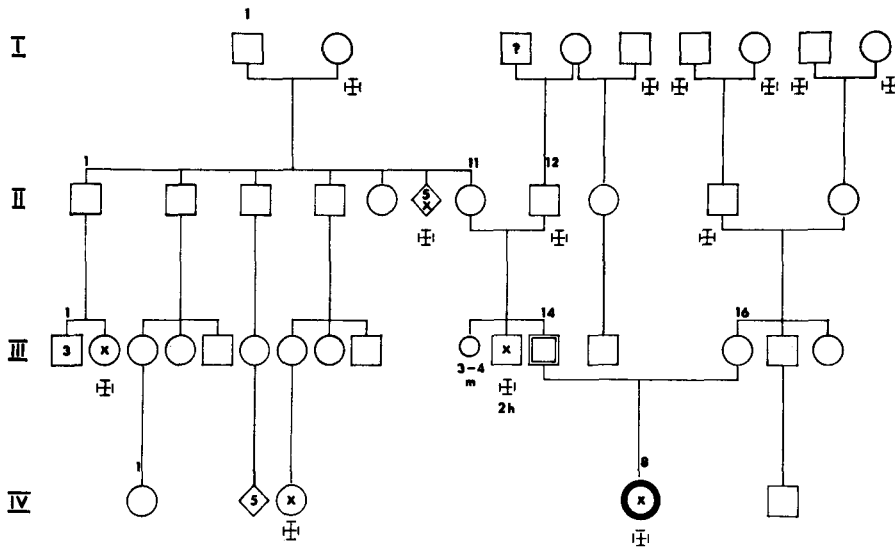


Fig. 1. Sippentafel der Familie K.

- = Probandin (D/E-Translokation)
- ◻ = Träger der ausbalancierten Translokation
- ⊗ ⊗ = als Kind verstorben
- ◇ 5 = Anzahl der Kinder beider Geschlechter
- = Fehlgeburt

malien (Fig. 2): eine weit in die Stirn reichende große Fontanelle, ein Hypertelorismus, ein hoher Gaumen, eine periphere Facialislähmung links, ein leichter Exophthalmus und Lagophthalmus sowie ein Strabismus concom. divergens links, tiefsitzende deformierte Ohrmuscheln und eine Mikrognathie, ferner eine allgemeine Herabsetzung des Muskeltonus, eine Verkürzung der Adduktoren beiderseits, eine Dorsalflexion der Großzehen und klaffende große Labien. Die Röntgenuntersuchung des linken Armes ergab eine Hemimelie mit Fehlen des Radius, ferner eine bogenförmige Deformierung der Ulna, ein mangelhaft entwickeltes Ellenbogengelenk, eine nach dorsal gebogene Hand, ein Fehlen der Handwurzelknochen sowie eine Deviation der 2.-4. Finger nach ulnar und des 5. Fingers nach radial. Die Obduktion des mit 10 Wochen an einer Bronchopneumonie und an Kreislaufversagen verstorbenen Säuglings ergab ein offenes Foramen ovale, einen offenen Ductus Botalli, einen stricknadeldicken hochsitzenden Ventrikelseptumdefekt in der pars muscularis sowie eine Beckenriere links. Bei dem Säugling, der unmittelbar nach der Geburt in die Klinik aufgenommen wurde, bestand nur ein geringer Saugreflex, sodaß eine Ernährung durch eine Dauer-

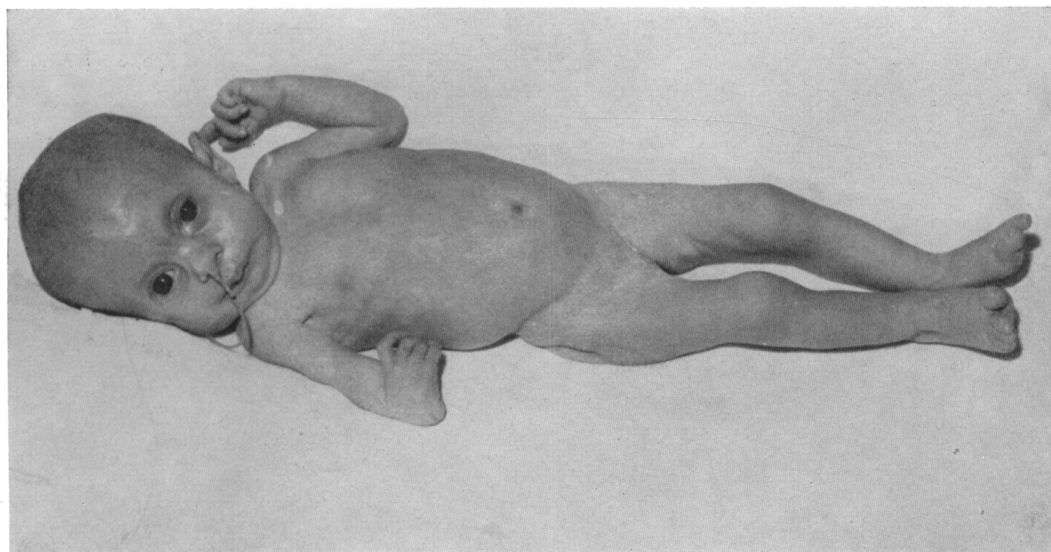
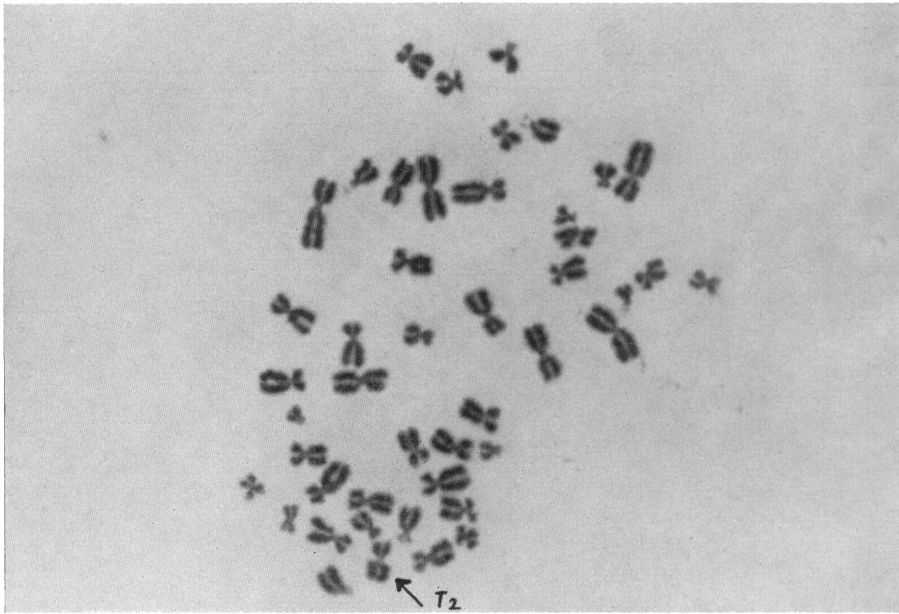


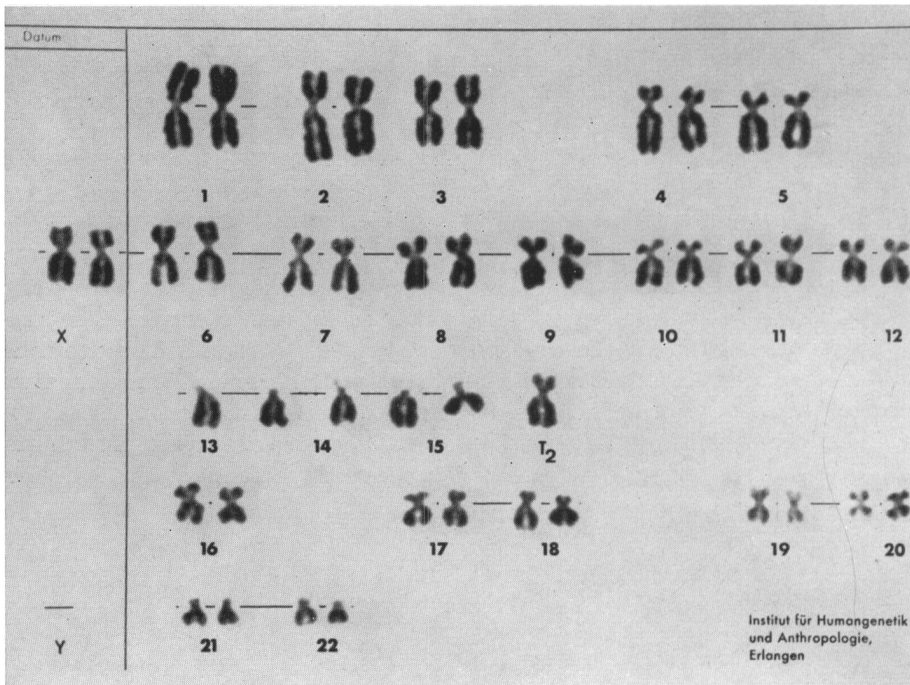
Fig. 2. Probandin (9 Wochen alt)

sonde notwendig war. Wegen cyanotischer Zustände (hypoxischer Anfälle) kam der Säugling von der 6. Lebenswoche ab nicht mehr ohne Sauerstofftrichter aus. Am 5. Lebenstage wurde wegen einer Hyperbilirubinämie (Bilirubingehalt im Serum maximal 19.0 mg %) ein Blutaustausch vorgenommen. Eine Rhesus- oder Blutgruppen-unverträglichkeit war nicht vorhanden. Die Untersuchungen auf Toxoplasmose und Listeriose sowie auf Lues waren negativ. Das Kerngeschlecht war chromatin-positiv.

Die Eltern der Probandin (III, 14 und 16) sind beide phänotypisch gesund. Während die Mutter (III, 16) 2 gesunde Geschwister hat, ist ein Bruder (III, 13) des Vaters (III, 14) im Alter von 2 Stunden infolge eines angeborenen Herzfehlers gestorben. Außerdem hatte seine Mutter (II, 11) vorher eine Fehlgeburt im III.-IV. Monat der Schwangerschaft. In der Geschwisterreihe der Großmutter (II, 11) der Probandin väterlicherseits sind neben fünf lebenden Geschwistern fünf als Kinder verstorbene Brüder und Schwestern vorhanden. Der Tod fällt in die ersten Jahre nach dem ersten Weltkrieg. « Mißbildungen sollen bei ihnen nicht vorgelegen haben ». Der Großvater (II, 12) väterlicherseits, der an einer Paralysis agitans litt, starb mit 62 Jahren an einem Hirntumor. Seine Halbschwester hat einen Sohn, der « steril sein soll ». Nach einer abgewandelten Methode von Moorhead wurden Leukocytenkulturen der Probandin (IV, 8), ihrer Eltern (III, 14 und 16) und der Großmutter väterlicherseits (II, 11) gezüchtet und jeweils 50-100 mitotische Metaphasen ausgewertet. Die Papillarmuster der Eltern der Probandin ergaben keine auffälligen Befunde.



a



b

Fig. 3. Probandin (Sippentafel IV/8)

a. Metaphaseplatte (2n=46) mit dem Translokationschromosom T<sub>2</sub> b. Karyogramm derselben Metaphaseplatte

## Ergebnisse

Die Chromosomenanalyse der Probandin zeigte in 61 ausgewerteten Mitosen die Chromosomenzahl  $2n=46$ , in einer Zelle  $2n=48$ . Bei der Aufstellung des Karyotyps fehlte ein Chromosom der Gruppe 13-15, während ein Chromosom von der Größe eines C-Chromosoms überzählig war, so daß an eine Neubildung infolge einer Translokation unter Einbeziehung eines D-Chromosoms gedacht werden mußte (Fig. 3a und b; 4). Die Mißbildungen des Kindes boten insofern einen Anhalt über das zweite an der Translokation beteiligte Chromosom, als sie zum größten Teil mit den für die Trisomie-E charakteristischen Symptomen übereinstimmten, sodaß die Vermutung einer verdeckten Trisomie-E nicht unbegründet schien. Besonders sei in diesem Zusammenhange auf die Phokomelie hingewiesen, die nach Zellweger (1965) bei ca. 10% aller Fälle mit Trisomie-E in verschieden starker Ausprägung beobachtet werden kann.

Während die Karyotypen der Mutter (III, 16) des Kindes sowie der Großmutter väterlicherseits (II, 11) bei jeweils 50 ausgewerteten Mitosen völlig unauffällig waren, bestätigte die Chromosomenanalyse des Vaters (III, 14) die genannte Vermutung. Bei einem Chromosomensatz von  $2n=46$  fehlten bei ihm je ein Chromosom der Gruppe 13-15 sowie der Gruppe 17-18. Im letzteren Falle handelte es sich offensichtlich um das Chromosom Nr. 18. An ihre Stelle traten zwei neue Chromosomen, die im folgenden mit  $T_1$  und  $T_2$  benannt werden. Neben dem bereits bei dem Kinde gefundenen größeren Chromosom  $T_2$  konnte bei ihm ein zweites Chromosom  $T_1$ , dessen Größe deutlich unter der der G-Reihe lag, beobachtet werden (Fig. 5a und b; 6).

Die beiden Chromosomen  $T_1$  und  $T_2$  sind offensichtlich durch eine reziproke Translokation zwischen den fehlenden Chromosomen der Gruppen 13-15 und 17-18 entstanden. Über den genauen Modus der Translokation läßt sich jedoch nichts sagen. Fest steht lediglich, daß der kürzere Schenkel des  $T_1$ -Chromosoms dem kurzen Schenkel oder zumindest einem Stück des kurzen Schenkels des D-Chromosoms entspricht, da er häufig Satelliten trug (Fig. 6). Daneben ist ein Teil des kürzeren Armes des E-Chromosoms in das  $T_1$ -Chromosom einbezogen. Von welchem der beiden Chromosomen die Zentromerregion gebildet wird, ist jedoch nicht zu entscheiden. Fig. 7 zeigt zwei der Entstehungsmöglichkeiten der Translokationschromosomen  $T_1$  und  $T_2$ . Die folgenden Überlegungen sollen anhand des Falles 7A durchgeführt werden.

