

## Molekulargenetische Diagnostik des Kleinwuchses

Genanalysen bei SHOX-Defizienz



## Symptome und Häufigkeit

Als Kleinwüchsig bezeichnet man Personen, deren Körpergröße ein gewisses Maß unterschreitet. Dieses Maß wird im Vergleich zu einer Population von Menschen gleichen Alters und Geschlechts in einer Bevölkerung ermittelt. So spricht man dann von Kleinwuchs, wenn die Körperhöhe unterhalb eines bestimmten Wertes liegt.

Eine statistische Maßeinheit hierfür ist die Perzentile. Die Angabe der Körpergröße oder des Gewichts eines Kindes als Perzentile ausgedrückt, ermöglicht es, seine Werte mit denen von Kindern gleichen Alters und Geschlechts zu vergleichen (Abb. 1).

Eine Körperhöhe auf oder unterhalb eines Wertes der zweiten bis dritten Perzentile wird als Kleinwuchs definiert. Dies bedeutet, dass 97% bis 98% aller Individuen im gleichen Entwicklungsalter größer sind als die gemessene Person. Für die Bewertung der Körpergröße eines Kindes ist außerdem die Körpergröße der Eltern und der Populationshintergrund zu berücksichtigen.

Beeinträchtigungen des Wachstums können durch Umwelteinflüsse, wie z.B. Ernährungsfaktoren oder Infektionskrankheiten beeinflusst sein, haben aber häufig genetische Ursachen. Wenn Kleinwuchs ohne weitere klinische Merkmale auftritt und die Ursache unbekannt ist, wird er als „isoliert“ bzw. als „idiopathisch“ bezeichnet. Bestehen zusätzlich zum Kleinwuchs weitere Symptome, kann dies charakteristisch für ein übergeordnetes Krankheitsbild, ein so genanntes Syndrom sein. Diese Form von Kleinwuchs bezeichnet man als „syndromal“.

## Genetisch bedingter Kleinwuchs

Viele unterschiedliche Gene können zu einem Kleinwuchs führen, wenn sie Veränderungen (Mutationen) in sich tragen. Mutationen in dem *SHOX*-Gen sind relativ häufige Ursachen eines genetisch bedingten Kleinwuchses. Die Bezeichnung des Gens „*SHOX*“ ist abgeleitet von „*short stature*“ und „*homeo box*“. Letzteres bezieht sich auf ein DNA-Motiv, das z.B. für zahlreiche Prozesse in der Embryonalentwicklung eine wichtige Rolle spielt.

Derzeit wird angenommen, dass ca. 5% der von Kleinwuchs Betroffenen eine Veränderung des *SHOX*-Gens tragen. Eine solche Mutation führt zu einem Mangel des SHOX-Proteins (= SHOX-Defizienz). Die Häufigkeit der SHOX-Defizienz wird auf etwa 1:1.000 geschätzt.

