

# Trisomie des Chromosoms 18 bei einem schwachsinnigen Kinde mit Hyperphenylalaninämie

Von

R. ADÁMEK, M. ZAHÁLKOVÁ, O. PODHRADSKÁ, O. SAXL, A. MRSKOŠ

Forschungsinstitut für Pädiatrie, Brno

(Eingegangen am 19. Oktober 1971)

Nach Besprechung der Befunde bei Trisomie 18 (Edwardsches Syndrom) wird über einen eigenen Fall mit einer Reihe atypischer Symptome berichtet. Die Diagnose wurde aufgrund der chromosomalen Untersuchung gestellt.

Nach dem Downschen Syndrom kommt die autosomale Trisomie 18 (das Edwardsche Syndrom) am häufigsten vor. Die in der Literatur angeführte Frequenz beträgt 1 : 3000 Lebendgeburten [11], 1 : 6500 [14]. Bisher wurden über 200 Fälle beschrieben, davon einige, bei denen bei ausgesprochener Symptomatologie keine Trisomie nachgewiesen werden konnte. Vielleicht handelte es sich in diesen Fällen um einen nicht erkannten Mosaizismus [3, 8, 19, 21]. Die scheinbare Häufung der Fälle in den letzten Jahren ist wahrscheinlich der besseren Diagnostik zu verdanken, doch könnte auch ein unzureichend gewählter Zeitabschnitt hierfür verantwortlich sein [5, 9, 17], da bei einem so seltenen Krankheitsbild Schwankungen eine große Rolle spielen können. Ähnlich wie bei dem Downschen Syndrom tritt das Edwardsche Syndrom häufiger bei Kindern älterer Mütter auf, so daß es sich um eine nondisjunction bei der Oogenese handeln

dürfte. Das Syndrom ist bei Mädchen dreimal so häufig als bei Knaben [5].

Übersicht der wichtigeren Symptome der Trisomie 18 [1, 2, 11, 15, 16]:

ZNS: Schwachsinn  
Hypertonie

Kopf: Occiput prominens  
niedrig ansetzende, mißgebildete Ohrläppchen

Augen: Ptose  
Epicanthus  
Hornhauttrübung  
schmale palpebrale Spalten  
Strabismus

Extremitäten: typische Fingerflexion  
(der 3. und der 4.  
Finger überdecken  
den 2. und 5. Finger)

Syndaktylie oder Palmatur der  
Finger und Zehen, Affenfurche  
Abnormale Dermatoglyphen  
Hyperextension und Verkürzung  
der großen Zehe  
Pes equinovarus und ähnliche  
Mißbildungen





FIG. 1



FIG. 2

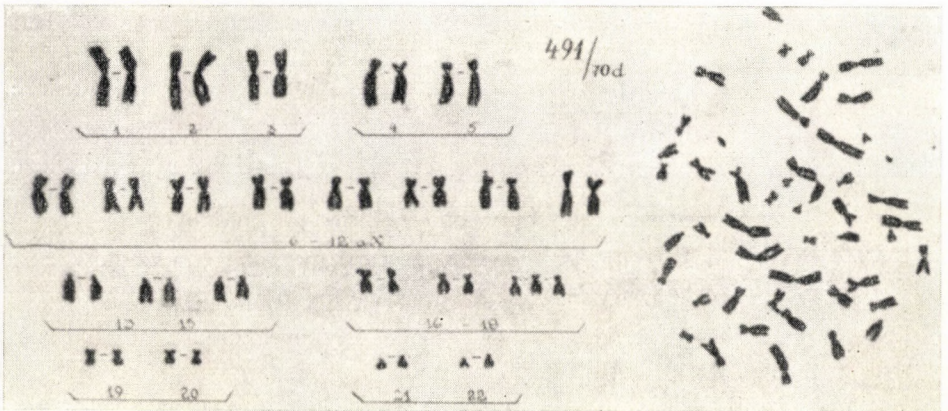


FIG. 3



## Weitere Symptome:

geringes Geburtsgewicht  
 Prämaturität  
 auffallende Hypotrophie  
 kurzes Sternum, Panzerbrust  
 angeborene Herzfehler  
 enges Becken mit oder ohne  
 Hüftgelenkmißbildung  
 angeborene Anomalien des ga-  
 strointestinalen und renalen  
 Traktes (Hernien, Meckelsches  
 Divertikel)  
 Kryptorchismus  
 Pterygium colli  
 ausgesprochene laxe Haut am  
 Hals.

Was die renalen Malformationen betrifft, sehen wir am häufigsten eine Hufniere oder einen Ureter duplex. Von den angeborenen Herzfehlern überwiegt ein Defekt des Kammerseptums und ein offener Ductus Botalli. Es wurde auch ein Fall von verspäteter Ossifikation beschrieben [7]. Im Sektionsmaterial begegnet man oft Malformationen des Zentralnervensystems [18].

In dieser Arbeit wollen wir auf die Möglichkeit einer Diskrepanz zwischen dem klinischen und dem chromosomalen Befund und auf die ungewöhnliche Verbindung mit einer Hyperphenylalaninämie hinweisen.

