



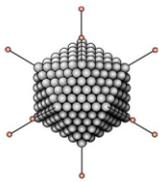
Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Autosomal dominant vererbte kombinierte Hypophysenhormon-Defizienz infolge einer LHX4-Mutation

Der Vorder- und der Zwischenlappen der Hypophyse (des „unten anhängenden Gewächses“) entwickeln sich aus dem oralen Ektoderm, während der Hinterlappen dem neuronalen Ektoderm entstammt. Der Vorderlappen wird auch als Adenohypophyse bezeichnet und geht aus einer Ausstülpung des Rachendachs, der sog. Rathke-Tasche, hervor, während der Hinterlappen (die Neurohypophyse) eine Ausstülpung des Zwischenhirns ist. Die Adenohypophyse besteht aus Hormon-sezernierenden Drüsenzellen, während die Neurohypophyse aus Nervenzellfortsätzen aufgebaut ist, die ihren Ursprung im Hypothalamus haben und diesen über den Hypophysenstil (Infundibulum) mit der Hypophyse verbinden.

Die Hormone, die von der Adenohypophyse produziert werden, sind das Wachstumshormon (GH), das Prolaktin, die auf die Keimdrüsen einwirkenden gonadotropen Hormone Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und Luteinisierendes Hormon (LH) sowie das die Nebennierenrinde stimulierende Adrenokortikotrope Hormon (ACTH) und das die Schilddrüsenhormon-Produktion regulierende Thyroidea-stimulierende Hormon (TSH). Die Proliferation und terminale Differenzierung der entsprechenden somatotropen, laktotropen, gonadotropen, kortikotropen und thyreotropen Zellen wird durch eine ganze Batterie von Signalproteinen und Transkriptionsfaktoren kontrolliert, deren ungestörtes Zusammenspiel für die Funktion der Adenohypophyse und damit auch der nachgeordneten Organe essentiell ist. So führt der Ausfall der Transkriptionsfaktoren HESX1, SOX2 und SOX3, die die frühe Entwicklung des oralen Ektoderms steuern, zu einem syndromischen Hypopituitarismus, bei dem es neben einem kombinierten Hormonmangel auch zu einer Hypo- oder Aplasie der Adenohypophyse sowie einer Hypoplasie des Nervus opticus bis hin zur bilateralen Anophthalmie zum Teil in Kombination mit Defekten im Bereich der Mittellinie des Vorderhirns (z. B. einer Agenesie oder Hypoplasie des Corpus callosum, Missbildungen im Bereich des Hippocampus oder einer nicht deszendierten Neurohypophyse) kommt. Sind dagegen Proteine wie PROP1 oder POU1F1 alteriert, die eine Rolle in der Differenzierung der Zellen der Adenohypophyse spielen, so kommt es „nur“ zu einem Hormonmangel. Die Defizienzen der LIM-Homeodomänen-Transkriptionsfaktoren LHX3 und LHX4 sind zwischen diesen beiden Extremen einzuordnen, da sie neben den kombinierten Hormonmängeln zu einer Hypoplasie der Adenohypophyse führen. Diese ist im Falle einer LHX3-Defizienz zum Teil mit einer sensorineuralen Schwerhörigkeit und zumeist mit einer kurzen, rigiden Halswirbelsäule assoziiert und im Falle einer LHX4-Defizienz häufig mit einer nicht deszendierten oder ektopen Neurohypophyse sowie in Einzelfällen mit einer mangelhaft ausgebildeten Sella turcica und einem Fehlen des Infundibulums kombiniert. Diese Effekte kommen zum Teil dadurch zustande, daß nachgeschaltete Transkriptionsfaktoren nicht aktiviert werden. So reguliert LHX4 beispielsweise die Transkription des POU1F1 (PIT1)-Gens, indem es an eine regulatorische Promotor-Sequenz dieses Gens bindet. Kommt es zu einem Mangel an LHX4, wird dementsprechend auch weniger POU1F1 synthetisiert. LHX4 reguliert außerdem zusammen mit PROP1 die Expression von LHX3. Weitere Zielgene sind FSHB und TSHB, die für die β -Kette des FSH bzw. des TSH kodieren. LHX4 wird zunächst in den Zellen der sich ausstülpenden Rathke-Tasche synthetisiert. Später ist die Expression im Gegensatz zu LHX3 jedoch auf den Vorderlappen beschränkt. Dies erklärt die Hypoplasie der Adenohypophyse im Falle einer LHX4-Defizienz, die auf eine verlangsamte Proliferation aller fünf differenzierter Zellreihen bei gleichzeitig deutlich vermehrter Apoptose zurückzuführen ist.

Klinisch präsentieren sich die LHX4-defizienten Patienten mit einem Kleinwuchs infolge des GH-Mangels. Daneben besteht zumeist eine TSH-, ACTH-, FSH- und LH-Defizienz bis hin zum kompletten Panhypopituitarismus. Die Adenohypophyse ist immer hypoplastisch, während die Neurohypophyse nicht deszendiert oder ektop gelegen oder aber völlig unauffällig sein kann. Ursache der autosomal dominant vererbten Erkrankung sind Aminosäure-Austausche, Verschiebungen des Leserasters, Spleißstellen-Mutationen und Deletionen des kompletten Genlokus, die infolge einer Haploinsuffizienz in einer eingeschränkten Transaktivierungsfähigkeit des Transkriptionsfaktors resultieren.



MVZ Labor Prof. Blessing

Medizinisches Versorgungszentrum Singen GmbH

VIRCHOWSTRASSE 10c | 78224 SINGEN | TEL. 07731 995-60 | FAX 07731 982-6831 | WWW.LABOR-BLESSING.DE

LABORATORIUMSMEDIZIN, KLINISCHE CHEMIE, MIKROBIOLOGIE, VIROLOGIE, INFektionSEPIDEMIOLOGIE, IMMUNOLOGIE,
MOLEKULARBIOLOGIE, MOLEKULARE GENETIK, HUMANGENETIK UND STOFFWECHSELANALYTIK

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

Methode: Nach Isolierung der genomischen DNA aus einer EDTA-Blutprobe werden die sechs Exons des auf Chromosom 1q25 gelegenen LHX4-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und anschließend sequenziert. Ist keine Mutation nachweisbar, wird in einem zweiten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der Exons bestimmt, um eine Deletion im Bereich des LHX4-Genlokus nachweisen bzw. auszuschließen zu können.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen