

## Referenzen

[1] Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Genetic analysis of short stature. 60(4):157-65, 2003

[2] Eggermann T, Eggermann K, Schönherr N. Growth retardation versus overgrowth: Silver-Russell syndrome is genetically opposite to Beckwith-Wiedemann syndrome. 24(4):195-204, 2008

[3] Kotzot D. Prenatal testing for uniparental disomy: indications and clinical relevance. 31(1):100-5, 2008

[4] Kiess W, Kratzsch J, Kruis T, Müller E, Wallborn T, Odeh R, Schlicke M, Klammt J, Pfäffle R. Genetics of human stature: insight from single gene disorders. 76 Suppl 3:11-3, 2011

[5] Walenkamp MJ, Wit JM. Genetic disorders in the growth hormone - insulin-like growth factor-I axis. 66(5):221-30, 2006

[6] Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. Horm Res Paediatr. 75(2):81-9, 2011



Zentrum für  
Humangenetik  
Ingelheim



Konrad-Adenauer-Straße 17  
55218 Ingelheim  
Tel. (0 61 32) 78 14 11  
Fax (0 61 32) 78 11 94

humangenetik@bioscientia.de  
www.bioscientia-humangenetik.de

Ärztlicher Leiter:  
Prof. Dr. med. Carsten Bergmann  
carsten.bergmann@bioscientia.de  
Stellvertretender Ärztlicher Leiter:  
PD Dr. med. Hanno J. Bolz  
hanno.bolz@bioscientia.de

Bioscientia  
Institut für Medizinische Diagnostik GmbH

### Regionallabors:

**Labor Berlin**  
Lützowstraße 89/90  
10785 Berlin  
Tel. (0 30) 48 52 61 00  
Fax (0 30) 48 52 62 75  
labor-berlin@bioscientia.de

**Labor Jena**  
Orlaweg 2  
07743 Jena  
Tel. (0 36 41) 4 01 30  
Fax (0 36 41) 40 13 38  
labor-jena@bioscientia.de

**Labor Moers**  
Zum Schürmannsgraben 30  
47441 Moers  
Tel. (0 28 41) 10 60  
Fax (0 28 41) 1 06 18 / 35  
labor-moers@bioscientia.de

**Labor Freiburg**  
Mülhauser Straße 9  
79110 Freiburg  
Tel. (07 61) 4 00 06 50  
Fax (07 61) 40 00 65 10  
labor-freiburg@bioscientia.de

**Labor Karlsfeld**  
Liebigstraße 14  
85757 Karlsfeld  
Tel. (0 81 31) 59 40  
Fax (0 81 31) 59 41 09  
labor-karlsfeld@bioscientia.de

**Bioscientia MVZ Saarbrücken GmbH**  
Winterberg 1  
66119 Saarbrücken  
Tel. (06 81) 88 37 91 10  
Fax (06 81) 88 37 91 39  
labor-saarbruecken@bioscientia.de

**Labor Ingelheim**  
Konrad-Adenauer-Straße 17  
55218 Ingelheim  
Tel. (0 61 32) 78 10  
Fax (0 61 32) 78 12 14  
labor-ingelheim@bioscientia.de

**Labor Mainz**  
Wallstraße 3-5  
55122 Mainz  
Tel. (0 61 31) 57 60 80  
Fax (0 61 31) 5 76 08 44  
labor-mainz@bioscientia.de



Zentrum für  
Humangenetik  
Ingelheim



## Genetische Testung bei Kleinwuchs

Kleinwuchs ist definiert durch eine Körpergröße unterhalb der 3. Perzentile und kann vielfältige genetische und nicht-genetische Ursachen (z. B. Mangelernährung) haben. Eine präzise Diagnosestellung gestaltet sich häufig schwierig, ist jedoch vor allem im Hinblick auf Prognose und Therapie ausgesprochen sinnvoll. Auf die wichtigsten genetischen Ursachen soll im Folgenden kurz eingegangen werden:

### ■ Turner-Syndrom und andere Chromosomenveränderungen

Bei einem großen Anteil von Patienten mit numerischen und strukturellen Chromosomenveränderungen ist das Wachstum beeinträchtigt. Während Veränderungen der Geschlechtschromosomen (z. B. Turner-Syndrom, Abb. 1) zumeist ohne geistige Behinderung einhergehen, ist diese bei Auffälligkeiten der übrigen Chromosomen (sog. Autosomen) praktisch regelhaft vorliegend. Darüber hinaus treten häufig weitere syndromale Merkmale auf, weshalb bei Vorliegen von Kleinwuchs, mentaler Retardierung u./o. weiterer Auffälligkeiten initial im Rahmen der diagnostischen Abklärung eine Chromosomenanalyse oder array-CGH durchgeführt werden sollte.

