

## *Kurzinformation*

### *zur humangenetischen Untersuchung*

## **Hypochondroplasie (MIM ID #146000) infolge einer Mutation im FGFR3-Gen (MIM ID #134934)**

Die Hypochondroplasie gehört zur Familie der angeborenen Skelettdysplasien mit einer geschätzten Häufigkeit von 1:15.000 bis 1:40.000 Lebendgeburten. Das klinisch sehr heterogene Krankheitsbild ähnelt dem einer milder ausgeprägten Achondroplasie. Die betroffenen Patienten zeichnen sich ebenfalls durch einen Minderwuchs (maximale Größe im Erwachsenenalter: 128-165 cm) mit unproportioniert kurzen, plumpen Gliedmaßen und in einem Teil der Fälle durch zu lange Wadenbeine aus. Der Schädel ist normal oder häufiger übergroß. Die Finger sind kurz, aber die Hände besitzen im Gegensatz zur Achondroplasie keine „Dreizackgestalt“. Das Becken ist normal groß oder verkleinert und die O-Stellung der Beine fehlt im Vergleich zur Achondroplasie. Außerdem wird eine Skoliose und eine Lumbarlordose sowie eine generalisierte, mild ausgeprägte Überdehnbarkeit aller Gelenke beobachtet. Die für die Achondroplasie typischen Komplikationen Spinalstenose und obstruktive Apnoe treten seltener auf, während intellektuelle Defizite möglicherweise häufiger sind. Die Diagnose ist bei Kindern unter drei Jahren schwierig zu stellen, da die Skelettveränderungen erst mit zunehmendem Alter offensichtlicher werden. Geburtsgewicht und -größe sind häufig normal, und das Mißverhältnis zwischen der Länge des Rumpfes und den Gliedmaßen wird während der frühen Kindheit oft übersehen.

Ursache der Erkrankung ist in 40-70 % der Fälle eine Mutation des auf Chromosom 4p16.3 lokalisierten "fibroblast growth factor"-Rezeptor 3 (FGFR3)-Gens. Folge ist eine konstitutive Aktivierung des Proteins, das ein Mitglied der Tyrosinkinase-Rezeptor-Familie ist und während des Wachstums und der endochondralen Ossifizierung als wichtigster negativer Regulator des Längenwachstums der Knochen von den Chondrozyten synthetisiert wird. Der aus einer extrazellulären Ligandenbindungsdomäne, einer Transmembran-Domäne und einer zweigeteilten Tyrosinkinase-Domäne bestehende Rezeptor bildet nach Bindung von parakrin wirkenden Wachstumsfaktoren Dimere. Diese transphosphorylieren und aktivieren damit unter anderem Proteine der "signal transducer and activation of transcription" (STAT)- und "mitogen-activated protein kinase" (MAPK)-Familie, die die Proliferation und Differenzierung der Knorpelzellen hemmen.

Häufigster zu einer Achondroplasie führender genetischer Defekt ist ein Basenaustausch (meist C→A, seltener C→G) in Exon 12, der zu einem Austausch der Aminosäure Asparagin an Position 540 durch Lysin (p.Asn540Lys oder N540K) in der proximalen Tyrosinkinase-Domäne des FGFR3-Proteins führt. Des Weiteren ist ebenfalls in Exon 12 eine A→G-Transition beschrieben, die in einer Substitution des Isoleucins an Position 538 durch Valin resultiert (p.Ile538Val oder p.I538V). Darüberhinaus sind Aminosäure-Substitutionen an den Positionen 84, 200, 262, 268, 278, 279, 295, 328, 351, 360, 380, 381, 485 und 650 als Ursache einer Hypochondroplasie identifiziert worden. Die entsprechenden Nukleotidsubstitutionen sind in den Exons 3, 5, 7, 8, 9, 11 und 14 lokalisiert.

Der Erbgang ist autosomal dominant, d. h. die betroffenen Patienten sind heterozygote Träger dieser Mutation. Sporadische Fälle, also Neumutationen des FGFR3-Gens, treten ebenfalls auf, sind aber deutlich seltener als bei der Achondroplasie. Insgesamt führen die der Hypochondroplasie zugrundeliegenden Aminosäure-Substitutionen wahrscheinlich zu einer geringeren konstitutiven Aktivitätssteigerung des Rezeptors als die die schweren Verlaufsformen Achondroplasie und Thanatophore Dysplasie Typ 1 und 2 verursachenden Austausche. Der exakte Pathomechanismus ist jedoch bislang noch nicht bekannt. Diskutiert werden z. B. eine verstärkte Autophosphorylierung und eine veränderte Glykosylierung des Proteins.

Ein negatives Ergebnis schließt eine Hypochondroplasie nicht aus, da es sich um eine genetisch heterogene Erkrankung handelt, die auch Folge der Alteration eines oder mehrerer anderer Gene sein kann. Eine wichtige Differentialdiagnose ist die Léri-Weill-Dysostose infolge von SHOX ("short stature homeobox")-Mutationen (Song et al. 2012. A. J. Med. Genet. A 158A: 2456-2462).

**Material:** 0,5 - 2 ml EDTA-Blut (normaler Postversand)

**Methode:** In einer Stufendiagnostik wird zunächst das Exon 12 des FGFR3-Gens amplifiziert und sequenziert. Ist keine Mutation vorhanden, werden in einem zweiten Schritt auch die Exons 3, 5, 7, 8, 9, 11 und 14 untersucht.

**Zeitdauer:** ca. ein bis zwei Wochen

---