

Journal für

# Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

## Wachstumsstörung bei SHOX-Defizienz // SHOX Deficiency Disorders

Steichen-Gersdorf E, Kapelari K, Hofer S

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian*

*Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2016; 9 (3), 67-70*

Homepage:

[www.kup.at/klinendokrinologie](http://www.kup.at/klinendokrinologie)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



Indexed in EMBASE/  
Scopus/Excerpta Medica



Offizielles Organ folgender Gesellschaften



Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 08Z037833 M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

# Wachstumsstörung bei SHOX-Defizienz

E. Steichen-Gersdorf, K. Kapelari, S. Hofer

**Kurzfassung:** Die SHOX-Defizienz ist eine wesentliche Ursache für Kleinwuchs. Der klinische Schweregrad reicht vom idiopathischen Kleinwuchs bis zum Leri-Weill-Syndrom mit mesomalem Kleinwuchs und Madelung-Deformität. Eine zunehmende Störung der Körperproportionen mit mesomaler Verkürzung der Gliedmaßen wird erst im Schulalter evident. Der Phänotyp einer SHOX-Defizienz ist sehr variabel, auch innerhalb von Familien. Diese Form der Wachstumsstörung stellt eine anerkannte Indikation für eine Wachstumshormontherapie dar.

**Schlüsselwörter:** SHOX-Defizienz, mesomaler Kleinwuchs, Madelung-Deformität, Leri-Weill-Syndrom

**Abstract: SHOX Deficiency Disorders.** SHOX haploinsufficiency has been reported in some individuals with idiopathic short stature. The clinical phenotype covers the spectrum from idiopathic short stature, mesomelic short stature to Leri-Weill syndrome. The skeletal dyspropor-

tion increases from early childhood to adulthood. The phenotype is variable even within families. Growth hormone treatment increases height in patients with SHOX deficiency. **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (3): 67–70.**

**Keywords:** SHOX deficiency, mesomelic dwarfism, madelung deformity, Leri-Weill syndrome

## ■ Einleitung

Kleinwuchs stellt eine häufige Zuweisungsdiagnose für den Kinderarzt oder pädiatrischen Endokrinologen dar. Die Ursachen sind heterogen und in vielen Fällen multifaktoriell bedingt, mit einer starken genetischen Komponente. Eine der häufigsten monogenetische Defekte einer Wachstumsstörung mit skelettalen Merkmalen stellt die SHOX-Defizienz („short stature homeobox“) dar. Die geschätzte Häufigkeit beträgt 1: 2500 [1, 2]. Das SHOX-Gen befindet sich in der pseudoautosomalen Region (PAR1) am distalen Ende des kurzen Armes von Chromosom X und Y. Das SHOX-Gen kodiert für einen Transkriptionsfaktor, der eine Rolle in der Chondrozytenfunktion im Bereich der Wachstumsfuge spielt und hier die Proliferation und Differenzierung der Wachstumsfuge steuert [3].

SHOX-Gen-Deletionen sind die häufigste Ursache des Leri-Weill-Syndroms, welches durch dysproportionierten Kleinwuchs mit mesomaler Verkürzung der Extremitäten und Madelung-Deformität gekennzeichnet ist. Die SHOX-Defizienz stellt jedoch ein breites Spektrum an Schweregraden in der Ausprägung dar. So wurden Deletionen und Mutationen im SHOX-Gen auch in einem geringeren Prozentsatz beim idiopathischen Kleinwuchs und mesomalen Kleinwuchs beschrieben. Die Prävalenz bei Kindern mit Kleinwuchs wird in mehreren Studien in steigender prozentueller Häufigkeit vom idiopathischen Kleinwuchs (ISS) über dysproportionierten Kleinwuchs (DSS) bis zum Leri-Weill-Syndrom von 2–90 % angegeben [4–6] (Tabelle 1).

In dieser Übersichtsarbeit soll das Krankheitsbild der SHOX-Defizienz beschrieben werden. Die unterschiedliche Ausprägung im Schweregrad lässt annehmen, dass diese Störung noch unterdiagnostiziert ist. Die klinische Relevanz liegt in der rechtzeitigen Diagnosestellung und möglichen Behandlung dieser Wachstumsstörung mit Wachstumshormon.

Eingelangt am 12.06.2016, angenommen am 15.06.2016

Aus dem Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrie 1, Medizinische Universität Innsbruck

**Korrespondenzadresse:** Ao. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Steichen-Gersdorf, Department für Kinder- und Jugendheilkunde, Pädiatrie 1, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35, E-mail: Elisabeth.Steichen@i-med.ac.at

## ■ Klinische Merkmale und Ausprägung

Patienten mit SHOX-Defizienz zeigen eine sehr unterschiedliche klinische Ausprägung mit unspezifischen Merkmalen bei Kindern im Vorschulalter. Charakteristische Zeichen der mesomalen Dysplasie und Madelung-Deformität entwickeln sich meist in der 2. Dekade, können aber auch vollständig fehlen. Die Erwachsenengröße kann entsprechend dem Kleinwuchsbereich bis hin zum unteren Normalbereich variieren. Die familiäre Endlängenprognose wird jedoch in allen Fällen unterschritten. In einer Studie von Munns et al. ergab sich eine Endgröße von  $-2,4$  SD ( $-14,4$  cm) für Mädchen und  $-0,8$  SD ( $-5,3$  cm) für Knaben [7]. Spezifisch ist eine flache Wachstumskurve mit zunehmendem kontinuierlichem Abfall von der Wachstumsbahn, weshalb viele Patienten nicht die erwartete Endlänge erreichen. Die phänotypische und intrafamiliäre Variabilität führt zu einem Spektrum von Krankheitszeichen, die vom idiopathischen Kleinwuchs bis zum Leri-Weill-Syndrom reichen, hinweisend auf den Einfluss von modifizierenden und epigenetischen Faktoren. Neben der altersabhängigen Ausprägung spielt auch ein geschlechtsspezifischer Effekt eine Rolle, wobei Frauen stärker betroffen sind als Männer. Eine sichere Genotyp-Phänotyp-Assoziation wurde bisher nicht etabliert.

Die differentielle SHOX-Protein-Expression in verschiedenen skelettalen Regionen führt zu Dysmorphiezeichen, die zum Teil sehr mild ausgeprägt sind und bei ca. 50 % der Patienten vorhanden sind. Am charakteristischsten sind die Madelung-Deformität, eine Verkürzung und Verbiegung der Unterarme, eine Mikrognathie und ein hoher Gaumen. Eine muskuläre Hypertrophie mit kräftigem Körperbau wurde statistisch signifikant häufiger beschrieben (Abb. 1). Interessanterweise unterscheiden sich die Merkmale bei SHOX-Defizienz von denen bei Ullrich-Turner-Syndrom, bei dem die Wachstumsstörun-

**Tabelle 1:** Prävalenz der SHOX-Defizienz

Spektrum	Prävalenz
ISS	2–15 % (< 5 %)
DSS	19 %
LWD	49–90 %

ISS – „idiopathic short stature“; DSS – „disproportionate short stature“; LWD – Leri-Weill-Dyschondrosteosis



**Abbildung 1a:** Madelung-Deformität, verkürzter und gebogener Unterarm, kräftiger, muskulöser Körperbau

gen teilweise durch eine heterozygote SHOX-Deletion erklärbar sind. Das zusätzliche Fehlen weiterer Gene am X-Chromosom führt hier zu einer komplexen Störung von Wachstum, angeborenen Fehlbildungen und gonadaler Insuffizienz.

### ■ SHOX-Genetik

Das SHOX-Gen besteht aus 6 Exons und befindet sich in der pseudoautosomalen Region am kurzen Arm von Chromosom X und Y [8, 9]. Diese Region unterliegt einer intensiven meiotischen Rekombination, was die hohe Mutationsrate erklärt. In über 80 % der Fälle kommen Deletionen in der SHOX-Region oder der Downstream-enhancer-Region vor. Die restlichen Fälle setzen sich aus Punktmutationen und kleinen intragenetischen Deletionen zusammen. Der genetische Mechanismus erklärt sich durch die Haploinsuffizienz der Störung. Das Fehlen einer Genkopie führt zur krankheitsrelevanten Störung. In homozygoter Form führt eine SHOX-Defizienz zu einem hochgradigen Kleinwuchs, der mesomelen Dysplasie Typ Langer. Das genetische Wiederholungsrisiko entspricht einem pseudoautosomalen Erbgang und beträgt 50 % für direkte Nachfahren.

Die genetische Untersuchung erfolgt mit einem standardisierten MLPA-Test bzw. einer Sequenzierung.

### ■ Pathophysiologie

SHOX ist phylogenetisch in den Wirbeltieren exprimiert, nicht jedoch in Nagern einschließlich der Maus. Expressionsstudien wurden daher am humanen Embryo und an Hühnerembryonen durchgeführt. SHOX ist am stärksten in der Mittelportion der Extremitäten exprimiert, mit vorwiegender Verkürzung der Unterarme und Unterschenkel. Die Expression im Bereich des 1. und 2. Kiemenbogens führt zu einer Mikrognathie und hohem Gaumen – Dysmorphiezeichen, die bei genauer Betrachtung häufig beschrieben werden [10].

Histologische Untersuchungen der Epiphysenfuge im Bereich des distalen Radius demonstrierten eine Desorganisation der



**Abbildung 1b:** Madelung-Deformität, dorsale Subluxation der Ulna

hypertrophen Chondrozyten, welche anstatt der Säulenzone Zellnester bilden [11]. In-vitro-Experimente zeigen, dass SHOX ein negativer Regulator des „fibroblast growth factor receptor gene“ (FGFR3) ist, welches bei Patienten mit Achondroplasie mutiert ist. Diese Regulation betrifft besonders die mesomelen Segmente, in denen SHOX am stärksten exprimiert ist [7, 9].

### ■ Radiologische Zeichen

Die drei wichtigsten radiologischen Zeichen der SHOX-Defizienz und des Leri-Weill-Syndroms sind eine dreieckige Ausziehung (Triangulation) der distalen Radiusepiphyse durch eine vorzeitige Fusion der ulnaren Seite sowie ein Ableiten der proximalen Handwurzelreihe mit Subluxation des Os lunatum. Dadurch entsteht ein spitzer Karpalwinkel bzw. eine Pyramidalisation mit dem Os lunatum an der Pyramidenspitze. Die tropfenförmige Aufhellung der distalen ulnarseitigen Radiusmetaphyse ist ein weiteres charakteristisches Merkmal und wird als „Radiolucency“ bezeichnet. Die asymmetrische Wachstumsstörung im Bereich der distalen Radiusepiphyse verursacht eine Verkürzung und Verbiegung des Radius. Zusammen mit der dorsalen Subluxation der Ulna ergibt sich das Bild einer Madelung-Deformität [3, 12, 13] (Abb. 2).

### ■ Therapie

Für präpubertäre Kinder mit Kleinwuchs  $< 2$  SD sollte eine Wachstumshormontherapie in einer Dosierung von 45–50 µg/kg Körpergewicht/Tag angeboten werden. Der Therapieeffekt verspricht einen maximalen Größenzugewinn von 7–10 cm. Das individuelle Therapieansprechen ist variabel.

Wachstumsstörung infolge einer SHOX-Defizienz bei Leri-Weill-Syndrom und Turner-Syndrom folgen einer gemeinsamen Ursache. Der Effekt der Wachstumshormontherapie beim Turner-Syndrom wurde in mehreren Studien nachgewiesen und stellt somit eine etablierte Indikation dar. Ein ähnlicher Effekt wurde bei SHOX-defizienten Patienten mit Kleinwuchs prognostiziert. Das Therapieansprechen und die Verbesserung der Endlänge wurde in mehreren Studien in entsprechendem Ausmaß analog zum Turner-Syndrom belegt.

Bei Therapiebeginn in präpubertären Patienten erreichten 57 % der SHOX-Patienten vs. 32 % der Turner-Patienten eine Endlänge von  $> -2$  SD. Das Therapieansprechen war individuell unterschiedlich [2].

### ■ Entscheidungshilfe für die Diagnostik

Kinder mit SHOX-Defizienz zeigen ein normales intrauterines Wachstum mit normalem Geburtsgewicht. Das postnatale Wachstum ist vermindert mit kontinuierlichem langsamen Abfall von der Perzentilenkurve („catch down“) [7]. Die Mes-

sung der Sitzhöhe und die Beziehung zur Gesamtgröße ermöglichen eine Bestimmung der Körperproportionen. Dabei kann eine Ratio von Sitzhöhe zu Gesamtlänge (SH/L) oder Sitzhöhe zu Beinlänge (SH/BL) berechnet werden. Die Körperproportionen entwickeln sich bis zum Schulalter unverändert normal. Erst ab einem Lebensalter von ca. 8 Jahren ist eine leichte Dysproportionalität durch ein verzögertes Extremitätenwachstum erkennbar. Die Störung der Körperproportionen ist mit dem freien Auge nicht leicht erkennbar und bedarf einer ausführlichen auxologischen Messtechnik.

### Praktisches Vorgehen

In der Beurteilung der Störung der Körperproportionen sind mehrere Methoden anerkannt. Die Messung der Sitzhöhe und der Armspanne und die Berechnung eines Quotienten ergibt die beste Vorhersage für das Vorliegen einer SHOX-Defizienz.

#### 1. Extremitäten/Sitzhöhen-Verhältnis (extremities-trunk ratio) nach Binder et al. [13]:

Beinlänge + Armspanne/Sitzhöhe < 195 + 1/2 Körperhöhe (m)

Dieser Score veranschaulicht in einem mathematischen Modell die Verkürzung der Unterarme und Unterschenkel bei Kindern und Jugendlichen ab dem Schulalter. Binder et al. konnten zeigen, dass Schulkinder > 110 cm mit einer SHOX-Haploinsuffizienz –1 SD unterhalb des größenadaptierten Mittelwerts des Extremitäten/Sitzhöhen-Quotienten lagen. Der Test erreichte in dieser Studie eine 100 % Sensitivität.

#### 2. Extremitäten/Körperhöhen-Verhältnis > +2 SD nach Malaquias et al. [10]

Nachdem nicht standardmäßig die Armspanne bestimmt wird, ist in der endokrinologischen Praxis der Sitzhöhen/Körperhöhen-Quotient bzw. Sitzhöhen/Beinlängen-Quotient ersatzweise zu bestimmen. Der Sitzhöhen/Körperhöhen-Quotient eignet sich als Screeningmethode, um Kinder mit potentieller SHOX-Defizienz herauszufiltern. Die Bedeutung liegt insbesondere in der Selektion von Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs für die SHOX-Diagnostik.

### ■ Interessenkonflikt

Keiner.

#### Literatur:

- Binder G. Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 81–9.
- Blum WF, Cao D, Hesse V, Fricke-Otto S, et al. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res* 2009; 71: 167–72.
- Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke RJ, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 695–702.
- Binder G, Renz A, Martinez A, Keselman A, et al. SHOX haploinsufficiency and Leri-Weill dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4403–8.
- Rosilio M, Huber-Lequesne C, Sapin H, Carel JC, Blum WF, Cormier-Daire V. Genotypes and phenotypes of children with SHOX deficiency in France. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: E1257–E1265.
- Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet* 2007; 44: 306–13.
- Munns CF, Glass IA, Flanagan S, Hayes M, et al. Familial growth and skeletal features associated with SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16: 987–96.
- Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 54–63.
- Rappold GA, Durand C, Decker E, Marchini A, Schneider KU. New roles of SHOX as regu-



**Abbildung 2:** Radiologische Zeichen der SHOX-Defizienz, Knochenalter 13 Jahre  
a) Fusion der ulnaren Radiusephiphyse (Triangulation), siehe Pfeil  
b) Aufhellung der distalen Radiusmetaphyse (Radiolucency), \*  
c) spitzer Karpalwinkel (Pyramidalisation der proximalen karpalen Reihe)

### ■ Relevanz für die Praxis

Die Messung der Körperproportionen stellt eine entscheidende Methode im diagnostischen Work-up von Kindern mit Kleinwuchs dar. Ein Sitzhöhen/Körperhöhen-SDS > 2 findet sich in der überwiegenden Mehrheit von Patienten mit SHOX-Defizienz. Die Wachstumshormongabe stellt eine anerkannte Therapie zur Verbesserung der Endlänge dar.

lator of target genes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2012; 9 (Suppl 2): 733–8.

10. Malaquias AC, Scalco RC, Fontenele EG, Costalonga EF, et al. The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis. *Horm Res Paediatr* 2013; 80: 449–56.

11. Flanagan SF, Munns CF, Hayes M, Williams B, et al. Prevalence of mutations in the short stature homeobox containing gene (SHOX) in Madelung deformity of childhood. *J Med Genet* 2002; 39: 758–63.

12. Child CJ, Kalifa G, Jones C, Ross JL, et al. Radiological features in patients with Short Stature Homeobox-containing (SHOX) gene deficiency and Turner syndrome before and after 2 Years of GH treatment. *Horm Res Paediatr* 2015; 84: 14–25.

13. Binder G, Ranke MB, Martin DD. Auxology is a valuable instrument for the clinical diag-

nosis of SHOX haploinsufficiency in school-age children with unexplained short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4891–6.

14. Binder G, Rappold GA. SHOX Deficiency Disorders. In: Pagon RA et al. *GeneReviews™*. University of Washington, Seattle, WA, 1993–2016.

15. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant

human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 245–9.

16. Binder G. Growth hormone deficiency: new approaches to the diagnosis. *Pediatr Endocrinol Rev* 2011; 9 (Suppl 1): 535–7.

### **A. o. Univ.-Prof. Dr. Elisabeth Steichen-Gersdorf**

*Studium der Medizin und Ausbildung zum Facharzt für Kinder- und Jugendheilkunde an der Medizinischen Universität in Innsbruck. Additivfach für Humangenetik, Endokrinologie und Diabetes. Habilitation 1998 und kontinuierliche wissenschaftliche Tätigkeit mit dem Schwerpunkten seltene Erkrankungen, Endokrinologie und Diabetes. Oberärztin am Department für Kinder- und Jugendheilkunde in Innsbruck.*



# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat  
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno  
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:  
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3  
Labotect GmbH



InControl 1050  
Labotect GmbH

## e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

## [Bestellung e-Journal-Abo](#)

### Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)