

Monatsschr Kinderheilkd
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-01030-7>
Angenommen: 1. September 2020

© Der/die Autor(en) 2020

Redaktion

B. Koletzko, München
T. Lücke, Bochum
E. Mayatepek, Düsseldorf
N. Wagner, Aachen
S. Wirth, Wuppertal
F. Zepp, Mainz



L. Mittendorf¹ · M. Schulz¹ · A. Stoltze¹ · R. Stein¹ · S. Starke¹ · R. Abou Jamra³ ·
A. Körner^{1,2} · R. Pfäffle¹ · W. Kiess^{1,2}

¹ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

² Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, pädiatrisches Forschungszentrum, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

³ Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Kleinwuchssyndrome – potenziell lebensbedrohliche Erkrankungen

Kleinwuchs ist ein Symptom, welches vielfältige Ursachen haben kann. Eine Übersicht zu Ursachen des Kleinwuchses, Diagnostik sowie Therapieindikationen und Nebenwirkungen wurde bereits 2015 von Pfäffle et al. in der *Monatsschrift Kinderheilkunde* veröffentlicht [19]. Neben häufigen Ursachen, wie dem familiären Kleinwuchs oder der konstitutionellen Entwicklungsverzögerung, kommen u. a. Mangelernährung, Malabsorption, ein Wachstumshormonmangel – idiopathisch, genetisch oder auf dem Boden einer Malformation/Neoplasie des Zentralnervensystems [11] oder iatrogen bedingt – sowie syndromale Ursachen infrage. An Letztere sollte insbesondere bei auffälligen Befundkonstellationen gedacht werden, beispielsweise in Zusammenschau mit einer Entwicklungsverzögerung, einer intrauterinen Wachstumsverzögerung (IUGR), Makro- oder Mikrozephalie und/oder Fehlbildungen und Dismorphien.

Es wurden 4 verschiedene Fallbeispiele zusammengetragen, um für seltene Kleinwuchssyndrome zu sensibilisieren, die aufgrund ihrer potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen frühzeitig diagnostiziert werden sollten. Die frühe Diagnosestellung kann für die Patienten entscheidende Auswirkungen auf ihre Behandlung und Prognose haben.

Fallbericht 1

Nach unauffälliger Schwangerschaft und termingerechter Geburt mit einem Ge-

burtsgewicht (GG) von 3900 g und einer Standardabweichung (SDS) von +0,17 für das Geburtsgewicht sowie einer Geburtslänge (GL) von 55 cm (1,46 SDS) imponierte bei diesem Patienten zunächst eine Makrozephalie (KU +2,66 SDS) bei Geburt sowie im Verlauf auch ein stagnierendes Längenwachstum und eine mangelnde Gewichtszunahme (▣ Abb. 1).

Im Alter von 6 Monaten wurde der Patient wegen einer Obstruktion der oberen Atemwege aufgrund ausgeprägter Thymushyperplasie auffällig. Danach entwickelten sich große progrediente subkutane Lipome an Hals und Flanken, histologisch ohne Malignitätsverdacht.

Klinisch zeigte sich ein motorisch stark entwicklungsverzögertes Kind: Die Kopfkontrolle war erst mit 6 Monaten, freies Sitzen mit 18 Monaten und selbstständiges Hochziehen mit 4 Jahren möglich. Darüber hinaus waren ein Hämangiom der Unterlippe und wechselnde Erytheme im Gesicht auffällig.

Laborchemisch zeigten sich niedrige Triglyzerid- und Glucosespiegel postprandial sowie niedrige IGF-1- und IGFBP-3-Spiegel (0,79 SDS bzw. –4,07 SDS).

Neben der Thymushyperplasie zeigten sich radiologisch eine beidseitige Nierenvergrößerung sowie eine Verfettung des Retroperitonealraums und der kaudalen Rückenmuskulatur.

Endoskopisch wurde eine intestinale Polyposis diagnostiziert.

Im Alter von 3 7/12 Jahren zeigten sich eine Körpergröße (Kgr) –3,34 SDS

und ein Körpergewicht (KG) von –2,41 SDS. Der KU lag bei +2,09 SDS. Molekulargenetisch wurde, durch den Nachweis einer großen heterozygoten Deletion der Exons 2–9 des PTEN-Gens in einem gezielten Mutationsscreening, die Diagnose eines PHTS gestellt.

Im Alter von 4 Jahren sahen wir ein beeinträchtigtes, kachektisches Kind (▣ Abb. 2). Es imponierte ein ausladendes Abdomen mit sichtbaren Lipomassen im Bereich des Halses, Abdomens und sakral. Die periphere Muskulatur war massiv hypotroph und hypoton, die Muskeleigenreflexe schwach ausgeprägt.

Es wurde eine Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Rapamycin 0,1 mg/kgKG und Tag begonnen, um das Wachstum von Fettgewebe zu hemmen sowie die Thymusgröße zu reduzieren [21].

In den ersten 4 Monaten nach Therapiebeginn kam es zu einem Aufholwachstum von 4,8 cm bei weiterhin niedrigen IGF-1- und IGFBP-3-Spiegeln (▣ Abb. 1). Nach einem Jahr Therapie, im Alter von 5 Jahren, lernte das Kind laufen. Radiologisch zeigte sich zunächst ein Rückgang der Thymusgröße von 246 auf 99 cm³, welcher im Verlauf jedoch wieder zunahm. Während das Wachstum der abdominalen Lipome etwas verlangsamt werden konnte, blieben die subkutanen Lipome unverändert [21]. Aufgrund fehlenden weiteren Benefits wurde die Therapie nach 19 Monaten beendet.

