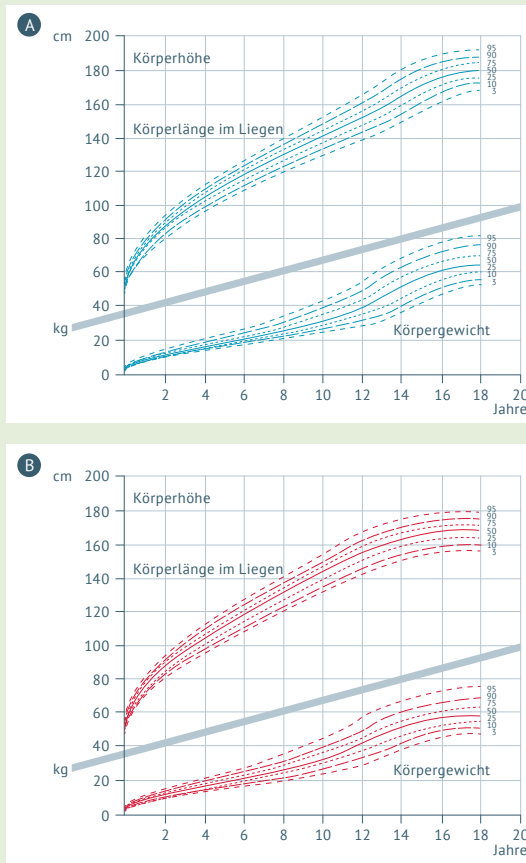


## Molekulargenetische Diagnostik von Wachstumsstörungen

Kleinwuchs/Hochwuchs

## Übersicht

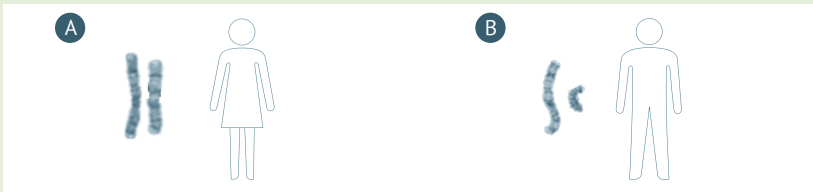
Die Körpergröße eines Menschen wird von einem Zusammenspiel zahlreicher Gene und Umweltfaktoren bestimmt. Klein- bzw. Hochwuchs einer Person liegt vor, wenn die Körpergröße von der des Durchschnitts von Individuen gleichen Alters und Geschlechts innerhalb einer Bevölkerungsgruppe signifikant – unter- bzw. oberhalb der 3. Perzentile – abweicht. Nach dieser Definition sind 3% einer Bevölkerung entweder klein- oder hochwüchsig.



**Abb. 1:** Mit Perzentilenkurven wird der Wachstumsverlauf eines Kindes dokumentiert. Hiermit können Vergleiche der Werte für die Körpergröße und das Körpergewicht von Kindern gleichen Alters und Geschlechts erfolgen. **A** Jungen **B** Mädchen nach Reinken et al.: *Klin. Pädiatr.* 192, 25-33 (1980)

Klein- und Hochwuchs treten sporadisch auf, können jedoch in selteneren Fällen auf Chromosomenstörungen oder Mutationen (Veränderungen) in Genen zurückzuführen sein. Diese Formen des Klein- und Hochwuchses sind meist mit weiteren Auffälligkeiten assoziiert (syndromaler Klein- bzw. Hochwuchs):

Das Turnersyndrom, das nur weibliche Personen betrifft, wird durch das Fehlen eines der beiden X-Chromosomen verursacht. Außer Kleinwuchs finden sich zusätzliche Zeichen wie Stranggonaden, die Fibrosierung und damit fehlende Funktion der Eierstöcke und Herzfehler sowie Auffälligkeiten des Halses (Flügelfell), Kopfes (z. B. tiefliegende Ohren, Rückverlagerung des Unterkiefers) und der Arme und Hände.



