

Über die Varianten des Turner-Syndroms

Von

L. BARTA, M. SELLYEI und K. SCHMIDT

I. Kinderklinik und I. Pathologisch-Anatomisches Institut der Medizinischen
Universität, Budapest

(Eingegangen am 7. Mai 1968)

Bereits in den 20er Jahren hatte man beobachtet, daß zugleich mit der fehlerhaften Entwicklung des Ovariums Minderwuchs und gehäufte Entwicklungsanomalien vorkommen. RÖSSLE [18] bezeichnete das Krankheitsbild als sexogenen Zwergwuchs. Am Anfang der 30er Jahre beobachtete ULLRICH [24] einen ähnlichen Symptomenkomplex, der jedoch an beiden Geschlechtern vorkam. Die Entwicklung des Syndroms wurde auf die ansprechende, seither aber nicht bekräftigte Theorie von BONNEVIE und ULLRICH zurückgeführt. Im Jahre 1938 wies TURNER [23] neuerlich auf die Beziehungen des Syndroms und der sexuellen Unterentwicklung hin. Im Jahre 1961 machten FORD und Mitarbeiter [10] darauf aufmerksam, das TURNER-Syndrom sei durch das Fehlen eines Chromosoms gekennzeichnet. Im Verlauf der weiteren Untersuchungen gestaltete sich die Lage wieder komplizierter. Es stellte sich heraus, daß für das TURNER-Syndrom nicht nur die Chromosomenformel XO charakteristisch sei. Neben den verschiedensten Mosaizismen, in denen die Chromosomenformel XO, aber neben normalem Karyotyp auch

die Formel XX oder sogar XY vorkommt, ist auch der typische Symptomenkomplex anzutreffen. Die bekannten Versuche von JOST [13] gaben eine akzeptierbare Erklärung dafür, daß im Falle des weiblichen Phänotyps im TURNER-Syndrom nicht nur das Geschlechtschromosomenpaar XX, sondern auch XY in Erscheinung tritt. Mehr und mehr Befunde sprechen dafür, daß das TURNER-Syndrom auch mit dem männlichen Phänotyp vorkommt, so daß es sich nicht um eine streng geschlechtsgebundene Erkrankung handelt. Zahlreiche Autoren berichteten über die familiäre Häufung des Syndroms. Laut mehreren Mitteilungen ist eine Chromosomen-Aberration bei mehreren Mitgliedern einzelner Familien vorzufinden, aber mitunter treten die charakteristischen klinischen Symptome trotz der Chromosomen-Abweichung nicht auf [20, 22]. Wie man sieht, ist die Pathogenese noch nicht völlig geklärt. Unsicherheit herrscht auch in bezug auf die Benennung der Krankheit. Angesehene Forscher ([15] u.a.) empfehlen neben »TURNER-Syndrom« die Bezeichnung »TURNER-Phänotyp mit normalem Ovarium« und

Nr.	Alter	Geschlecht	Größe in cm	Gewicht in kg	Ungewöhnliches Gesicht	Absiehende oder tief-sitzende Ohren	Gewölbter Gaumen	Pterygium	Kurzer Hals	Haartiefwuchs	Thoraxanomalie	Brustwarzenanomalie	Fingeranomalie; Schwimmhaut	Herzanomalie	Nierenanomalie	Augenanomalie	Mentale Retardation
1	13	♀	125	35	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-
2	9	♀	116	25,5	+	+	-	+	+	+	-	-	+	-	+	-	-
3	2 ⁴ / ₁₂	♀	87	11,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
4	16 ¹⁰ / ₁₂	♀	135	37,5	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-
5	15	♀	132	35	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
6	5 ⁵ / ₁₂	♀	60	5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-
7	15 ⁶ / ₁₂	♀	133	30	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
8	13	♀	124	25	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	-
9	12	♀	127	24	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-
10	12	♀	127	32	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	+	-
11	14	♀	130	34	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
12	13 ⁴ / ₁₂	♀	122	27	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
13	14	♀	136	33	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
14	9	♀	121	25,5	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-
15	15	♀	147	47	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	+	-	-
16	14	♀	130	31	+	-	-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-
17	11	♀	121	25	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
18	12	♂	129	31	+	+	+	+	+	+	+	-	+	-	-	+	+
19	14	♂	136	31,6	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-

*

45 46 47 48

5 23 4 1: insgesamt 33 Zellen

45: In einer Zelle fehlte ein C-Chromosom, in zwei Zellen D/G-Translokation

Osteoporose	Verspäteter Epiphysenverschluss; Pseudo-Glockenepiphyse	Hautpigmentation	Cubitus valgus	Klumpfuß	Gelenküberdehnbarkeit	Schamhaare (vom 12. Jahr an bewertet)	Achselgrubenbehaarung (vom 12. Jahr an bewertet)	Ödem	Laparotomie	Sex-Chromatin	Chromosomen	Sonstiges
-	+		-	-	-	+	-	-	+	-	.	Ovarialdysgenese 1. s.
-	-	+	-	-	-	/	/	+	-	-	45/xo	
+	+	-	+	-	+	/	/	+	-	-	.	Vitiligo
-	+	-	+	-	-	+	+	-	+	-	45/xo	Ovarialagenese
+	+	+		-	-	+	-	-	+	-	45/xo	Ovarialdysgenese, Schwerhörigkeit
.	.	+	+	-	+	/	/	+	+	-	45/xo	Ovarialdysgenese
-	+	-	+	-	-	-	-	-	+	-	45/xo	Ovarialagenese
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	45/xo	
+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	45/xo	Ovotestis, Ptose
-	-	-	+	-	+	-	-	-	+	-	45/xo	Ovarialdysgenese
-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	45/xo	Hypoplastischer Uterus und Ovarien
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	45/xx	
+	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	xo/xx	Diabetes mellitus, Schwerhörigkeit
-	+	-	-	-	-	/	/	-	-	+	46/xx	Aneuploidie*
-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	46/xx	Diabetes mellitus
.	-	+	+	-	-	+	.	-	-	-	45/xo	
.	.	.	.	-	.	/	/	-	-	-	xo/xx	
+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	46/xy	Y-long
-	-	-	-	+	+	+	+	-	-	-	46/xy	

46: xx Normaler Karyotyp

47: In zwei Zellen überzähliges C-Chromosom, in weiteren zwei Zellen überzählige Fragmente

48: Eine Zelle enthielt zwei überzählige Fragmente

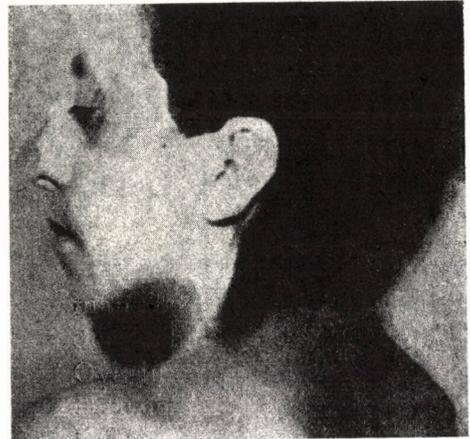
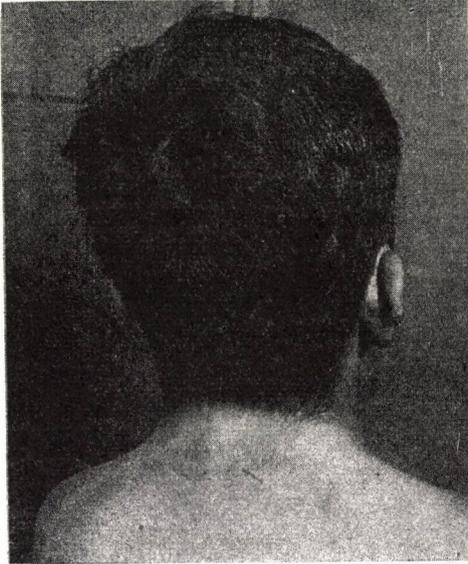


ABB. 1. Haarwuchs bei einem 12jährigen (a) und einem 14jährigen (b) Knaben.
(Fall Nr. 18 und 19 der Tabelle)

«TURNER-Phänotyp beim Mann», wenn das klinische Bild vom üblichen abweicht.