Im Alter von 11 Jahren wurde ein papilläres Nierenzellkarzinom diagnos-

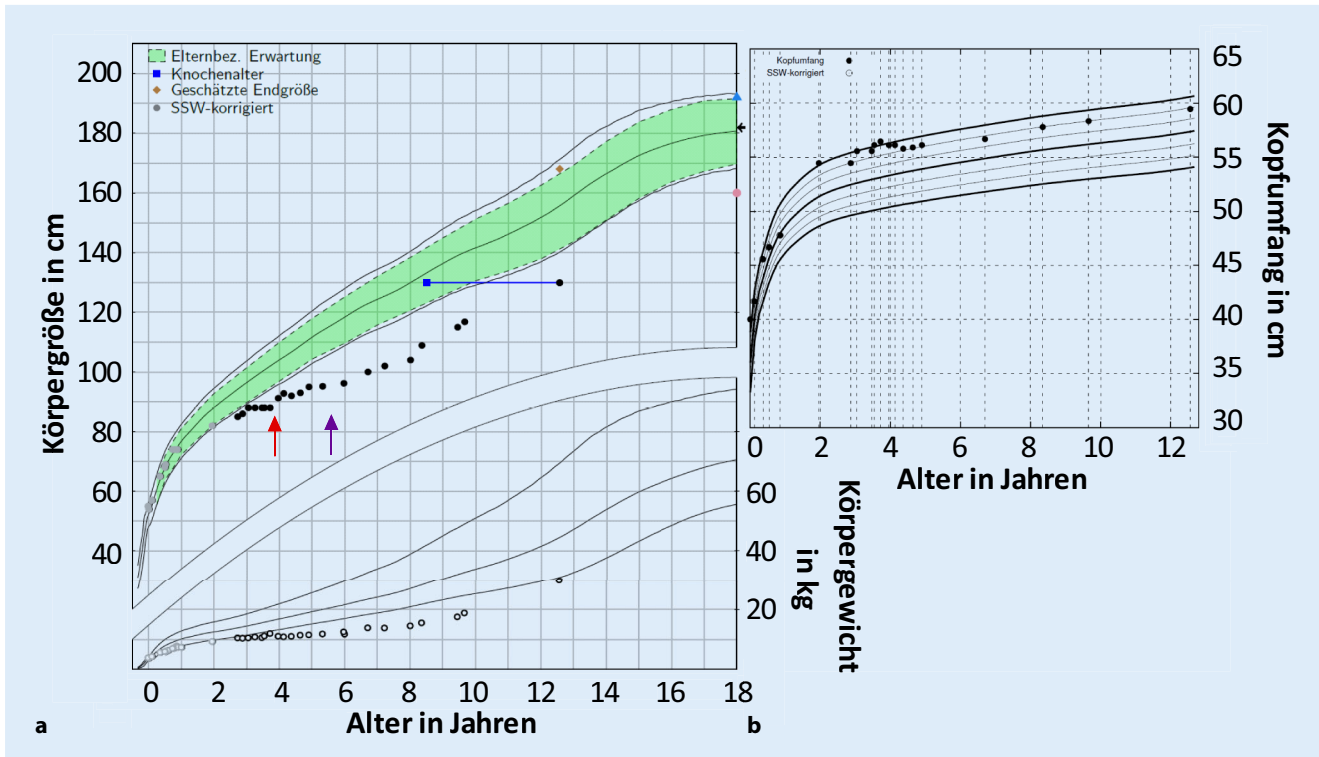


Abb. 1 ▲ Wachstums- und Gewichtspertilen (a) und Pertilen des Kopfumfanges (b) des Patienten mit PHTS. Beginn (roter Pfeil) und Ende (blauer Pfeil) der Rapamycintherapie. (Pertilen aus normativen Daten aus CrescNet [15])



Abb. 2 ▲ Der Patient mit PHTS im Alter von 4 Jahren

tiziert, welches chirurgisch und chemotherapeutisch behandelt wurde.

Zudem wurde radiologisch ein Lhermitte-Duclos-Syndrom (PTEN-assoziiertes dysplastisches Gangliozytom des Cerebellums) diagnostiziert. Es zeigte

sich ein retardiertes Knochenalter um 3 Jahre.

PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom

Bei dem PHTS handelt es sich um einen Defekt des PTEN-Gens auf Chromosom 10, welcher eine Beeinträchtigung der Lipidphosphataseaktivität und somit einen Wegfall der negativen Rückkopplung des Phosphatidylinositol-3-kinase/Akt-Signalwegs verursacht. Folglich entfällt die Funktion als Tumorsuppressorgen, und es kommt zu einem ungehemmten Zellwachstum [12, 14].

Unter den Begriff PHTS fallen das Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom und das Cowden-Syndrom. Das Proteus-Syndrom, Proteus-like-Syndrom sowie Autismus-Makrozephalie-Syndrome und das Lhermitte-Duclos-Syndrom zählen zu den Phänotypen, die mit einer PTEN-Mutation assoziiert sind [3]. Die Syndrome unterscheiden sich vornehmlich im Manifestationsalter [14, 16].

Die 2011 entwickelten „Cleveland Clinic pediatric clinical criteria for PTEN

testing“ zeigt **Tab. 1** [22]. Eine Testung auf eine PTEN-Mutation ist dann gerechtfertigt, wenn das Hauptkriterium und ein weiteres Kriterium erfüllt sind [22].

Eine mögliche Therapie des PHTS besteht in der Gabe von Rapamycin durch Hemmung des PI3/-K/mTor-Signalwegs. Dazu existieren in der Literatur bereits Fallberichte [17]. In vitro konnte eine Hemmung der Differenzierung von Fettgewebe gezeigt werden [21].

Die Verlaufsdagnostik erkrankter Kinder zielt insbesondere auf die Früherkennung assoziierter Tumorerkrankungen ab (**Tab. 2**).

Das Hauptkriterium eines PHTS ist neben dem Kleinwuchs sowie der Neigung zur Tumorentstehung eine Makrozephalie.