**Abb. 2:**

**A** Geschlechtschromosomen einer Frau (XX) **B** Geschlechtschromosomen eines Mannes (XY)

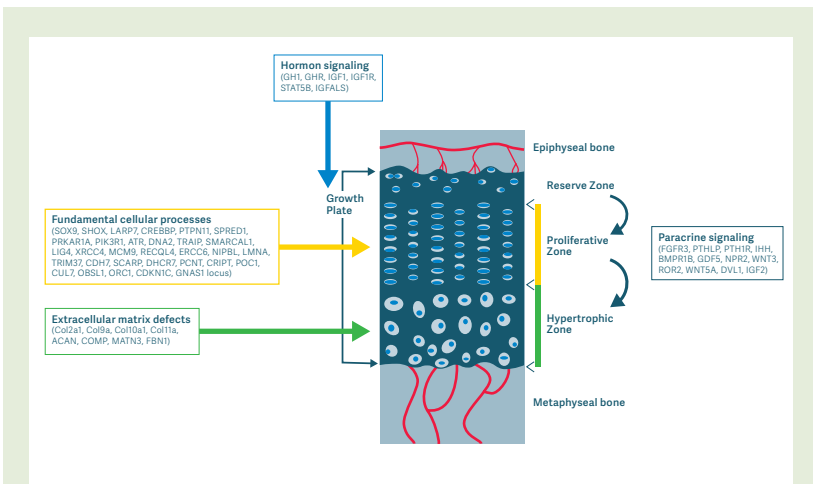
Zu syndromalem Kleinwuchs, der auf die Mutation eines einzigen Gens zurückzuführen ist, zählt das Noonan-Syndrom mit Ausprägungen von Flügelfell, Gesichtsveränderungen, angeborenen Herzfehlern, erhöhtem Tumorrisiko in der Jugend. Es wird durch Veränderungen in einem von mehreren unterschiedlichen Genen wie *PTPN-11*, *SOS1* und *KRAS* verursacht. Mutationen im Gen *SHOX* können sowohl zu isoliertem als auch zu syndromalem Kleinwuchs führen. Im Rahmen der Abklärung von genetischen Ursachen des Kleinwuchses werden alle bekannten Gene auf Mutationen getestet.

Ein Beispiel syndromalen Hochwuchses ist das Klinefelter Syndrom. Zeichen dieses Syndroms sind Infertilität, verkleinerte Hoden, geringe Ausprägung sekundärer Geschlechtsmerkmale und ist durch das Vorliegen eines oder mehrerer zusätzlicher X-Chromosomen bei Männern verursacht. Zu den auf Mutationen in einem einzigen Gen zurückzuführenden syndromalen Formen des Hochwuchses zählt das Sotos-Syndrom. Es ist durch Makrosomie in allen Entwicklungsstadien, großer Schädel, Gesichtsauffälligkeiten, in einigen Fällen Auffälligkeiten wie Gehirn anomalies, epileptische Anfälle, „attention

deficit hyperactivity disorder“. Beim Sotos-Syndrom findet sich eine Mutation in einem der Gene *NSD1*, *NFIX* oder *APC2*. Zahlreiche weitere Gene, die zu syndromalem, genetisch bedingtem Hochwuchs führen können, werden zur weiteren Aufklärung untersucht.

## Kleinwuchs

Kleinwuchs (short stature) liegt vor, wenn die Körpergröße einer Person bezogen auf ihr Geschlecht und Alter signifikant unter dem Durchschnitt der entsprechenden Bevölkerung liegt (= „unterhalb 3. Perzentile“). Nach dieser Definition sind weniger als 3/100 Personen kleinwüchsig. Kleinwuchs ist auf eine Störung der Funktion der Knorpelzellen (Chondrozyten) in der Wachstumszone (growth plate) der Knochen zurückzuführen (Abb. 3).



**Abb. 3:** Einfluss von Genen auf die Funktion von Knorpelzellen beim Knochenwachstum. Die Wachstumszone (Growth Plate) besteht aus drei Lagen: Resting Zone (RZ), Proliferative Zone (PZ) und Hypertrophische Zone (HZ). Der Übergang von Zellen der verschiedenen Regionen der Growth Plate erfolgt über sog. Paracrine signaling.

Die Abbildung zeigt, welche Gene die verschiedenen Regionen der Wachstumszone beeinflussen und damit für ihre normale Funktion verantwortlich sind. Mutationen einzelner Gene oder Veränderungen in mehreren Genen führen zu einer Störung der Funktion und somit zu einer Störung des Knochenwachstums.

Diese Funktionsstörung kann verschiedenste Ursachen haben, wobei genetische Veränderungen als auch erworbene Ursachen zu unterscheiden sind (s. Tab.1). In allen Fällen kommt es zu einer Unterfunktion der Hypophyse, was zu Wachstumshormon-Mangel (GH-deficiency) und damit zu Kleinwuchs führt. Pränatal einsetzender Kleinwuchs, der häufig genetisch bedingt ist, wird als primärer und erworbener als sekundärer Kleinwuchs bezeichnet. Sekundärer Kleinwuchs findet sich häufig als ein Zeichen (sign) bei genetisch bedingten Syndromen (Tab.1). Kleinwuchs kann sich proportioniert oder dysproportioniert ausprägen, z. B. in Bezug auf die Relation zwischen Knochenlänge und Rumpf- oder Kopfgröße.

