

Kurze Originalmitteilungen • Short Communications
Communications brèves

Aus der Medizinischen Klinik (Ludolf Krehl-Klinik) (Direktor: Prof. Dr. G. SCHETTLER) und aus dem Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. F. VOGEL)

Spontane Chromosomenaberrationen bei familiärer Panmyelopathie

Von

T. M. SCHROEDER, F. ANSCHÜTZ und A. KNOPP

(Eingegangen am 16. November 1964)

Two brothers are described with different degrees of panmyelopathia similar to Fanconi's anemia. About 25% of the cells examined show chromosome aberrations: achromatic zones, chromatic breakage, chromosome breakage fragments, bridges, translocation figures, a great number of endomitoses, and few tripolar spindles. These anomalies have not been found in the parents and the youngest brother. This seems to be the first case in man in which abnormal liability of somatic chromosomes to spontaneous aberrations is observed in connection with a hereditary trait.

Zwei Brüder mit Panmyelopathie stehen in der Medizinischen Universitäts-Klinik Heidelberg in Behandlung. Der ältere Bruder (H., 21 Jahre) weist typische Symptome einer Fanconi-Anämie auf: Minderwuchs, Hypogonitismus, Hypospadiе, abnorme Hautpigmentierung, Hautblutungen und Reflexanomalien. Zusätzlich entwickelten sich eine aseptische Knochennekrose und Veränderungen am Augenhintergrund. Seit 4 Jahren besteht eine hyperchrome, makrocytäre, therapieresistente Anämie mit hochgradiger Hb-Verminderung in den letzten 3 Jahren sowie eine ausgeprägte Granulocytopenie mit Thrombocytopenie und -pathie. Im Sternalpunktat sah man ein hypoplastisches, reichlich Fett enthaltendes Mark, einen deutlich verminderten Zellgehalt, eine megaloblastoide Umwandlung der Erythroblasten, eine Karyorhexis und -pyknose sowie Vermehrung der plasmacellulären und lymphoiden Reticulumzellen und der Gewebsmastzellen. Die Überlebenszeit der Erythrocyten (Prüfung mit Cr⁵¹) ist verkürzt, der Serumeisenspiegel erhöht. Weiterhin zeigten sich unter anderem Funktionsstörungen an Leber, Nieren und Pankreas. — Das klinische Bild des jüngeren Bruders (U., 18 Jahre) ist weniger ausgeprägt: Kleinwuchs, abnorme Hautpigmentierung leichten Grades, Hypogonitismus, Leukopenie mit deutlicher Granulocytopenie und Thrombocytopenie sowie hyperchromer Färbeindex. Im Sternalpunktat keine Besonderheiten. Der Serumeisenspiegel ist leicht erhöht, obwohl keine Bluttransfusionen vorhergingen. Morbus Perthes im 5. Lebensjahr. — Die Eltern und der jüngste Bruder (7 Jahre) sind, abgesehen von einer leichten Leukopenie der Mutter (Polymenorrhoe) klinisch unauffällig.

Chromosomenuntersuchungen bei dieser Familie (Leukocytenkulturen nach MOORHEAD u. a. 1960) führten zu den folgenden Ergebnissen:

Bei beiden erkrankten Söhnen zeigten sich neben unauffälligen Karyotypen — (44 + XY) — Metaphasen, in denen eine ganze Skala von Chromosomenaberrationen erkennbar war.

Von 39 bisher ausgewerteten Mitosen des schwer erkrankten ältesten Sohnes H. enthielten 19 Metaphasen (einschließlich 3, in denen die Chromosomenzahl nicht zu ermitteln ist) insgesamt folgende Aberrationen:

- a) achromatische Zonen 25,
- b) Chromatidbrüche, ohne und mit Dislokation der Fragmente, 19,
- c) Isochromatidbrüche 5,
- d) azentrische Fragmente 17,
- e) Verdünnungen der Chromosomen, Entspiralisation und Klebrigkeit, Chromatinbrücken in 5 Metaphasen,
- f) dizentrische Chromosomen 2,
- g) triradiale und quadriradiale Translokationsfiguren 7.

Außerdem konnten ca. 10% aller Mitosen als Endoreduplikationen identifiziert werden, von denen eine mehrere Chromatidbrüche erkennen ließ. Bei der Durchsicht der Präparate fanden sich drei tetraploide Zellen und eine triploide Anaphase.

Die Chromosomenaberrationen kamen nie einzeln in einer Metaphase vor. Für die achromatischen Zonen und Brüche ließ sich keine regelmäßige Lokalisation festlegen, sie liegen sowohl zentromernahe als auch telozentrisch und betreffen vorwiegend, nach der Häufigkeit geordnet, die Chromosomen der Gruppen C, 1, 3, D, B und 2. Die Translokationsfiguren sind nicht eindeutig bestimmten Chromosomen zuzuordnen, sie werden aber von größeren Chromosomen gebildet. Bei einzelnen quadriradialen Figuren könnte man auch an eine somatische Paarung denken.

Diese Veränderungen sind auch bei dem jüngeren Bruder U. zu finden. Der prozentuale Anteil der von Chromosomenaberrationen betroffenen Mitosen ist nicht ganz so hoch wie bei dem Patienten H. (37 ausgewertete Mitosen). Die Anomalien treten jedoch einzeln in den Zellen auf. Die Anzahl der Endomitosen ist wesentlich geringer, überschreitet aber das Maß des Zufallereignisses. Wiederholungen der Untersuchungen bestätigten diese Befunde. Bei beiden Brüdern fällt gegenüber Kontrollkulturen, z. B. der übrigen Familie, deutlich vermindertes Wachstum und herabgesetzte Mitosefrequenz auf. Die Auswertung einer Fibroblastenkultur von dem Patienten H. ist bis heute trotz wiederholten Ansetzens nicht gelungen: Die sehr langsam und spärlich auswachsenden Fibroblasten gehen kurz nach der Subkultivierung zugrunde.

Bei den Eltern und dem jüngsten Bruder der Patienten konnten weder Chromosomenaberrationen noch Endomitosen entdeckt werden.

Diskussion

Bei dem Patienten H. liegt eine schwere Panmyelopathie, klinisch dem Typ Fanconi entsprechend vor, bei seinem Bruder handelt es sich um ein abortives oder prämorbidet Krankheitsbild. Chromosomenuntersuchungen bei Fanconi-Anämie verliefen bisher negativ (KOSENOW u. PFEIFFER 1962); auch bei einer verwandten Form, der Blackfan-Diamondschen Anämie, wurden keine Chromosomenveränderungen gefunden (eigene unveröffentlichte Untersuchungen).

Für die wenigen bisher beschriebenen sog. spontanen Chromosomenaberrationen beim Menschen sind entweder Virusinfektionen der Kultur selbst (PÄTAU 1963), eine möglicherweise frühembryonale Virusinfektion (SCHADE u. SCHÖLLER 1963) oder Einfluß von schädigenden Medikamenten verantwortlich gemacht worden (BENDA u. BAUGHMAN 1963).

Aus folgenden Gründen kann es sich in unseren Fällen nicht um induzierte Störungen handeln:

1. Die Untersuchungen der beiden Patienten wurden zu verschiedenen Zeiten wiederholt, Parallelkulturen von Normalpersonen zeigten keine Veränderungen. Die Befunde waren reproduzierbar.

2. Der hochgradig anämische Patient H. erhält in Abständen von ca. 3 Wochen Bluttransfusionen. Es wurde darauf geachtet, daß das Blut zur Untersuchung stets vor der Transfusion entnommen wurde, so daß nicht damit zu rechnen ist, daß überlebende Spenderzellen die Befunde variieren.

3. Die einzigen Medikamente, die der Patient H. erhält, sind anabole Substanzen (19-norandro stolonol deca noat 50 mg/Woche) und Prednison (10—20 mg/die). Da der Bruder U. mit Sicherheit keine Medikamente einnimmt, ist ein Effekt durch diese Medikamente ausgeschlossen¹.

4. Leider ließ sich bei dem Patienten H. kein Sternalmark mehr gewinnen, so daß ein direkter Nachweis der Chromosomenveränderungen aus Knochenmarkskulturen nicht möglich ist. Dagegen gelang es, in Knochenmarksausstrichen vom Februar 1964 eindeutig pathologische Teilungsfiguren sowohl der myeloischen als auch der erythropoetischen Reihe nachzuweisen. Es fanden sich: Anaphasen mit deutlich erkennbaren, außerhalb des Spindelapparates liegenden Fragmenten, Myeloblasten mit kleinen Nebenkernen, dreikernige Erythroblasten, Metaphasen mit Brückenbildungen.

Befunde ähnlichen Charakters sind bei akuten Leukämien bekannt (GUNZ u. FITZGERALD 1964). GARRIGA u. CROSBY (1959) beschreiben einen Patienten mit Fanconi-Anämie, der nach vierjähriger Behandlung eine akute Leukämie entwickelte. Für eine derartige Entartung gibt es zur Zeit bei beiden Patienten keinen Anhalt.

Offenbar liegt bei den Patienten eine genetisch bedingte Störung vor, die sekundär spontane Teilungsstörungen wie Chromosomenaberrationen, Endoreduplikationen und multipolare Spindelbildungen zur Folge hat.

Diese Veränderungen betreffen nicht nur die Zellen des Blutes: Erythroblasten, myelo- und lymphocytäre Elemente, sondern auch, wie das Mißlingen der Hautkulturen vermuten läßt, andere Organe.

Die biochemische Grundlage dieser Störung wird zur Zeit durch H. LÖHR und H. D. WALLER (Tübingen) bearbeitet.

Literatur

- BENDA, C. E., u. F. A. BAUGHMAN: Ein seltener Fall von Entwicklungsstörungen — möglicherweise auf Grund pränataler Thalidomidschädigung mit Chromosomen-Analyse. *Med. Welt* **34**, 1661 (1963).
- GARRIGA, S., and W. H. CROSBY: The incidence of leukemia in families of patients with hypoplasia of the marrow. *Blood* **14**, 1008 (1959).
- GUNZ, F. W., and P. H. FITZGERALD: Chromosomes and leukemia. *Blood* **23**, 394 (1964).
- KOSENOW, W., u. R. PFEIFFER: Chromosomenaberrationen und ihre Bedeutung für die Klinik. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 1413 (1962).
- MOORHEAD, P. S., P. W. NOWELL, W. J. MELLMAN, D. M. BATTIPS, and D. A. HUNGERFORD: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell Res.* **20**, 613 (1960).
- PÄTAU, K.: The origin of chromosomal abnormalities. *Path. et Biol.* **11**, 1163 (1963).
- SCHADE, H., u. L. SCHÖLLER: Schwachsinn als Symptom bei Chromosomenanomalien. Vortrag auf der 8. Tagung der Deutschen Anthropologischen Gesellschaft, Köln 1963.

Dr. TRAUTE M. SCHROEDER, 69 Heidelberg, Münchhofstraße 15 a,
Institut für Anthropologie und Humangenetik der Universität

¹Selbstverständlich erhielten beide Brüder weder Röntgenbestrahlungen noch Cyto-statica.