An unserer Klinik haben wir erstmalig 1961 die klassischen Symptome des TURNER-Syndroms bei einem BARR-negativen Mädchen beschrieben [2].

Seither beobachteten wir 18 weitere Fälle. Die unsererseits wahrgenommenen charakteristischen Symptome haben wir in Tabelle I zusammengefaßt.

Beim TURNER-Syndrom kommen die unterschiedlichsten Symptome vor, aber im Grunde gibt es kein Zeichen, das als unerläßliches Symptom des Syndroms angesehen werden könnte. Das kennzeichnendste Symptom ist vielleicht der niedrige Wuchs, doch gibt es auch hiervon Ausnahmen, es wurden auch 160–170 cm große Kranke beobachtet [4, 15, 7].

Laut FERRIER und Mitarbeitern [7] kann der Mosaizismus — im Gegensatz zu den XO-Fällen — die Entwicklung der begleitenden Anomalien verhindern. Zahlreiche Beobachtungen bestätigen diese Tatsache. Hierfür spricht überdies, daß nicht nur XO/XX, sondern auch XO/XX/XXX-Mosaizismus ohne die bezeichnenden Symptome vorgekommen ist. Wir beobachteten in 3 Fällen XO/XX-Mosaizismus, jedoch sowohl in den BARR-negativen wie in den BARR-positiven Fällen ohne bunte Häufung der Symptome. Am symptomärmsten war unser Fall Nr. 8, in dem sich das Geschlechtschromosomenbild als XO erwies. Aus dem Karyotyp vermag man somit nicht sicher auf das klinische Bild zu schließen. Am deutlichsten beweisen dies die TURNER-Fälle mit geschlechtschromosomen XY und XX.

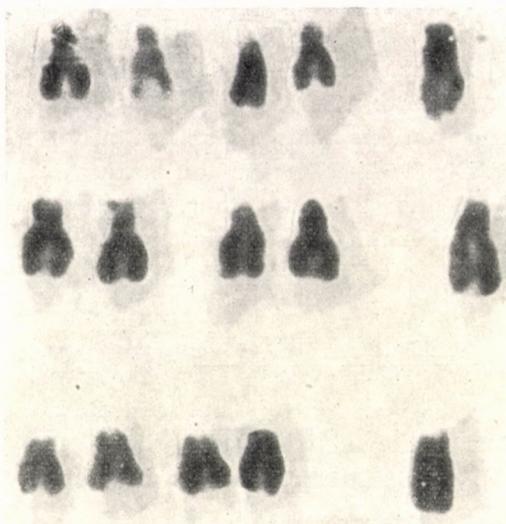


ABB. 2. Langes Y-Chromosom. Das Bild zeigt die G-Gruppe

In zwei Fällen, in denen bei Knaben mit XY-Chromosomen ein TURNER-Syndrom zutage trat, fanden wir sehr charakteristische Symptome (Abb. 1). In beiden Fällen war auch ein Kryptorchismus vorhanden. Nach den Literaturangaben ist im Falle von TURNER-Syndrom beim Manne eine Hodenentwicklungsstörung zu erwarten, obschon es auch hiervon Ausnahmen gibt [6, 21]. STEIKER und Mitarbeiter [21] meinen, das Syndrom könne man nicht sicher mit dem Fehlen des einen Geschlechtschromosoms in Verbindung bringen. FERGUSON-SMITH [5] setzt auch in Fällen, wo sich das Geschlechtschromosomenbild aus XX oder XY zusammensetzt, das Deletions-Y- oder -X-Chromosom voraus, und er vermochte die Deletion mittels zytologischer Untersuchung zu bestätigen. Diese Feststellungen werden durch die neuesten Wahrnehmungen von AARSKOG [1] bestärkt. Beim Mann kommt das