### Ursachen erworbenen Kleinwuchses

Veränderungen in Genen	<i>SHOX, NPR2, ACAN, IGF1, IGF1R, FGFR3</i>
Genetisch bedingte Syndrome	Prader-Willi-Syndrom, Turner-Syndrom und Noonan-Syndrom
Chronische Erkrankungen	Pädiatrische Tumoren, entzündliche Darmerkrankungen, Zöliakie, Hypothyroidismus, verschiedene Herz-Nieren-, immunologische und endokrine Erkrankungen
GH-Defizienz	angeborene Hypophysen-Insuffizienz
Fehl- und Mangelernährung	Anorexia nervosa, Hunger
Psychologisch	äußerliche Stressfaktoren

**Tab.1:** Ursachen von Kleinwuchs

Unter „Veränderungen in Genen“ sind nur relativ häufig betroffene Gene aufgeführt. Charakteristische Zeichen und Symptome der aufgeführten genetisch bedingten „komplexeren“ Syndrome sind:

- Prader-Willi Syndrom: leichte geistige Retardierung, extreme Fettleibigkeit durch unstillbaren Hunger
- Turner Syndrom: Fehlen eines der beiden X-Chromosomen, Degeneration der Ovarien (Stranggonaden). Führt durch Oestrogen-Mangel zu fehlender Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale (Brustentwicklung, typisch weibliche Fettverteilung), Flügelfell (pterygium colli)
- Noonan-Syndrom: Mutation in verschiedenen Genen (z. B. *PTPN-11, SOS1, KRAS*) kann zu Flügelfell, Gesichtsveränderungen, Augen, Nase, Ohren, Gaumen und Kiefer betreffend führen. Bei den aufgeführten Syndromen finden sich häufig zusätzliche Zeichen, wie z. B. Herzfehler.

## Diagnostisches Vorgehen bei Kleinwuchs

Ist der Nachweis eines Kleinwuchses erfolgt, kann eine weitere Diagnostik stufenweise erfolgen:

1. Ausschluss/Nachweis von Ursachen wie chronische Erkrankungen und GH-Defizienz (Tab. 1). Da zahlreiche endokrine Störungen mit Kleinwuchs einhergehen, sollten Untersuchung und Diagnosestellung durch einen pädiatrischen Endokrinologen erfolgen. Ursachen wie Fehlernährung und soziale Probleme sind oft schwierig zu erfassen und können bei der Diagnosefindung durch die Zusammenarbeit mit Spezialisten wie Ernährungswissenschaftlern und Sozialarbeitern unterstützt werden.
2. Haben diese Untersuchungen nicht zur Aufklärung der Ursachen geführt, sind molekulargenetische Analysen durchzuführen.

## Molekulargenetische Untersuchungen bei Kleinwuchs

Mutationen in einer Vielzahl von Genen können zu Kleinwuchs führen. Dabei ist zu unterscheiden zwischen Veränderungen in Einzelgenen (monogen) und in mehreren Genen (polygen), die in Kombination einem Kleinwuchs zugrunde liegen können. Da Mutationen in einem Großteil der in Abb.3 aufgeführten Gene selten sind, werden z. Zt. nur häufig veränderte Gene untersucht, die allein und nicht in Kombination mit weiteren Genen Kleinwuchs verursachen können. Mutationsuntersuchungen werden für die in Tab. 1 aufgeführten Gene durchgeführt.

### SHOX

Die Bezeichnung dieses Gens steht für „short stature“ und „homeo box“, einem DNA-Motiv, das für die Steuerung verschiedenster Differenzierungsprozesse verantwortlich ist. Je eine Kopie des Gens liegt auf dem X und dem Y Chromosom in der pseudo-autosomalen Region. In dieser Region sind die DNA Sequenzen von X und Y weitgehend identisch (homolog) und tauschen sich während der Keimzellbildung aus (Rekombination von X und Y chromosomalen Sequenzen). Mutationen in einer Kopie des *SHOX* Gens, entweder der X oder der Y chromosomalen Kopie, führen zu verminderter Bildung des Genprodukts und können entweder zu idiopathischem, proportioniertem Kleinwuchs oder der Leri-Weill Dyschondrosteosis (LWD) führen. Bei LWD findet sich außer dysproportionalem Kleinwuchs eine Mesomelie (Verkürzung der mittleren Anteile einer Extremität, also von Unterarm und Unterschenkel) sowie eine Madelung Deformität (schwere Handgelenksdeformierung). Diese beiden Formen des Kleinwuchses folgen einem pseudoautosomalen Erbgang. 50% der Nachkommen eines Betroffenen erkranken.

