

Zur Unterstützung, Kontakt zu anderen Familien und Informationen wenden Sie sich an:



LEONA e.V.
Kreihnbrink 31, 30900 Wedemark, Deutschland
Tel. +49 (0) 51 30 37 49 92
info@leona-ev.de | www.leona-ev.de



Rare Chromosome Disorder Support Group,
The Stables, Station Road West,
Oxted, Surrey RH8 9EE, United Kingdom
Tel: +44(0)1883 723356
info@rarechromo.org | www.rarechromo.org

Unique ist eine gemeinnützige Organisation, die von staatlicher Seite keine finanzielle Unterstützung erhält und sich nur aus Spenden finanziert. Wenn Sie unsere Arbeit mit einem Beitrag unterstützen können, egal wie klein er auch ist, dann spenden Sie uns bitte über unsere Website:

www.rarechromo.org/donate

Bitte helfen Sie uns, Ihnen zu helfen!

Diese Broschüre ist kein Ersatz für eine persönliche fachärztliche Beratung. Familien sollten in allen Fragen zu genetischer Diagnostik, Unterstützung und Gesundheit einen qualifizierten Mediziner konsultieren. Wir glauben, dass diese Informationen zum Zeitpunkt der Veröffentlichung die besten sind, die verfügbar sind. Sie wurden geschrieben von Privatdozent Dr. Thomas Liehr, Institut für Humangenetik und Anthropologie, Universität Jena, Deutschland in 2007.

Aktualisiert 06/2014 (PM)

Version 1.1 2007 (TL)

Version 1.2 2017 (TL/AP)

Version 1.3 2020 (CA/TL/AP)

Copyright © Unique 2020

Rare Chromosome Disorder Support Group
Registered in England and Wales

Charity Number 1110661
Company Number 5460413



Understanding Chromosome & Gene Disorders

Kleine überzählige Markerchromosomen

rarechromo.org

Kleine überzählige Markerchromosomen

Diese Broschüre enthält eine Zusammenfassung dessen, was heute über die weltweit etwa 3.5 Millionen Menschen bzw. Patienten bekannt ist, die ein kleines überzähliges Markerchromosom (engl. small supernumerary marker chromosome = sSMC) tragen.

Bislang wurde nur ein kleiner Teil dieser Personen detailliert untersucht und/oder in der medizinischen Literatur beschrieben (ca. 6700; Stand 2020). Der erste identifizierte Träger eines sSMC wurde bereits 1961 beschrieben, und dennoch wissen wir noch lange nicht so viel über dieses Phänomen wie wir gerne würden. Jedoch wurde alle aktuelle sSMC-Literatur gesammelt und auf einer englisch-sprachigen Webseite zusammengefasst. Diese ist frei zugänglich und es kann auf sie zugegriffen werden über

<http://cs-tl.de>
oder
<http://markerchromosomes.wg.am>
oder
<http://markerchromosomes.ag.vu>

Die dort verfügbaren Informationen sind etwas technisch orientiert, und daher schlagen wir vor, diese mit Ihrem Arzt, Ihrem Humangenetiker, Unique oder Leona e.V. im Detail, und auf Ihrem Fall bezogen zu besprechen. Die genannte Webseite ist auch Grundlage aller hier zusammengestellten Informationen.

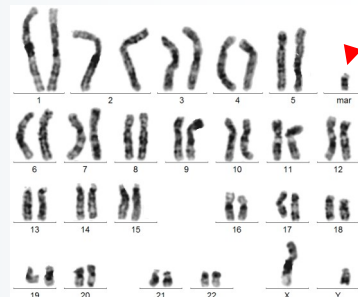
Was sind kleine überzählige Markerchromosomen (sSMC)?

Chromosomen sind Bestandteil jeder einzelnen Körperzelle; sie tragen die genetische Informationen, welche dem Körper sagen wie er sich entwickeln und funktionieren soll. Chromosomen liegen paarweise vor, je eines stammt von einem Elternteil, und sie sind von 1 bis 22 entsprechend ihrer Größe nummeriert; die Geschlechtschromosomen bilden schließlich das 23. Paar, genannt X & Y bei Männern und X & X bei Frauen. Jedes Chromosom hat einen kurzen (p) und einen langen (q) arm.

In der Regel haben wir Menschen also 46 Chromosomen. Genetiker beschreiben dies in einem spezifischen Code, genannt ‚Karyotyp‘: 46,XX (für eine Frau) oder 46,XY (für einen Mann). Der Karyotyp für eine Person mit einem sSMC hat zusätzlich zu den regulären 46 Chromosomen ein 47stes Extrachromosom, benannt als ein Markerchromosom: 47,XX,+mar (Frau mit sSMC) oder 47,XY,+mar (Mann mit sSMC). Ein sSMC kann von jedem beliebigen der 24 menschlichen Chromosomen abstammen – also den Chromosomen 1 bis 22, X oder Y.

