

## ÄRZTLICHE FACHINFORMATION PANEL-ANALYSE BEI KLEINWUCHS

### Hintergrundinformation

Wachstumsstörungen sind klinisch und genetisch sehr heterogen. Das Längenwachstum wird durch mehr als 600 genetische Varianten beeinflusst, die in der Summe aber nur einen sehr geringen Anteil an der Körpergröße haben. Familiär gehäufte Kleinwuchs kann auf eine monogene Ursache hindeuten. Klinisch ist zwischen pränataler und postnataler Wachstumsverzögerung, zwischen proportioniertem und dysproportioniertem Kleinwuchs zu unterscheiden. Syndromale Wachstumsstörungen, die bei der Fragestellung „isolierter“ Kleinwuchs nicht erfasst werden, gehen mit unterschiedlichen weiteren Funktionsstörungen einher. Bei bis zu 13% der Patienten werden chromosomale Veränderungen gefunden<sup>1</sup>, angeführt vom Turner-Syndrom (Monosomie X) bei Mädchen. Vor einer Multigen-Panelanalyse sollte eine DNA-Array-Analyse einen unauffälligen Befund erbracht haben.

Zielgene sind in unserem Labor solche Gene, die gesicherte monogene Ursachen von isoliertem Kleinwuchs (unter 2 SDS)<sup>1-3</sup> bzw. von Störungen der Wachstumshormonachse darstellen<sup>4</sup>. Bei Hinweisen auf eine Skelettdysplasie kommen je nach radiologischer Diagnose andere Zielgene in Betracht. Eine Trio-Exomsequenzierung sollte bei schwerem Kleinwuchs (unter 3 SDS) oder syndromaler Wachstumsstörung erfolgen<sup>2</sup>. Bei Verdacht auf ein Silver-Russell-Syndrom ist zunächst eine Methylierungsanalyse zielführend, da epigenetische DNA-Modifikationen nicht über eine Panel- oder Exomsequenzierung erfasst werden.

Isolierter Kleinwuchs: Gene	Erbgang	Zusätzliche Merkmale
<i>SHOX</i>	PD (PR)	<i>Dysproportion, Mesomelie, Madelung Deformität</i>
<i>NPR2</i>	AR/AD	<i>Dysproportion, Mesomelie, Brachymetakarpie</i>
<i>NPPC</i>	AD	<i>Brachydaktylie</i>
<i>ACAN</i>	AR/AD	<i>Spondylometaphysäre Dysplasie, erhöhtes Knochenalter, Arthritis</i>
<i>IHH</i>	AR/AD	<i>Brachydaktylie</i>
<i>FGFR3</i>	AD	<i>Hypochondroplasie, Rhizomelie</i>
Wachstumshormon-Insensitivität: Gene	Erbgang	Laborbefunde <sup>4</sup>
<i>GHR</i>	AD	<i>IGF1/IGFBP-3 vermindert, STH erhöht</i>
<i>IGF1</i>	AD	<i>IGF1/IGFBP-3 normal oder vermindert, STH normal oder erhöht</i>
<i>IGF1R</i>	AD	<i>IGF1 und STH normal oder erhöht</i>
<i>IGFALS</i>	AR/AD	<i>IGF1/IGFBP-3 vermindert, STH erhöht</i>
<i>STAT5B</i>	AD	<i>IGF1/IGFBP-3 vermindert, STH erhöht</i>
<i>PAPPA2</i>	AR	<i>IGF1/IGFBP-3 und STH erhöht</i>

AD: autosomal dominant, AR: autosomal rezessiv; PD: pseudoautosomal dominant; PR: pseudoautosomal rezessiv

### Literatur

1. Wit et al. Guidelines, Horm Res Paediatr 2019;91:223-240; 2. Collett-Solberg et al. Horm Res Paediatr 2019;92:1-14
3. Willems et al. Arch Pédiatr 2022;28:8S27-28/8S32; 4. Rapaport et al. Endocrine Connections 2021;10:R125-R138

### Technische Daten

Methode: Exomsequenzierung: Anreicherung aller exonischer DNA-Fragmente mittels Twist Comprehensive Exome + Mitochondrial Panel (Twist Bioscience). Kodierende Sequenzen (>95%) werden mit ≥20-facher Lesetiefe (Coverage), intronische Sequenzen (-15/+5) mit ≥10-facher Coverage erfasst und ggf. mit anderen Verfahren (Sanger, MLPA) ergänzt. Es werden Varianten der Klassen 3-5 (nach Plon et al. Hum Mutat 2008; 29:1282-91, PMID:18951446) berichtet.

### Voraussetzungen (Formblätter auf [www.humgen.at](http://www.humgen.at))

- ✓ EDTA-Blut des Patienten (2 - 8 ml)
- ✓ Einverständniserklärung zur Durchführung einer genetischen Untersuchung
- ✓ Zuweisungsschein mit
  - Angaben zur Kostenübernahme und Versicherungsdaten des Patienten
  - detaillierten klinischen Informationen und relevanten Vorbefunden

### Kontakt

Zentrum Medizinische Genetik Innsbruck, Peter-Mayr-Str. 1, 6020 Innsbruck ([www.humgen.at](http://www.humgen.at))

Tel. 0512-9003-70531; Fax 0512-9003-73510; email: [humgendiag@i-med.ac.at](mailto:humgendiag@i-med.ac.at);

Direktor: Prof. DDr.med. Johannes Zschocke, Ansprechpartnerin: Prof. Dr. Sabine Rudnik (Stand: Januar 2024)