Sind beide Kopien des *SHOX* Gens mutiert, führt dies zur schwersten Form der *SHOX*-Defizienz, der Langer memesomelen Dysplasie (LMD). Bei der LMD finden sich außer Mesomelie eine unzureichende Entwicklung des Unterkiefers (Mikrogenie), in manchen Fällen zusätzlich eine Madelung Deformität. Alle Kinder eines/r Erkrankten werden ebenfalls Kleinwuchs entwickeln, da sie in jedem Fall eine Kopie des veränderten Gens vom betroffenen Elternteil erben werden. Unterschiedliche Formen der *SHOX* Mutationen sind Ursache des Kleinwuchses. So findet man:

- Punktmutationen: Austausch eines DNA-Bausteins (Basenpaares) innerhalb des *SHOX* Gens
- Deletionen: Verlust eines Teils oder des ganzen Gens
- Duplikationen: Verdoppelung von Teilen des Gens, sowie
- Insertionen: das Vorhandensein zusätzlicher DNA-Sequenzen im Gen.

*SHOX* Mutationen finden sich bei 2 – 5 % kleinwüchsiger Personen.

### **NPR2**

Dieses auf Chromosom 9 gelegene Gen kodiert für den Zellmembranständigen Natriuretischen Peptid-Rezeptor 2 (natriuretic peptide receptor 2). Der Rezeptor ist über eine von Guanylatcyklase initiierte Signalkaskade an der Steuerung der Chondrozyten-Differenzierung in der Wachstumszone der Knochen beteiligt (Abb.3).

Punktmutationen einer Kopie des *NPR2* Gens (heterozygote Mutationen) wurden bei einigen Fällen von relativ mildem Kleinwuchs mit unspezifischen Skelettanomalien gefunden. Die Vererbung ist autosomal dominant, wobei 50 % der Nachkommen eines Betroffenen ebenfalls erkranken. Mutationen in beiden Genkopien (homozygote Mutationen) führen zur Akromesomelen Dysplasie, Typ Maroteaux, einer extremen Form des Kleinwuchses (Erwachsenen-Größe < 120 cm) bei der die distalen und mittleren Segmente der Extremitäten sowie die Wirbel (Vertebrae) verkürzt sind. Auch bei diesem Syndrom wurden bisher nur Punktmutationen in *NPR2* beschrieben. Die Häufigkeit eines *NPR2*-assoziierten Kleinwuchses liegt bei < 1 %.

### **ACAN**

Das auf Chromosom 15 gelegene Gen kodiert für Aggrecan, eine Proteoglykan-Komponente von Gelenknorpel und der extrazellulären Matrix der „growth plate“ (Abb.3). Heterozygote Punktmutationen in *ACAN* wurden in zahlreichen Fällen syndromalen und nicht-syndromalen Kleinwuchses gefunden. Zu ersteren zählt die spondyloepiphysäre Dysplasie, Typ Kimberley

(SEDK), die mit Kleinwuchs, Rumpf- und Extremitätenverkürzung sowie einer früh einsetzenden Arthrose einhergeht. Der Phänotyp nicht-syndromaler Formen ist hoch variabel. Kleinwuchs kann mit zahlreichen dysmorphen Zeichen assoziiert sein wie Hypoplasie der Gesichtsmitte, verkürzte Finger (Brachydactylie), Verbreiterung der großen Zehen und/oder Daumen, Vergrößerung des Kopfes (Makrozephalie) und Lendenlordose. Eine Arbeit aus dem Jahr 2017 listet 25 verschiedene *ACAN* Mutationen bei Kleinwuchs auf. Kleinwuchs, der durch *ACAN* Mutationen verursacht ist, wird autosomal dominant vererbt. Während die allermeisten Veränderungen im heterozygoten Zustand zu Kleinwuchs führen, sind homozygote *ACAN* Mutationen äußerst selten. Aufgrund der Befunde in einer Familie wurde die Erkrankung Spondyloepimetaphysäre Dysplasie vom Aggrecan Typ genannt, charakterisiert durch extremen Kleinwuchs (66 – 71 cm), Brachydactylie, breiten Daumen, kurzen Hals, breiten Brustkorb („barrel chest“) sowie craniofacialen Auffälligkeiten wie Makrozephalie, Prognathie und Hypoplasie der Gesichtsmitte.