Gezeigt sind die Chromosomen eines Mannes mit einem sSMC abstammend von Chromosom 15 (roter Pfeil) ▶

Der Karyotyp hierfür lautet: 47,XY,+mar(15)



Welchen Einfluss haben sSMC auf die Fertilität?

Fertilitätsstörungen können viele unterschiedliche Ursachen haben. Der Einfluss genetischer Faktoren kann oft nur schwer abgeschätzt werden. Das Vorliegen eines sSMC kann sich aber durchaus auf die Fruchtbarkeit auswirken. So sind Fertilitätsprobleme bei sSMC Trägern häufiger als in der Durchschnittsbevölkerung. Überraschenderweise haben aber über 50% der sSMC Träger mit Fertilitätsproblemen ‚ihr Markerchromosom‘ von einem der Eltern ererbt. Dies zeigt, dass Träger eines sog. familiären sSMC (siehe unten) mit Fertilitätsproblemen eine große Chance für ein eigenes Kind haben können. Einige ihrer Kinder werden das sSMC erben, einige nicht.

sSMC treten fast dreimal so oft bei Patienten mit Fertilitätsstörungen auf als in der Durchschnittsbevölkerung. Man findet sie in 0,044 Prozent der letztgenannten Gruppe, aber in 0,125 Prozent der Patienten mit Fertilitätsproblemen.

Bezüglich Unterschieden zwischen den Geschlechtern zeigten Studien, dass Fertilitätsprobleme bei Männern mit sSMC 7,5 mal häufiger auftreten als bei Frauen. Es erfolgt also eine Auslese gegen die Weitergabe eines sSMC v.a. während der Spermienreifung und nicht so sehr während der Ausbildung der Eizellen. D.h., dass eine Mutter mit einem sSMC eine doppelt so hohe Chance hat ‚ihr sSMC‘ an ihre Kinder weiter zu geben als ein Vater mit sSMC. Wissenschaftliche Publikationen zeigen deutlich, dass es einen Zusammenhang gibt zwischen einer niedrigen Spermienzahl (Oligospermie oder Oligoasthenoteratospermie = OAT) und dem Vorliegen eines sSMC. 7% der Männer mit OAT haben ein sSMC.

Obwohl bekannt ist, dass ein sSMC, unabhängig von welchem Chromosom es stammt, Fertilitätsprobleme hervorrufen kann, weiß man bislang nicht, warum dies so ist. Nur bei 30 Prozent der Männer mit Fertilitätsstörungen und sSMC enthält das sSMC genetisch relevantes Material.

Warum ist das passiert und wird es wieder vorkommen?

Die meisten Betroffenen mit sSMC (70 Prozent) haben Eltern mit normalen Chromosomen. Die übrigen erben das sSMC von einem ihrer Eltern. Wenn einer der Eltern dasselbe sSMC wie das Kind hat, wurde es an dieses weitergegeben wie all die anderen Chromosomen. Diesen sSMC-Typ nennt man familiär. In diesem Fall kann das sSMC auch noch über viele Generationen weitergegeben werden. In den meisten Fällen – aber nicht in allen – hat ein familiäres sSMC keine negativen Auswirkungen auf die Gesundheit oder Entwicklung.

Wenn beide Eltern normale Chromosomen haben, dann ist das sSMC als ein einmaliges Ereignis neu entstanden und es ist extrem unwahrscheinlich, dass es in einer weiteren Schwangerschaft erneut auftritt. Humangenetiker nennen dieses Auftreten ‚de novo‘.

Welche Bedeutung hat die Größe des zusätzlichen Materials?

Ein sSMC kann genetisch wichtiges oder unwichtiges Material tragen. Die Menge des auf dem sSMC vorhandenen genetisch relevanten Materials hat die größte Bedeutung für seine klinischen Auswirkungen. Daneben ist die UPD für bestimmte Chromosomen von vergleichbarer Bedeutung (siehe Seite 5).

Das, was wir heute über mögliche Auswirkungen von sSMC, welche genetisch relevantes Material enthalten, wissen entstammt der medizinischen Literatur. Die entsprechenden aktuellen Berichte wurden auf der o.g. sSMC Webseite zusammengestellt, und dort sind auch vorläufige Aussagen getroffen (auf Basis manchmal nur der wenigen verfügbaren Fälle) bezüglich der Auswirkungen bestimmter chromosomaler Abschnitte. Eine solche Zusammenstellung wird Genotyp-Phänotyp Korrelation genannt.

Eine andere Informationsquelle stellt *Unique* dar; diese Vereinigung hat Berichte betroffener Familien (mit betroffenen Kindern oder Erwachsenen) gesammelt.

Welchen Einfluss hat der Anteil an Zellen mit und ohne sSMC?

In vielen Fällen wird das SMC nur in einigen, aber nicht in allen Körperzellen des Betroffenen vorhanden sein. Z.B. kann man dann im Karyotyp lesen:

47,XX,+mar[21][30]/46,XX[20]

Die Zahl in den runden Klammern (21) bezeichnet das Chromosom, also hier Chromosom 21. Die Zahlen in den eckigen Klammern [30 und 20] drückt den Anteil der betroffenen und nicht betroffenen Zellen aus. Also hat das Kind, ein Mädchen, einen kleinen, extra Anteil von Chromosom 21 in 30 von insgesamt 50 untersuchten Zellen und die normale Anzahl von 46 Chromosomen in den verbleibenden 20 Zellen.

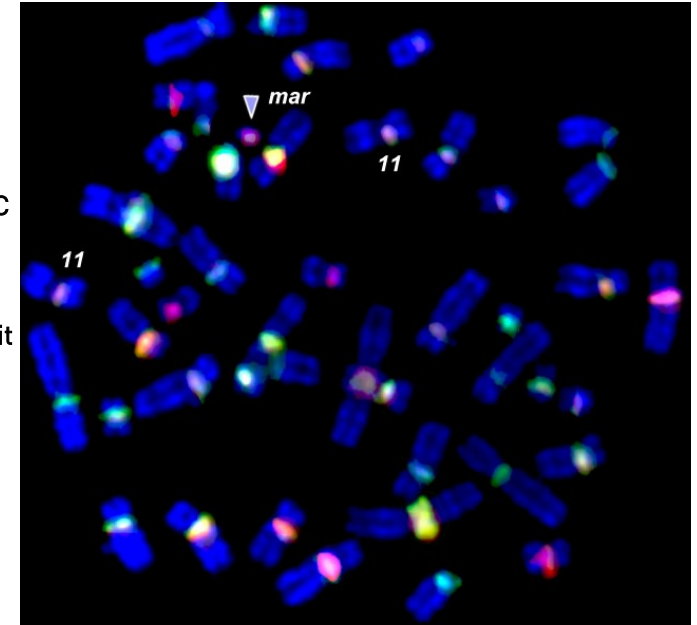
Zumeist hat der Anteil von Zellen mit sSMC (viel oder wenig) keinen Einfluss für die Klinik des sSMC-Trägers. Das liegt daran, dass in der Regel nur ein Körpergewebe (wie Blut, Fruchtwasser oder Zellen der sich entwickelnden Plazenta) untersucht wird, der Anteil an Zellen mit oder ohne sSMC in verschiedenen Zelltypen aber unterschiedlich ist. Das bedeutet, dass man in der Regel keine Rückschlüsse aus dem Anteil an Zellen mit und ohne sSMC für die klinischen Auswirkungen des Markerchromosoms ziehen kann. [siehe auch <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6859531/> für weitere Informationen [Liehr and Al-Rikabi 2019]].

Wird mein werdendes Kind mit sSMC gesund sein?

Leider können wir hierauf heute noch keine eindeutige Antwort geben. Kinder mit einem sSMC sind untereinander individuell sehr verschieden, sogar dann, wenn das sSMC eines der o.g. bekannten Syndrome bewirkt. Die klinischen Auswirkungen (Prognose) kann zwischen extrem positiv, über moderat bis schwer betroffen sein. Das Wichtigste für eine Prognosestellung ist in diesem Zusammenhang eine möglichst genaue und detaillierte Diagnose mit einer vollständigen sSMC-Charakterisierung. Denn dann sind einige Rückschlüsse aus der medizinischen Literatur und aus den *Unique* verfügbaren Informationen möglich. Wenn ein (neu-)geborenes Kind Wachstums- und/oder Entwicklungsprobleme hat, ist es möglich, dass ein sSMC die Ursache hierfür ist. Aber man sollte nicht zu schnell Schlüsse bezüglich Ursache und Wirkung ziehen. Es gibt viele Dinge, die die Entwicklung eines Kindes und seiner Gesundheit beeinflussen können; auch wenn ein sSMC vorliegt, muss dies nicht der Grund für auftretende Probleme sein.