Fallbericht 2

Bei diesem kleinen Patienten imponierte im Alter von 4 11/12 Jahren ein von Geburt an extremer Kleinwuchs (KGr -4,88 SDS) mit einem Body-Mass-Index (BMI)

von -4,03 SDS sowie einer Mikrozephalie (KU -3,59 SDS) bei Erstvorstellung.

Klinisch zeigten sich ein puppenhafter Habitus, eine leichte Hypotonie und Hypotrophie der Muskulatur, Hyperpigmentierungen an Stamm und Beinen, erbsengroße Hoden, eine sprachliche Entwicklungsverzögerung und eine Klinodaktylie beidseits.

Bereits in der 28. Schwangerschaftswoche (SSW) wurde eine IUGR festgestellt, die GL betrug 46 cm (-2,31 SDS), das GG 2100 g (-2,08 SDS).

Die Familienanamnese war unauffällig.

Laborchemisch imponierte eine periphere Hypothyreose; ein Wachstumshormonmangel fand sich nicht. Eine immunologische Basisdiagnostik zeigte keine Veränderungen.

Im Alter von 5 Jahren war das Knochenalter um 2 Jahre verzögert (■ **Abb. 3**).

Molekulargenetisch wurde ein Bloom-Syndrom diagnostiziert.

Bloom-Syndrom

Bei dem Bloom-Syndrom handelt es sich um eine Erkrankung aus der Gruppe der Chromosomenbruchs syndrome. Es kommt zu einer Mutation des BLM-Gens auf Chromosom 15, welches für das DNA-Reparaturenzym RecQL3-Helicase codiert [2, 23].

Stand 2018 sind weltweit weniger als 300 Fälle des Bloom-Syndroms beschrieben worden [6].

Das Bloom-Syndrom ist vornehmlich gekennzeichnet durch einen proportionierten Kleinwuchs mit Mikrozephalie sowie IUGR [6].

In der ersten Lebensdekade kommt es vermehrt zu Wilms-Tumoren und Osteosarkomen, in der zweiten und dritten Lebensdekade zu Leukämien und Lymphomen [23].

Klinische Studien konnten eine Immundefizienz mit niedrigen Leveln an Immunglobulin M und Immunglobulin A zeigen. Zudem wurden periphere Insulinresistenzen und ein Diabetes mellitus Typ 2 beschrieben [8, 9].

Klinisch können Erytheme im Gesicht bei Sonneneinwirkung sowie hyper- und hypopigmentierte Areale auf der Haut und Teleangiektasien auffallen [2].

Monatsschr Kinderheilkd <https://doi.org/10.1007/s00112-020-01030-7>
© Der/die Autor(en) 2020

L. Mittendorf · M. Schulz · A. Stoltze · R. Stein · S. Starke · R. Abou Jamra · A. Körner · R. Pfäffle · W. Kiess

Kleinwuchssyndrome – potenziell lebensbedrohliche Erkrankungen

Zusammenfassung

Hintergrund. Es gibt viele Ursachen für einen Kleinwuchs. Kleinwuchs in Kombination mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR), einer Entwicklungsverzögerung und/oder ungewöhnlichen Stigmata sollte immer auch an eine syndromale Ursache denken lassen.

Fragestellung. Diese Arbeit soll für Kleinwuchssyndrome sensibilisieren, deren Diagnose aufgrund der potenziell lebensbedrohlichen Folgen möglichst frühzeitig gestellt werden sollte.

Material und Methoden. Die vorliegende Arbeit wurde auf Basis klinikinterner Fallberichte vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur erstellt.

Ergebnisse. Das PTEN-Hamartom-Tumor-Syndrom (PHTS), das Bloom-Syndrom (BS), der mikrozephale osteodysplastische primordiale Kleinwuchs Typ II (MOPD-II-Syndrom) sowie das Ligase-IV-Syndrom (Lig4-Syndrom) sind seltene Kleinwuchssyndrome mit potenziell

letalem Ausgang. Gemeinsame Merkmale liegen in einer Abweichung des Kopfumfanges (KU) und einer Entwicklungsverzögerung. Die Verdachtsdiagnose wird molekulargenetisch gesichert. Die Behandlung erfolgt in erster Linie symptomorientiert, für das PHTS und das Ligase-IV-Syndrom existieren darüber hinaus bereits kausale Therapieansätze. Für alle Syndrome gibt es Empfehlungen im Hinblick auf gezielte Vorsorgeuntersuchungen. **Schlussfolgerung.** Bei entsprechenden Hinweisen auf einen syndromalen Kleinwuchs sollte zügig eine molekulargenetisch gestützte Diagnostik erfolgen, um rechtzeitig geeignete Therapieoptionen und Vorsorgeprogramme initiieren zu können.

Schlüsselwörter

PTEN Hamartom Tumor Syndrom · Tumorsoziierte Syndrome · Makro-/Mikrozephalie · Kleinwuchs, genetisch · Dystrophie

Short stature syndromes—potentially life-threatening diseases

Abstract

Background. Short stature in pediatric patients has many different causes. Short stature in relation to intrauterine growth retardation (IUGR), developmental delay and/or specific stigmata should raise the suspicion of a syndromic cause.

Objective. This article aims to raise awareness of short stature syndromes, the diagnosis of which should be made as early as possible due to the potentially life-threatening sequelae.

Material and methods. This article is based on in-house clinical case reports in relation to the current literature.

Results. The PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS), Bloom syndrome (BS), microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD-II syndrome) and ligase IV syndrome (Lig4-syndrome) are rare short stature syndromes with potentially fatal outcome. Severe dwarfism is common

in all the aforementioned syndromes as well as abnormalities in head circumference and developmental delay. The suspected diagnosis is confirmed by genetic testing. Clinical management is based on frequent screening for comorbidities and their appropriate treatment. Furthermore, causal therapeutic approaches have already been established for PHTS and Lig4-syndrome. **Conclusion.** The diagnosis of a short stature syndrome should be quickly confirmed by genetic testing because associated comorbidities may require early monitoring and treatment.