### **IGF1**

Das Gen liegt auf Chromosom 12 und kodiert für einen Wachstumsfaktor, den „insulin-like growth factor 1 (IGF1)“. Das Wachstumshormon (growth hormone, GH) wirkt über IGF1, das somit eine wesentliche Rolle bei Regulation von Wachstum spielt. Mutationen beider Kopien von *IGF1* (homozygote *IGF1* Mutationen) führen zu massivem Mangel/Fehlen von IGF1. Dies hat bei Personen mit homozygoten Mutationen prä- und postnatale Wachstumsretardierung zur Folge. Diese treten häufig in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Symptomen und Zeichen wie geistiger Retardierung, Verhaltensauffälligkeiten (Hyperaktivität und kurze Aufmerksamkeitsspanne), Hypoglykämie, Störung der Gehirnentwicklung, sensorineurale Taubheit, Osteoporose sowie Gonadenfunktionsstörungen auf. Personen mit nur einer veränderten Kopie von *IGF1* (heterozygote Mutationsträger) weisen eine minimale prä- und postnatale Wachstumsretardierung auf, die klinisch nicht von Bedeutung ist. Bei IGF1 Mangel wurden zahlreiche unterschiedliche Mutationen im Gen *IGF1* beschrieben wie Punktmutationen, Deletionen und Insertionen. Die Häufigkeit von Kleinwuchs aufgrund eines IGF1-Mangels ist bisher nicht bekannt, dürfte jedoch unter 1 % aller Fälle von Kleinwuchs liegen.

### **IGF1R**

Dieses Gen kodiert für die spezifische Bindungsstelle von IGF1, den „insulin like growth factor 1 receptor“ (IGF1R). Die von IGF1 regulierten, das Wachstum fördernde Prozesse, werden über diesen Rezeptor vermittelt. Das *IGF1R* Gen liegt auf Chromosom 15. Mutationen in diesem Gen manifestieren sich



ähnlich wie *IGF1* Mutationen, da in beiden Fällen die Funktion von IGF1 gestört ist. So findet man bei Personen mit heterozygoten *IGF1R* Mutationen prä- und postnatalen Kleinwuchs, häufig in Kombination mit anderen Merkmalen wie milder geistiger Retardierung, Gesichtsauffälligkeiten (faziale Dysmorphien) und Mikrozephalie. Im Gegensatz zu *IGF1*, das im homozygoten, nicht jedoch im heterozygoten Zustand zu klinisch relevanten Auffälligkeiten führt, finden sich bei *IGF1R* klinisch relevante Auffälligkeiten bereits bei heterozygotem Vorliegen von Mutationen. Bei den wenigen beschriebenen Patienten mit homozygoten *IGF1R* Mutationen fand sich im Wesentlichen ein stärker ausgeprägter Kleinwuchs als bei heterozygoten. Die Häufigkeit von *IGF1R* Mutationen bei Kleinwuchs ist nicht bekannt, liegt jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit unter 1 %

### **FGFR3**

Dieses Gen liegt auf Chromosom 4 und kodiert für den „fibroblast growth factor receptor 3“ (FGFR3). Die Bindung von Wachstumsfaktoren (u. a. verschiedene Fibroblast growth factors, FGFs) an den Rezeptor löst in der Zelle eine Kaskade von Reaktionen aus, die Reifung und Differenzierung der Knorpelzellen steuert und dadurch normales Knochenwachstum ermöglicht. Mutationen im *FGFR3* Gen führen zu einer Vielzahl von Ausprägungen, von denen die Achondroplasie und die Hypochondroplasie im Zusammenhang mit Kleinwuchs besonders relevant sind. Beide Syndrome sind Formen des kurzgliedrigen Kleinwuchses („short-limbed dwarfism“). Charakteristische Merkmale der Achondroplasie sind kurze Arme und Beine (speziell Oberarme und Schenkel) bei einem Rumpf normaler Größe, gebogene Beine, eingeschränkte Bewegungsfreiheit der Ellenbogen, ein vergrößerter Kopf (Makrozephalie) sowie erhebliche Verkürzung der Finger, insbesondere des Mittel- und Ringfingers. Die Hypochondroplasie ähnelt der Achondroplasie, ist jedoch milder ausgeprägt. Der Kleinwuchs ist auf kurze Beine zurückzuführen. Außerdem finden sich Verkürzung der Arme, verkürzte Hände und Füße, Makrozephalie, Lordose sowie gekrümmte Beine.

Zwei spezifische Punktmutationen im *FGFR3* Gen liegen allen bisher bekannten Fällen von Achondroplasie zugrunde und interferieren mit der Funktion von Bindegewebe, was eine Störung der Skelettentwicklung zur Folge hat. Bei der Hypochondroplasie sind mehrere verschiedene Mutationen in *FGFR3* beschrieben, wobei auch diese durch Störung der Bindegewebsdifferenzierung zu den Merkmalen der Hypochondroplasie führen.

## Hochwuchs

Unter Hochwuchs (Makrosomie) versteht man eine Körpergröße, die oberhalb der 97. Perzentile bei Gleichaltrigen gleichen Geschlechts innerhalb einer Bevölkerung liegt. Entsprechend dieser Definition sind ca. 3% der Personen einer Bevölkerungsgruppe hochwüchsig. Hochwuchs kann sowohl nicht-genetische als auch genetische Ursachen, wie Chromosomen- und Gen-Veränderungen haben. Er kann proportioniert oder unproportioniert auftreten.