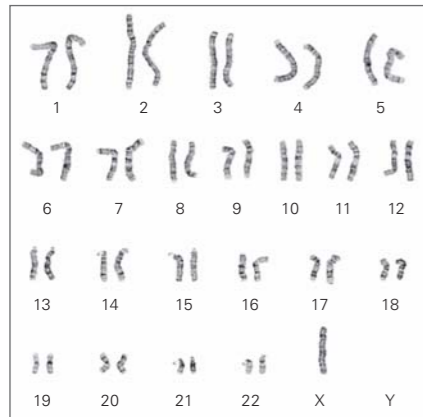


Abb. 1 Karyogramm mit einer für ein Turner-Syndrom häufig ursächlichen Monosomie des Chromosoms X (45,X).

### ■ Uniparentale Disomien (UPD) und epigenetische Veränderungen

Eine weitere Gruppe der Chromosomenanomalien sind die sog. uniparentalen Disomien (UPD). Diese sind definiert durch die Vererbung eines homologen Chromosomenpaars von nur einem der beiden Elternteile. Neben Kleinwuchs weisen Patienten mit einer UPD weitere für die jeweilige UPD charakteristische klinische Merkmale auf. Häufige Krankheitsbilder einer UPD sind z. B. das Prader-Willi- (PWS) (maternale UPD(15)) und das Silver-Russell-Syndrom (SRS) (maternale UPD(7)). Darüber hinaus können diesen Krankheitsbildern weitere genetische und epigenetische Ursachen zugrunde liegen.

### ■ Kleinwuchs verursacht durch spezifische Gendefekte

Monogene Kleinwuchsstörungen können hauptsächlich in die Untergruppen der Skelettdysplasien, Chromosomenbruch-Syndrome sowie Defekte des Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-Signalwegs unterteilt werden.

#### Skelettdysplasien

Skelettdysplasien sind vorwiegend charakterisiert durch einen dysproportionierten Kleinwuchs mit spezifischem radiologischem Befund. Eine radiologische Untersuchung ist somit für eine genaue Prognose und weiterführende molekulargenetische Diagnostik ausgesprochen wichtig. Obgleich genetisch heterogen, weist die Hälfte der Patienten Mutationen in den Genen *COL2A1* oder *FGFR3* auf. Mutationen im *SHOX*-Gen sind vermutlich noch häufiger, viele Patienten bleiben jedoch undiagnostiziert, da sie außer Kleinwuchs keine weiteren (skelettalen) Merkmale zeigen. Schätzungsweise 5% der Patienten mit idiopathischem Kleinwuchs tragen Mutationen im *SHOX*-Gen. Da Patienten mit einer *SHOX*-Mutation ebenso wie Patienten mit Turner-Syndrom ein gutes Ansprechen auf eine Wachstumshormontherapie zeigen, sollte bei Patienten mit idiopathischem Kleinwuchs eine *SHOX*-Analyse durchgeführt werden.

#### Chromosomenbruch-Syndrome

Chromosomenbruch-Syndrome (z. B. Ataxia telangiectasia, Bloom-Syndrom, Fanconi-Anämie, Nijmegen-Breakage-Syndrom) zeichnen sich neben Kleinwuchs durch hämatologische und immunologische Defekte aus. Eine molekulargenetische Diagnostik zur genaueren Charakterisierung ist vor allem aufgrund des stark erhöhten Risikos maligner Tumoren wichtig.

#### Defekte des Hypothalamus-Hypophysen-Wachstumshormon-Signalwegs

Der GH-IGF-1-Signalweg (GH: Wachstumshormon; IGF-1: Insulin-like Growth Factor-1) spielt eine Schlüsselrolle in der Regulation des Wachstums (Abb. 2). Defekte in einem seiner Komponenten (z. B. GH, GH-Rezeptor, IGF-1, IGF-1-Rezeptor, ALS etc.) führen gewöhnlich zu einem proportionierten Kleinwuchs. Sofern bei Kindern mit proportioniertem Kleinwuchs organische und systemische Erkrankungen ausgeschlossen sind, sollte eine IGF-1 und IGFBP-3 Bestimmung erfolgen. Eine molekulargenetische Differenzierung und Diagnosestellung ist vor allem zur Klärung der Frage einer möglichen Wachstumshormon-Therapie entscheidend.

Der kombinierte Hypophysenhormon-Mangel (CPHD) ist charakterisiert durch einen gleichzeitigen Mangel mehrerer Hypophysenvorderlappen-Hormone (GH, TSH, PRL, ACTH, LH/FSH) und kann durch Mutationen in Genen, die an der Entwicklung der Hypophyse beteiligt sind (z. B. *PROP1*, *PIT1*, *HESX1* oder *LHX3*) verursacht werden. Die Klinik variiert in Abhängigkeit von den betroffenen Hormonachsen.

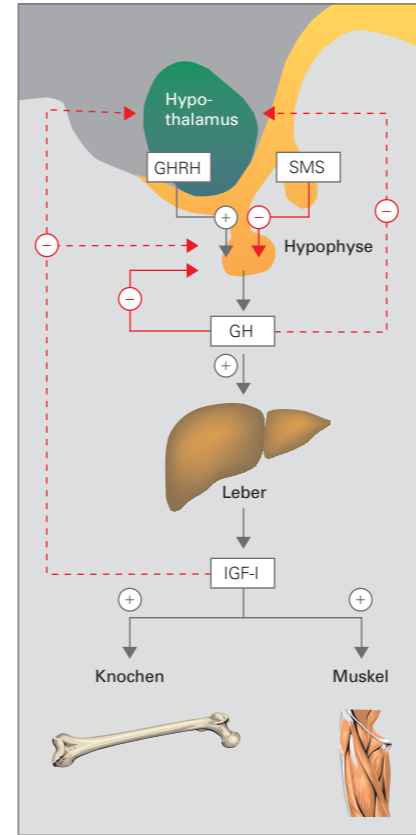


Abb. 2 Schematische Darstellung des GH-IGF-1-Signalwegs. GH wird in den somatotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet und pulsatil sekretiert. Diese Sekretion wird von GHRH („Growth Hormone Releasing Hormone“) stimuliert und von Somatostatin (SMS) inhibiert. GH stimuliert in der Leber und anderen Zielorganen die Bildung von IGF-1.

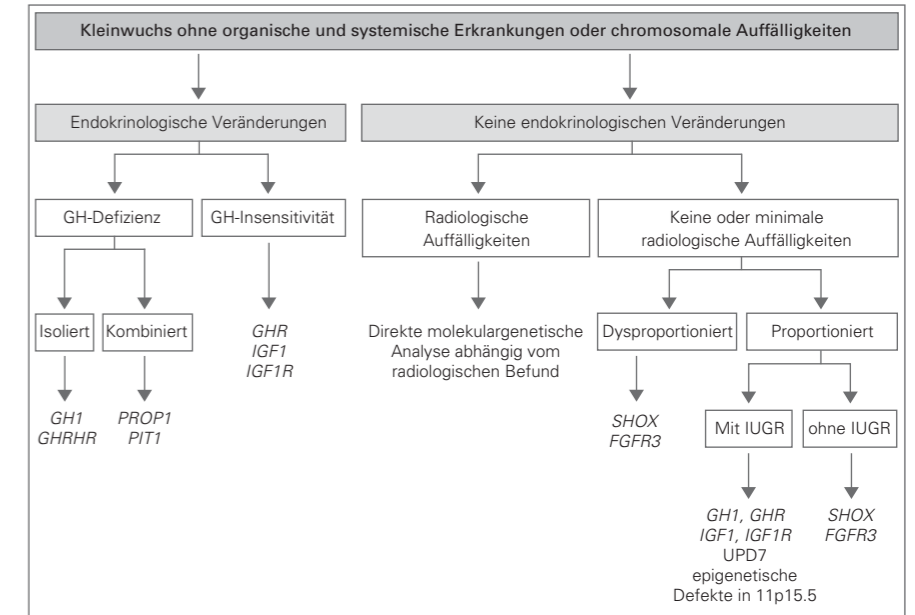


Abb. 3: Flussdiagramm zur molekulargenetischen Diagnostik bei Kleinwuchs (in Anlehnung an Kant et al. 2003).

### ■ Effiziente genetische Testung

- Wir bieten eine stufenweise Analytik für alle Formen des Kleinwuchses an.

- Klinische und radiologische Befunde sowie relevante Laborparameter und Informationen zur Familie sind bei der Diagnosefindung und gezielter Analytik hilfreich.

- Bei Vorliegen von Kleinwuchs, mentaler Retardierung und/oder weiterer syndromaler Merkmale ist in der Regel die Durchführung einer Chromosomenanalyse oder Array-CGH sinnvoll.

- Neue Hochdurchsatz-Sequenzierverfahren (Next-Generation Sequencing, NGS) mit paralleler Analyse aller in Frage kommender Krankheitsgene sind darüber hinaus in unserem Labor etabliert. Diese stellen eine signifikante Verbesserung der

Diagnostikmöglichkeiten dieser Krankheitsbilder dar und haben eine Reduzierung der Kosten zur Folge.

### ■ Benötigtes Material

2 - 5 ml EDTA-Blut oder DNA