

Aktuelle Labordiagnostik

Juni 2007

Idiopathischer Kleinwuchs, Leri-Weill Dyschondrosteose, Langer-Syndrom

Allgemein

Kleinwuchs ist eine Wachstumsstörung, deren Ursache nur teilweise bekannt ist. Erst die Grundlagenforschung in den letzten Jahren zeigte, dass in vielen Fällen der Kleinwuchs auf Veränderungen (Mutationen) in Genen zurückgeführt werden kann. So ist bekannt, dass die Geschlechtschromosomen für ein normales Körperwachstum des Menschen wichtig sind, z.B. bei Patienten mit einem Turner Syndrom ist der Kleinwuchs eines der Hauptsymptome (hier fehlt ein X-Chromosom, bzw. es liegen Strukturveränderungen bei einem X-Chromosom vor). Molekulargenetische Studien konnten inzwischen auf den kurzen Armen des X- und des Y-Chromosoms das sog. SHOX- (Short stature homeobox-) Gen nachweisen. Da das SHOX-Gen in der pseudoautosomalen Region (PAR1) der Geschlechtschromosomen liegt, entgeht es der X-Inaktivierung. Somit sind beim Menschen beide Kopien des SHOX-Gens aktiv. Häufig führt der Verlust des SHOX-Gens (Deletion) oder Defekte im SHOX-Gen sowohl im weiblichen als auch im männlichen Geschlecht zu Kleinwuchs.

Klinische Relevanz

Patienten mit einer SHOX-Mutation zeigen charakteristische Merkmale mit variabler phänotypischer Ausprägung. Studien haben gezeigt, dass etwa 2-3% aller Patienten mit **idiopathischem Kleinwuchs** eine SHOX-Mutation aufweisen. Wenn zusätzlich eine Disproportion Sitzhöhe/Körpergröße vorlag, wiesen bis zu 22% dieser Patienten eine SHOX-Mutation auf (z.B. Jorge et al. Clin. Endocrinol. 2007). Bei der **Leri-Weill Dyschondrosteose** besteht neben dem Kleinwuchs eine mesomele Extremitätenverkürzung bzw. eine Madelung-Deformität. Bei etwa 90% dieser Patienten konnten SHOX-Mutationen nachgewiesen werden. Am häufigsten werden dabei Deletionen nachgewiesen. Treten Mutationen in beiden SHOX-Genen auf (**Langer-Syndrom**), führt dies zu einem deutlich schwerer ausgeprägten Phänotyp.

Die klinische Diagnose ist bei Kindern mit Kleinwuchs häufig sehr schwierig. In einer großen Patientenstudie fassten Rappold et al. (J. Med. Genet., 2007) nach einem Scoring System klinische Kriterien zur Veranlassung einer SHOX-Untersuchung zusammen (siehe Tabelle). Wenn bei den Kindern klinische Merkmale vorlagen, die insgesamt 4 Punktwerte überstiegen, wurde eine Sensitivität von 71% erreicht (der positive prädiktive Wert lag bei 11%). Bei mehr als 7 Punktwerten reduzierte sich die Sensitivität auf 61%. Der positive prädiktive Wert konnte aber auf 19% gesteigert werden.

Klinische Merkmale	Kriterien	Punktwert
Armspanne/Körpergröße	<96,5%	2
Sitzhöhe/Körpergröße	>55,5%	2
Body Mass Index	>50. Perzentile	4
Cubitus valgus	ja	2
Kurzer Unterarm	ja	3
Verkrümmung des Unterarmes	ja	3
Muskelhypotonie	ja	3
Dislokation der Ulna (beim Ellenbogen)	ja	5

Material

2-5 ml Heparinblut (NH₄-Heparin, Monovette Sarstedt, blau): Zytogenetik und FISH
2 ml EDTA-Blut (EDTA, Monovette Sarstedt, rot): Molekulargenetik

Vorgehensweise

Das Vorliegen einer Chromosomenveränderung (z.B. Turner Syndrom) sollte ausgeschlossen werden. Bei unauffälligem Chromosomenbefund erfolgt eine FISH-Untersuchung (Nachweis einer SHOX-Deletion) bzw. bei unauffälligem FISH-Befund eine molekulargenetische Untersuchung.

Bei entsprechender Indikation werden die Kosten dieser Untersuchungen von den Krankenkassen übernommen und belasten **nicht** das Budget des einsendenden Arztes (Überweisungsschein mit Ausnahmeindikation 32010).