



Diagnostik bei Kleinwuchs unklarer Ursache: Molekulargenetische Analyse des Short Stature Homeobox-Containing Gens (SHOX)



Kleinwuchs betrifft definitionsgemäß ca. 3 % aller Kinder. Eine relativ häufige Ursache für genetisch bedingten Kleinwuchs ist ein Mangel am SHOX-Protein, der durch pathogene Varianten im SHOX-Gen selbst oder in den regulatorischen Elementen des SHOX-Gens verursacht wird.

Die SHOX-Mangel-Syndrome umfassen ein weites Spektrum von Kleinwuchs-Phänotypen.

Beim idiopathischen Kleinwuchs auf der mildesten Seite findet man heterozygote pathogene Varianten in 6-22% der Betroffenen, bei der Léri-Weil-Dyschondrosteose mit Madelung'scher Deformität in 70-90 % und beim Turner-Syndrom in 100 %.

Die schwere dysproportionierte mesomelic Skelettdysplasie Typ Langer wird durch homo-zygote pathogene SHOX-Varianten verursacht.

Der Kleinwuchs wird mit zunehmendem Alter deutlicher und ist bei Mädchen stärker ausgeprägt als bei Knaben.

Der therapeutische Effekt einer Wachstumshormontherapie beträgt bei frühzeitigem Beginn ca. 7-10 cm.

Das SHOX-Gen liegt in der pseudoautosomalen Region (PAR1) des X- und Y-Chromosoms. Die Vererbung erfolgt pseudoautosomal dominant. Bei 80 bis 90 % der Patienten ist der SHOX-Mangel auf größere Deletionen oder Duplikationen zurückzuführen, die mit einer MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) nachgewiesen werden können.

Punktmutationen und kleine Deletionen oder Insertionen werden durch direkte Sequenzierung des SHOX-Gens detektiert.

Um die Entscheidung für oder gegen eine SHOX-Genanalyse zu erleichtern, sollten die klinischen Kriterien, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind, berücksichtigt werden. Eine SHOX-Analyse kann bei kleinwüchsigen Patienten ab einem summatorischen Punktwert von mindestens 5 in Betracht gezogen werden.

PUNKTWERTINDEX ZUR ABSCHÄTZUNG DER INDIKATION EINER MOLEKULARGENETISCHEN SHOX-GENANALYSE, BASIEREND AUF KLINISCHEN KRITERIEN (MODIFIZIERT NACH REF. 7)

SYMPTOME	KRITERIEN	PUNKTE
Verhältnis Arm Spanne/Körpergröße	< 0.965	2
Verhältnis Sitzgröße/Körpergröße	> 0.555	2
Body-Mass Index (BMI)	> 50. Perzentile	4
Cubitus valgus	ja	2
Kurzer Unterarm	ja	3
Gebogener Unterarm	ja	3
Eindruck der muskulären Hypertrophie	ja	3
Dislokation der Ulna (am Ellbogen)	ja	5
Gesamt		24

Literatur

1. Binder G, Rappold GA. SHOX Deficiency Disorders. 2005 Dec 12 [Updated 2018 Jun 28]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Gene Reviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993-2020.
2. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:E1383-92.
3. Donze SH, 1, Meijer CR1, Kant SG et al. The growth response to GH treatment is greater in patients with SHOX enhancer deletions compared to SHOX defects. Eur J Endocrinol 2015;173:611-621.
4. Fukami M, Sek A, Ogata T. SHOX haploinsufficiency as a cause of syndromic and nonsyndromic short stature. Mol Syndromol 2016;7:3-11.
5. Huber C, Rosilio M, Munnich A et al. SHOX GeneSIS Module. High incidence of SHOX anomalies in individuals with short stature. J Med Genet. 2006 Sep;43(9):735-9
6. Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A track record on SHOX: from basic research to complex models and therapy. Endocr Rev 2016;37(4):417-448.
7. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. J Med Genet. 2007;44:306-13.
8. Wit JM, Oostdijk W. Novel approaches to short stature therapy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2015;29:353-366.