TURNER-Syndrom selten vor. Nach LENZ [16] beträgt das Verhältnis zwischen Männern und Frauen 1 : 10. Laut SIMILÄ und KASKI [19] ist zuweilen eine familiäre Häufung zu beobachten; von vier Brüdern litten drei an TURNER-Syndrom, zu dem sich bei allen dreien Ichthyosis gesellte, von der auch der Vater befallen war. In einem unserer TURNER-Fälle fanden wir ein langes Y-Chromosom (Abb. 2). Dies erscheint uns erwähnenswert, obwohl wir diesem Befund auf Grund der Literaturangaben keine besondere Bedeutung beizumessen vermögen. In Anwesenheit des langen Y-Chromosoms hat man einen normalen Phänotyp und verschiedene Entwicklungsanomalien beobachtet [3, 17]. Bei der Länge des Y-Chromosoms handelt es sich um eine familiäre Eigenschaft.

Aus mehreren Untersuchungen geht hervor, daß das TURNER-Syndrom bisweilen von Anomalien im Zucker-

stoffwechsel begleitet ist. Laut FORBES und ENGEL [9] kommt bei Patienten mit TURNER-Syndrom und ihren Familienangehörigen Diabetes mellitus häufig vor. Nach JACKSON und Mitarbeitern [11] sind beim TURNER-Syndrom zuweilen auf Diabetesneigung deutende Stoffwechselanomalien zu beobachten. In zwei Fällen sahen wir bei Diabetikern für das TURNER-Syndrom bezeichnende Symptome: in einem Fall war der Karyotyp 46/XX, im anderen Fall lag Mosaizismus XX/XO vor (von 70 gezählten Zellen erwiesen sich 8% als XO).

Beim juvenilen Diabetes trifft man oft Symptome an (Infantilismus, Minderwuchs), die mit dem Diabetes nicht in Zusammenhang gebracht werden können. In derartigen Fällen versuchte man, die Symptome auf eine Funktionsstörung der Hypophyse oder des Dienzephalons zurückzuführen. Indessen deuten mehr und mehr Angaben darauf hin, daß der Diabetes von Degenerationssymptomen begleitet sein kann, die auch den niedrigen Wuchs und den Infantilismus erklären. LAURANCE [14] beschrieb diabetische Kinder, bei denen Obesität, Kryptorchismus, geistige Zurückgebliebenheit, Knochenentwicklungsanomalien und Hypotonie vorlagen. Im eigenen Diabetikermaterial waren ebenfalls oft Entwicklungsanomalien zu beobachten. Wir sahen Epicanthus, Ptose, kongenitales Vitium mit ungewöhnlicher Gesichtsform, Minderwuchs mit hochgradiger Hypotonie, DOWNSche Krankheit und in zwei Fällen mehrere, mit Oligophrenie ver-

bundene Mißbildungen. Dem gleichzeitigen Vorhandensein von TURNER-Syndrom und Diabetes kommt besondere Bedeutung zu. Die Ursache der Manifestation des Diabetes im Kindesalter vermag man meistens nicht zu ermitteln. Während die Manifestation des Diabetes im Erwachsenenalter zu meist von exogenen Faktoren (Lebensweise, Ernährung, wiederholte Stresswirkungen) ausschlaggebend beeinflusst wird, fällt diesen im Kindesalter keine große Bedeutung zu. Die frühzeitige Manifestation in diesen beiden Fällen könnte auf der sich zum TURNER-Syndrom gesellenden Zuckerstoffwechselstörung beruhen. Bei der Mutter unseres Patienten Nr. 15 waren während der Schwangerschaft Anzeichen von deutlichem Prädiabetes aufgetreten. Naturgemäß sind die am Kind wahrnehmbaren Degenerationszeichen (Syndaktilie, kurzer Hals, Fehlen der Brustwarzen) nicht als Folgen einer Embryopathia diabetica anzusehen. Weitere Untersuchungen müssen klarstellen, ob die diabetische Belastung nicht mit Keimschädigungen zusammenhängt, welche die Erscheinungsform des Diabetes zu beeinflussen imstande sind. Gewisse Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Autoimmunität, die bei Diabetes vorkommt, zu chromosomalen Abnormitäten disponiert [8].