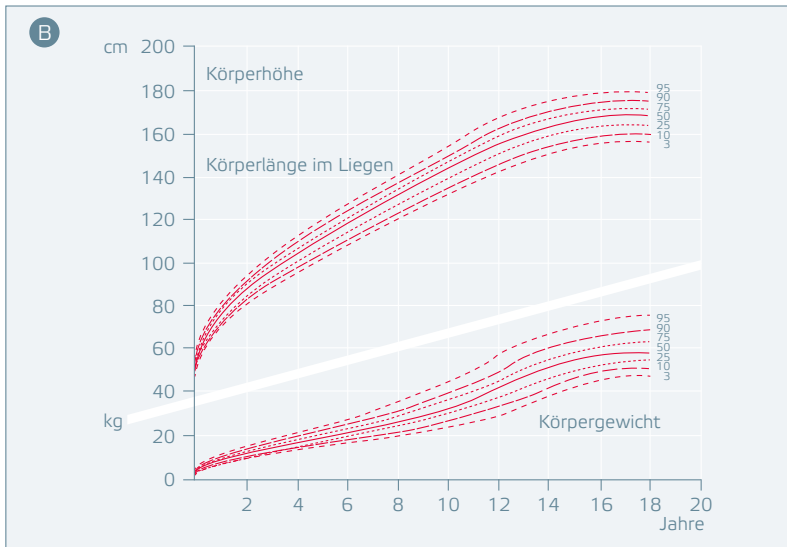
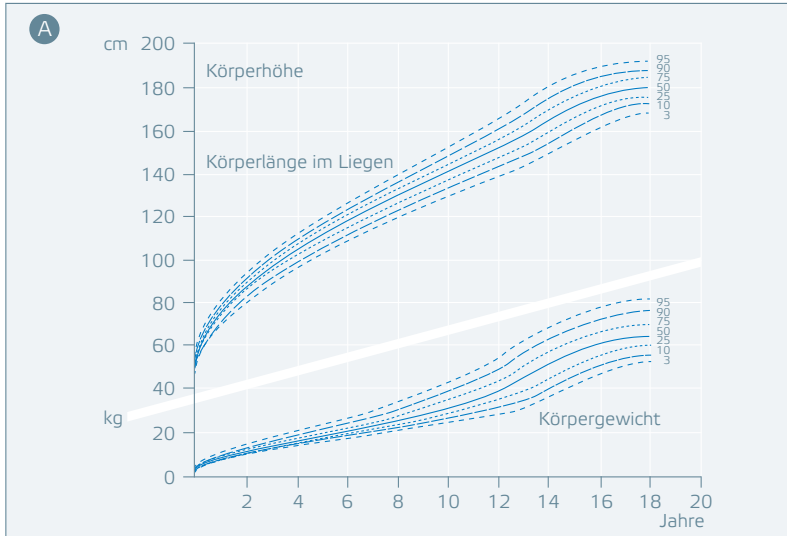


Abb. 1:

Mit Perzentilenkurven wird der Wachstumsverlauf eines Kindes dokumentiert. Hiermit können Vergleiche der Werte für die Körpergröße und des Körpergewichtes von Kindern gleichen Alters und Geschlechts erfolgen.

**A** Jungen **B** Mädchen

nach Reinken et al.: Klin. Pädiatr. 192, 25-33 (1980)

## Ursachen des SHOX-Mangels

Das *SHOX*-Gen ist auf den Geschlechtschromosomen X und Y lokalisiert. Es spielt eine wichtige Rolle bei der Entwicklung des Skeletts. Eine normal große Person besitzt zwei intakte *SHOX*-Gene, entweder auf den beiden X-Chromosomen (weiblich, Abb. 2A) oder auf dem X- und Y-Chromosom (männlich, Abb. 2B). Fehlt eine dieser beiden Genkopien oder ist diese so verändert, dass sie nicht mehr funktionstüchtig ist, ist das Wachstum beeinträchtigt. In manchen Fällen können auch DNA-Sequenzen in der Nähe des *SHOX*-Gens betroffen sein, welche die Regulation des Gens steuern. Sehr selten sind beide Kopien des *SHOX*-Gens von Mutationen betroffen.

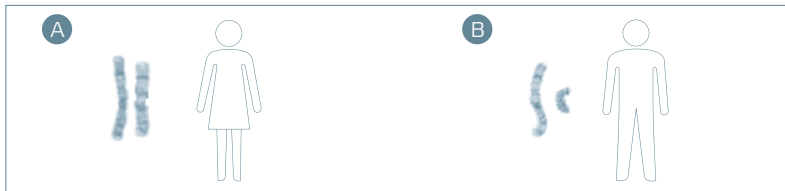


Abb. 2

**A** Geschlechtschromosomen einer Frau (XX)

**B** Geschlechtschromosomen eines Mannes (XY)

Das Fehlen des *SHOX*-Gens kann durch Verlust des gesamten zweiten Geschlechtschromosoms oder von Bereichen hiervon (= Deletionen) bedingt sein. Andere Mutationen, die zum *SHOX*-Mangel führen, sind kleinere Veränderungen von einzelnen Bausteinen des Gens (= Punktmutationen).

Alle diese Varianten des Gens verursachen die verschiedenen klinischen Ausprägungsformen des Kleinwuchses.

So kann eine *SHOX*-Defizienz zu folgenden Ausprägungen führen:

Léri-Weill Dyschondrosteose (LWD), idiopathischer Kleinwuchs (ISS), Langer mesomele Dysplasie (LMD) oder Ullrich-Turner Syndrom (UTS).

Bei Patienten mit Léri-Weill Dyschondrosteose oder isoliertem Kleinwuchs ist eine Genkopie des *SHOX*-Gens mutiert. Sind beide Kopien des Gens von einer Veränderung betroffen, so führt dies zu der schwersten klinischen Ausprägungsform der *SHOX*-Defizienz, der „Langer mesomelen Dysplasie“ (LMD).

Das Ullrich-Turner-Syndrom stellt eine Sonderform der *SHOX*-Defizienz dar. Hierfür ist ein vollständiger oder teilweiser Verlust eines X-Chromosoms die Ursache des Kleinwuchses. Darüber hinaus bestehen Symptome wie eine Fehlentwicklung der Eierstöcke (Gonadendysgenese) und andere Organveränderungen wie z. B. Herzfehler.

## Vererbung

SHOX-Mangel tritt häufig familiär auf. Bei diesen Formen des Kleinwuchses kann die mutierte Kopie des *SHOX*-Gens entweder vom Vater oder von der Mutter vererbt worden sein. Kleinwuchs aufgrund von SHOX-Mangel kann aber auch sporadisch auftreten, d.h. das mutierte *SHOX*-Gen ist nicht von einem Elternteil vererbt worden, sondern erstmalig bei dem Betroffenen neu entstanden (= *de novo* Mutation).

Der Erbgang bei isolierten Kleinwuchsformen und der Lérié-Weill Dyschondrosteose wird als dominant bezeichnet. Dominante Vererbung bedeutet, dass das Fehlen einer intakten Genkopie zur Entstehung eines Merkmals oder einer Erkrankung ausreicht. Weiteres Kennzeichen dominant erblicher Erkrankungen ist, dass die Wahrscheinlichkeit dafür, dass Kinder ebenfalls wie ihre Eltern von der Erkrankung betroffen sind, 50% beträgt. Dies ist dadurch bedingt, dass jeweils immer nur eine Genkopie, die intakte oder die mutierte, über die Ei- oder Samenzellen eines Betroffenen weitergegeben wird (Abb. 3).

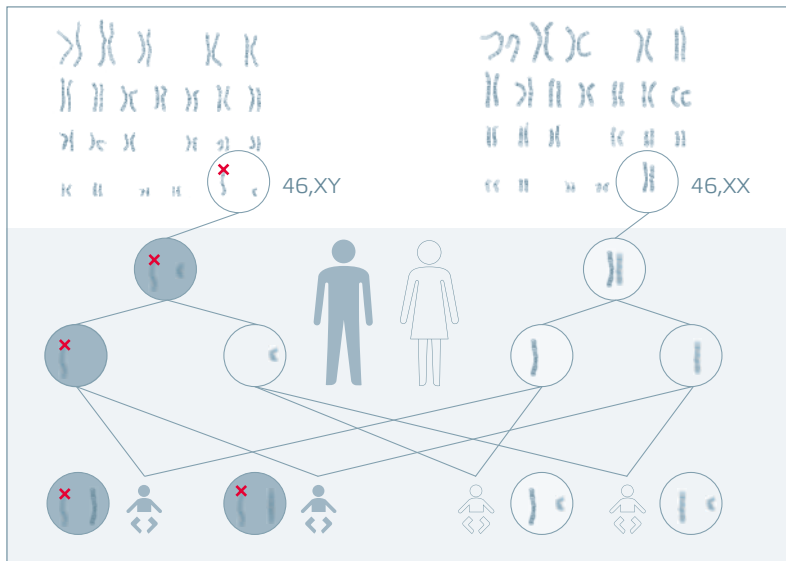


Abb. 3: Beispiel für einen dominanten Erbgang.

