

Gonosomale Mosaik

Numerische und/oder strukturelle Aberrationen der Geschlechtschromosomen werden bei 0,2% aller Neugeborenen gefunden [4]. Der Begriff Mosaik beschreibt dabei das Vorhandensein von Zelllinien mit verschiedenen Karyotypen, die (im Gegensatz zum Chimarismus) allesamt von einer gemeinsamen Vorläuferzelle abstammen. Mosaik aus einer 46,XN- und einer 2. Zelllinie können prinzipiell zweierlei Ursprungs sein: mitotischen (in einer 46,XN-Zygote, in der nach der Befruchtung eine abnormale Zelllinie entstanden ist) oder meiotischen (ausgehend von einer abnormen Zygote z. B. durch „monosomy rescue“). Gonosomale Mosaik sind im weiblichen Geschlecht und dabei insbesondere beim Turner-Syndrom (TS) häufiger als im männlichen Geschlecht. Der klinische Phänotyp der verschiedenen gonosomalen Mosaik wird bei entsprechender Symptomatik auch als Turner-Syndrom, Triple-XXX-Syndrom und Klinefelter-Syndrom (KS) bezeichnet. Außer für die Wachstumsstörung, verursacht durch eine bzw. 3 Kopien des *SHOX*-Gens, ist für keines der Symptome gonosomaler Chromosomenaberrationen die ursächliche Genveränderung und/oder die Pathophysiologie im Detail geklärt. Die in beiden Geschlechtern zunehmende Entwicklungsstörung bei höhergradiger Polysomie X ist wohl eher eine Folge komplexer Interaktionen von Genen in der pseudoautosomalen Region und nicht vollständig inaktivierter X-chromosomaler Gene als monogen bedingt.

In dieser Übersichtsarbeit werden die häufigen gonosomalen Mosaik im männlichen und weiblichen Geschlecht, die Problematik ihrer Beurteilung in den prä- und postnatalen konventionellen Chromosomenanalysen sowie die Variabilität des klinischen Phänotyps dargestellt. Da in anderen Beiträgen dieses Themenhefts ausführlich besprochen, werden

Mosaikbefunde bei „Comparative-genomic-hybridization (CGH)“- oder „Single-nucleotide-polymorphism (SNP)-Array“-Analysen und in der nichtinvasiven Pränataldiagnostik hier nicht diskutiert. Ebenfalls nicht umfassend abgehandelt werden Einzelfälle oder Aberrationen, die in der Literatur sehr selten berichtet wurden. Hierzu wird auf die einschlägige Spezialliteratur verwiesen.

Entstehungsmechanismen

Numerische Mosaik entstehen in der Regel entweder durch einen postzygotischen Verlust von Chromosomen („trisomy rescue“), eine mitotische „nondisjunction“ oder einen „monosomy-rescue“-Vorgang. Für Mosaik mit strukturell veränderten Gonosomen sind komplexe, häufig kombiniert meiotische und/oder mitotische Entstehungsmechanismen zu diskutieren. Die meisten Isochromosomen Xq sind dizentrisch und durch intrachromosomale Umbauten aus den beiden Schwesterchromatiden entstanden. Die inkomplette Inaktivierung eines der beiden Zentromere wurde als häufige Ursache für die Entstehung von 45,X/46,X,i(Xq)-Mosaiken diskutiert [9]. Bei einem Mann mit einem 47,XY,i(X)(q10)-Karyotyp wurde gezeigt, dass das zusätzliche Isochromosom postmeiotisch nach einer maternalen Meiose-II-Nondisjunction entstanden war [5]. Für die Entstehungsmechanismen chromosomaler Mosaik s. auch den Beitrag von Liehr in diesem Heft.

An dieser Stelle soll auch an die sowohl im weiblichen als auch im männlichen Geschlecht stattfindende X-Inaktivierung bei mehr als einem X-Chromosom erinnert werden. In Einzelfällen kann es dadurch zum Auftreten von X-chromosomalen monogenen Erkrankungen im weiblichen Geschlecht oder sogar

zu Krankheiten kommen, die im männlichen Geschlecht an sich als letal eingestuft werden (z. B. Rett-Syndrom). Gonosomale Mosaik mit einer derartigen monogenen Erkrankung werden sehr selten berichtet. Der Phänotyp hängt sowohl vom Anteil der Zellen mit aktivem, mutationstragendem X-Chromosom als auch evtl. vom Anteil der Zellen mit ausschließlich dem mutationstragenden X-Chromosom ab und kann nicht vorhergesagt werden.

Männliches Geschlecht

Das KS ist v. a. durch eunuchoiden Hochwuchs und Infertilität gekennzeichnet. Darüber hinaus finden sich bei einem Teil der Patienten verminderte Körperbehaarung, milde Dysmorphien, Gynäkomastie, Hormonstörungen [Testosteronmangel, erhöhte Werte für des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und luteinisierendes Hormon (LH)], Osteoporose, Varikosis, Stoffwechselstörungen wie z. B. Diabetes mellitus und Hyperlipidämie sowie verminderte sprachliche Ausdrucksfähigkeit [10]. Die Ausprägung ist auch bei durchgehendem 47,XXY-Karyotyp sehr variabel. Die Inzidenz eines 47,XXY-Chromosomensatzes beträgt etwa 1:600. In der Routinediagnostik (20 bis 50 Metaphasen aus peripherem Blut) zeigen etwa 20% der KS-Patienten ein Mosaik mit einer 46,XY- oder seltener einer 46,XX-Zelllinie [10]. Bei Interphaseuntersuchungen, die eine höhere Zellzahl erfassen, oder der Analyse weiterer Gewebe steigt der Anteil an Patienten mit einem Mosaik. Die Herkunft des zusätzlichen X-Chromosoms ist etwa je zur Hälfte mütterlich und väterlich; einige Arbeiten haben eine leichte Assoziation mit dem väterlichen Alter beschrieben (Übersicht: [3]).

Bis vor wenigen Jahren war bei einem 47,XXY-Karyotyp oder einem Mosaik mit einem hohen Prozentsatz an 47,XXY-Zel-

len in der Regel keine Vaterschaft möglich. Moderne reproduktionsmedizinische Techniken haben dies geändert, wodurch sich die Frage nach dem Risiko für Nachkommen, ebenfalls eine numerische gonosomale Chromosomenaberration (47,XXY- oder 47,XXX-Karyotyp) zu haben, stellt. Wenngleich Chromosomenanalysen an Spermien von Männern mit einem 47,XXY- oder 46,XY/47,XXY-Karyotyp in Lymphozyten eine relevante Zahl an hyperhaploiden Karyotypen zeigen, sind insgesamt nur sehr wenige Fälle einer gonosomalen Aneuploidie bei Nachkommen von KS-Patienten bekannt. Ob 47,XXY-Zellen nicht in der Lage sind, die Keimbahn zu durchlaufen und hyperhaploide Spermien durch nicht näher definierte Einflüsse des umgebenden Gewebes neu entstehen oder ob sich aus 47,XXY-Zellen unter bestimmten Voraussetzungen gelegentlich doch hyperhaploide Spermien entwickeln können, ist nicht geklärt [12].

Die Mehrheit der KS-Patienten mit einem 47,XXY-Karyotyp in allen untersuchten Metaphasen wird nicht oder nur durch Zufall diagnostiziert [1]. Somit ist davon auszugehen, dass der Phänotyp, wie er bekannt ist, einem deutlichen „Bias“ unterliegt. Dies gilt wahrscheinlich noch mehr für Mosaik, die überwiegend als 46,XY/47,XXY-Karyotyp auftreten. Eine klare Korrelation des Phänotyps mit dem prozentualen Anteil der aberranten Zelllinie in Lymphozyten oder in pränatalem Untersuchungsmaterial existiert nicht. Somit spielen entsprechende Untersuchungen allenfalls in der Reproduktionsmedizin eine Rolle. Erfahrungsgemäß ist der klinische Phänotyp bei Mosaiken abgeschwächt, systematische Studien hierzu an größeren Patientenkollektiven sind den Autoren aber nicht bekannt. Darüber hinaus sind für die meisten gonosomalen Mosaiken im männlichen Geschlecht die Fallzahlen zu gering, als dass eine evtl. Korrelation statistisch überzeugend zu belegen wäre.

Neben den klassischen 46,XY/47,XXY-Mosaiken sind Einzelfälle mit anderen Mosaiken, die eine Bedeutung für die genetische Beratung haben, beschrieben. Zum Beispiel berichten Velissariou et al. [15] über einen infertilen Mann mit 47,XXY/46,XX-Mosaik und einem An-

teil von 80 % bzw. 50 % der 46,XX-Zelllinie in Lymphozyten bzw. Hautfibroblasten. Zur Gruppe der seltenen Mosaiken gehören auch numerische und/oder strukturelle Mosaiken mit aberrantem X- oder Y-Chromosom [46,XY/47,XY,i(Xq); 46,XY/47,XY,+del(X)(p11); 46,XX/47,XX,der(Y) etc.], weiteren zusätzlichen X-Chromosomen (z. B. 48,XXXY/47,XXY) oder autosomalen Chromosomenveränderungen. Der Phänotyp dieser Patienten kann v. a. im Hinblick auf die Körpergröße [46,XY/46,X,i(Xq),Y; 46,XY/47,XY,+del(X)(p11)] und die geistige Entwicklung vom klassischen KS-Phänotyp abweichen. Mosaiken mit höhergradiger Polysomie X gehen meist mit einer Entwicklungsstörung einher. Diese korreliert mit der Anzahl der X-Chromosomen. Mosaiken mit nur 2 *SHOX*-Kopien in einem hohen Prozentsatz der Zellen zeigen keinen eunuchoiden Hochwuchs (s. oben).

Bei Männern mit einem zusätzlichen Y-Chromosom werden leichte Lernschwierigkeiten und eine gewisse emotionale Instabilität diskutiert. Strukturelle und numerische Mosaiken sind in dieser Gruppe selten, weisen aber ebenfalls keinen spezifischen Phänotyp auf.

Weibliches Geschlecht

Das TS wurde erstmals 1938 beschrieben und bezeichnet die klinische Symptomatik bei Frauen mit einer 45,X-Zelllinie mit oder ohne (erkennbares) Mosaik [17]. Es ist die einzige lebensfähige Monosomie beim Menschen und die Häufigkeit wird mit 1:2500 bis 1:3000 lebendgeborene Mädchen angegeben [13]. Zu den häufigsten klinischen Merkmalen des TS zählen Kleinwuchs und Gonadendysgenese (bei fast allen Patienten), verzögerte Pubertät (60–90 %), verschiedene faciale Dismorphien, ein Pterygium colli, Hand- und Fußödeme sowie Herz- und Nierenanomalien. Der klinische Phänotyp ist äußerst variabel, scheint aber nicht direkt mit dem Chromosomenbefund zu korrelieren. Falls eine Schwangerschaft eintritt, haben TS-Patientinnen ein erhöhtes Risiko für Spontanaborte und Totgeburten [17]. Das Risiko für Aneuploidien bei Schwangerschaften soll eben-

falls erhöht sein (z. B. ca. 10%iges Risiko für einen 45,X-Karyotypen, [17]). Hierbei ist zu bedenken, dass dieser Wert auch Schwangerschaften von Frauen mit einem 45,X/46,X,der(X)-Karyotyp einbezieht und bei der Weitergabe möglicherweise das „der(X)“ verloren geht.

In einer aktuellen Arbeit diskutieren Hook u. Warburton [7] die schon in den 1980er Jahren aufgestellte Hypothese, dass bei allen lebenden TS-Patienten (kryptische) Mosaiken mit einer 46,XX-Zelllinie vorliegen, wobei Letztere ihnen das intrauterine Überleben ermöglicht hat. Deshalb sei ein Großteil der TS-Karyotypen postzygotisch entstanden. Derartige Mosaiken sollen v. a. in bestimmten Phasen der Embryogenese und in der Plazenta für das Überleben notwendig sein. Diese Annahme beruht auch auf der Beobachtung, dass, obwohl die Monosomie X als einzige lebensfähige Monosomie beim Menschen gilt, ein Karyotyp von 45,X in 99 % der Fälle als Abort endet. Als Gründe für den in der Regel frühen Tod dieser Feten werden vaskuläre Anomalien und/oder Flüssigkeitsimbilanzen, die eine gestörte Zirkulation zwischen Fetus und Plazenta sowie dadurch Flüssigkeitsansammlungen im Fetus zur Folge haben, angenommen [8].

Interessanterweise zeigen verschiedene Studien, dass das vorhandene X-Chromosom beim TS in ca. 75 % der untersuchten Fälle maternaler Herkunft ist, das väterliche Geschlechtschromosom also weit aus häufiger verloren geht [7, 17]. Dies ist mit der Hypothese des mitotischen Ursprungs vereinbar: Bei einer 46,XX-Zygote kann das mütterliche oder das väterliche X-Chromosom verloren gehen, bei einer 46,XY-Zygote muss das mütterliche X-Chromosom übrig bleiben. Diese Annahme würde eine Ratio maternal zu paternal von 2:1 bedeuten. Die beobachtete Ratio beträgt aber 3:1. Hier sind möglicherweise eine höhere Wahrscheinlichkeit für den X-Chromosomen-Verlust des Spermiums vor dem Verschmelzen der Gameten und/oder eine höhere Wahrscheinlichkeit für den Y-Chromosomen-Verlust aufgrund seiner geringen Größe verantwortlich [7].

Im Gegensatz zu anderen Aneuploidien ist ein 45,X-Karyotyp nicht mit einem Anstieg des mütterlichen und/oder väter-

lichen Alters assoziiert. Vielmehr korreliert der Verlust des mütterlichen X-Chromosoms mit einem reduzierten maternalen Alter. Die Ursache hierfür ist unklar, deutet aber auf einen maternalen Einfluss hin [7].

Generell werden mit den üblicherweise angewendeten Labormethoden in ca. 50 % der TS-Patienten Mosaik nachgewiesen. Die Detektionsrate hängt stark von der angewendeten Methode ab. So wurden auch schon in 90 % der untersuchten Fälle „versteckte“ Mosaik nachgewiesen [17]. Entscheidend sind die eingesetzte Labormethode, Anzahl an ausgezählten Metaphasen, Anzahl an untersuchten Gewebearten, Ausprägung des Phänotyps bzw. „Einschlusskriterien“ für die Patientenauswahl und die Interpretationskriterien [7, 17]. Da es von Labor zu Labor stets gewisse methodische Unterschiede gibt, sollte jedes Labor eigene Richtlinien etablieren [16].

Postnatal sollten bei Patienten mit Verdacht auf ein TS mindestens 30 Metaphasen ausgezählt werden [16]. Bei geringgradigen Mosaiken kann eine Interphase-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (Interphase-FISH) mit 18/X/Y-Sonden durchgeführt werden. Dabei gilt es zu beachten, dass bei 45,X/46,XN-Mosaiken von unter 10 % der Verlust eines X- bzw. Y-Chromosoms ein altersabhängiges Phänomen, vermutlich ohne reproduktive Konsequenzen, darstellt [4, 17]. X-Chromosomen-Verluste von 1, 2, 3 und 5 % wurden bei 30-, 40-, 50- resp. 60-jährigen Frauen im Blut beobachtet [4, 16], wobei die 99. Perzentilen bei 30 ausgezählten Metaphasen 6, 9, 13 und 17 % betragen [4]. Bei Unklarheiten darüber, ob es sich bei dem nachgewiesenen Verlust tatsächlich um ein Mosaik handelt, kann die Analyse eines anderen Gewebes von Nutzen sein (z. B. Mundschleimhautabstrich oder Fibroblastenkultur, [4]), ist jedoch bei Frauen mit einem 46,XX-Karyotyp nur sinnvoll, falls sich klinisch der Verdacht auf ein TS ergibt [16]. Aufgrund des Gonadoblastomrisikos ist bei Patienten mit einem 45,X-Karyotyp ohne konventionell detektierbares Mosaik oder bei Vorliegen einer Zelllinie mit einem Markerchromosom eine Untersuchung hinsichtlich einer Y-Zelllinie, z. B. mithilfe einer Zentromer-

medgen 2014 · 26:309–314 DOI 10.1007/s11825-014-0013-3
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

A. Spreiz · D. Kotzot

Gonosomale Mosaik

Zusammenfassung

Aberrationen der Geschlechtschromosomen sind mit einer Inzidenz von ca. 0,2 % bei Neugeborenen von großer Relevanz. Häufig liegen sie in Form von numerischen und/oder strukturellen Mosaiken vor. Vor allem aufgrund der variablen Verteilung in verschiedenen Geweben ist die Genotyp-Phänotyp-Korrelation schwierig, was besonders bei pränatalen Befunden eine große Herausforderung darstellt und eine genetische Beratung erforderlich macht. Gonosomale Mosaik führen im weiblichen Geschlecht häufig zu den klinischen Symptomen des Turner-Syndroms (v. a. Kleinwuchs und Infertilität) mit einem poten-

tiell erhöhten Gonadoblastomrisiko bei Vorhandensein einer XY-Zelllinie. Im männlichen Geschlecht sind Klinefelter-Mosaik ebenfalls häufig (bis ca. 20 %). Mosaik für die Karyotypen 47,XXX und 47,XYY werden seltener beobachtet; dies dürfte auch durch den geringen Krankheitswert und die daraus seltener resultierende Untersuchungsindikation begründet sein.

Schlüsselwörter

Chromosomenaberrationen · Klinefelter-Syndrom · Turner-Syndrom · Pränataldiagnostik · Karyotypisierung

Gonosomal mosaicism

Abstract

With an incidence of approximately 0.2 % in newborns gonosomal chromosome aberrations are of major relevance for clinical genetics. They frequently occur as numerical and/or structural gonosomal mosaicism. The correlation between genotype and phenotype is poor most probably due to different levels of mosaicism in different tissues and they represent a great challenge especially in prenatal diagnostics, requiring genetic counseling by an experienced clinical geneticist. Postnatally, gonosomal mosaicism in females often leads to the clinical symptoms of Turner's syndrome

(especially short stature and infertility) with an potentially increased risk for gonadoblastoma if an XY cell line is present. In males with Klinefelter's syndrome mosaicism is also frequent (up to 20 %). Mosaicism in 47,XXX and 47,XYY karyotypes is rarely reported perhaps due to the innocuous phenotype seldom being an indication for chromosome analysis.

Keywords

Chromosome aberrations · Klinefelter syndrome · Turner syndrome · Prenatal diagnosis · Karyotyping

FISH, in einem Minimum von 200 Interphasekernen, nötig.

Die häufigsten Mosaik mit einer 45,X-Zelllinie sind 45,X/46,X,i(Xq), 45,X/46,X,r(X), 45,X/46,X,del(Xp), 45,X/46,X,del(Xq), 45,X/46,XX, 45,X/47,XXX, 45,X/46,XY und 45,X/47,XYY. Möglich sind auch mehr als 2 Zelllinien [7, 17]. Generell werden Mosaik mit strukturaberranten Geschlechtschromosomen häufiger nachgewiesen als Mosaik mit strukturell intakten Geschlechtschromosomen [7, 16]. Aberrante X-Chromosomen sind, sofern sie ein intaktes Inaktivierungszentrum (*XIST*) und kein Material von anderen Chromosomen beinhalten, überwiegend inaktiv.

Mosaik 45,X mit 46,XX und/oder 47,XXX

Derartige Mosaik werden in ca. 7 % der TS-Karyotypen nachgewiesen [4]. Abgesehen vom Kleinwuchs ist die phänotypische Variabilität enorm und reicht von einem ausgeprägten TS-Phänotyp bis zu normal weiblich [7]. Die Fertilität scheint bei Frauen mit solchen Mosaiken höher zu sein als bei Mosaiken mit anderen Zelllinien. Allerdings sind diesbezüglich verlässliche Genotyp-Phänotyp-Korrelationen nicht möglich [17].

Mosaik mit strukturaberrantem X-Chromosom

Mosaik mit 46,X,i(Xq) werden in ca. 18 % der TS-Karyotypen nachgewiesen

[4] und stellen somit die größte Gruppe dar [17]. Der Phänotyp ist variabel. Am zweithäufigsten sind Mosaik mit 46,X,r(X) (16%, [4]) und mit 46,X,del(Xp) oder 46,X,del(Xq), wobei als zweite. Zelllinie 45,X oder auch 46,XX nachgewiesen werden [4]. Fertilität kann gegeben sein, was möglicherweise dadurch erklärbar ist, dass zumindest einigen dieser X-Chromosomen eine Homologenpaarung in der Meiose möglich ist [4]. Für Söhne ist diese Konstellation in der Regel letal oder führt (bei kleinen X-Deletionen) zu multiplen kongenitalen Anomalien. Unter Umständen werden Trägerinnen solcher Aberrationen überhaupt erst durch den auffälligen Karyotyp der Kinder (oder nach einer Pränataldiagnostik) als (geringgradige) Mosaik diagnostiziert [4]. Als wahrscheinlicher Entstehungsmechanismus eines 45,X/46,X,der(X)-Mosaiks wird angenommen, dass in der Zygote die 46,X,der(X)-Zelllinie vorliegt und postzygotisch in einem Teil der Zellen das derivative X-Chromosom verloren geht [4].

Sonderfall Mosaik mit einem „tiny ring X“

Als tiny ring X werden kleine Ringchromosomen X bezeichnet, denen *XIST* fehlt und die daher nicht inaktivierbar sind, wodurch beim Träger eine funktionelle X-Disomie vorliegt. Dies bewirkt in der Regel einen schweren klinischen Phänotyp mit Entwicklungsstörung und körperlichen Fehlbildungen. Seltene Ausnahmen [auch bei Mosaiken mit 47,XX,r(X)-Zelllinien] sind wahrscheinlich auf Unterschiede in der Beschaffenheit der Ringe und/oder der Verteilung des Rings in verschiedenen Geweben zurückzuführen [4, 11].

Mosaik 45,X mit 46,XY, 47,XXY oder mit strukturaberrantem Y-Chromosom

Mosaik mit Y-Chromosomen werden in ca. 5–10% der TS-Mosaik nachgewiesen [17] und kommen damit weniger als halb so häufig vor wie Mosaik mit 46,XX oder „verwandten“ Zelllinien (z. B. 47,XXX, [7]). Mögliche Gründe sind einerseits eine evtl. größere Anfälligkeit der Konzeptionen mit 46,XX- oder 47,XXX-Karyotyp, eine 45,X-Zelllinie zu entwickeln, andererseits ein möglicher Selektionsnachteil bei einem 46,XY-Karyotyp. Außerdem haben alle 45,X-Individuen, bei denen das X-Chromosom paternalen Herkunft ist, mit großer Wahrscheinlichkeit kein Y-Material, was auch zu einer Verschiebung der Ratio zugunsten von 45,X/46,XX-Mosaiken führt [7].

Mosaik mit Zelllinien, die Y-chromosomales Material enthalten, sind klinisch bedeutsam, da ihre Träger ein Gonadoblastomrisiko von ca. 12% haben sollen [16]. Eine Entfernung der Gonaden bereits im Kindesalter wird deshalb in der Literatur diskutiert [17].

Der Phänotyp bei TS-Mosaiken mit Y-Zelllinie ist sehr variabel und nicht vorhersagbar [17]. Abgesehen von klassischen TS-Merkmalen kann er von keinerlei nachweisbarem Androgeneffekt bei bilateralen intraabdominellen Stranggonaden über eine Klitoromegalie bei intraabdominellen Testes und kontralateralen Stranggonaden bis hin zum Vorliegen intraabdomineller Stranggonaden und deszendierten Testes reichen. Sogar phänotypisch männliche Patienten mit bilateral deszendierten Testes und Spermienbildung sind beschrieben [17]; auch Hypogonadismus und Fertilitätsstörungen mit Oligo-/Azoospermie werden beobachtet. Ebenso wurde über phänotypisch weibliche Patienten ohne Virilisierung, aber mit Gonadoblastomen berichtet [17]. Daher erlaubt die Ausprägung des TS-Phänotyps keine zuverlässige Aussage über die An- oder Abwesenheit einer Y-Zelllinie [17]. Nicht selten ist das Y-Chromosom strukturell verändert; dies wird als mosaikbegünstigend angesehen und resultiert in einem noch variableren Phänotyp [11].

Frauen mit Triple-X-Syndrom, d. h. einem zusätzlichen X-Chromosom in allen untersuchten Metaphasen, sind eher groß, und in einigen Arbeiten werden Lernschwierigkeiten beschrieben [6]. Die meisten Patientinnen werden durch Zufall entdeckt. Echte strukturelle und numerische Mosaik sind eher selten. Da es bei durchgehendem 47,XXX-Karyotyp keine typische Symptomatik gibt, ist ein spezifischer Phänotyp bei Patientinnen mit einem 47,XXX/46,XX-Karyotyp nicht zu erwarten.

Pränataldiagnostik

Ein pränatal nachgewiesenes gonosomales Mosaik stellt labortechnisch und klinisch-genetisch eine besondere Herausforderung dar, da (wie auch bei der Analyse von peripherem Blut) die Verteilung in den verschiedenen Geweben und insbesondere in den Gonaden nicht bekannt ist. Der Phänotyp kann (wie im Abschn. „Weibliches Geschlecht“ beschrieben) von normal weiblich (mit oder ohne Infertilität) über TS und verschiedene Grade an Intersexualität bis zu normal männlich reichen (mit oder ohne Infertilität, [4]). Die Ultraschalluntersuchung ist von besonderer Bedeutung. In welchem embryonalen bzw. plazentalen Gewebe welche Zelllinien zu finden sind, hängt maßgeblich von Ort und Zeitpunkt der Mosaikentstehung sowie der Überlebensfähigkeit der entsprechenden Zelllinie ab. Da dies schwer oder gar nicht vorhersagbar ist und die Kultivierung von Zellen einen zusätzlichen „Bias“ verursachen kann, ist nachvollziehbar, dass pränatale Mosaikbefunde schwer zu interpretieren sind. Sie ziehen jedoch oft schwerwiegende Entscheidungen nach sich und sollten daher in jedem Fall im Rahmen einer humangenetischen Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik/Arzt mit der Zusatzbezeichnung medizinische Genetik mit den werdenden Eltern besprochen werden.

Abhängig von Zeitpunkt und Ort seiner Entstehung kann ein Mosaik auf die Plazenta beschränkt sein („confined placental mosaicism“, CPM) und/oder auch beim Fetus vorliegen. Ein CPM wird in der Chorionzottenbiopsie („chorionic villus sampling“, CVS) häufiger als in der Amniozentese (AC) nachgewiesen und kann die Funktion der Plazenta sowie somit die Versorgung und Entwicklung des Kindes beeinflussen. Pränatale Mosaik sind häufig ein Kulturartefakt (bzw. Pseudomosaik), können aber auch durch Kontamination mit mütterlichen Zellen oder (selten) durch die Punction eines „vanishing twin“ bedingt sein. Die Richtlinien für die Aufarbeitung im Labor sind in **Tab. 1** zusammengefasst (modifiziert nach [4]). Level-3-Mosaik (dieselbe Aberration in Zellen verschiedener Kulturflaschen/Kolonien) gelten eher als repräsentativ für den fetalen Ka-

Tab. 1 Richtlinien zur Laboraufarbeitung bei gonosomalen Mosaiken in der Chorionzottenbiopsie- und Amniozentesediagnostik. (Modifiziert nach Gardner et al. [4])

Probe	Mosaik	Laboraufarbeitung
Kultur (in situ)	Markerchromosom (MZ)	Je 20 Zellen aus 2 Kulturflaschen (24 Kolonien)
Kultur (in situ)	Zusätzliches Geschlechtschromosom (EZ, MZ), 45,X (MZ), Markerchromosom (EZ)	20 Zellen aus Kulturflasche ohne Aberration (12 Kolonien)
Kultur	45,X (EZ), Zentromerbruch mit Ganzarmverlust (EZ)	20 Zellen aus einer Kulturflasche
In situ	Alle EZ-Anomalien	15 Kolonien

Ursprünglich entwickelt für die Amniozentese
AC Amniozentese, CVS „chorionic villus sampling“ (Chorionzottenbiopsie), EZ einzelne Zelle, MZ mehrere Zellen (aus einer Kulturflasche/Kolonie)

ryotyp [4]. Zur weiteren Abklärung eines Level-3-Mosaiks wird nach einer CVS eine AC bzw. nach einer AC eine erneute AC empfohlen, insbesondere bei Markerchromosomen und/oder bei unauffälligem Ultraschall. Durch eine FISH-Analyse mit z. B. Zentromersonden für die entsprechenden Chromosomen kann schnell eine große Anzahl an Interphasekernen ausgewertet werden (*Cave:* labor-spezifische „Cut-off“-Werte; s. auch Weise et al. in diesem Heft).

Wie herausfordernd ein Vergleich zwischen CVS und AC sein kann, verdeutlicht ein Fallbericht von van den Berg et al. [14], bei dem in der Kurzzeitkultur (KZK) der Chorionzotten ein durchgehender 45,X-Karyotyp, in der Langzeitkultur (LZK) ein durchgehender 46,XY-Karyotyp und in der AC ein 45,X/46,XY-Mosaik nachgewiesen wurden. Letzteres wurde nach dem Abbruch der Schwangerschaft beim Fetus bestätigt.

Der Befund der Ultraschalluntersuchung sollte in die Interpretation des zytogenetischen Ergebnisses einbezogen werden. Dabei ist zu bedenken, dass ein unauffälliger Ultraschallbefund keine Garantie für ein nichtbetroffenes Kind ist und dass, *vice versa*, selbst bei sorgfältigster Aufarbeitung – abhängig von der Anzahl der ausgezählten Zellen sowie der Art und Herkunft des punktierten Materials – v. a. geringgradige Mosaik unentdeckt bleiben können. Aus geringgradigen Mosaiken (natürlich abhängig von ihrer Verteilung in den verschiedenen Geweben) müssen dabei aber wiederum – speziell bei strukturell unauffälligen Gonosomen – keine phänotypischen Auswirkungen folgen.

Pränatal detektierte XX/XY-Mosaik bei einem männlichen Fetus sind meistens bedingt durch mütterliche Kontamination, die bei einem 46,XX-Fetus unentdeckt bleiben würden [4]. Interessanterweise findet sich bei einem 46,XX/46,XY-Level-3-Mosaik meist ein phänotypisch normaler weiblicher Fetus mit unklarer Herkunft der männlichen Zelllinie. Es wurde postuliert, dass diese am ehesten von einem männlichen vanishing twin stammt [Übersicht: 4]. Ein echtes XX/XY-Mosaik beim Fetus ist rar und meist auf Chimärismus zurückzuführen [4]. Auch sind andere sehr seltene Entstehungsmechanismen denkbar. Mit geistiger Behinderung ist nicht zu rechnen [2], Infertilität ist jedoch häufig. In den meisten Fällen resultieren in der Pränataldiagnostik identifizierte X/XY-Mosaik in der Geburt eines unauffälligen Jungen (sofern die Schwangerschaft nicht abgebrochen wird), oft jedoch später mit Fertilitätsstörungen und einem potentiell erhöhten Risiko für Gonadoblastome [4]. Ähnliches scheint für X/YYY- und X/YYY/XY-Mosaik zu gelten. Phänotypisch sind beide Geschlechter, aber auch Ambiguität möglich [Übersicht bei 4].

Andere pränatal beobachtete gonosomale Mosaik beinhalten 45,X/46,XX-, 47,XXY/46,XY-, 45,X/47,XXX- und 47,XXX/46,XX-Karyotypen. Die meisten dieser Mosaik, sofern real, scheinen beim Vorhandensein eines Y-Chromosoms in der Geburt eines normalen männlichen, bei Nichtvorhandensein eines Y-Chromosoms in der Geburt eines normalen weiblichen Kindes zu resultieren, jeweils wieder mit möglicher Infertilität [4]. Liegt das jeweilige Mosaik auch beim Kind vor, ist in Abhängigkeit

von der Verteilung in den verschiedenen Geweben mit den entsprechenden Syndromen zu rechnen, wobei in der Regel Langzeitstudien fehlen (s. Abschn. „Männliches Geschlecht“ und „Weibliches Geschlecht“; [4]). Bemerkenswerterweise scheint das Verhältnis der Zelllinien bei in der AC nachgewiesenen 45,X/46,XX-Mosaiken nicht mit dem Verhältnis dieser Zelllinien im peripherem Blut des Kindes bzw. mit dem klinischen Phänotypen zu korrelieren [4, 8], sodass Prognosen schwierig sind. Für X/XXX/XX- und X/XXX-Mosaik scheint Ähnliches zu gelten [4, 12].

Fazit und Ausblick

- Gonosomale Mosaik umfassen sowohl im männlichen als auch im weiblichen Geschlecht ein breites Spektrum an numerischen und/oder strukturellen Karyotypen.
- Der Phänotyp ist überaus variabel und reicht vom Vollbild eines Turner-, Klinefelter-, Triple-X-Syndroms oder 47,YYY-Karyotyps bis hin zu unauffällig (Zufallsbefunde).
- Der zunehmende Einsatz neuer Analysemethoden (CGH-/SNP-Arrays, „next generation sequencing“) sowie die systematische Sammlung der klinischen Daten und der Laborbefunde derartiger Patienten in Datenbanken sollten die bislang unzureichende Genotyp-Phänotyp-Korrelation in Zukunft verbessern.
- Die sich aus der klinischen Variabilität ergebenden Herausforderungen für die prä- und postnatale genetische Beratung machen derartige Fragestellungen zu einem der Kernbereiche der klinischen Genetik. Daher sollte der Befund eines gonosomalen Mosaiks nach Ansicht der Autoren unbedingt mit den Eltern im Rahmen einer genetischen Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik/Arzt mit Zusatzbezeichnung medizinische Genetik diskutiert werden.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. D. Kotzot

Sektion Humangenetik, Department für
Medizinische Genetik
Molekulare und Klinische Pharmakologie
Medizinische Universität Innsbruck
Peter-Mayr-Str. 1, 6020 Innsbruck
dieterkotzot@gmx.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Spreiz und D. Kotzot geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K, Juul A (2011) Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr* 100(6):793–806
2. Amor DJ, Neo WT, Waters E et al (2006) Health and developmental outcome of children following prenatal diagnosis of confined placental mosaicism. *Prenat Diagn* 26(5):443–448
3. Fonseka KG, Griffin DK (2011) Is there a paternal age effect for aneuploidy? *Cytogenet Genome Res* 133(2–4):280–291
4. Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG (2012) Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford University Press, New York
5. Höckner M, Pinggera GM, Günther B et al. (2008) Unravelling the parental origin and mechanism of formation of the 47,XY, i(X)(q10) Klinefelter karyotype variant. *Fertil Steril* 90(5):2009.e13–17
6. Hong DS, Reiss AL (2014) Cognitive and neurological aspects of sex chromosome aneuploidies. *Lancet* 13:306–318
7. Hook EB, Warburton D (2014) Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss. *Hum Genet* 133(4):417–424
8. Huang B, Thangavelu M, Bhatt S et al (2002) Prenatal diagnosis of 45,X and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations. *Prenat Diagn* 22(2):105–110
9. Koumbaris G, Hatzisevastou-Loukidou H, Alexandrou A et al (2011) FoSTeS, MMBIR and NAHR at the human proximal Xp region and the mechanisms of human Xq isochromosome formation. *Hum Mol Genet* 20(10):1925–1936
10. Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E (2004) Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364:273–283
11. Liehr T, Mrasek K, Hinreiner S et al (2007) Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in patients with a 45,X/46,X, + mar karyotype – 17 new cases and a review of the literature. *Sex Dev* 1(6):353–362
12. Maiburg M, Repping S, Giltay J (2012) The genetic origin of Klinefelter syndrome and its effect on spermatogenesis. *Fertil Steril* 98(2):253–260
13. Sybert VP, McCauley E (2004) Turner's syndrome. *N Engl J Med* 351(12):1227–1238
14. Van den Berg C, van Opstal D, Brandenburg H, Los FJ (2000) Case of 45,X/46,XY mosaicism with non-mosaic discordance between short-term villi (45,X) and cultured villi (46,XY). *Am J Med Genet* 93(3):230–233
15. Velissariou V, Christopoulou S, Karadimas C et al (2006) Rare XXY/XX mosaicism in a phenotypic male with Klinefelter syndrome: case report. *Eur J Med Genet* 49(4):331–337
16. Wolff DJ, Van Dyke DL, Powell CM et al (2010) Working group of the ACMG laboratory quality assurance committee. Laboratory guideline for Turner syndrome. *Genet Med* 12(1):52–55
17. Zhong Q, Layman LC (2012) Genetic considerations in the patient with Turner syndrome – 45,X with or without mosaicism. *Fertil Steril* 98(4):775–779

Hier steht eine Anzeige.

 Springer