Die aus der Häufung von Entwicklungsanomalien zustande kommenden Syndrome zeigen große Ähnlichkeit. Auf Grund des Übergewichtes der einzelnen Symptome vermag man die Syndrome voneinander zu trennen, um so mehr als der Ursprung des



ABB. 3. Blockwirbelbildung beim TURNER-Syndrom. Zwischen dem 2. und 3. sowie dem 4. und 5. Halswirbel rechtsseitige Blockbildung. Totale Blockbildung zwischen den Proc. spin. der 2.—4. Halswirbel

Krankheitsbildes nicht immer anhand der Karyotypie klargestellt werden kann. In vielen Fällen ist es schwierig, die Zugehörigkeit eines Syndroms festzustellen. So verhielt es sich in einem unserer Fälle, in dem die zusammengewachsenen Halswirbel auf das KLIPPEL—FEIL-Syndrom deuten. Indessen waren die Verwachsungen der Wirbel von der Art (Blockwirbelbildung, keine keilförmigen Wirbel), wie sie von LENZ [16] beim TURNER-Syndrom beobachtet worden waren (Abb. 3) (Für die Auswertung der Rtg-Bilder danken wir Herrn Doz. Dr. K. GEFFERTH auch an dieser Stelle). Die anderen am Kind wahrnehmbaren Symptome, das hinten typisch herabgewachsene Haar, die nach innen gewendeten Brustwarzen, die

niedrige Statur, der gynäkologische Befund, sind jedoch charakteristisch für das TURNER-Syndrom. In diesem Fall kann man also vom gleichzeitigen Vorkommen des TURNER- und KLIPPEL—FEIL-Syndroms sprechen. Die Karyotypie zeigte partielle Aneuploidie, bedeutete also keine Hilfe bei der Diagnosestellung. Diese Beobachtung bestätigt, daß die Entwicklungsanomalien oft kaum voneinander differenziert werden können.

ZUSAMMENFASSUNG

Es werden 19 Fälle von TURNER-Syndrom beschrieben. BARR-Positivität trat in 3 Fällen zutage, unter denen das Geschlechtschromosomenbild in einem aus XX, in einem aus XX-Aneuploidie bestand, während im

dritten ein XX/XO-Mosaizismus mit XX-Übergewicht vorlag. Zweimal war das charakteristische männliche TURNER-Syndrom mit dem Geschlechtschromosomenbild XY zu beobachten.

Bei 2 Mädchen traten gleichzeitig Diabetes und TURNER-Syndrom in Erscheinung. Die kausalen Zusammenhänge des TURNER-Syndroms mit der

frühzeitigen Diabetes-Manifestation werden erörtert. Nach den Beobachtungen ist die Karyotypbestimmung für die Diagnosestellung wichtig, dennoch muß gegenwärtig in einem Teil der Fälle hinsichtlich der Zugehörigkeit des Syndroms auf Grund des klinischen Bildes Stellung genommen werden.