Keywords

PTEN hamartoma tumor syndrome · Tumor associated syndromes · Microcephaly/macrocephaly · Short stature, genetic · Dystrophy

Tab. 1 „Pediatric clinical criteria for PTEN testing“. (Modifiziert nach Tan et al. (2011) [22])

	Symptom	Prävalenz (%)
Hauptkriterium	Makrozephalie (SDS \geq 2)	100
Nebenkriterien	Autismus, Entwicklungsverzögerung	82
	Dermatologische Symptome	60
	Vaskuläre Symptome	29
	Intestinale Polyposis	14

SDS Standardabweichung

Tab. 2 Diagnostik und Management von Patienten mit PHTS im Kindes- und Jugendalter. (Modifiziert nach AWMF-Leitlinie (2019)[3])

Screening	Empfehlung	Klinische Relevanz
Genetische Testung Angehöriger	Bei neu diagnostizierter Mutation	Detektion von Mutationsträgern
Neuropädiatrie	Nach Diagnosestellung	Entwicklungsverzögerung Lhermitte-Duclos-Syndrom Spinale Raumforderungen
Laborkontrolle	Anämiescreening	Gastrointestinale Blutung
Sonographie	Schilddrüse Abdomen Gonaden ab 10. LJ	Schilddrüsen-CA Nierenzell-CA Keimzelltumoren
Kolo-/Gastroskopie	Ab 35. LJ	Intestinale Polyposis
Gynäkologie	Untersuchung der Brust ab 25. LJ	Mamma-CA
Dermatologie	Jährlich	Melanom

CA Karzinom, LJ Lebensjahr

Tab. 3 Monitoring von Patienten mit Bloom-Syndrom. (Modifiziert nach Flanagan et al. (2019) [13])

Screening	Empfehlung/ Frequenz	Klinische Relevanz
Status, Anamnese	Bei Arztkontakt	Lymphom, Leukämie
Stuhldiagnostik	Ab 10. LJ/ halbjährlich	Kolon-CA
Dermatologische Untersuchung	JL	Melanom
Mammographie	Ab 18. LJ/JL	Mamma-CA
Koloskopie	Ab 10. LJ/JL	Kolon-CA
Blutuntersuchung	Ab 10. LJ/JL	Diabetes mellitus Typ 2, Hypothyreose, Dyslipidämie
Ganzkörper-Magnetresonanztomographie (Ganzkörper-MRT)	Ab dem 12. LJ/alle 2 Jahre	Lymphom

CA Karzinom, LJ Lebensjahr, JL jährlich

Tab. 4 Vorsorge bei MOPD-II-Syndrom. (Modifiziert nach Rauch et al. (2011) [20])

Screening	Frequenz	Klinische Relevanz
Oraler Glucosetoleranztest	JL	Insulinresistenz/Diabetes mellitus Typ 2
Echokardiographie	JL	Kardiomyopathie
Elektroenzephalogramm	JL	Epilepsie/strukturelle Anomalien
Magnetresonanztomographie	Bei Diagnosestellung	Gefäßanomalien
Ophthalmologie	JL	Refraktionsanomalie
Psychologie	Nach Bedarf	Psychologische Unterstützung

JL jährlich

Untersuchungen geben Hinweise darauf, dass das beim Bloom-Syndrom auftretende Erythem morphologisch und histologisch dem Schmetterlingserythem eines Lupus erythematoses ähnelt [18].

Weiterhin können sich variable syndromale Stigmata wie Dolichocephalie und Hypoplasie des Jochbeins sowie eine hohe Stimme zeigen [23].

Zurzeit existiert keine kurative Therapie des Bloom-Syndroms. Es erscheint wichtig, Chemotherapieregime individuell an die Patienten anzupassen und auf ionisierende Strahlung zu verzichten [6]. Empfehlungen zu Vorsorge und Beobachtung von Patienten mit Bloom-Syndrom finden sich in [Tab. 3](#).

Fallbericht 3

Bei dieser Patientin imponierten im Alter von 14 Monaten ein extremer Kleinwuchs (KGr $-8,79$ SDS) sowie eine Mikrozephalie (KU $-7,94$ SDS) und eine Dystrophie (BMI $-3,61$ SDS) ([Abb. 4](#)). Die motorische und kognitive Entwicklung war altersentsprechend. In der körperlichen Untersuchung fielen vereinzelte hypo- und hyperpigmentierte Hautareale auf.

Bei komplizierter Schwangerschaft durch Verdacht auf eine Plazentainsuffizienz und IUGR erfolgte die Geburt in der 25+5 SSW per primärer Sectio mit einem GG von 420 g ($-2,79$ SDS) und einer GL von 26,5 cm ($-0,92$ SDS).

Das Kind entwickelte postnatal ein Atemnotsyndrom zweiten Grades sowie im Verlauf eine bronchopulmonale Dysplasie. Im ersten Lebensjahr musste das Kind über eine Magensonde ernährt werden, ein Aufholwachstum konnte darunter jedoch nicht erreicht werden. Die Familienanamnese war unauffällig.

Das Karporadiogramm im Alter von 14 Monaten entsprach dem eines Neugeborenen ([Abb. 4](#)).