## FALLBERICHT

I. Z., geboren am 22. 11. 1968, wurde im Alter von 8 Monaten wegen wiederholter Infekte der oberen Atemwege und wegen einer angenommenen Störung des Gehörs aufgenommen. Es handelte sich um das zweite Kind gesunder Eltern, ein 2jähriger Bruder ist gesund. Mutter 22 Jahre alt, im

Haushalt beschäftigt, der Vater, 25 Jahre alt, arbeitet in einem Uranbergwerk. Schwangerschaft ohne Beschwerden, Geburt vorzeitig, spontan, Kopflage. Geburtsgewicht 1950 g, Länge 47 cm. Das Kind war nicht asphyktisch und hatte einen guten Appetit. Drei Wochen lang wurde es gestillt, vom 14. Lebenstag an zugefüttert. Im 3. Lebensmonat machte es eine Bronchopneumonie durch. Die einzige damals festgestellte Abweichung waren Pedes equinovari, die weiterhin behandelt wurden.

Status bei der Aufnahme: hypotrophischer Säugling mit herabgesetztem Muskeltonus; niedriger Ohr läppchenansatz ohne weitere Mißbildungen, vergrößerte Zunge, angedeuteter Epicanthus, prominenter Hinterkopf, die Leber überragt den Rippenbogen um 1 cm. Die Pedes equinovari beinahe geheilt. Schleimigeitrige Nasensekretion. Lungen: massiver bronchitischer Befund. Die biochemischen, hämatologischen, serologischen und Resorptionsteste waren vollkommen normal. Die kardiologischen und audiometrischen Befunde waren ebenfalls normal. Das Knochenalter entsprach dem der Geburt, und als Nebenbefund wurde wiederholt ein leicht erhöhter Phenylalaninspiegel — zwischen 4–5 mg% — im Serum festgestellt. Tyrosin im Serum war sehr niedrig, 0,4–0,9 mg% (nach LaDu u. Mitarb., Modifikation nach Mrskoš). [10] Wiederholte Belastungsproben mit Phenylalanin (200 mg/kg Körpergewicht) ergaben einen pathologischen Befund, der für eine Hyperphenylalaninämie zeugt, die wir bisher nicht erklären konnten (Phe: 4,4–14,2–12,2–10,2–6,8–8,8 mg%, Tyr: 0,4–1,2–2,0–2,2–1,8–1,4 mg%).

Das dermatoglyphische Bild war für Trisomie 18 ganz atypisch:

u u a u a	u u u w u
11 × 75	10 9 6 5
O—OOD—A—t	O—OLD—A—t

Es gab weder ein Überwiegen der Fingerbogen, noch eine Affenfurche und auch keine vereinzelte Flexionsfalte am 5. Finger. In Anbetracht der Stigmatisation



wurde — obwohl das klinische Bild und die Dermatoglyphen keiner bisher beschriebenen Anomalie entsprachen — eine chromosomale Untersuchung mit der Zweiphasenmikromethode nach Macek [12] nach kurzfristiger Kultivierung peripherer Leukozyten vorgenommen. Die Präparate wurden mit der Trockenmethode vorbereitet und mit Karbolfuchsin nach Carr und Walker [4] gefärbt. Numerisch wurden insgesamt 57 metaphasische Zellen analysiert. Gefunden wurden

- 1 Zelle mit 45 Chromosomen
- 9 Zellen mit 46 Chromosomen
- 45 Zellen mit 47 Chromosomen
- 2 Zellen mit 48 Chromosomen.

Bei der Analyse der einzelnen Gruppen wurde bei den Mitosen mit 47 Chromosomen in der Gruppe E ein Extrachromosom festgestellt, das in Form, Größe und Verhältnis der Arme dem Chromosomenpaar 18 ähnelte. Bei den Zellen mit 46 Chromosomen sahen wir keine Aberrationen, bei den Zellen mit 47 Chromosomen konstatierten wir eine Trisomie 18, und die Diagnose wurde als Mosaik normaler und trisomischer Zellen mit dem Karyotyp 46,XX/47,XX, 18+ (im Verhältnis 1 : 5) abgeschlossen. Der Karyotyp der Mutter und des gesunden Geschwisterkindes war vollkommen normal, beim Vater wurde eine ungleiche Größe der homologen Paare 17 und 18 in 1/5 der analysierten Zellen gefunden.

#### *Übersicht der Symptome*

*Für Trisomie 18 typische Symptome:* Frühgeburt, Hypotrophie, mentale Retardation, prominierender Hinterkopf, Pedes equinovari.

*Fruste Symptome:* niedriger Ansatz der Ohr läppchen, die großen Zehen und die 1. Metatarsi beiderseits medial abgelenkt, verzögerte Ossifikation, beiderseits Epicanthus.

*Bisher unbeschriebene Symptome:* Makroglossie, Hyperphenylalaninämie, Hypotonie.

Es waren also meistens unspezifische Symptome, wie Frühgeburt, Hypotrophie, Schwachsinn, Pedes equinovari vorhanden. Das einzige typische Symptom war der vorstehende Hinterkopf. Es fehlte die typische Fingerflexion, die Ohr läppchen waren zwar von niedrigem Ansatz, aber nicht mißgebildet (ähnlich niedrig ange-setzte nicht malformierte L äppchen hat auch der Bruder des Patienten, dessen chromosomaler Befund normal war). Das dermatoglyphische Bild war vollkommen uncharakteristisch. Statt der beschriebenen Hypertonie bestand eine Muskelhypotonie.

Die meisten Patienten mit Trisomie 18 sterben frühzeitig; ihre Lebenserwartung im ersten Monat ist 70%, das erste Lebensjahr überleben nur 10% und 10 Jahre nur 1% [13, 20].

Bei der Kontrolle unserer Patientin im Alter von 2 Jahren und 5 Monaten bestand weiterhin eine Hypotrophie und Schwachsinn (die geistige Entwicklung entsprach 11 Monaten) und eine hypochrome Anämie. Die rezidivierenden Infekte der oberen Atemwege, an denen sie früher litt, wiederholen sich nun nicht mehr. Der atypische klinische Befund könnte zum Teil auf den Mosaizismus zurückzuführen sein. Immerhin hätten wir bei dem großen Anteil der trisomischen Zellen (1 : 5) einen typischeren Befund erwartet.

#### LITERATUR

1. BARNETT, H. L.: Pediatrics. 14. Aufl. Appleton-Century Crofts, New York 1968.
2. BECKER, P. E.: Humangenetik. Bd. V/2, Thieme, Stuttgart 1967.
3. BUTLER, L. J., SNODGRASS, G. J. A. I., FRANCE, N. E., SINCLAIR, L., ROUSSEL,

- A. E.: 16–18 trisomy syndrome: analysis of 13 cases. *Arch. Dis. Childh.* **40**, 600 (1965).
4. CARR, D. H., WALKER, J. E.: Carbol fuchsin as a stain for human chromosomes. *Stain Technol.* **36**, 253 (1961).
  5. EBBIN, A. J., WILSON, M. G.: Trisomy 18. *Lancet* **1**, 77 (1971).
  6. EDWARDS, J. H., HARNDEN, D. G., CAMERON, A. H., CROSSE, V. M., WOLFF, O. H.: A new trisomic syndrome. *Lancet* **1**, 787 (1960).
  7. GEISER, C. F., SCHINDLER, A. M.: Long survival in male with 18-trisomy. *Pediatrics* **44**, 111 (1969).
  8. HOOK, E. B., YUNIS, J. J.: Trisomy 18 syndrome in a patient with normal karyotype. Clinical and dermatoglyphic findings. *J. Amer. med. Ass.* **193**, 840 (1965).
  9. KARDON, N.: Trisomie 18. *Lancet* **2**, 782 (1970).
  10. LADU, B. N., HOWELL, R. R., MICHAEL, P., SOBER, E. K.: A quantitative micromethod for the determination of phenylalanin and tyrosine in blood and its application in the diagnosis of phenylketonuria in infants. *Pediatrics* **31**, 39 (1963).
  11. LENZ, W.: *Medizinische Genetik, Grundlagen, Ergebnisse und Probleme*. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1970.
  12. MACEK, M.: A simple micromethod for chromosomal analysis. *Fol. biol. (Kra-ków)* **11**, 239 (1965).
  13. MURKEN, J. D.: Chromosomen-Aberrationen und Schwachsinn. *Münch. med. Wschr.* **109**, 1307 (1967).
  14. NELSON, W. E., VAUGHAN, V. C. III., MCKAY, R. S. (Herausg.) *Textbook of Pediatrics* 9. Aufl.: WRIGHT, S. W.: *Prenatal Factors in Diseases of Children*. Saunders, Philadelphia 1969.
  15. PFEIFFER, R. A.: *Karyotyp und Phänotyp der autosomalen Chromosomen-aberrationen beim Menschen*. Fischer, Stuttgart 1968.
  16. PORTER, I. H.: *Heredity and Disease*. McGraw-Hill, New York 1968. S. 52.
  17. SHAPIRO, L. R.: Trisomie 18. *Lancet* **2**, 1035 (1970).
  18. SUMI, S. M.: Brain malformations in the trisomy 18 syndrome. *Brain* **93**, 821 (1970).
  19. SZOTOWA, W., KONWALEWSKA, B.: Trisomy-E-like syndrome. *Lancet* **2**, 696 (1965).
  20. WEBER, W. W., MAMUNES, P., DAY, R., MILLER, P.: Trisomy 17–18: Studies in long term survival with brief report of two autopsied cases. *Pediatrics* **34**, 533 (1964).
  21. ŽIŽKA, J.: Syndrom der Trisomie 18. *J. med. Genet.* Im Druck.

MUDr. R. ADÁMEK

Černopolní 9

Brno, ČSSR