LITERATUR

1. AARSKOG, D.: Chromosomal abnormalities and short stature in gonadal dysgenesis. *Acta paediat. scand. Suppl.* **177**, 69 (1967).
2. BARTA, L., HÓDOSI, R.: A Turner-szindrómákórisméjének kérdése. *Gyermekgyógyászat* **12**, 234 (1961).
3. BENDER, M., GROGH, P. C.: An unusually long human Y chromosome. *Lancet* **2**, 463 (1961).
4. DE LA CHAPELLE, A.: Cytogenital and clinical observations in female gonadal dysgenesis. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* **65** (1962).
5. FERGUSON-SMITH, M. A.: Karyotype-phenotype correlations in gonadal dysgenesis and their bearing on the pathogenesis of malformations. *J. med. Genet.* **2**, 142 (1965).
6. FERRIER, E., FERRIER, S.: Turner's phenotype in the male. *Pediatrics* **40**, 575 (1967).
7. FERRIER, P., GARTLER, S. M., WAXMAN, S. H., SHEPARD, T. H.: Abnormal sexual development associated with sex chromosome mosaicism. Report of three cases. *Pediatrics* **29**, 703 (1962).
8. FIALKOW, P. I.: Autoimmunity: A predisposing factor to chromosomal aberrations. *Lancet* **1**, 474 (1964).
9. FORBES, A. P., ENGEL, E.: The high incidence of diabetes mellitus in 41 patients with gonadal dysgenesis, and their close relatives. *Metabolism* **12**, 428 (1963).
10. FORD, C. E., JONES, K. W., POLANI, P. E., DE ALMEIDA, J. C., BRIGG, J. H.: A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). *Lancet* **1**, 711 (1961).
11. JACKSON, J. M. D., BUCHMAN, K. D., MCKIDDIE, M. T., PRENTICE, C. R. M.: Carbohydrate metabolism and pituitary function in gonadal dysgenesis. *J. Endocr.* **34**, 289 (1966).
12. JONES, H. W., TURNER, H., FERGUSON-SMITH, M. A.: Turner's syndrome and phenotype. *Lancet* **1**, 1155 (1966).
13. JOST, A.: Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon chez le lapin. I. Rôle de gonades foetales dans la différenciation sexuelle somatique. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* **36**, 271 (1947).
14. LAURANCE, B. M.: Hypotonia, mental retardation, obesity and cryptorchidism associated with dwarfism and diabetes in children. *Arch. Dis. Childh.* **42**, 126 (1967).
15. LEMML, L., SMITH, D. W.: The XO syndrome: a study of the differentiated phenotype in 25 patients. *J. Pediat.* **63**, 577 (1963).
16. LENZ, W.: In: *Humangenetik*, Herausg. Becker, P. E. Bd. III/1. Thieme, Stuttgart 1964, S. 330.
17. MADÁCSY, L., SZEMERE, GY., HEGEDÜS, G.: Basedow kórral társuló gyermekkori Marfan szindróma. *Orv. Hetil.* **109**, 976 (1968).
18. RÖSSLE, R., WALLART, J.: Der angeborene Mangel der Eierstöcke und seine grundsätzliche Bedeutung für die Theorie der Geschlechtsbestimmung. *Beitr. path. Anat.* **84**, 401 (1930).
19. SIMILÁ, S., KASKI, V.: The Turner phenotype in three brothers with ichthyosis vulgaris. *Acta paediat. scand. Suppl.* **177**, 120 (1967).
20. SCHULER, D., GÁCS, G.: A mosaicismusról. *Orv. Hetil.* **108**, 1026 (1967).
21. STEIKER, D. D., MELLMANN, W. J., BONGIOVANNI, A. M., EBERLEIN, W. R., LEBOEUF, G.: Turner's syndrome

- in the male. *J. Pediat.* **58**, 321 (1961).
22. SZÉKELY, O., LÁSZLÓ, J., FÖLDES, G.: Csecsemőkorban diagnosztizált Turner-syndrome esete. Újabb adat az XO/XX mosaicismus öröklésének kérdéséhez. *Gyermekgyógyászat* **19**, 107 (1968).
23. TURNER, H.: A syndrome of infantilism, congenital webbed neck and cubitus valgus. *Endocrinology* **23**, 566 (1938).
24. ULLRICH, O.: Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Z. Kinderheilk.* **49**, 271 (1930).

Dr. L. BARTA

Bókay János utca 53.

Budapest VIII., Ungarn