



KLINIKUM
der Philipps-Universität
Marburg

FACHBEREICH HUMANMEDIZIN

**ZENTRUM F. HUMANGENETIK
INSTITUT FÜR KLINISCHE GENETIK**

Institut für Klinische Genetik, Bahnhofstr. 7, 35033 Marburg

Direktorin: Prof. Dr. med. Helga Rehder
Laborleitung postnatale Zytogenetik:
Dr. rer. nat. Barbara Fritz

Hausanschrift: Bahnhofstr. 7, 35037 Marburg

Postanschrift: 35033 Marburg

Telefon: (06421) 286 66735/66703

Telefax: (06421) 286 63984

E-mail: fritz@mailer.uni-marburg.de

MZ für Kinderheilkunde
Station 9

Deutschhausstr. 12
35033 Marburg

Aktenzeichen / J.-Nr.: 2-321/02

Datum: 20.02.2003

Bearbeiter: Frau Dr. Barbara Fritz

Nachrichtlich:

Herrn OA Dr. med. H. Barth, 35033 Marburg

Cytogenetischer Untersuchungsbefund

Materialeingang: 13.12.2002

Untersuchte Person: *Lache, Jannis geb.: 25.06.2002*

Adresse: *Dr.-Loderhose-Str. 27*
35066 Frankenberg

Klinische Diagnose: *Neugeborenes aus der 38. SSW, GG 2330g, KU 46cm; Dextrocardia (Dextrorotation und -version) kleiner VSD, multiple Dysmorphiezeichen (Brachycephalus, mandelförmige Augen, Stupsnase, schmales Lippenrot, Ohrmuscheldysplasie, Ohranhängsel re., kurzer Hals, 4-Fingerfurche, Klinodactylie, Dimpel an bd. Ellenbogen, langer Corpus, Sandalenfurche bds., mittelgrade Schwerhörigkeit)*

Chromosomenanalyse aus: *Lymphozyten*

Färbetechnik und Zahl der untersuchten Metaphasen:

a) konventionelle Bänderungstechniken: GTG-Banden: 20

b) Durchschnittliche Bandenzahl (ISCN): 400

c) In Situ Hybridisierung:

FISH-Hybridisierung mit TelVysion-Kit (Vysis) an 235 Metaphasen aus Lymphozyten

FISH-Hybridisierung mit wcp22 (Vysis) an 100 Metaphasen aus Lymphozyten

FISH-Hybridisierung mit D22S75 (N25, Appligene) an 25 Metaphasen aus Lymphozyten

FISH-Hybridisierung mit LSI Tuple1 (Vysis) an 30 Metaphasen aus

Lymphozyten

c) In Situ Hybridisierung:

FISH-Hybridisierung mit LSI bcr/abl ES (Vysis) an 40 Metaphasen aus Lymphozyten

Chromosomenbefund (Karyotyp):

46,XY.ish del(22)(q11.2q11.2)(D22S75+, D22S553/D22S609/D22S942+, bcr-), 22q13(ARSAx2, D22S1726x2)(auffälliger Befund)

Beurteilung:

Die cytogenetische Analyse von 20 Metaphasen aus Lymphozytenkulturen ergab einen numerisch und strukturell unauffälligen männlichen Karyotyp.

Auf Grund des Syndromverdacht haben wir im Rahmen einer erweiterten FISH-Diagnostik zum Ausschluß eines subtelomerischen Rearrangements eine FISH-Analyse mit DNA-Sonden aus dem Subtelomerbereich der Chromosomen durchgeführt. Das systematische Screening der Subtelomerbereiche aller Chromosomen ergab keinen Hinweis auf eine kryptische Veränderung in diesen Bereichen. In allen untersuchten Metaphasen ließen sich die jeweiligen spezifischen Signale darstellen. Für diese Untersuchung wurde der 'TelVysion' - Kit der Fa. Vysis verwendet. Dieser Kit enthält insgesamt 51 FISH-Sonden, 41 Subtelomersonden und 10 CEP bzw. LSI-Sonden zur weiteren Identifizierung einzelner Chromosomen. Die Subtelomersonden sind ca. 300 kb von den jeweiligen Chromosomenenden lokalisiert. Mindestens 15 Metaphasen/Chromosomenpaar wurden mittels 2-Farben-FISH analysiert. Es ergab sich kein Hinweis auf eine Strukturveränderung im Subtelomerbereich der Chromosomen.

An einem der Chromosomen 22 ergab sich dennoch ein auffälliger Befund. Für die gleichzeitig hybridisierte Kontrollregion in 22q11.2 (bcr-Locus) ließen sich an einem der Chromosomen 22 keine spezifische Signale darstellen (s. Abb.). Zur Kontrolle dieses Ergebnisses führten wir eine weitere Hybridisierung mit einer LSI bcr-Sonde durch. In allen der analysierten 40 Metaphasen war nur ein spezifisches Signal nachweisbar. Dagegen ergab sich bei Hybridisierung von Sonden proximal dieser Region (D22S75, Tuple-1-Gen) ein regelrechtes Hybridisierungsmuster (s. Abb.).

Basierend auf den molekularzytogenetischen Ergebnissen liegt bei dem kleinen Patienten demzufolge eine intersitielle Mikrodeletion 22q11.2 mit dem Bruchpunkt distal des Tuple-1-Gens vor.

Bewertung:

Aus der Literatur ist uns bisher kein vergleichbarer Fall bekannt. Die klinischen Auffälligkeiten des Patienten dürften sich jedoch weitgehend dem Formenkreis eines CATCH-22 Mikrodeletionssyndrom zuordnen lassen. So wird in einer erst kürzlich erschienen Studie von einem Patienten mit einer Mikrodeletion 22q11 (Tuple1-Gen) berichtet, der eine Dextrocardia, DORV sowie Pulmonalstenose, eine Fusion von Wirbelkörpern sowie eine phänotypische Überlappung zum oculo-auriculo-vertebral-Spektrum aufweist (Derbent et al. 2003, Am J Med Genet 116A:129-135).

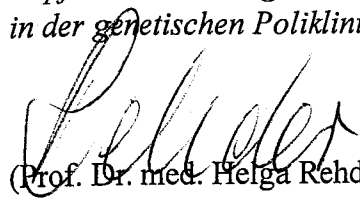
Zusammenfassung

Unbalancierter männlicher Karyotyp mit interstitieller Deletion 22q11.2. Das Ausmaß der Deletion sollte molekularcytogenetisch/molekulargenetisch näher eingegrenzt werden. Die kryptische Deletion ist wahrscheinlich ursächlich für die beschriebene klinische Symptomatik des kleinen Patienten.

Auf Grund eines Zentromerpolymorphismus an den Chromosomen 22 ist wahrscheinlich, dass das deletierte Chromosom vom Vater vererbt wurde. Da der Vater einen regelrechten Karyotyp besitzt, dürfte die Chromosomenveränderung während der väterlichen Keimzellreifung neu

erststanden sein.

Zur Erklärung der erhobenen cytogenetischen und molekular-zytogenetischen Befunde empfehlen wir eine genetische Beratung der Familie mit Vorstellung des kleinen Patienten in der genetischen Poliklinik.


(Prof. Dr. med. Helga Rehder)


(Dr. Barbara Fritz)