Aufgrund des ausgeprägten Kleinwuchses wurde eine molekulargenetische Panel-Diagnostik durchgeführt, die den Befund einer homozygoten Variante im Pericentringen erbrachte und damit die Diagnose eines MOPD-II-Syndroms. Ebenso wurde eine Segregationsanalyse der Eltern durchgeführt, die jedoch

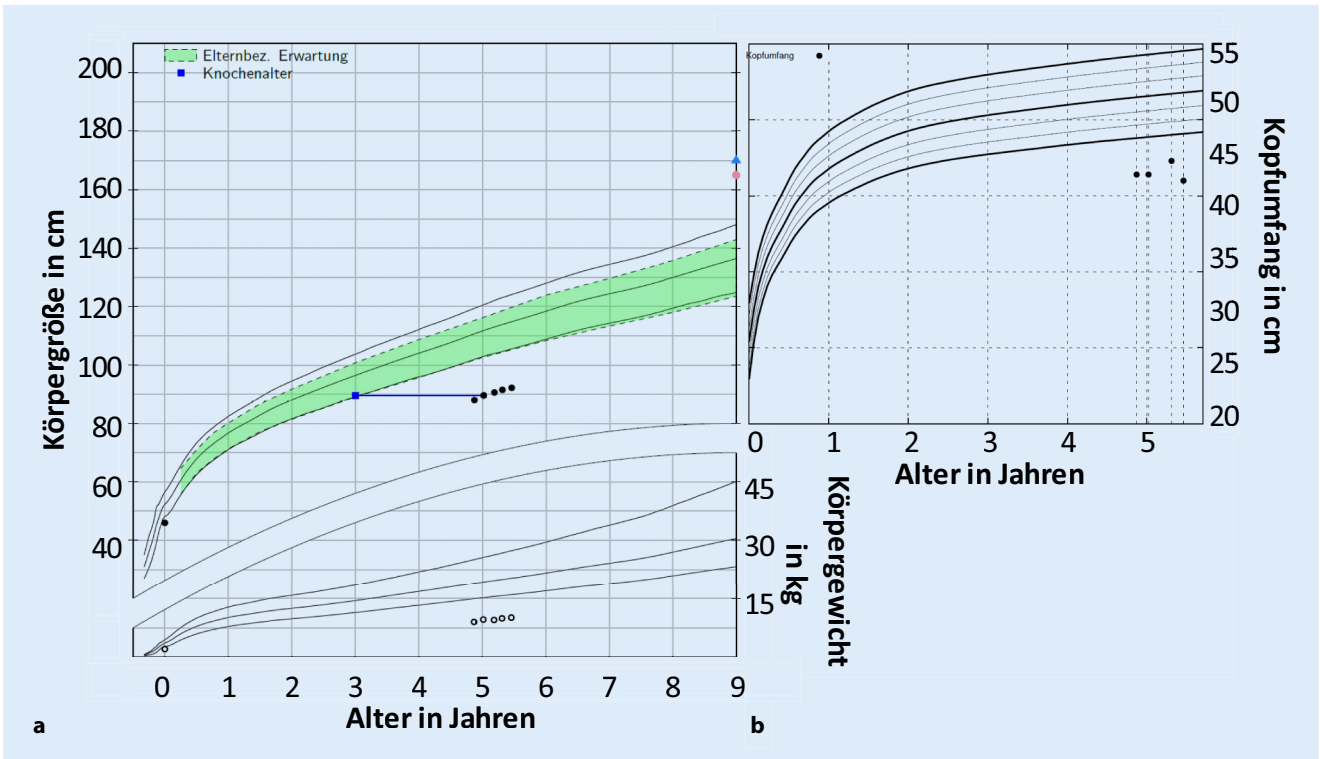


Abb. 3 ▲ Wachstums- und Gewichtsperzentilen (a) und Perzentilen des Kopfumfangs (b) des Patienten mit Bloom-Syndrom. (Perzentilen aus normativen Daten aus CrescNet [15])

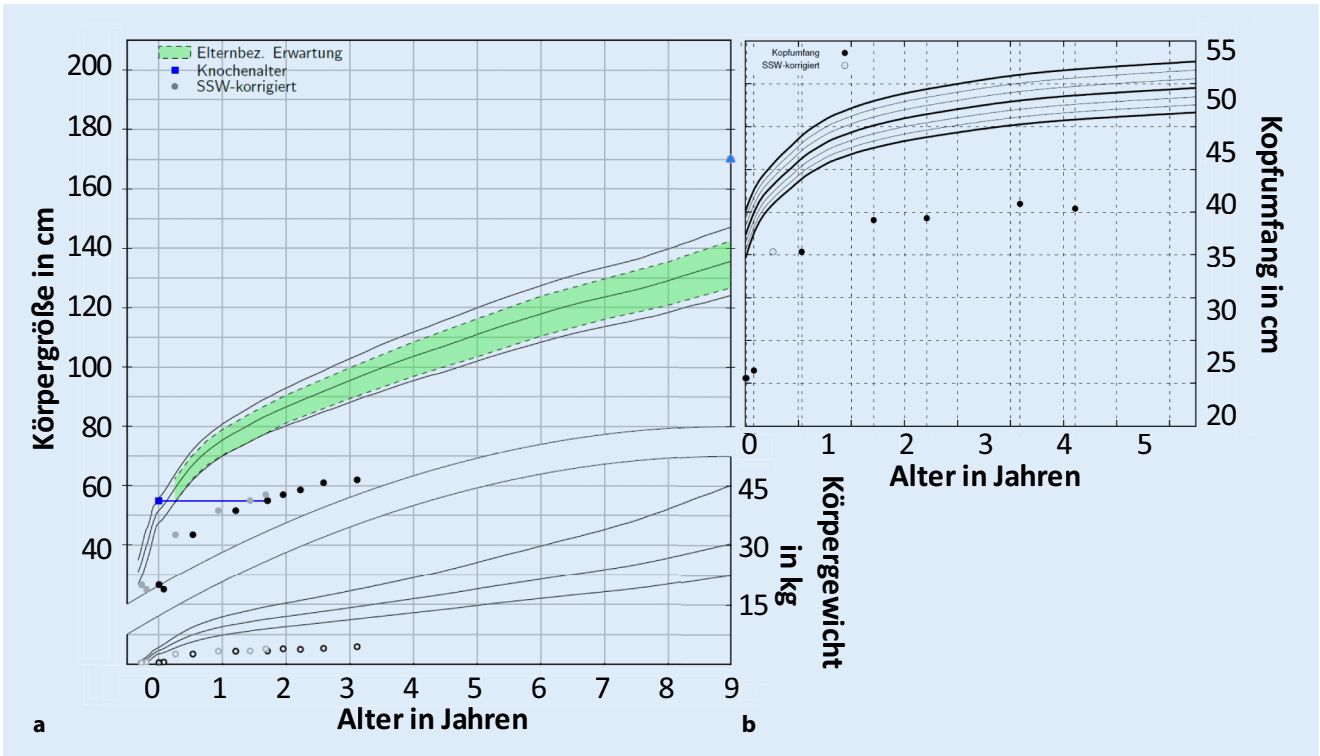


Abb. 4 ▲ Wachstums- und Gewichtsperzentilen (a) und Perzentilen des Kopfumfangs (b) der Patientin mit MOPD-II-Syndrom. (Perzentilen aus normativen Daten aus CrescNet [15])



Abb. 5 ▲ Eine Patientin mit MOPD-Typ II und ein gleichaltriger Junge aus dem Patienten-Pool der Kinderklinik des Universitätsklinikums Leipzig

keine Veränderungen im Pericentrigen erbrachte.

Im Alter von 3 Jahren wurde radiologisch ein Moya-Moya-Syndrom diagnostiziert. Es erfolgte die medikamentöse Einstellung auf Acetylsalicylsäure.

Mikrozephaler osteodysplastischer Kleinwuchs Typ II

Das MOPD-II-Syndrom ist auf eine „loss of function mutation“ im Pericentrigen zurückzuführen [10]. Das Pericentrinprotein spielt eine Rolle im Zellzyklus [4].

Stand 2017 sind 150 Fälle vom MOPD-II-Syndrom weltweit registriert [4].

Die Erkrankung ist vornehmlich gekennzeichnet durch eine IUGR sowie im Verlauf durch einen proportionierten Kleinwuchs mit Mikrozephalie ([5, 20]; **Abb. 5**).

Laborchemisch können sich eine Insulinresistenz sowie eine Thrombozytose (87,5%), eine Leukozytose (75%) oder eine Kombination aus beidem (62,5%) zeigen [4, 24].

Das klinische Management zielt auf die Früherkennung und entsprechende symptomatische Behandlung assoziierter Komorbiditäten ab (**Tab. 4**); eine kurative Therapie der Erkrankung existiert zum jetzigen Zeitpunkt nicht [20].

Bei Kleinwuchs und Mikrozephalie im Zusammenhang mit Thrombo- und/oder Leukozytose sollte an ein MOPD-II-Syndrom gedacht werden.

Fallbericht 4

Bei diesem Patienten imponierten im Alter von 2 Jahren klinisch neben einem ausgeprägten Kleinwuchs (KGr $-5,63$ SDS) und einer ausgeprägten Mikrozephalie (KU $-13,11$ SDS) (**Abb. 6**) eine Spitzfußstellung beidseits sowie eine kombinierte Entwicklungsverzögerung mit hyperaktiver Verhaltensstörung.

Nach komplizierter Schwangerschaft durch eine IUGR erfolgte die Geburt in der 36+2 SSW per primärer Sectio mit einer GL von 37 cm ($-6,31$ SDS) und einem GG von 1240 g ($-3,8$ SDS).

Familienanamnestisch besteht eine Konsanguinität der Eltern. Laborchemisch zeigten sich eine Hypogammaglobulinämie bei kombiniertem Immundefekt mit T- und B-Zell-Defizienz. Sonographisch wurde eine Hufeisenniere festgestellt.

Aufgrund der entsprechenden Befundkonstellation hatte sich bereits im Vorfeld der Verdacht auf ein Ligase-IV-Syndrom ergeben, welcher molekular-genetisch bestätigt werden konnte.

Im Verlauf entwickelte sich eine progrediente Knochenmarkinsuffizienz mit trilineärer Panzytopenie. Bei zunehmendem Transfusionsbedarf für Erythrozyten und Thrombozyten sowie rezidivierenden Virusgastroenteritiden wurde im Alter von 3 Jahren die Indikation zur allogenen Knochenmarktransplantation gestellt und erfolgreich durchgeführt.

Ligase-IV-Syndrom

Bei dem Ligase-IV-Syndrom handelt es sich um einen Gendefekt im LIG4-Gen. Dabei kommt es zu einer hypomorphen Mutation und somit zu einem partiellen Funktionsverlust der DNA-Ligase IV. Diese ist beteiligt an der Rekombination

und Reparatur der DNA sowie ein wichtiger Teil im Prozess der B- und T-Zell-Aktivität [7].

Patienten sind durch freie Sauerstoffradikale oder ionisierende Strahlung gefährdet. In vitro konnte eine Intoleranz der Zellen gegenüber ionisierender Strahlung gezeigt werden [1].

Bis 2016 wurden weltweit 28 Patienten mit Lig4-Syndrom gezählt [1].

Das Syndrom ist vornehmlich durch eine IUGR sowie einen postnatalen Kleinwuchs mit Mikrozephalie (26 von 28 Patienten) gekennzeichnet. Häufig ist dies mit einer kombinierten Entwicklungsverzögerung vergesellschaftet [1].

Laborchemisch zeigen die Patienten eine Panzytopenie und eine Immundefizienz. Die Immundefizienz zeigte sich in Studien mit einer B- und T-Zell-Lymphopenie sowie Agammaglobulinämie häufig in Kombination mit hohen IgM-Werten [1].