Bei zwei der vier Kombinationsmöglichkeiten (= 50%) wird das Chromosom mit der Genmutation vererbt.

× = Chromosom, das eine Mutation trägt

Beim Turner Syndrom entsteht der SHOX-Mangel durch das Fehlen des zweiten Geschlechtschromosoms. Diese Form des SHOX-Mangels ist in der Regel nicht erblich.

Bei der schwersten Form der Ausprägung der SHOX-Defizienz, der Langer mesomale Dysplasie, wurde jeweils vom Vater und der Mutter eine mutierte *SHOX*-Genkopie vererbt. Beide Eltern weisen somit einen mehr oder weniger ausgeprägten isolierten Kleinwuchs auf, oder es bestehen bei ihnen Symptome einer Lérié-Weill Dyschondrosteose. Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein Kind dieser Eltern ebenfalls wie seine Eltern betroffen ist, beträgt 50%. Die Wahrscheinlichkeit dafür, dass ein gemeinsames Kind die schwerere Form eine Langer mesomalen Dysplasie haben wird, beträgt 25% (Abb. 4).

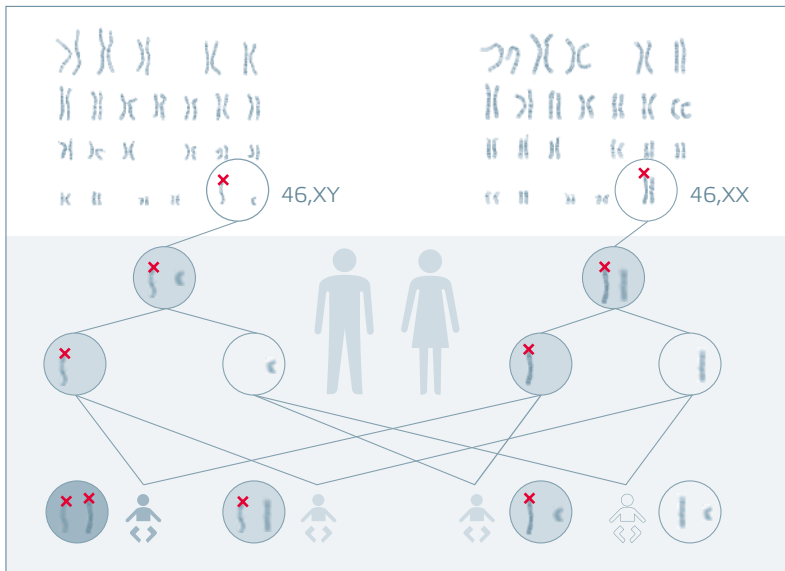


Abb. 4: Beispiel für einen Erbgang bei Vorhandensein von Mutationen bei beiden Eltern. Bei einer der vier Kombinationsmöglichkeiten (= 25%) werden die beiden Chromosomen mit der Genmutation vererbt. Zwei der vier Kombinationen (= 50%) weisen jeweils ein Chromosom mit und eines ohne Mutation auf. Bei einer der vier Kombinationen (=25%) werden von beiden Eltern jeweils die Chromosomen ohne Mutation vererbt.

× = Chromosom, das eine Mutation trägt

## Klinische Zeichen verschiedener Kleinwuchsformen

Bei Betroffenen mit Lérié-Weill Dyschondrosteose fallen die vergleichsweise kurzen Unterarme und Unterschenkel, sowie eine manchmal schmerzhafte Fehlstellung der Handgelenke auf, die als Madelung-Deformität bezeichnet wird. Hier kann eine Röntgenuntersuchung zur Diagnosestellung beitragen. Gelegentlich können eine verhältnismäßig prägnant ausgeprägte Muskulatur, ein hoher Gaumenbogen oder verkürzte Mittelhandknochen vorkommen (Abb. 5). Oftmals liegt auch ein erhöhter „Body Mass Index“ (BMI) vor.

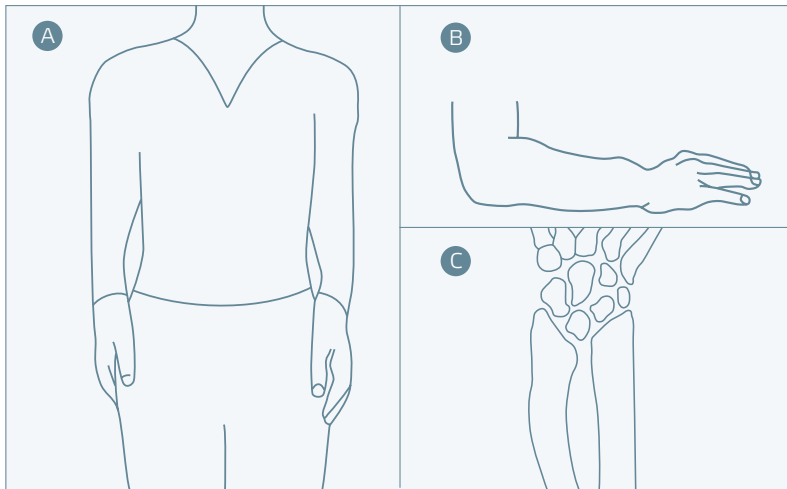


Abb. 5: Ausprägungen der SHOX-Defizienz

**A** Akzentuierte Verkürzung der Unterarme bei SHOX-Defizienz

**B** Madelung Deformität

**C** Verkürzter bogenförmiger Radius und V-förmige Reihe der Handwurzelknochen

Meistens treten nicht alle aufgeführten Auffälligkeiten bei jedem Betroffenen auf. Wie beim Turner Syndrom reicht die Variationsbreite des Kleinwuchses von „sehr klein“ bis „niedrig normal“. Kinder mit einer Lérié-Weill Dyschondrosteose sind schon bei Geburt etwas kleiner. In der Kindheit bleiben sie im Wachstum weiter zurück. Skelettveränderungen zeigen sich in wenigen Fällen schon früh, verstärken sich aber während der Pubertät. Dabei treten die Symptome üblicherweise bei Mädchen stärker auf als bei Jungen. Die Variationsbreite der Skelettauffälligkeiten reicht von „sehr ausgeprägt“ bis „normal“. Eine Bestätigung der klinischen Vermutung (Verdachtsdiagnose) kann nur durch die molekulargenetische Untersuchung des *SHOX*-Gens erfolgen.

## Diagnostik der SHOX-Defizienz

Um die verschiedenen Typen von Mutationen nachzuweisen, müssen unterschiedliche Untersuchungsmethoden angewendet werden. Die Analyse wichtiger Chromosomenbereiche innerhalb und außerhalb des *SHOX*-Gens („SHOX-kritische Region“, „Enhancer-Region“) erfolgt mit einer Methode, die als MLPA („Multiplex Ligation-dependent Probe Amplifikation“) bezeichnet wird. Hiermit kann das Fehlen oder zusätzliche Vorhandensein von Chromosomenmaterial nachgewiesen werden (Deletionen oder Duplikationen). Der Nachweis von Veränderungen einzelner DNA-Bausteine (Punktmutationen) im *SHOX*-Gen erfolgt mit einer als „Sequenzierung“ bezeichneten Methode.

Zur Dokumentation der Häufigkeit von *SHOX*-Mutationen und ihrer möglichen Auswirkungen wurde eine spezielle Datenbank eingerichtet ([www.shox.uni-hd.de](http://www.shox.uni-hd.de)). Hier können Patienten, ihre Familien sowie Ärzte und andere Interessierte zusätzliche Informationen zur Erkrankung und dem ursächlichen Gen erhalten.

## Therapie des durch SHOX-Mangel bedingten Kleinwuchses

In einer großen internationalen Studie ist nachgewiesen worden, dass sich das Wachstum von Kindern mit einem SHOX-Mangel durch eine Behandlung mit menschlichem Wachstumshormon positiv beeinflussen lässt. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie wurde die Therapie mit Wachstumshormon für Personen mit einem SHOX-Mangel von den Arzneimittelbehörden zugelassen. Voraussetzung für die Behandlung mit Wachstumshormon ist jedoch eine zuvor durchgeführte Diagnostik, mit der eine Veränderung des *SHOX*-Gens nachgewiesen wurde.

## Beratung

Es wird empfohlen, vor einer genetischen Untersuchung eine genetische Beratung in Anspruch zu nehmen. Im Rahmen einer solchen speziellen Beratung erfolgt eine eingehende Erklärung der Bedeutung der Untersuchung, ihrer Ergebnisse und die mögliche Bedeutung für Familienangehörige.

Für eine genetische Beratung oder Vermittlung von Adressen genetischer Beratungsstellen steht das bio.logis Zentrum für Humangenetik unter folgender Telefonnummer zur Verfügung: 069-5308437-0.

Bei Fragen zur Therapie des SHOX-Mangels wenden Sie sich bitte an: Lilly Deutschland, Bad Homburg, Tel.: 06172-273-0.



## Referenzen

- Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, Jung H, Cao D, Ross JL, Braun L, Rappold G; SHOX Study Group. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):219-28
- Chen J, Wildhardt G, Zhong Z, Röth R, Weiss B, Steinberger D, Decker J, Blum WF, Rappold G. Enhancer deletions of the SHOX gene as a frequent cause of short stature: the essential role of a 250 kb downstream regulatory domain. *J Med Genet.* 2009 Dec;46(12):834-9
- Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr.* 2011 Feb;75(2):81-9. doi: 10.1159/000324105. Epub 2011 Feb 4.

## Anforderung und Probenmaterial

Eine genetische Diagnostik wird nur mit unterschriebener Einwilligungserklärung des Patienten oder seines gesetzlichen Vertreters durchgeführt. Eine hierfür zu nutzende Einwilligungserklärung finden Sie auf allen Anforderungsscheinen. Dieses Vorgehen ist konform mit den im Gendiagnostikgesetz (GenDG) formulierten Anforderungen.

### Auftragsformular

Molekulargenetische Diagnostik des Kleinwuchses –  
*SHOX*-Analyse bei *SHOX*-Defizienz