Ein FISH Ergebnis zeigt hier die Chromosomen einer Zelle mit einem von Chromosom 11 abstammenden sSMC

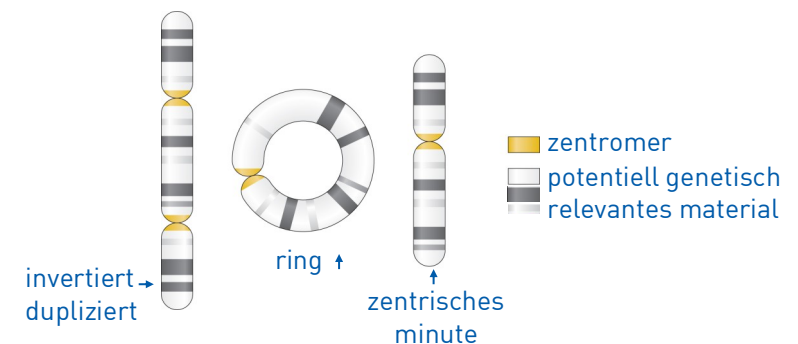
Das sSMC ist mit einem blauen Pfeil markiert und mit \blacktriangledown ‚mar‘, die zwei normalen Chromosomen 11 sind mit ‚11‘ gekennzeichnet



Namen

In der medizinischen Literatur finden sich eine Vielzahl von verschiedenen Namen und Abkürzungen für sSMC. Hier sind einige Beispiele: supernumerary marker chromosome (SMC), small accessory chromosome (SAC), extra structurally abnormal chromosome (ESAC), extra oder additional marker chromosome, bisatellited marker chromosome oder supernumerary ring chromosome (SRC). Lassen Sie sich aber hiervon nicht verwirren! All das sind nur Synonyme für sSMC.

Struktur und Aufbau



sSMC können in drei unterschiedlichen Formen auftreten. Zum Beispiel:

- 47,XX,+inv dup – eine Frau mit einem invertiert duplizierten sSMC
- 47,XY,+r – ein Mann mit einem ringförmigen sSMC
- 47,XX,+min – eine Frau mit einem ‚zentrischen minute‘ sSMC

Was bewirkt ein sSMC?

Ein sSMC kann unterschiedliche Auswirkungen haben. Die Mehrzahl der Betroffenen – ca. 70 Prozent – entwickelt sich normal und hat keinerlei Beschwerden aufgrund des sSMC (siehe unten – mgl. Fertilitätsstörungen). Diese Broschüre beschäftigt sich mit den ca. 30% der Betroffenen, die aufgrund des sSMC gesundheitliche Probleme haben, z.B. bezüglich des Wachstums- und Entwicklungstempos, dem Erlernen von bestimmten Fähigkeiten oder der Gesundheit im Allgemeinen.

Mit einigen klar definierbaren sSMC sind spezifische Syndrome assoziiert, z.B. das Pallister-Killian Syndrom. Letzteres wird durch ein sSMC ausgelöst, welches aus Material des kurzen Armes von Chromosom 12 besteht (siehe auch gleichnamige *Unique* Broschüre). Besteht das sSMC aus Chromosom 18 Material (kurzer Arm) liegt ein sog. Isochromosome 18p (i18p) Syndrom vor. Ein sSMC, das zu zusätzlichem Material von Chromosom 22 (kurzer Arm einschließlich oberem Teils des langen Armes) führt, ist entweder mit dem sog. Cat-eye- (Katzenaugen-), dem Emanuel- oder dem Derivat-Chromosom-22-Syndrom verbunden. Kürzlich wurde die Auswirkung des Mosaizismus bei diesen Syndromen näher untersucht, wenn z.B. das sSMC (z. B. i18p) in einem geringen Prozentsatz der Körperzellen vorhanden ist, kann der sSMC-Träger nur geringfügige oder keine der möglichen Symptome aufweisen.

Für die verbleibenden sSMC ist eine Vorhersage über die klinischen Auswirkungen nicht oder nur eingeschränkt möglich. Jedoch können aktuelle Fälle mit denen, die auf der o.g. sSMC Webseite zusammengestellt sind, verglichen werden.

Wann wird ein sSMC diagnostiziert?

In der Regel findet man ein sSMC bei drei Gelegenheiten:

- bei Vorliegen einer Schwangerschaft während der invasiven pränatalen Diagnostik
- bei einem neugeborenen Baby aufgrund von klinischen Problemen und /oder sog. Dysmorphien (= Gesichtsfehlbildungen)
- bei einem ansonsten gesunden Erwachsenen mit Fertilitätsproblemen. Es ist bekannt dass sSMC bei dieser Gruppe von Patienten vermehrt auftreten können (siehe unten).

Wie wird eine sSMC während der Schwangerschaft nachgewiesen?

Der Nachweis eines sSMC ist in der Regel ein unerwarteter, ein Zufallsbefund. Eine invasive vorgeburtliche Untersuchung wird meist durchgeführt bei werdenden Müttern über 35 Jahren, oder nach abnormalem Ergebnis eines Screeningtests (z.B. Ultraschall oder Ersttrimestertest).

Eine zytogenetische Analyse zum Ausschluss der häufigsten Chromosomenaberrationen wird entweder aus Material der sich entwickelnden Plazenta (an sog. Chorionzotten, CVS) oder an Fruchtwasser (Amniozentese) durchgeführt. Hierbei kann man auch ein sSMC finden. Die Bedeutung eines solchen Befundes hängt auch davon ab, ob das sSMC bei einer Amniozentese oder bei einer Chorionzottenbiopsie nachgewiesen wurde. Im ersten Fall (Fruchtwasser) wird das ungeborene Baby Träger eines sSMC sein. Für eine Chorionzottenbiopsie liegen die Dinge etwas komplizierter. Beispielsweise können zwei unterschiedliche Analysen dieser Frühschwangerschaftsanalyse durchgeführt werden. Ein Schnelltest (genannt: direkte Methode) gibt ein Ergebnis innerhalb von einem oder zwei Tagen; außerdem werden solche Plazentazellen parallel kultiviert (Zellwachstum in Kultur). Letzteres lässt ein Resultat nach ein bis zwei Wochen erwarten.

Beide Ergebnisse sind von Bedeutung. Wenn das sSMC in beiden Ansätzen vorliegt (meist in einer sog. 'Mosaik'-Verteilung = es liegen Zellen mit und Zellen ohne sSMC vor) ist das Vorhandensein des Markers auch im werdenden Kind sehr wahrscheinlich. Wenn das sSMC aber nur in einer der zwei Kulturen vorhanden ist, sind weiterführende Tests nötig. D.h. eine Amniozentese oder Cordozentese (hierbei wird Blut des Babys direkt aus der Nabelschnur entnommen) kann dann Auskunft geben, ob das Baby sSMC-Träger ist, oder ob die CVS ein falsch positives Ergebnis geliefert hat. sSMCs können auch durch einen nicht-invasiven Pränataltest (NIPT) nachgewiesen werden. Es ist wichtig, dass dieser Test auch auf plazentalen und nicht auf fötalen Zellen basiert, wie beim CVS. Die Plazenta kann das sSMC haben und der Fötus möglicherweise nicht, oder umgekehrt.

Ein sSMC wurde nachgewiesen: Welche Bedeutung kann das haben?

Sichere Aussagen über die Folgen des Vorliegens eines sSMC sind in der Regel schwierig. Hilfreich ist es aber, folgende Fragen abzuklären:

- Hat einer der beiden Eltern schon denselben sSMC. Wenn ja, und der betreffende Elternteil ist gesund, ist die Wahrscheinlichkeit, dass das Baby auch keine Probleme durch das sSMC hat, sehr hoch.
- Dass ererbte sSMC unproblematisch sind, ist die Regel, aber es wurden auch Ausnahmen beschrieben. Es ist also wichtig zu klären, ob das sSMC nur genetisch irrelevantes Material enthält, oder Material, welches Wachstum und Entwicklung beeinflussen könnte. Daher ist es wichtig, aktuelle molekularzytogenetische Verfahren einzusetzen, um zu klären, welches Material das sSMC enthält. Nur wenn diese Information verfügbar ist, kann der aktuelle Fall mit anderen wirklich verglichen werden und Rückschlüsse bezüglich möglicher klinischer Auswirkungen gezogen werden.
- Eine der biologischen Phänomene, welche außerdem berücksichtigt werden müssen, wird uniparentale Disomie (UPD – siehe Abbildung unten) genannt. Normalerweise kommt je ein Chromosom eines Paares von der Mutter und eines vom Vater. Das Vorliegen einer UPD bedeutet, dass beide Chromosomen, welche dem sSMC entsprechen, von nur ein und demselben Elternteil stammen (und das sSMC vom anderen). Eine UPD ist in 5-10 Prozent der Patienten mit einem sSMC nachweisbar. Besondere Bedeutung hat das UPD-Phänomen für die Chromosomen 6, 7, 11, 14, 15, 16 und 20. Aber auch eine UPD von anderen Chromosomen kann Probleme verursachen. Also wird vorgeschlagen eine UPD in allen sSMC Fällen zu testen.

Mehr Information über UPD findet sich unter <http://cs-tl.de/DB/CA/UPD/0-Start.html>

