

Editorial

Liebe Leserinnen, lieber Leser,

In der heutigen Ausgabe von GLANDUlinchen beschäftigen wir uns mit dem Problem des genetischen Kleinwuchses bei Kindern. Wenn Sie in das Suchportal von Google das Stichwort „genetischer Kleinwuchs“ eingeben, dann kommen dazu etwa 160 000 Einträge.

Herrn PD Dr. Christian Thiel vom Institut für Humangenetik der Universität Erlangen ist es gelungen, das wichtige Thema auf wenigen Seiten darzustellen.

Ich wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen!

Ihr



Prof. Dr. med. Helmuth G. Dörr,
Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie
Kinder- und Jugendklinik der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Erlangen, im Juni 2014



Prof. Dr. med. Helmuth G. Dörr

Ausblicke auf künftige wissenschaftliche Tagungen für Kinderendokrinologen und -diabetologen

ESPE 2014

Vom **18. bis 20. September 2014** findet in der irischen Hauptstadt



Dublin das jährliche Treffen der ESPE statt. Hinter diesem Kürzel verbirgt sich die „European Society for Paediatric Endocrinology“ („Europäische Gesellschaft für Endokrinologie“). Im Mittelpunkt stehen Prävention und Innovation in der pädiatrischen Endokrinologie. Die Veranstaltung besteht aus Fachvorträgen, Diskussionen, Poster-Ausstellungen und „Meet the Expert“-Treffen.

JA-PED 2014

Die JA-PED, die gemeinsame Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Diabetologie e. V. und der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie, findet dieses Jahr in **Leipzig** statt. Veranstaltungszeitraum ist der **7.–9. November 2014**.



Den Schwerpunkt bilden laut Einladung „aktuelle und neue Herausforderungen, die sich für Praxis und Klinik, spezialisierte Fachkräfte wie Diabetesberaterinnen, Endokrinologieschwestern, Ärztinnen und Ärzte in unserem Fachgebiet in der Zukunft ergeben“.

Genetische Beratung und Diagnostik der Wachstumsstörungen

Das Wachstum eines Menschen stellt ein zentrales Merkmal dar. Die Unterschiedlichkeit der Körperhöhe in der Bevölkerung und zwischen verschiedenen Regionen der Welt unterliegt einer unterschiedlichen Bewertung. Wachstumsstörungen und der daraus resultierende Kleinwuchs sind daher für Betroffene in vielen Fällen mit weitreichenden gesellschaftlichen, aber auch gesundheitlichen Problemen verbunden. Die Ursachen sind insgesamt sehr vielfältig. Eine medizinische Abklärung umfasst daher ein breites Spektrum an Fachdisziplinen, unter anderem die Abklärung genetischer Ursachen.

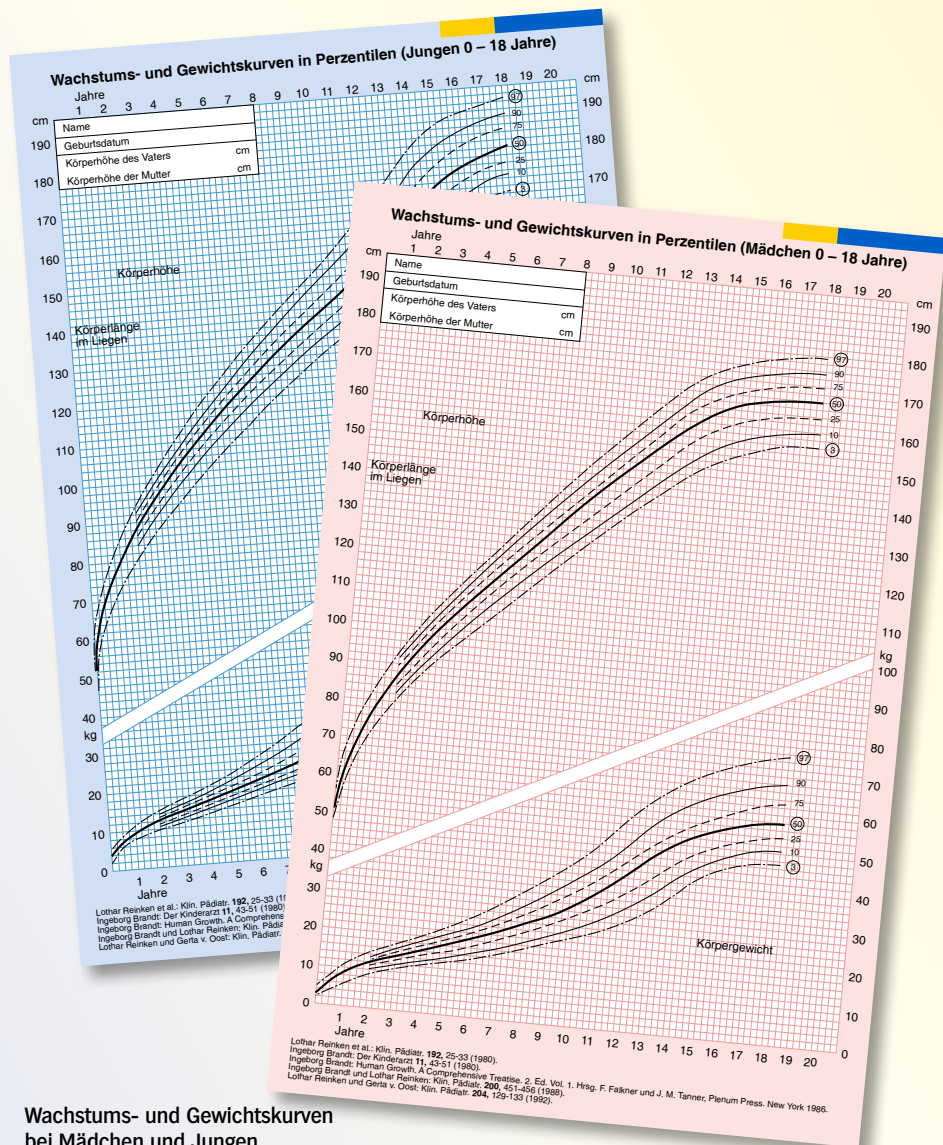
Wann spricht man von Kleinwuchs/einer Wachstumsstörung?

Die Körperhöhe unterliegt nicht nur regionalen Unterschieden, sondern kann auch in einer Bevölkerungsgruppe, ja sogar innerhalb einer Familie, stark schwanken. Erfasst man die Körperhöhe als Merkmal innerhalb einer Bevölkerung, folgt sie einer Normalverteilung. Dies wird in den Perzentilenkurven deutlich, wo sich für jedes Alter und Geschlecht die Körperhöhe im Vergleich ablesen lässt. Ein Wachstum entlang der 3. Perzentile der Norm bedeutet somit, dass 97 % der gleichaltrigen des gleichen Geschlechts von der Körperhöhe größer sind. Liegt die Körperhöhe unter der 3. Perzentile spricht man definitionsgemäß von Kleinwuchs. Für erwachsene Männer wäre dies in Deutschland

unter 168 cm und bei Frauen unter 157 cm. Neben der Beurteilung der Körperhöhe im Vergleich zu anderen Menschen besteht bei Kindern auch die Möglichkeit des Vergleichs mit der Körperhöhe der Eltern über die sogenannte genetische Zielgröße: Genetische Zielgröße des Kindes als Erwachsener = $[(\text{Körperhöhe Vater} + \text{Körperhöhe Mutter})/2] \pm 6,5 \text{ cm}$ (für Jungen + 6,5 cm, für Mädchen - 6,5 cm). Diese Zielgröße ermöglicht



PD Dr. med. Christian Thiel
Humangenetisches Institut
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
91054 Erlangen



Wachstums- und Gewichtskurven bei Mädchen und Jungen

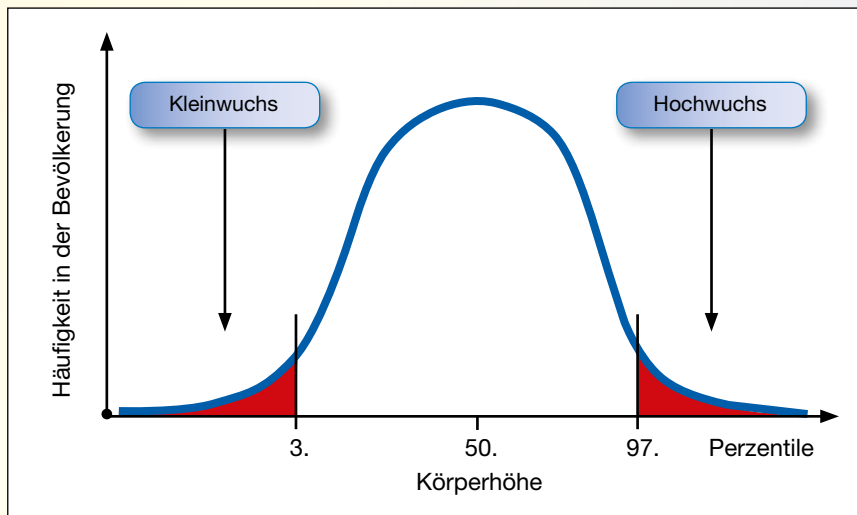
unabhängig von der Bevölkerung eine Aussage über das Wachstum im Vergleich zu den Eltern. Hierzu kann über eine Röntgenaufnahme der linken Hand das Knochenalter bestimmt und ein Vergleich der zu erwartenden Körperhöhe mit der genetischen Zielgröße erfolgen. Somit kann eine Wachstumsverzögerung auch bereits vorliegen, wenn ein Kind noch oberhalb der 3. Perzentile liegt, aber außerhalb des genetischen Zielbereichs.

Kleinwuchs – Was sind die Ursachen?

Auch wenn die Art und der Umfang der Ernährung in einzelnen Regionen dieser Welt noch eine Ursache der Wachstumsverzögerung sein können, scheint in den Industrienationen heute das ernährungsbedingte Wachstumspotential ausgeschöpft zu sein. Störungen des Wachstums haben daher in vielen Fällen eine medizinische Ursache.

Eine eher seltene Ursache einer Wachstumsverzögerung stellt ein Mangel an Wachstumshormon dar. Dieses Hormon wird in der Hirnanhangsdrüse gebildet und reguliert ganz zentral das Wachstum eines Menschen. Ein Mangel an Wachstumshormon kann sowohl durch Schädigungen der Hirnanhangsdrüse als auch durch angeborene Defekte entstehen. Bei der Suche nach mögliche Ursachen einer Wachstumsverzögerung/eines Kleinwuchses kann die Erhebung des Wachstumsverlaufs der Eltern, aber auch weiterer Verwandter Hinweise auf einen „familiären“ oder einen „konstitutionellen“ Kleinwuchs geben. Allerdings bedeutet die Diagnose nicht sofort, dass es sich um eine harmlose Normvariante handeln

Abklärung von Wachstumsverzögerungen	
Anamnese	Schwangerschaftsverlauf Geburtsparameter Wachstumsverlauf, Fehlbildungen, Medikamente, Entwicklung
Familienanamnese	Geburtsmaße und Auxologie der Eltern und Geschwister
Körperliche Untersuchung	Körperlänge/-höhe, Gewicht, Kopfumfang, Armspanne, Sitzhöhe Körperproportionen Skelettauffälligkeiten Körperliche Merkmale
Diagnostik	Allgemein laborchemische Diagnostik Endokrinologische Diagnostik Stoffwechsellabor Diagnostik Röntgendiagnostik Entwicklungsdiagnostik



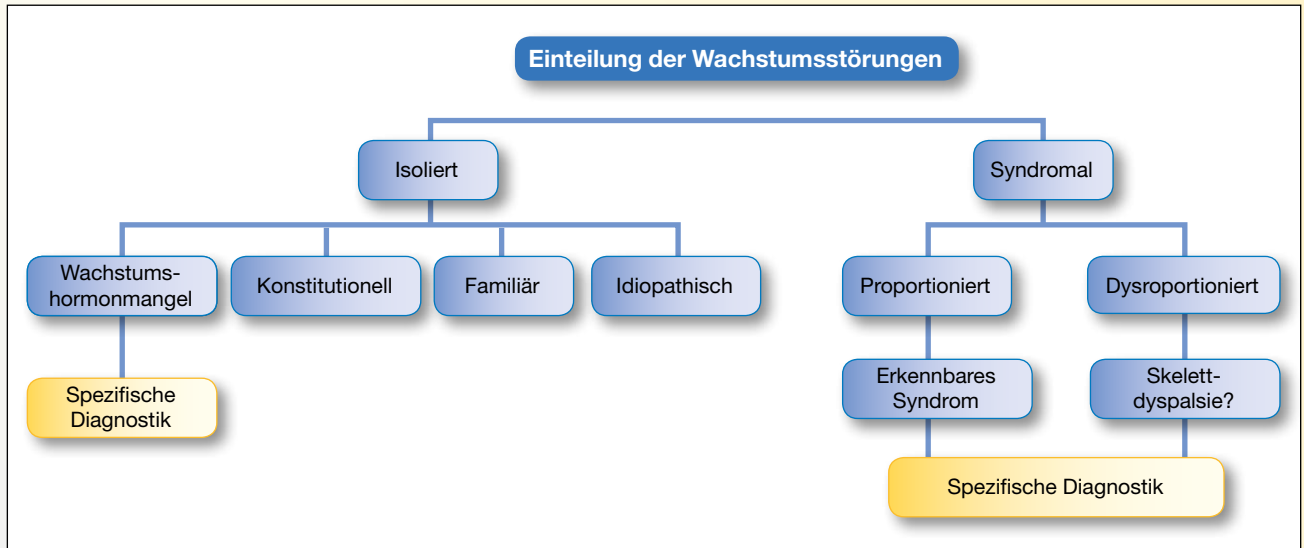
muss, da genetische Ursachen in der Familie vererbt sein können. Für die konstitutionelle Wachstumsverzögerung typisch sind ein später Eintritt der Pubertät und ein verzögertes Knochenalter. Diese Form stellt jedoch eine Ausschluss-Diagnose dar, da erst durch das Aufholwachstum in der Pubertät diese Diagnose gesichert werden kann.

Nach Ausschluss von organischen Erkrankungen wie z. B. einer Zöliakie (Erkrankung der Dünndarmschleimhaut), einem Morbus

Crohn (chronisch entzündliche Erkrankung des Verdauungstrakts), einer chronischen Niereninsuffizienz oder einer Schilddrüsenfunktionsstörung steht somit die weitergehende Abklärung genetischer Ursachen im Vordergrund.

Wie sieht eine genetische Abklärung aus?

Die genetische Beratung und klinische Untersuchung nimmt bei der Abklärung einer Wachstumsstörung einen zentralen Punkt ein. Diese schließt neben der



Erhebung eines Stammbaumes und der Größendaten in der Familie auch die Erfassung weiterer Erkrankungen in der Familie, aber auch besonders bei den Betroffenen mit ein. Gelegentlich sind auch nicht eindeutig kleinwüchsige Familienmitglieder von derselben Ursache betroffen, ohne dass dies sofort offensichtlich erscheint.

Bei der klinischen Untersuchung wird natürlich der Schwerpunkt auf die Erfassung vielfältiger Größenparameter gelegt, aber auch auf kleinere Merkmale, die, wenn auch für sich genommen, oft in der Bevölkerung vorkommen, bei einem Betroffenen richtungweisend sein können. Insbesondere der Wachstumsverlauf in der Schwangerschaft und die Geburtsmaße können Aufschluss geben, ob die Wachstumsverzögerung sehr ausgeprägt ist und bereits schon vor der Geburt begonnen hat (small for gestational age, SGA). Insbesondere, wenn ein Kind bis zum Alter von 4 Jahren diesen Wachstumsrückstand nicht aufholt oder gar weiter nach unten abweicht, sollte hier eine weitere Abklärung erfolgen. Welche gene-

tischen Analysen dann sinnvoll sind, ist abhängig von den erhobenen Befunden.

Einteilung der Wachstumsstörungen

Klinisch lässt sich insbesondere ein syndromaler Kleinwuchs durch den Nachweis zusätzlicher Auffälligkeiten von einem nicht-syndromalen Kleinwuchs unterscheiden. Zu den bekanntesten syndromalen Formen einer Wachstumsstörung gehören das Ullrich-Turner- oder das Noonan-Syndrom. Das Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) ist die häufigste Chromosomenaberration bei Frauen. In ca. 60 % liegt dem UTS der Verlust eines X-Chromosoms zu Grunde. Zu den typischen Problemen zählen neben dem Kleinwuchs bei den Betroffenen Herzfehler, Nierenfehlbildungen und besonders eine Unfruchtbarkeit durch ein Versagen der Eierstöcke. Hauptverantwortlich für den Kleinwuchs beim Ullrich-Turner-Syndrom ist insbesondere der Verlust des SHOX-Gens, welches auf dem X-Chromosom liegt. Menschen, denen nur dieses Gen auf einem X-Chromosom fehlt, weisen daher auch eine Wachstums-

störung auf, jedoch in der Regel ohne die anderen Probleme des Ullrich-Turner-Syndroms. Während die Diagnose eines Ullrich-Turner-Syndroms in den meisten Fällen noch über eine Chromosomenanalyse gestellt werden kann, erfordert der Nachweis eines SHOX-Defektes schon Methoden, die auch diese kleinen Defekte im Erbgut nachweisen können (Multiplex-Ligation-Probe-Assay, MLPA oder molekulare Karyotypisierung). In beiden Fällen ist eine frühe Diagnose wichtig, da auch hier mit einer Wachstumshormonbehandlung eine Therapie der Wachstumsstörung vorliegt. Weiterhin besteht eine wichtige Unterscheidung zwischen einem proportionierten und einem dysproportionierten Kleinwuchs. Dies bedeutet, dass das Verhältnis der Arme und Beine zum Rumpf entweder dem Durchschnitt entspricht oder eines von beiden im Vergleich verkürzt oder verlängert ist.

Ein dysproportionierter Kleinwuchs gibt immer den Verdacht auf eine primäre Knochenreifungsstörung (Skelettdysplasie), bei welcher durch Störungen in den

Häufige syndromale Wachstumsstörungen		
Erkrankung	Gen/Locus (über einen genetischen Marker eindeutig definierter Ort auf einem Chromosom)	Häufigkeit
Ullrich-Turner-Syndrom	Monosomie X	1:2500
SHOX-Gendefekte	SHOX	1:4000
Silver-Russel-Syndrom	UPD7, Chr. 11p15	1–30:100 000
Noonan-Syndrom	TPN11, SOS1, KRAS, NRAS, RAF1, BRAF, SHOC2 und MEK1/MAP2K1	1:1 000–1:2 500
Coffin-Lowry-Syndrom	RPS6KA3	1:40 000
Kabuki-Syndrom	MLL2	1:32 000–1:86 000
Prader-Willi-Syndrom	15q11-q13	1:10 000–1:30 000
DiGeorge-Syndrom	Mikrodeletion 22q11.2	1:4 000

Wachstumsfugen einzelner Knochen es zu der Verschiebung der Proportionen kommt. Jedoch sind schon bislang über 450 verschiedene Formen mit Defekten in über 200 Genen bekannt. Veränderungen an den Gelenken können hierbei den fehlenden Hinweis für eine gezielte Diagnostik geben. Somit stellen Röntgenaufnahmen oft die einzige Möglichkeit der Unterscheidung dar. Skelettdysplasien sind jedoch insgesamt eher selten. Die am häufigsten bekannte Skelettdysplasie stellt die Achondroplasie dar. Hierbei liegen deutliche Verkürzungen der Oberarme und der Oberschenkel vor, so dass bei normal großem Kopf und weitestgehend normaler Wirbelsäulenlänge eine Verschiebung der Proportionen auffällt. Mit einer Größe im Erwachsenenalter von im Mittel 124 +/-5,9 cm bei Frauen und 131 +/-5,6 cm bei Männern und auch häufigen weiteren Problemen stellt die Achondroplasie ganz eigene Anforderung an die Lebensbewältigung der Betroffenen. Die Diagnose erfolgt hier über die molekulargenetische Methode der Sequenzierung, bei der die Basenabfolge, also der genetische Code, des zu Grunde

liegenden Gens FGFR3 (Fibroblasten Growth Factor 3 Rezeptor Gen) direkt analysiert wird. Leider stehen für die Achondroplasie, ebenso wie für die meisten Formen der Skelettdysplasien, keine Möglichkeiten einer Behandlung zur Verfügung. Einzig eine operative Beinverlängerung ist möglich, muss aber immer im Einzelfall abgewogen werden.

Sollten sich durch die Anamnese, das heißt die Erfragung der Krankengeschichte, und die klinische Untersuchung konkrete Hinweise auf die Ursache der Wachstumsstörung ergeben und die genetische Ursache bereits bekannt sein, besteht die Möglichkeit durch eine genetische Analyse aus einer Blutprobe diesen Verdacht zu bestätigen. Trotz aller Bemühungen bleibt bei ca. 80 % der Betroffenen mit Verdacht auf eine genetische Ursache die Diagnose noch unklar (idiopathische Wachstumsverzögerung).

Erst durch den Einsatz modernster Technologien in der genetischen Forschung gelingt es nach und nach auch für diese Betroffenen eine Ursache zu

finden, um in Zukunft gezielte Therapien zu entwickeln. Unsere Arbeitsgruppe konnte z. B. durch eine genomweite Analyse zeigen, dass auch der Verlust kleinerer chromosomaler Bereiche, die in der Chromosomenanalyse nicht sichtbar sind, bei ca. 10 % der Betroffenen die Ursache ihrer Wachstumsstörung darstellt (Short-Net Studie). Unter Genom versteht man die Gesamtheit des genetischen Materials einer Zelle oder eines Organismus. Im Rahmen dieser Studie und unter dem Einsatz der neusten Hochdurchsatz-Technologien gelingt es uns nun zunehmend auch für die verbleibenden Betroffenen eine Diagnose zu finden und die komplexen Zusammenhänge des Wachstums besser zu verstehen. Diese Studie legt somit den Grundstein für auch zukünftige therapeutische Möglichkeiten.

PD Dr. med. Christian Thiel
 Humangenetisches Institut
 Friedrich-Alexander-Universität
 Erlangen-Nürnberg
 Schwabachanlage 10
 91054 Erlangen
 Tel: 09131/85-44637
 E-Mail:
 christian.thiel@uk-erlangen.de

Kontaktadresse:

Institut für Humangenetik der Universität Erlangen
 Gerne stehen wir interessierten Patienten und Ihren Familien im Rahmen unserer Sprechstunde zur genetischen Abklärung der Wachstumsverzögerung zur Verfügung (Terminvereinbarung 09131-85-22019).

NETZWERK



Die Mitgliedschaft im Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V. bietet Ihnen eine Vielzahl wertvoller Vorteile:

- 
Austausch mit anderen Betroffenen, Ärzten und Experten
 Durch unsere große Zahl an Regionalgruppen finden Sie bestimmt auch Veranstaltungen in Ihrer Nähe. Außerdem können Sie sich im Internet in unseren vielfältigen Foren austauschen.
- 
Broschüren und CD-Roms
 Eine große Auswahl an Broschüren und CD-Roms zu Krankheiten und Behandlungsmöglichkeiten, auch im Bereich der Kinder- und Jugendendokrinologie, kann kostenlos bestellt werden.
- 
Mitgliederzeitschrift GLANDULA
 Mitglieder erhalten die GLANDULA, unsere Patientenzeitschrift mit Veröffentlichungen renommierter Forscher und Spezialisten, 2 x jährlich sowie das GLANDULinchen, das Magazin speziell für Kinder- und Jugendendokrinologie, 1 x jährlich kostenlos und frei Haus zugesandt.
- 
Geschützter Mitgliederbereich im Internet
 In unserem nur für Netzwerkmitglieder zugänglichen geschützten Internetbereich erhalten Sie wertvolle Informationen.
- 
Telefonische Betreuung durch unsere Geschäftsstelle
 An vier Tagen in der Woche ist unsere Geschäftsstelle telefonisch für Sie da.
- 
Sonderkonditionen für Seminare und andere Veranstaltungen
 Mitglieder erhalten für Netzwerk-Veranstaltungen, z. B. den jährlichen Überregionalen Hypophysen- und Nebennierentag, ermäßigte Konditionen.

Dank seiner Gemeinnützigkeit und seines hohen Ansehens erhält das Netzwerk für Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e. V. verschiedene Fördermittel. Aus diesem Grund können wir Ihnen all die beschriebenen Vorteile zu einem geringen Mitgliedsbeitrag von nur Euro 20,- im Jahr bieten.

Kontaktadresse: NETZWERK Hypophysen- und Nebennierenerkrankungen e.V.
 Waldstraße 53 • 90763 Fürth • Tel.: 0911/97 92 009-0 • Fax: 0911/97 92 009-79
 Email: netzwerk@glandula-online.de • Internet: www.glandula-online.de

Bundeskongress der AGS-Eltern- und Patienteninitiative



AGS-Eltern- und Patienteninitiative e.V.

Der Bundeskongress anlässlich des 20-jährigen Bestehens der AGS-Eltern- und Patienteninitiative findet vom **26. bis 28.9.2014** in **Hamburg** statt. Geboten werden eine Vielzahl von Vorträgen, unter anderem von Prof. Dr. med. Dörr („Was gibt es Neues beim AGS?“, „Alles, was Sie über das AGS wissen wollen, aber sich bisher nicht getraut haben zu fragen“) und Prof. Dr. med. Mönig („Optimierung der Transition (Übergang ins Erwachsenenalter)“). Außerdem besteht die Möglichkeit zur Teilnahme an Frage- und Austauschrunden sowie an Schulungen.

Nähere Informationen erhalten Sie bei der AGS-Eltern- und Patienteninitiative e. V., Doris Scharff, Peerkoppel 5, 24232 Schönkirchen, Telefon 04348/91 07 56.