In der Regel kommen symptomatische Supportivtherapien zum Einsatz. Außerdem kann eine allogene Stammzelltransplantation indiziert sein. Diese korrigiert jedoch nicht den DNA-Reparaturdefekt außerhalb der hämatopoetischen Reihe.

In einer Fallserie von 10 Patienten mit Stammzelltransplantation in kurativer Absicht waren 4 davon erfolgreich [1].

Bei Kleinwuchs mit IUGR, Mikrozephalie, Panzytopenie und Immundefekt sollte an das Ligase-IV-Syndrom gedacht werden.

Resümee

Ein Überblick über die in diesem Beitrag erwähnten Fallbeispiele ist in **Tab. 5** dargestellt.

Fazit für die Praxis

- Kleinwuchs in Kombination mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung (IUGR), Dysmorphien und/oder einer Entwicklungsverzögerung sollte immer auch an eine syndromale Ursache denken lassen.
- Einige Kleinwuchssyndrome sind mit lebensbedrohlichen Komplikationen assoziiert. Die klinische

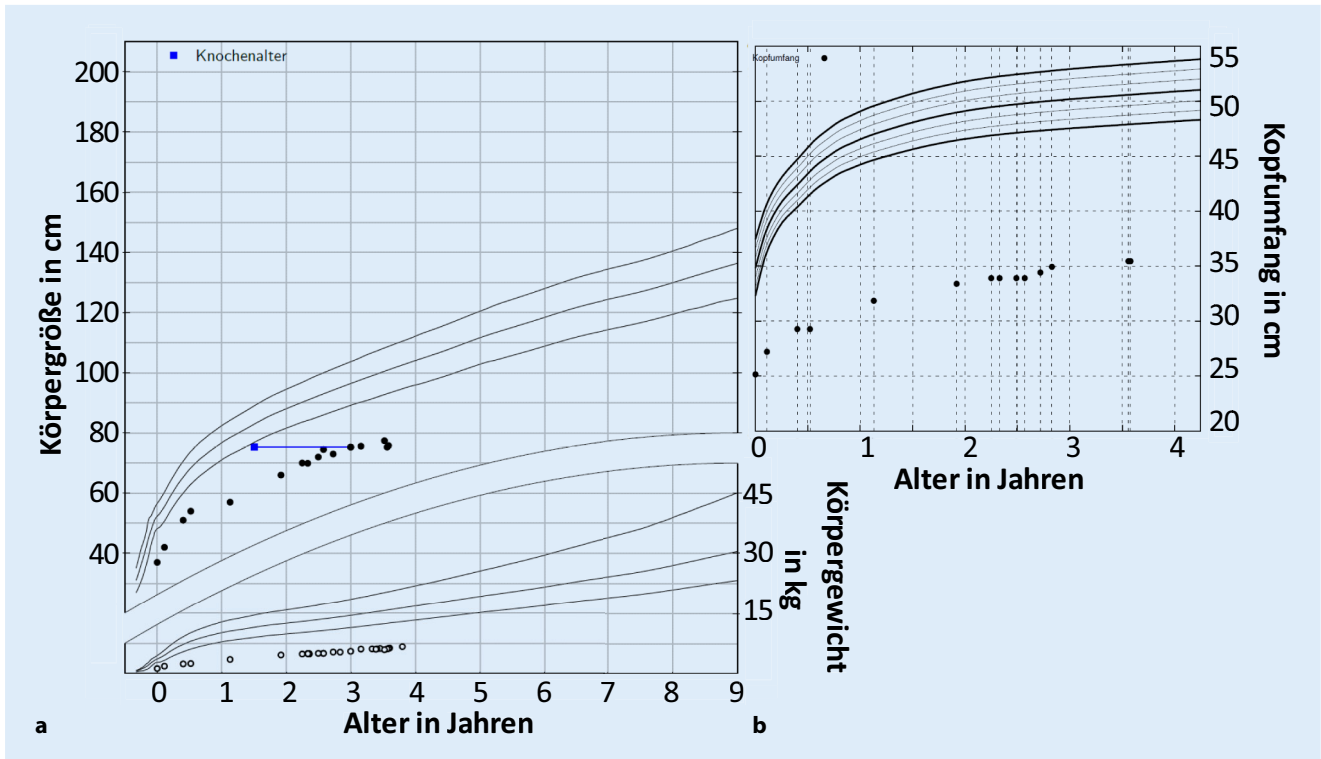


Abb. 6 ▲ Wachstums- und Gewichtsperzentilen (a) und Perzentilen des Kopfumfangs (b) des Patienten mit Lig4-Syndrom. (Perzentilen aus normativen Daten aus CrescNet [15])

Tab. 5	Kleinwuchssyndrome mit potenziell letalem Ausgang			
	PHTS	Bloom-Syndrom	MOPD-II-Syndrom	Lig4-Syndrom
Prävalenz/Fallzahlen	1:200.000 [12, 14]	300 Fälle	150 Fälle	28 Fälle
Kopfumfang	Makrozephalie	Mikrozephalie	Mikrozephalie	Mikrozephalie
Kleinwuchs	Postnatal	Pränatal	Pränatal	Pränatal
Gesichtsdysmorphie	Dysplastische Ohrmuscheln Hypertelorismus	Puppenhafter Habitus	Variabel	Vogelähnlich
Skeletale Veränderungen	–	–	Variabel	Variabel
Paraklinik	Blutungsanämie	Insulinresistenz Diabetes mellitus Typ 2 IgM-, IgA Mangel	Insulinresistenz Diabetes mellitus Typ 2 Thrombozytose	Panzytopenie Agammaglobulinämie
Malignome	Schilddrüsen-CA Keimzell-CA	Wilms Tumor Osteosarkom Leukämie Lymphom	–	Lymphom
Neurologie	Autismus Entwicklungsverzögerung	Entwicklungsverzögerung	Entwicklungsverzögerung	Entwicklungsverzögerung
Haut	Café-au-lait-Flecken Lipome	Lupusähnliches Schmetterlingserythem	Café-au-lait-Flecken	Café-au-lait-Flecken Hypopigmentierungen
Besonderheiten	Intestinale Polyposis Lipome Lhermitte-Duclos-Syndrom	Zeugungsunfähigkeit Frühe Menopause	Intrakranielle Malformationen Hohe Stimme	Knochenmarkhypoplasie Hohe Stimme Immundefekt
Therapieoption	Rapamycin	Symptomorientiert	Symptomorientiert	Knochenmarktransplantation

CA Karzinom

Verdachtsdiagnose sollte frühzeitig molekulargenetisch gesichert werden, da dies für den Patienten entscheidende Auswirkungen auf Prognose und Therapie haben kann.

- Die hier zusammengetragenen Fallbeispiele sind keinesfalls als vollständig anzusehen, sondern sollen helfen, für relevante Nebenbefunde beispielhaft zu sensibilisieren.
- Im Gegensatz zu Patienten mit SGA-Kleinwuchs ohne syndromale Ursache ist die Indikation für eine Hormonsubstitution bei den hier beschriebenen Erkrankungen aufgrund mangelnden Ansprechens und Risikos für maligne Erkrankungen zurückhaltend zu stellen.
- Je nach Krankheitsbild sind individuelle Vorsorgeuntersuchungen notwendig.

Korrespondenzadresse



Dr. L. Mittendorf

Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Leipzig 04103 Leipzig, Deutschland
Luisa.Mittendorf@medizin.uni-leipzig.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. L. Mittendorf, M. Schulz, A. Stoltze, R. Stein, S. Starke, R. A. Jamra, A. Körner, R. Pfäffle und W. Kiess geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien. Für Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts, über die Patienten zu identifizieren sind, liegt von ihnen und/oder ihren gesetzlichen Vertretern eine schriftliche Einwilligung vor.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmateriale unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Altmann T, Gennery AR (2016) DNA ligase IV syndrome; a review. *Orphanet J Rare Dis* 11:137
2. Arora H, Chacon AH, Choudhary S et al (2014) Bloom syndrome. *Int J Dermatol* 53:798–802
3. AWMF online (2019) Diagnostik und Management von Patienten mit PTEN Hamartom Tumor Syndrom (PHTS) im Kindes- und Jugendalter (AWMF-Register-Nummer Nr. 174-025)
4. Bober MB, Jackson AP (2017) Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism, type II: a clinical review. *Curr Osteoporos Rep* 15:61–69
5. Bober MB, Niiler T, Duker AL et al (2012) Growth in individuals with Majewski osteodysplastic primordial dwarfism type II caused by pericentrin mutations. *Am J Med Genet A* 158A:2719–2725
6. Campbell MB, Campbell WC, Rogers J et al (2018) Bloom syndrome: research and data priorities for the development of precision medicine as identified by some affected families. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 4(2):a2816
7. Chistiakov DA (2010) Ligase IV syndrome. *Adv Exp Med Biol* 685:175–185
8. Cunliffe C, Djavid AR, Carrubba S et al (2018) Health supervision for people with Bloom syndrome. *Am J Med Genet A* 176:1872–1881
9. Diaz A, Vogiatzi MG, Sanz MM et al (2006) Evaluation of short stature, carbohydrate metabolism and other endocrinopathies in Bloom's syndrome. *Horm Res* 66:111–117
10. Dieks JK, Baumer A, Wilichowski E et al (2014) Microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II) with multiple vascular complications misdiagnosed as Dubowitz syndrome. *Eur J Pediatr* 173:1253–1256
11. Dörr HG, Bettendorf M, Binder G et al (2018) Malformationen des Zentralnervensystems. *Monatsschr Kinderheilkd* 168:246–251
12. Eng C (1993) PTEN Hamartoma tumor syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (Hrsg) *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle
13. Flanagan M, Cunliffe CM (1993) Bloom syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A (Hrsg) *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle
14. Granados A, Eng C, Diaz A (2013) Brothers with germline PTEN mutations and persistent hypoglycemia, macrocephaly, developmental delay, short stature, and coagulopathy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 26:137–141
15. Keller E, Gausche R, Meigen C et al (2002) Auxological computer based network for early detection of disorders of growth and weight attainment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15:149–156
16. Macken WL, Tischkowitz M, Lachlan KL (2019) PTEN Hamartoma tumor syndrome in childhood: a review of the clinical literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 181:591–610
17. Marsh DJ, Trahair TN, Martin JL et al (2008) Rapamycin treatment for a child with germline PTEN mutation. *Nat Clin Pract Oncol* 5:357–361
18. McGowan J, Maize J, Cook J (2009) Lupus-like histopathology in bloom syndrome: reexamining the clinical and histologic implications of photosensitivity. *Am J Dermatopathol* 31:786–791
19. Pfäffle R, Kiess W, Gausche R et al (2015) Kleinwuchs. *Monatsschr Kinderheilkd* 163:723–744
20. Rauch A (2011) The shortest of the short: pericentrin mutations and beyond. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25:125–130
21. Schmid GL, Kassner F, Uhlig HH et al (2014) Sirolimus treatment of severe PTEN hamartoma tumor syndrome: case report and in vitro studies. *Pediatr Res* 75:527–534
22. Tan MH, Mester J, Peterson C et al (2011) A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet* 88:42–56
23. Thomas ER, Shanley S, Walker L et al (2008) Surveillance and treatment of malignancy in Bloom syndrome. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 20:375–379
24. Unal S, Alanay Y, Cetin M et al (2014) Striking hematological abnormalities in patients with microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism type II (MOPD II): a potential role of pericentrin in hematopoiesis. *Pediatr Blood Cancer* 61:302–305