### Probenmaterial und Transport

3–5 ml EDTA-Blut, Versendung bei Raumtemperatur

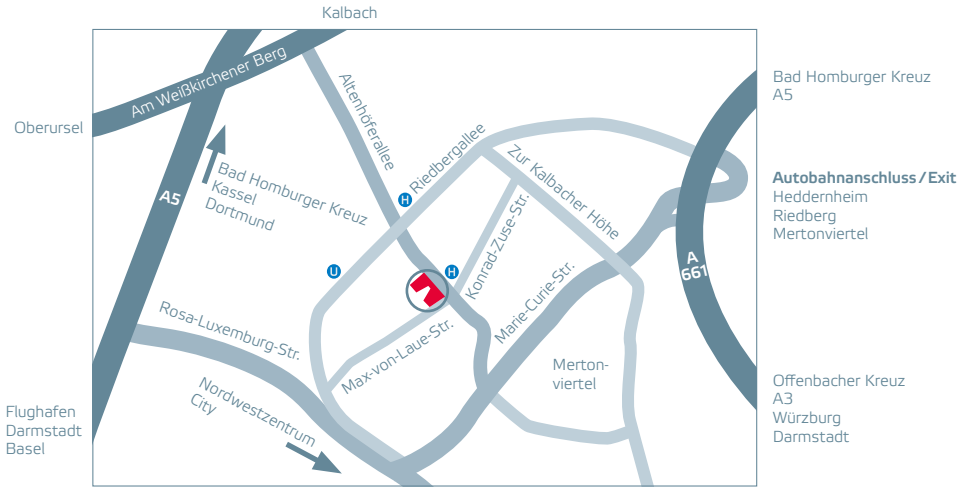
Für die Organisation eines Probentransports, der Abnahme- und Versandmaterialien wenden Sie sich bitte an den Client Service von bio.logis Zentrum für Humangenetik unter der Telefonnummer: 069-5308437-0

### Untersuchungsdauer

2–4 Wochen



**bio.logis Zentrum für Humangenetik  
am FIZ Frankfurter Innovationszentrum Biotechnologie**



#### Anreise mit dem Auto:

A5 Richtung Bad Homburg • Ausfahrt Bad Homburger Kreuz auf die A 661 Richtung Offenbach • Ausfahrt Heddernheim • an der zweiten Ampel rechts in die Altenhöferallee abbiegen • direkt nach dem Kreisell befindet sich das FIZ auf der linken Seite

#### Aus Richtung Norden

A 661 Richtung Offenbach • Ausfahrt Heddernheim • weiter wie oben

#### Aus Richtung Süden

A 661 Richtung Bad Homburg • Ausfahrt Heddernheim • weiter wie oben

#### Aus Richtung Wiesbaden

A 66 Richtung Frankfurt • Ausfahrt Frankfurt / Main Miquelallee in Richtung Oberursel, Bad Homburg, Nordweststadt • der Rosa-Luxemburg-Straße folgen • Ausfahrt Mertonviertel, Riedberg • an der ersten Ampel links in die Altenhöferallee abbiegen • weiter wie oben

#### Parkmöglichkeiten

Parkbuchten vor dem Haupteingang  
Tiefgarage (Einfahrt: am Kreisell in Richtung Max von Laue Straße, nach 50 Metern rechts)

#### Anreise mit öffentlichen Verkehrsmitteln:

##### Von U-Bahn-Station Hauptwache

- U1** Richtung Ginnheim • Ausstieg Nordwestzentrum
- U2** Richtung Bad Homburg, Gonzenheim • Ausstieg Sandelmühle • Bus 29 Richtung Frankfurt /Main Kalbach • Ausstieg Uni Campus Riedberg
- U3** Richtung Oberursel-Hohemark • Ausstieg Niederursel • U9 Richtung Nieder-Eschbach • Ausstieg Uni Campus Riedberg
- U8** Richtung Riedberg • Ausstieg Uni Campus Riedberg

##### Von Nordwestzentrum

- Bus 29** Richtung Frankfurt /Main Hohe Brück • Ausstieg Uni Campus Riedberg
- Bus 251** Richtung Kronberg im Taunus Berliner Platz • Ausstieg Max-Planck-Institut /FIZ

##### Von Hauptbahnhof bis Hauptwache

erreichbar über S1-S6; S8; S9; U4; U5



**bio.logis Zentrum für Humangenetik**

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger  
Fachärztin für Humangenetik

Altenhöferallee 3  
60438 Frankfurt am Main  
T +49 69-5308437-0  
F +49 69-5308437-11  
info@bio.logis.de  
bio.logis.de

**Autoren**

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger  
Dr. rer. nat. Gabriele Wildhardt  
Dipl. Biol. Jutta Trübenbach  
Dr. phil. Maike Post

akkreditiert durch: