

Kurzinformation
zur humangenetischen Untersuchung

**Autosomal rezessiv vererbte kombinierte Hypophysenhormon-Defizienz mit
und auch ohne eingeschränkter Rotationsfähigkeit der Halswirbelsäule
(MIM ID #221750)
infolge einer LHX3-Mutation (MIM ID #600577)**

Die vom Hypophysenvorderlappen sezernierten Hormone ACTH, FSH, LH, TSH, GH und Prolaktin sind essentiell für Wachstum und Metabolismus, Reproduktion, Laktation, Schilddrüsenfunktion, Wasserhaushalt und Streßantwort. Der Vorderlappen entwickelt sich aus der sog. Rathke- oder Hypophysentasche, einer ektodermalen Ausstülpung des Dachs der Mundbucht. Dabei ist der Kontakt zwischen der Rathke-Tasche und dem Boden des Diencephalons offensichtlich entscheidend für die Entwicklung distinkter Zelltypen, die ein oder maximal zwei Hormone produzieren. So kontrolliert der "fibroblast growth factor 8 (FGF 8) des ventralen Zwischenhirns die Expression zweier LIM-Homeobox-Proteine, die als LHX3 und LHX4 bezeichnet werden. Diese Proteine steuern die Entwicklung der letzten zwei Entwicklungsschritte des Hypophysen-Vorderlappens, die Ausbildung der endgültigen Hypophysentasche und die Entstehung der unterschiedlichen Hormon-produzierenden Zellen.

LHX3 und LHX4 sind Transkriptionsfaktoren mit zwei N-terminalen LIM-Domänen und einer Homeobox-DNA-Bindungsdomäne. Die LIM-Domäne ist eine multifunktionelle Protein-Protein-Interaktionsregion, die zuerst bei den Transkriptionsfaktoren LIN11, ISL1 und MEC3 identifiziert worden war und deren Struktur einem doppelten Zinkfinger-Motiv ähnelt. Maus-Lhx3 -/- und -Lhx3/Lhx4 -/- "knock out"-Modelle haben gezeigt, daß die Ausreifung des Maus-Hypophysen-Vorderlappens einzig und allein von der korrekten Funktion des Transkriptionsfaktors Lhx 3 abhängig ist. Die FSH- und LH-, TSH-, GH- bzw. Prolaktin-sezernierenden Zellen sind in Lhx3 -/"knock out"-Mäusen dezimiert, während die ACTH-produzierenden corticotropen Zellen nicht weiter proliferieren. Lhx3 wird zunächst im embryonalen Maus-Gehirn und -Rückenmark synthetisiert, während die Genexpression später auf die sich entwickelnde bzw. adulte Hypophyse beschränkt ist.

Die Ergebnisse der Tierversuche ließen vermuten, daß Mutationen des LHX3-Gens auch beim Menschen zu einer kombinierten Hypophysenhormon-Defizienz führen. Dies bestätigte sich 2000, als Netchine und Kollegen erstmals über homozygote LHX3-Defekte bei vier Kindern zweier konsanguiner Elternpaare berichteten (Nat. Genet. 25: 182-186). Das klinische Bild der Betroffenen war durch eine schwere Wachstumsretardierung und einen kombinierten FSH-, LH-, TSH-, GH- und Prolaktin-Mangel charakterisiert, während die ACTH-Konzentration im Normbereich lag. Darüberhinaus fielen hochgezogene und antevertierte Schultern auf, die den Eindruck eines zu kurzen Halses hervorriefen. Die Halswirbelsäule war in ihrer Rotationsfähigkeit deutlich eingeschränkt, so daß sich Kopf- und Rumpfbewegung nicht voneinander trennen ließen. Die Hypophyse war im Falle der zwei Patienten mit einem p.Tyr116Cys-/Y116C-Austausch hypoplastisch, während einer der beiden anderen Patienten mit einer intragenischen 23 Basenpaar-Deletion einen sekundär vergrößerten Hypophysen-Vorderlappen aufwies.

Die eingeschränkte Rotationsfähigkeit des Halses ist allerdings kein obligates Symptom einer LHX3-Defizienz. Pfaeffle et al. (2007. J. Clin. Endocrinol. Metab. 92: 1909-1919) untersuchten drei betroffene Geschwister aus dem Libanon, deren genetischer Defekt eine vorzeitige Stopkodon-Mutation an Aminosäure-Position 224 (p.Trp224X oder W224X) in der carboxylterminalen Region des Proteins war. Sie zeigten eine Wachstumsretardierung, aber keine Bewegungseinschränkung des Kopfes.

Das klinische Bild der LHX3-Defizienz erweiterte sich 2008 erneut, als Rajab et al. (Hum. Mol. Genet. 17: 2150-2159) drei betroffene Geschwister beschrieben, die neben dem Panhypopituitarismus und einer Hypoglykämie infolge eines ACTH-Mangels einen sensorineuralen Hörverlust aufwiesen. Die Autoren konnten zeigen, daß das LHX3-Gen während der Embryonalentwicklung auch in distinkten Regionen des Innenohrs exprimiert wird, ähnlich dem SOX2-Gen, dessen Proteinprodukt möglicherweise die LHX3-Expression reguliert.

Das humane LHX3 wird von einem sieben Exons umfassenden Gen auf Chromosom 9q34.3 kodiert. Auf Grund des alternativen Gebrauchs der Exons 1A und 1B entstehen zwei mRNAs, die sich in ihrem 5'-Ende unterscheiden. Da das Exon 1B für fünf zusätzliche Aminosäuren kodiert, ist auch die Nummerierung der Aminosäuren für die zwei Protein-Isoformen unterschiedlich.

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

Methode: Die genomische DNA wird aus einer EDTA-Blutprobe isoliert. Anschließend werden die acht Exons des LHX3-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert und anschließend sequenziert. Läßt sich dadurch keine Mutation detektieren, wird in einem zweiten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der Exons 2-7 bestimmt, um eine Deletion im Bereich des LHX3-Genlokus nachzuweisen bzw. auszuschließen.

Zeitdauer: ca. zwei Wochen