### Nicht-genetische Ursachen von Hochwuchs

Zu den nicht-genetischen Ursachen zählen

1. Endokrine Veränderungen (hormonelle Störungen). So führen meist gutartige Tumoren der Hypophyse durch eine erhöhte Produktion des Wachstumshormons (growth hormone, GH) zu einer verstärkten Wachstumsstimulation während der Entwicklung. Überproduktion der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T4) und Trijodthyronin (T3) durch Schilddrüsenüberfunktion (Hyperthyreose) bei Neugeborenen hat ebenfalls eine Wachstumsbeschleunigung zur Folge, die während der Entwicklung zu Hochwuchs führt.
2. Maligne Tumoren der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) können eine Vielzahl von Wachstumsfaktoren (growth factors) in erhöhter Menge bilden, z. B. „Epithelial growth factor“ (EGF), „Fibroblast growth factors“ (FGFs), „Nerve growth factor“ (NGF), „Insulin like growth factor“. Die Bindungsstellen (Rezeptoren), über die Zellen durch diese Hormone stimuliert werden, können bei Pankreastumoren ebenfalls erhöht sein. Schließlich ist bei malignen Pankreastumoren häufig auch die Bildung von Faktoren gestört, welche als physiologische Antagonisten von Wachstumsfaktoren das Wachstum regulieren. All dies führt zu Hochwuchs, wobei wegen der Schwere einer malignen Erkrankung erhöhtes Wachstum in der Praxis eine eher geringe Rolle spielt.

### Genetische Ursachen von Hochwuchs

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass Wachstum zu 60% bis 80% von genetischen Faktoren gesteuert wird. Darüber hinaus spielen Umwelteinflüsse eine wichtige Rolle. Bei den genetischen Faktoren handelt es sich um eine Vielzahl von Genen, die interaktiv wirken. Umweltfaktoren wie Ernährung beeinflussen die Interaktion und Aktivität dieser Gene.

1. Klinefelter Syndrom, eine Chromosomenstörung, bei der bei männlichen Personen mindestens ein X-Chromosom zu viel vorhanden ist. Während beim männlichen Geschlecht ein Chromosomensatz von 46 vorliegt (46,XY), finden sich bei den meisten Formen des Klinefelter Syndroms wegen eines zusätzlichen X-Chromosoms 47 Chromosomen (47,XXY). Bei diesem immer mit Infertilität einhergehendem Syndrom liegt eine Testis-Unterentwicklung vor, was zu verminderter Produktion von Testosteron und damit auch zu einem verzögerten Einsetzen der Pubertät mit einer verlängerten Wachstumsphase führt.
2. In seltenen Fällen können auch Veränderungen einzelner Gene zu gestörtem Wachstum führen, das meist in Kombination mit anderen Entwicklungsstörungen innerhalb eines definierten Syndroms auftritt.

### Diagnostisches Vorgehen bei Hochwuchs

Wird Hochwuchs bei einem Kind oder einem Jugendlichen festgestellt, so empfiehlt sich folgendes Vorgehen:

1. Prüfen, ob die Eltern eines Probanden sehr groß sind. In diesem Fall können Kinder ebenfalls ungewöhnlich groß sein, da sie von beiden Eltern teilen genetische Varianten geerbt haben, die mit erhöhtem Wachstum einhergehen. Darüber hinaus dürften Umwelteinflüsse bei Eltern und Kind ähnlich sein. Eine weitere Abklärung kindlich erhöhten Wachstums ist in diesen Fällen in der Regel nicht erforderlich, vorausgesetzt, dass es sich um proportionierten Hochwuchs handelt und keine weiteren Auffälligkeiten vorliegen.
2. Bei Ausschluss von familiärem Hochwuchs prüfen, ob bei der Mutter ein (Schwangerschafts-) Diabetes oder eine Hyperthyreose vorliegt/vorgelegen hat.
3. Bei Ausschluss sollte eine hormonelle Abklärung beim Kind erfolgen, insbesondere bei extremen Wachstumsschüben und/oder ungleichmäßigem Knochenwachstum. Bei auffälligen Werten ist eine weitere Abklärung erforderlich. Beispielsweise ist bei erhöhten Konzentrationen von Schilddrüsenhormonen (Thyroxin und Trijodthyronin) zu prüfen, ob eine angeborene oder eine erworbene Schilddrüsenüberfunktion vorliegt. Bei erhöhten Werten für hGH sollte nach einem Tumor der Hypophyse gesucht werden.

4. Findet sich bei einem Jungen eine verzögerte Pubertät mit Hochwuchs, so ist das Klinefelter Syndrom (s. o.) durch eine Chromosomenanalyse auszu-schließen.

Konnten alle o. g. Untersuchungen zu keiner Klärung des Hochwuchses beitragen, so sollte nach Mutationen in Genen gesucht werden, die erhöhtem Wachstum, in der Regel in Kombination mit weiteren Merkmalsauffälligkeiten zugrunde liegen (Hochwuchs als ein Symptom innerhalb eines Syndroms). Diese Gene sind in Tabelle 1 aufgelistet. Häufig lässt sich ein monogenes, durch Mutation in einem einzigen Gen verursachtes Syndrom bereits klinisch vermuten, sodass sofort mit Genanalysen begonnen werden kann. Da die einzelnen in der Tabelle aufgeführten Syndrome selten vorkommen, sind im Folgenden beispielhaft zwei Syndrome aufgeführt.

### Sotos-Syndrom

Bei diesem Syndrom findet sich ausgeprägte Makrosomie in allen Entwicklungsstadien. Darüber hinaus haben Betroffene einen großen Schädel mit auffälligem Gesicht wie hervorstehendem Kinn und Vergrößerung der Nase. Außerdem können Gehirnanomalien, epileptische Anfälle, ADHD (attention deficit hyperactivity disorder) und eingeschränkte Intelligenz auftreten. Genetisch sind 3 Formen des Sotos-Syndroms zu unterscheiden: Sotos1 wird verursacht durch eine Mutation des Gens *NSD1* auf dem langen Arm von Chromosom 5 (5q35), Sotos2 durch eine Mutation des Gens *NFIX* auf dem kurzen Arm des Chromosoms 19 (19p13) und Sotos3 durch eine Mutation des Gens *APC2*, ebenfalls auf 19p13 gelegen. Die meisten Fälle von Sotos-Syndrom sind sporadisch und durch Neumutationen in den entsprechenden Genen verursacht. Für Eltern eines Betroffenen ist daher das Risiko für Sotos-Syndrom bei weiteren Kindern nur gering erhöht. In seltenen Fällen kann das Syndrom familiär auftreten, wobei es autosomal dominant vererbt wird, d. h. 50% der Nachkommen eines Betroffenen sind ebenfalls erkrankt. Das Sotos-Syndrom hat eine Häufigkeit von etwa 1/5.000.

### Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS)

Dieses „fetal-placental overgrowth syndrome“ zeichnet sich durch pränatalen Hochwuchs sowie durch Hochwuchs während der ersten Lebensjahre aus. Erwachsene mit BWS weisen jedoch keine Makrosomie auf. Häufig ist das Wachstum asymmetrisch.

Weitere Zeichen sind u. a.

- Makroglossie, vergrößerte Zunge
- Omphalozele, nicht komplett verschlossene Bauchwand durch Nabelschnurbruch mit Verlagerung einiger Organe nach außen
- Veränderungen der Nieren
- vergrößerte innere Organe wie Leber, Niere, Milz, Pankreas (Bauchspeicheldrüse).

Außerdem ist das Risiko für die Entwicklung einer kindlichen Krebserkrankung, z. B. Tumoren der Niere (Wilms' Tumor, Nephroblastom), der Leber (Hepatoblastom) oder Pankreastumor erheblich erhöht.

Mutationen in verschiedenen Genen können das BWS verursachen: *CDKN1C* auf dem kurzen Arm von Chromosom 11 (11p15.4), *H19/IGF2* (imprinting control region ICR1) auf Chromosom 11p15.4. sowie *KCNQ1OT1* auf Chromosom 11p15.4. Diese Region von 11p15.4 ist genetisch geprägt („imprinted“), d. h. bestimmte Gene in dieser Region werden entweder nur vom väterlichen oder nur vom mütterlichen Chromosom transkribiert.

Bei klinischem Verdacht auf BWS muss nicht nur in den angeführten Genen nach Mutationen gesucht werden. Es sollten weiterhin im Fall fehlender Genmutationen Untersuchungen angeschlossen werden, die Aufschluss darüber geben, ob die beiden Kopien von Chromosom 11, speziell der Region p15.4, nur von einem Elternteil stammen (uniparentale Disomie, die ebenfalls eine Ursache des BWS sein kann) oder, wie das der Normalfall ist, je ein Chromosom vom Vater und eines von der Mutter stammt.

Weiter kann es nötig werden, nach Methylierungsunterschieden der DNA in der Region 11p15.4 zu suchen, was mit unterschiedlicher Expression von Genen, die für die Entstehung eines BWS relevant sind, einhergehen kann. Das BWS tritt in der Regel sporadisch auf. Die Häufigkeit liegt bei ca. 1/12.000.

## Literatur

- Weinzimer S, Patel A, Boulware SD: Short Stature (Growth disorders) in Children <http://www.yalemedicine.org/conditions/short-stature-child>
- Lui JC et al: Differential aging of growth plate cartilage underlies differences in bone length and thus helps determine skeletal proportions. Plos Biol (<https://doi.org/10.1371/journal.pbio.200563>) July 23, 2018
- Dateki S (2017) Acan mutations as a cause of familial short stature. Clin Pediatr Endocrinol 26\_119 – 125 doi: 10.1297/cpe.26.119
- Ocaranza P et al. (2017) Expanding genetic and functional diagnoses of IGF1R haploinsufficiencies. Horm Res Paediatr 87:412 – 422 DOI: 10.1159/000464143 <https://medlexi.de/Hochwuchs>
- Tarim Ö (2011) Thyroid hormones and growth in health and disease. J Clin Res Pediatr Endocrinol 3:51 – 55
- Ozawa et al. (2001), Growth factors and their receptors in pancreatic cancer. Teratog Carcinog Mutagen 21: 27 – 44 <https://medlineplus.gov/genetics/condition/sotos-syndrome/#frequency> <https://medlineplus.gov/genetics/condition/Beckwith-Wiedemann-syndrome/#frequency>
- Kamien et al. (2018) A clinical review of generalized overgrowth syndromes in the era of massively parallel sequencing. Mol. Syndromol. 9:70 – 82

## 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

Genetische Diagnostik - Wachstumsstörungen

### 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 unter der Telefonnummer: 069 5308437 - 0 oder [genetik.diagnosticum.eu](mailto:genetik.diagnosticum.eu)

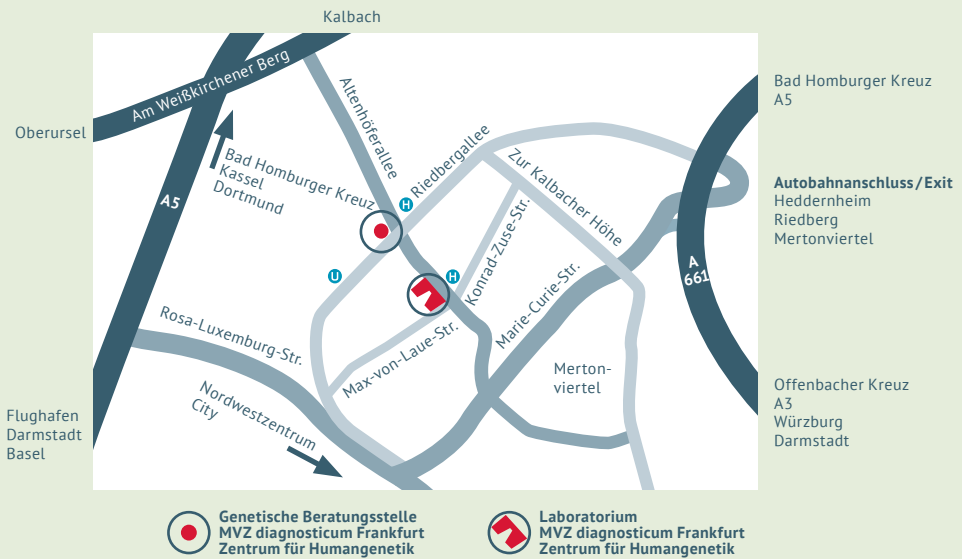
### Untersuchungsdauer

Je nach Anforderung zwischen 6 und 12 Wochen, der Befund beinhaltet ein humangenetisches Gutachten.

### Hinweis

Für Anforderungen von humangenetischen Untersuchungen als kassenärztliche Leistung wird der Laborüberweisungs-/Abrechnungsschein Muster 10 benötigt. Untersuchungen werden nach Ziffern aus dem Kapitel 11 des EBM abgerechnet und belasten nicht das Labor-Budget des veranlassenden Arztes.

## So finden Sie uns



### MVZ diagnosticum Frankfurt Zentrum für Humangenetik Genetische Beratungsstelle

Am Riedbergplatz 1 · 3.OG  
 60438 Frankfurt am Main  
 T +49 69 5308 - 4370  
 beratung@genetik.diagnosticum.eu  
 www.diagnosticum.eu

### Laboratorium

Altenhöferallee 3  
 60438 Frankfurt am Main



**diagnosticum**

Zentrum für Humangenetik



**MVZ diagnosticum Frankfurt  
Zentrum für Humangenetik**

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger  
Fachärztin für Humangenetik

Altenhöferallee 3

60438 Frankfurt am Main

T +49 69 5308 - 437 0

F +49 69 5308 - 437 11

info@genetik.diagnosticum.eu

www.diagnosticum.eu

**Autoren**

Prof. Dr. med. Daniela Steinberger

Prof. Dr. med. Ulrich Müller

Dr. phil. Maike Post

akkreditiert durch:

