

# Molekulare Zytogenetik: Nachweis der chromo- somalen Mikrodeletion 22q11.2: DiGeorge- Syndrom (DGS)

Hj. Müller

## Klinische Situation

Vreni wurde in der 38. Schwangerschaftswoche geboren. Sie war 48 cm lang und wog 2870 Gramm. Bis zum 3. Tag ging es ihr recht gut; dann wurde sie merkwürdig nervös. Das Kalzium im Plasma war erniedrigt. Sie wurde im Kinderspital hospitalisiert, wo ihre ungewöhnlichen Gesichtszüge, besonders die Mikrognathie und wenig differenzierte Ohren, auffielen. Zudem stellte man ein Herzgeräusch fest, das, wie die Ultraschalluntersuchung ergab, durch eine Fallotsche Tetralogie ausgelöst wurde. Diese Symptome führten zur klinischen Verdachtsdiagnose «DiGeorge-Syndrom» (DGS), das auch als DiGeorge-/Shprintzen-Syndrom oder velo-kardio-faziales Syndrom bezeichnet wird. Kinder mit diesem Krankheitsbild haben eine recht ungünstige Prognose.

## Medizinisch-genetische Grundlagen

Beim DGS liegt ein breites Spektrum verschiedener Symptome vor: Aplasie oder Hypoplasie des Thymus und der Nebenschilddrüse, zellulärer Immundefekt, Hypothyreose, Herzfehler, häufig Lippen-, Gaumen- und/oder Uvula-Spalte sowie ein dysmorphes Gesicht, später eine mentale Retardierung. Der Medizinische Genetiker wurde zugezogen.

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med. Hansjakob Müller  
Abteilung Medizinische Genetik UKBB  
Departement Klinisch-Biologische Wissenschaften  
CH-4005 Basel

## Molekularzytogenetische Abklärung

Die konventionelle Chromosomenuntersuchung ergab einen normalen weiblichen Chromosomensatz (46,XX) ohne numerische oder grobstrukturelle Aberrationen. Mit der FISH-Technik (Abb. 1–3) liess sich dann, wie vermutet, an einem Chromosom eine Mikrodeletion auf dem Langarm des Chromosoms Nr. 22 feststellen.

Das Auflösungsvermögen der lichtmikroskopischen Chromosomenanalyse ist begrenzt. Verlust von Chromosomensegmenten, die einer der dort enthaltenden DNA-Fadenlänge von etwa 4 Millionen Basenpaaren (bp) entsprechen, können nicht mehr nachgewiesen werden, obwohl deswegen mehrere Gene verlorengegangen sind und ihr Fehlen zu den umschriebenen Krankheitsbildern führt.

Mikrodeletionen – man spricht auch von «contiguous gene syndromes» – stellen eine erst seit einigen Jahren bekannte neue Gruppe von Erbkrankheiten dar, die in der Regel de novo entstehen, d. h., bei den Eltern liegt der Defekt nicht vor.

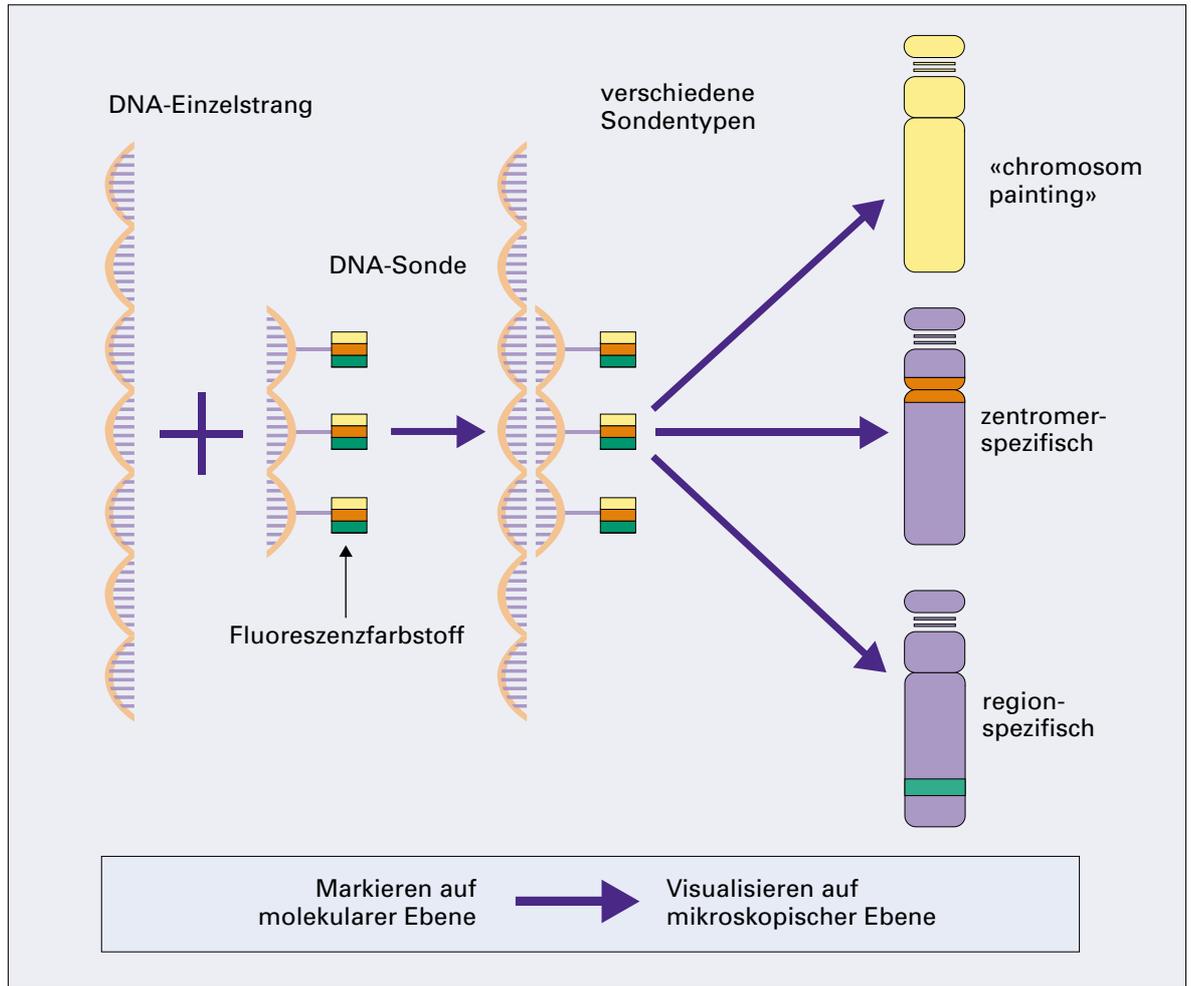
## Zur Bedeutung der Untersuchung

In der Schulmedizin ist es wichtig, dass man eine exakte Diagnose einer Krankheit stellt und deren Ursache(n) nach Möglichkeit nachweist. Beim DGS ist dies gerade im Hinblick auf die medizinischen Massnahmen, die man treffen kann und will, sinnvoll. Dank des Fortschrittes des Genomprojektes wird man bald einmal alle Gene genau kennen, die jeweils von einer Mikrodeletion betroffen sind. Aus diesem Wissen werden sich neue Möglichkeiten der Therapie abzeichnen.

## Was versteht man unter der FISH-Technik?

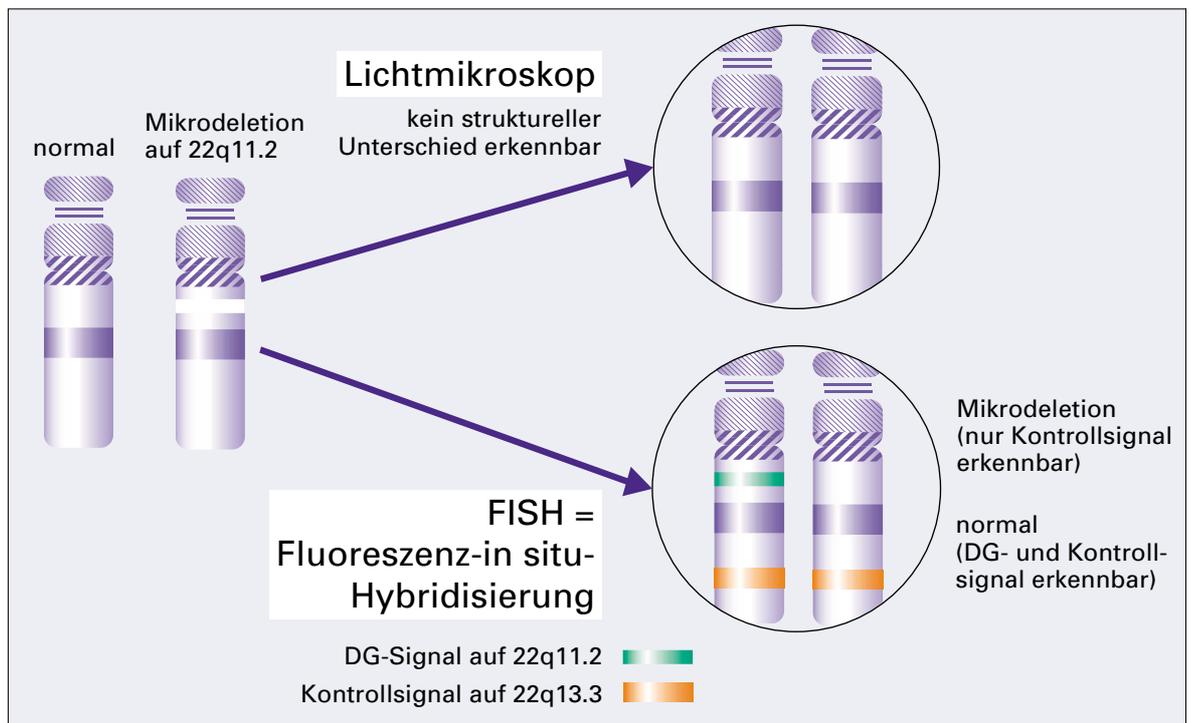
FISH ist das Kürzel für «fluorescence-in situ hybridization». Man versteht darunter eine in den letzten 10 Jahren entwickelte Technik, dank derer es gelungen ist, fluoreszierende DNA-Proben zu entwickeln, die sich spezifisch an komplementäre DNA andocken (mit dieser hybridisieren) und diese selektiv anfärben (Abb. 1). So gibt es Proben, die für ein ganzes einzelnes Chromosom typisch sind und nur dieses anfärben; man spricht von «chromosome painting». Andere erkennen nur die Zentromerregion eines bestimmten Chromosoms. Die zur Diagnostik des DGS verwendete Probe hybridisiert nur mit DNA in der Region 22q11.2. Fehlt diese auf einem Chromosom, so kommt dort kein Fluoreszenzsignal zur Darstellung. Die Proben hybridisieren mit der entsprechenden DNA auch im Interphasenkern, was die Möglichkeit einer in ihrer Aussagekraft begrenzten Interphasenzytogenetik eröffnet.

**Abbildung 1**  
Schematische Darstellung der FISH-Technik.



**Abbildung 2**

Schematische Darstellung des Nachweises der DGS. Dazu werden zwei verschiedene Sonden verwendet: eine für die Region 22q11.2 und eine weitere für den gleichen Chromosomenarm als Kontrolle.



**Abbildung 3**

Nachweis des DGS mittels der FISH-Technik. Die Chromosomen kommen blau zur Darstellung. Auf beiden Chromosomen kommt das Kontrollsignal (rot), nur auf einer das Signal der spezifischen Sonde für das DGS (ebenfalls rot) vor.