Da nur jeweils ein Chromosom der Gruppe 13-15 und der Gruppe 17-18 an der Translokation beteiligt ist, der Translokationsträger also für die Translokation heterozygot ist, entstehen in der meiotischen Prophase, und zwar im Pachytän, durch Paarung der homologen Segmente der Chromosomen  $T_1$  und  $T_2$  und ihrer ursprünglichen Formen keine Bivalente, sondern eine Kreuzfigur. Fig. 8a gibt die schematisierte Paarung wieder. Auf die Einzeichnung von Chiasmata wurde bewußt verzichtet.

In der fortschreitenden Prophase ist in unserem Falle (Austausch zwischen einem kürzeren und längeren Chromosomensegment) nach Terminalisation der Chiasmata mit Kettenbildung, seltener Ringbildung zu rechnen.

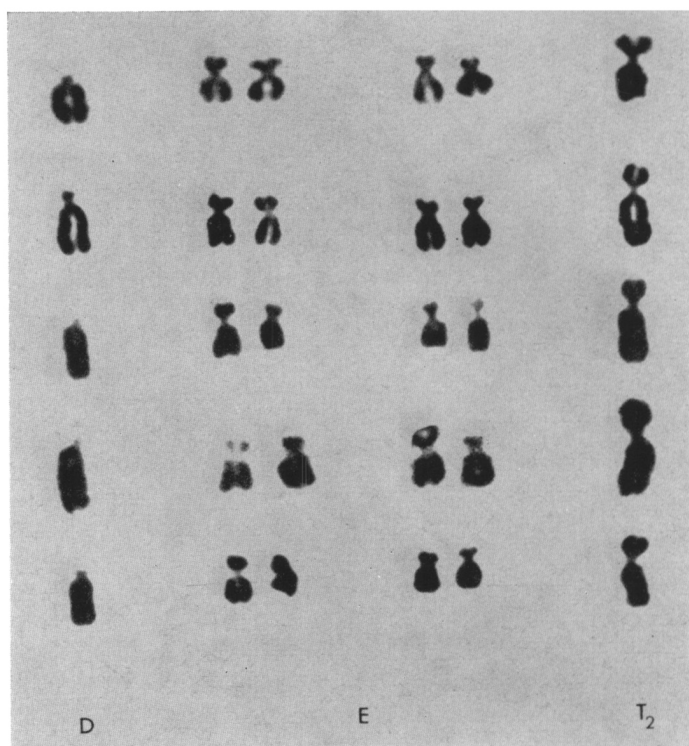
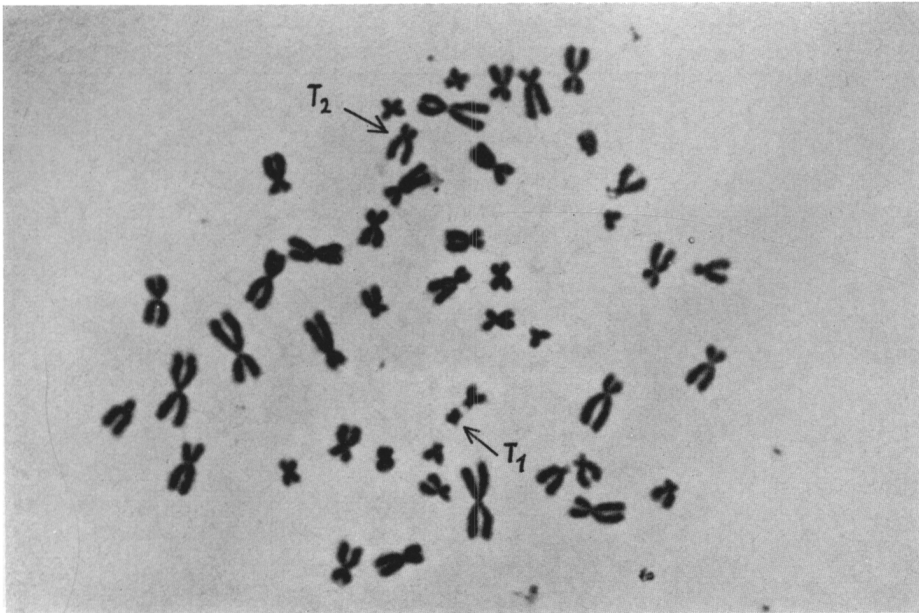


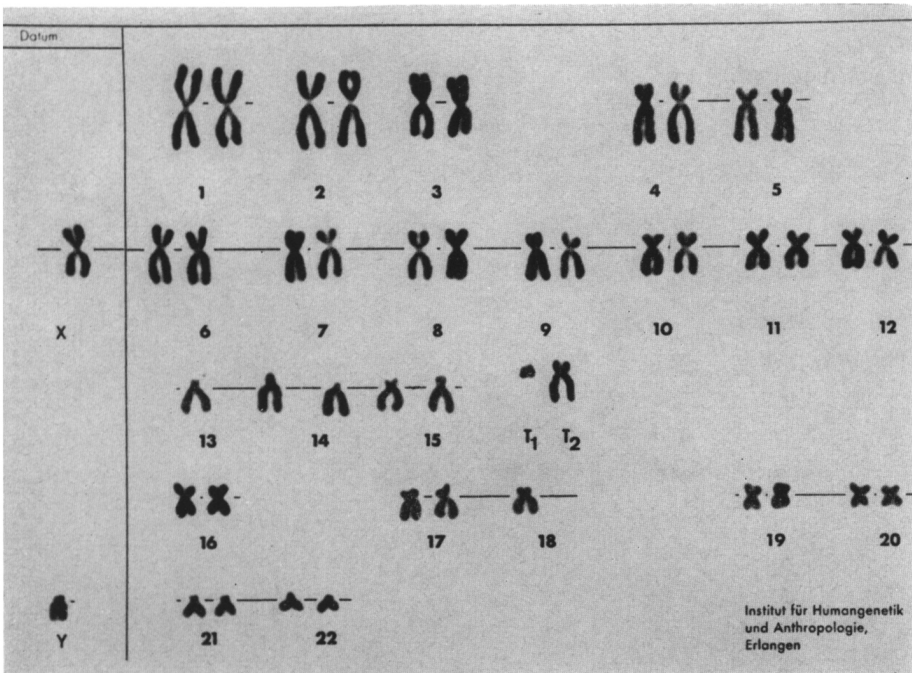
Fig. 4. Chromosomen der Gruppen 13-15 und 17-18 und das Translokationschromosom  $T_2$  aus verschiedenen Metaphaseplatten der Probandin (cf. Fig. 3a und b)

Die Verteilung der Chromosomen auf die beiden Zellpole ist von ihrer Orientierung in der Metaphase I abhängig (Fig. 8b). Insgesamt können sechs verschiedene Keimzelltypen mit dem Chromosomensatz  $n=23$  resultieren, die Fig. 9 II wiedergibt. Nicht beachtet wurden in dieser Darstellung die durch Non-Disjunction entstehenden Keimzelltypen mit dem Chromosomensatz  $n=23 \pm 1$ .

Werden normale Eizellen von den sechs aufgezeigten Keimzelltypen des Translokationsträgers befruchtet, kann sich nur im Falle der Fig. 9. III.a ein geno- und phänotypisch gesundes Kind entwickeln. Im Falle der Fig. 9. III.b (dieser Fall wird auch durch den Vater der Probandin vertreten) ist der Chromosomensatz ausbalanciert. Ein solches Kind, das nur phänotypisch gesund ist, kann die Chromosomentranslokation weitervererben. Infolge der partiellen Tri- und Monosomien ist in den Fällen 9. III.c-f mit Aborten oder Totgeburten oder mit Geburten mißgebildeter Kinder zu rechnen, soweit die Spermien mit partieller Monosomie größerer Chromosomenabschnitte nicht einem Selektionsnachteil unterworfen sind und damit nicht zur Befruchtung führen. Der Fall 9. III.f entspricht dem bei der Probandin erhobenen Befund.



a



b

Fig. 5. Translokationsträger (Sippentafel III/14)  
 a. Metaphaseplatte ( $2n=46$ ) mit den Translokationschromosomen  $T_1$  und  $T_2$   
 b. Ausbalanciertes Karyogramm derselben Metaphaseplatte

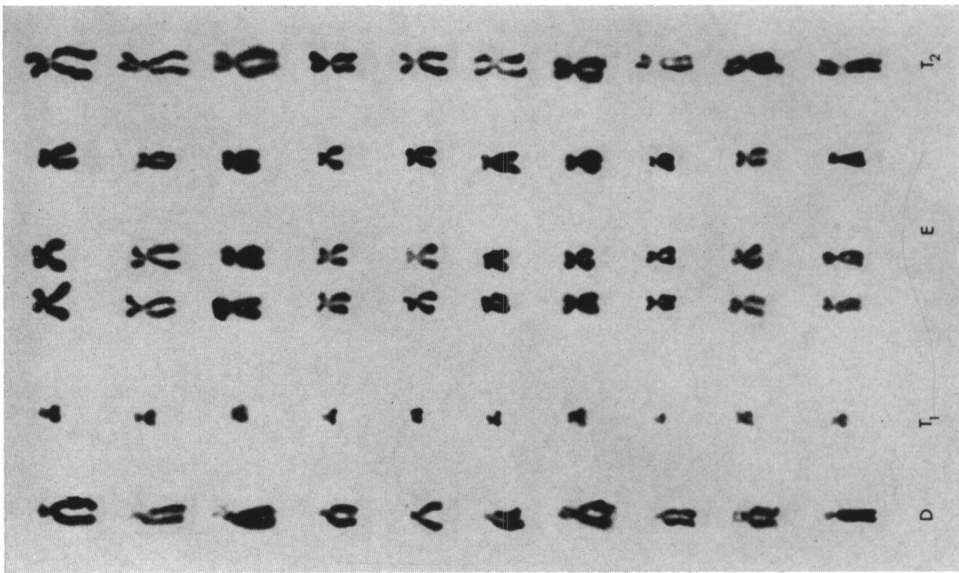


Fig. 6. Die Translokationschromosomen  $T_1$  und  $T_2$  und ihre entsprechenden normalen Chromosomen aus verschiedenen Metaphaseplatten des Translokationsträgers G.K. (cf. Fig. 5a und b)

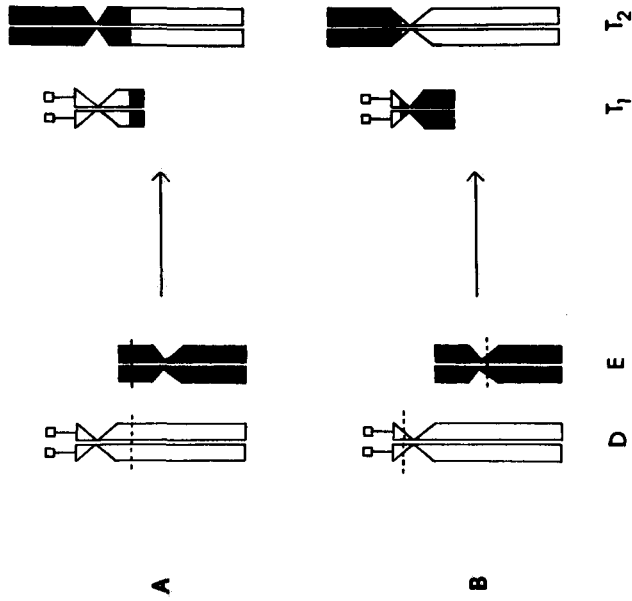


Fig. 7. Zwei Entstehungsmöglichkeiten der Translokationschromosomen  $T_1$  und  $T_2$



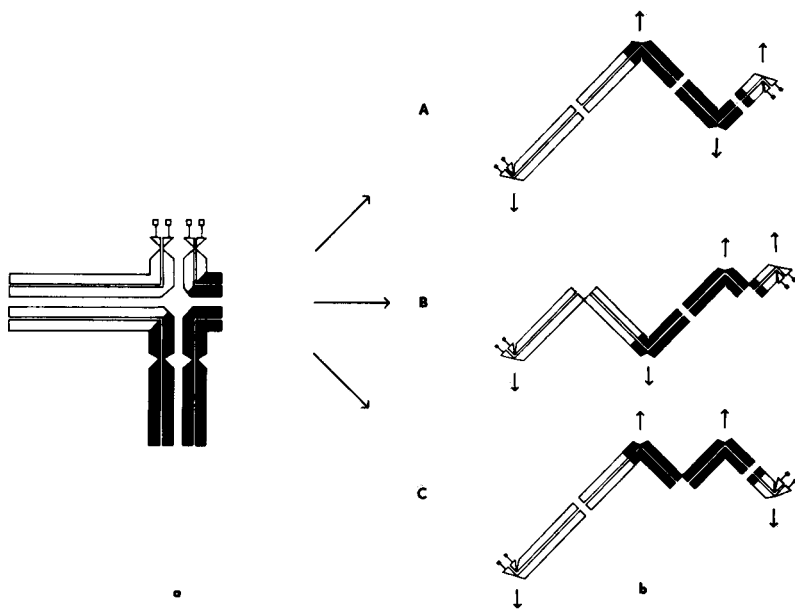


Fig. 8. Verhalten der Translokationschromosomen  $T_1$  und  $T_2$  und ihrer Partner in der Prophase I der Meiose  
 a. Paarungsfigur im Pachytän  
 b. Kettenbildung der Chromosomen als Folge der Translokation und die Verteilungsmöglichkeiten der Chromosomen auf die beiden Zellpole

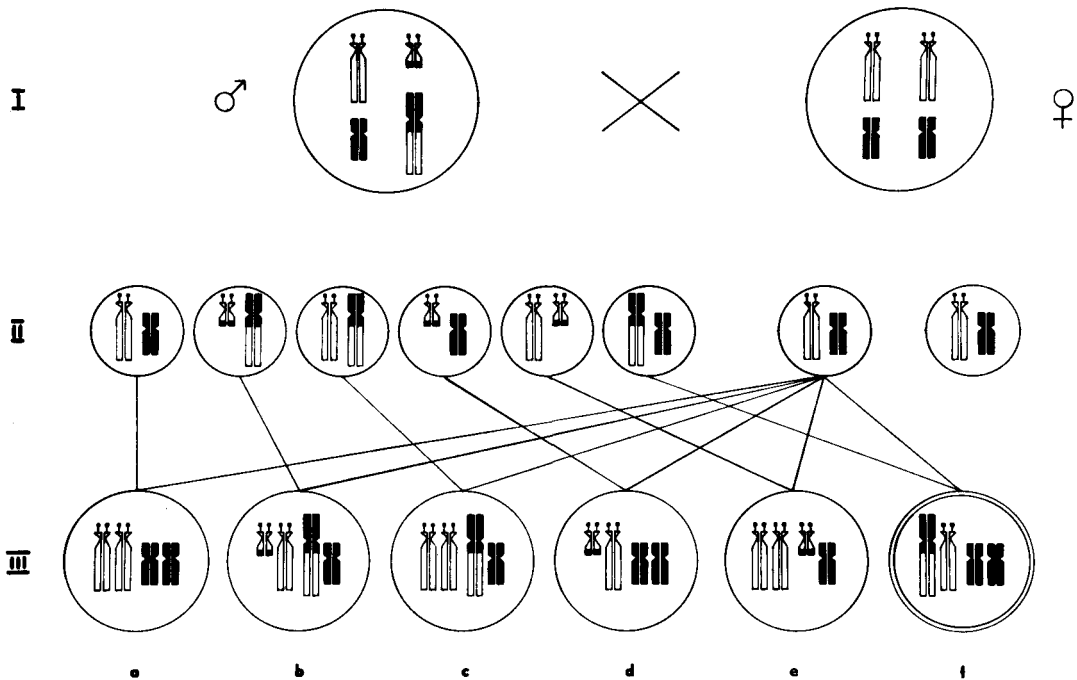


Fig. 9. Verteilung der Translokationschromosomen  $T_1$  und  $T_2$  bei der Spermatogenese und ihre Kombination mit den Chromosomen normaler Gameten bei der Zygotenbildung

- I. Spermatocyte and Oocyte erster Ordnung
- II. Die sechs verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten der Translokationschromosomen mit den entsprechenden normalen Chromosomen der Gruppen 13-15 und 17-18 bei der Spermatogenese und zwei normale Eizellen
- III. Zygotenbildung nach Befruchtung einer normalen Eizelle durch die verschiedenen Spermientypen
  - a. geno- und phänotypisch normal
  - b. phänotypisch normal (wie Vater der Probandin)
  - c-f. geno- und phänotypisch anomal

Der Fall III. f entspricht dem bei der Ausgangsprobandin erhobenen Befund

## Diskussion

In welcher Generation die beobachtete Chromosomentranslokation D/E in der Familie K. zum ersten Male aufgetreten ist, läßt sich nicht mit Sicherheit angeben, da der Vater des Translokationsträgers verstorben ist. Der frühe Tod von zwei seiner drei Kinder läßt daran denken, daß bereits bei ihm eine ausbalancierte Chromosomentranslokation vorgelegen hat, die er in derselben Form auf den lebenden Sohn G.K. vererbte, während bei den übrigen Kindern eine ungünstigere Chromosomenkombination (*cf.* Fig. 9. III.c-f) die Todesursache gewesen sein könnte.

Eine mit unserem Befund identische Beobachtung ist uns aus der Literatur nicht bekannt: Die von Migeon und Young (1964) beobachteten Translokationschromosomen stimmen nach ihrer äußeren Form und somit auch ihrer Entstehung nicht mit unseren Chromosomen T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> überein.

Auch der von Breibart *et al.* (1964) erhobene Befund einer spontanen D/E-Translokation unter Verlust an Chromosomensubstanz — die Chromosomenzahl war auf  $2n=45$  reduziert — scheint mit unserer Beobachtung nur bedingt vergleichbar.

Weitgehende Übereinstimmung dagegen besteht offensichtlich zwischen unseren Translokationschromosomen T<sub>1</sub> und T<sub>2</sub> und den in einer Arbeit von Vislie, Wehn, Brøgger und Mohr (1962) bei der Mutter und dem Großvater mütterlicherseits zweier schwachsinniger Kinder beobachteten Translokationschromosomen. Die Kinder besaßen jedoch einen aneuploiden Chromosomensatz ( $2n=47$ ). Als überzähliges Chromosom war in beiden Fällen das kleinere Translokationschromosom der Mutter vorhanden.

Aus den genannten unterschiedlichen Befunden geht hervor, daß die Chromosomenbrüche, die zu einer reziproken D/E-Translokation führen können, nicht nur an einer prädestinierten, sondern an verschiedenen Stellen der Chromosomenschenkel eintreten können.

## Zusammenfassung

Die Chromosomenanalyse bei der mit 10 Wochen verstorbenen Probandin ergab eine D/E-Translokation. Klinisch bestanden folgende Anomalien und Mißbildungen: Hypertelorismus, steiler Gaumen, tief ansetzende deformierte Ohrmuscheln, periphere Facialislähmung links, Mikrognathie, Hemimelie links mit Radiusaplasie, offenes Foramen ovale, offener Ductus Botalli und Ventrikelseptum-Defekt, Beckenlinie links sowie eine leichte Hypotonie der Muskulatur, eine Verkürzung der Oberschenkeladduktoren und eine Dorsalflexion der Großzehen beiderseits.

Bei dem Vater des Kindes war eine ausbalancierte reziproke Translokation zwischen zwei Chromosomen der D- und E-Gruppe vorhanden. Die Chromosomenzahl des Vaters wie des Kindes betrug  $2n=46$ .

## Bibliographie

- BREIBART S. *et al.* (1964). Developmental retardation associated with an unbalanced 13-15/18 translocation. *Cytogenetics*, **3**: 252-257.
- HABEDANK M. (1966). Die klinischen Merkmale der Trisomie E. *Pädiat. Praxis*, **5**: 519-531.
- MIGEON B. R., W. J. YOUNG (1964). Reciprocal (D; E) translocation: euploid transmission in three generations. *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, **155**: 379-388.
- RIEGER R., A. MICHAELIS (1958). Genetisches und cytoogenetisches Wörterbuch. 2 Aufl., Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg.
- TÖNZ O. *et al.* (1965). Das Trisomie-18-Syndrom. Mitteilung von drei Fällen. *Schweiz. Med. Wschr.*, **95**: 509-516.
- TURPIN R., J. LEJEUNE (1965). Les Chromosomes Humains. Gauthier-Villars, Paris.
- VISLIE H. *et al.* (1962). Chromosome abnormalities in a mother and two mentally retarded children. *Lancet*, **2**: 76-78.
- ZELLWEGER H. *et al.* (1965). Phocomelia and trisomy E. *A.Ge.Me.Ge.* **14**: 164-173.

### RIASSUNTO

L'analisi cariológica della probanda, deceduta all'età di dieci settimane, ha indicato una traslocazione D/E. Clinicamente, vi erano le seguenti anomalie e malformazioni: ipertelorismo, orecchie basse e malformate, paralisi facciale periferica sinistra, micrognatia, emimelia sinistra con aplasia del radio, forame orale aperto, canale arterioso aperto, comunicazione interventricolare, ectopia renale pelvica sinistra, ipotonia muscolare, accorciamento degli alluci. Il padre della candidata presentava traslocazione bilanciata D/E. Il numero di cromosomi sia nel padre che nella candidata era normale.

### SUMMARY

Analysis of the chromosomes of the proposita, who died at 10 weeks of age, revealed a D/E translocation. The child showed the following abnormalities: hypertelorism; high palate; low set, malformed ears; left paresis of facial nerve; micrognathia; hemimelia with radius aplasia on the left side; open foramen ovale; open ductus botalli; ventricel septum defect; pelvic kidney left; hypotonia of the musculature; shortened thigh-adductors; and a dorsal flexion of the first toe on both sides.

The chromosome complement of the father included both reciprocals of a translocation between a D- and E-chromosome. The chromosome number of both father and child was  $2n=46$ .

### RÉSUMÉ

L'analyse des chromosomes de l'enfant, qui est morte à l'âge de dix semaines montrait une translocation D/E. Il y avait cliniquement les anomalies et malformations suivantes: hypertélorisme, oreilles basses et malformées, paralysie faciale périphérique à gauche, micrognathisme, hémimélie à gauche avec aplaise du radius, trou ovale ouvert, canal artériel ouvert, communication interventriculaire, ectopie rénale pelvienne à gauche, hypotonie de la musculature, raccourcissement des adducteurs de la cuisse et flexion dorsale des gros orteils. Chez le père de l'enfant il y avait une translocation réciproque balancée entre deux chromosomes des groupes D et E. Le nombre des chromosomes du père et de même de l'enfant était  $2n=46$ .