

Il deficit del gene SHOX come causa di bassa statura

Cosa deve sapere il pediatra

LORENZO IUGHETTI¹, SERGIO BERNASCONI², EMANUELA CARUSO-NICOLETTI³, FRANCESCO CHIARELLI⁴,
ALESSANDRO CICOGNANI⁵

^{1,2,3,4,5}Clinica Pediatrica, ¹Università di Modena e Reggio Emilia, ²Parma, ³Catania, ⁴Chieti, ⁵Bologna

*La piccola selva dei fattori responsabili di bassa statura idiopatica non GH-mediata (ma magari GH-responsiva) si sta a poco a poco sfoltendo: ecco il gene SHOX. La sua storia illumina anche aspetti misconosciuti (dal pediatra "sem-
plice") sulla genetica del cromosoma sessuale. Una miglior comprensione vorrà dire una migliore gestione?*

La crescita è un processo complesso e multifattoriale influenzato da una grande varietà di geni attivi nell'embriogenesi o implicati nella regolazione endocrina dell'accrescimento. Molti di questi geni codificano per fattori di trascrizione in grado di modulare l'espressione di altri geni bersaglio. La loro mutazione può causare un deficit isolato di ormone della crescita (GH) oppure deficit multipli di ormoni ipofisari, ma i casi di bassa statura riconducibili a tale origine sono relativamente pochi¹.

Altre alterazioni genetiche possono contribuire alla bassa statura, e in particolare i cromosomi sessuali umani (cromosomi X e Y) giocano un ruolo chiave nella determinazione dell'altezza. È infatti ben noto che la completa o parziale perdita del cromosoma X è direttamente implicata nello sviluppo della bassa statura oltre che delle altre anomalie scheletriche e stigmati somatiche osservate nella sindrome di Turner (TS).

Circa venti anni fa, dopo che fu dimostrato che le delezioni del braccio corto del cromosoma X e le piccole delezioni terminali del braccio corto del cromosoma Y erano costantemente associate con la bassa statura^{2,3}, fu ipotizzato che nella regione pseudoautosomale (PAR1), situata all'estremità del

SHOX GENE DEFICIENCY AS THE UNDERLYING CAUSE OF SHORT STATURE

(*Medico e Bambino* 2011;30:367-373)

Key words

SHOX gene, Short stature, Léri-Weill dyschondrosteosis, Turner syndrome, GH therapy

Summary

SHOX gene (Short Stature Homeobox-containing gene) seems to play an important role in the growth process. Indeed, patients with mutations or deletions of this gene present with variable degrees of stature deficiency that in the most serious cases is accompanied by mesomelic skeletal dysplasia. This characteristic variability is due to the fact that SHOX gene is localized on both sexual chromosomes in a particular area defined as pseudoautosomal region or PAR1 and in normal condition both genes must be present and active. Clinical conditions that fall within SHOX gene alterations include Langer mesomelic dwarfism, Léri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. Studies on the SHOX gene alterations have been recently carried out also in patients with idiopathic short stature and the importance of analysing these subjects carefully in order to identify those who might benefit from a growth hormone treatment has been underlined. Indeed, it seems that the GH therapy improves the statures of patients with SHOX gene deficiency, with a significant increase similar to the one obtained in the patients with Turner syndrome.

braccio corto dei cromosomi sessuali, esistesse un gene coinvolto nella determinazione dell'altezza. E infatti, mediante una serie di studi genetici^{4,5} nell'arco di alcuni anni si arrivò a identificare all'interno di PAR1 un gene correlabile alla crescita⁶ (Figura 1).

IL GENE SHOX

Questo gene fu chiamato *Short Stature Homeobox-containing gene* (gene

della bassa statura contenente homeobox) o SHOX, e sembra svolgere un ruolo importante nella crescita⁷.

Nei soggetti normali il gene SHOX è presente in due copie omologhe, una su ogni cromosoma sessuale. Considerato che i geni della regione PAR sfuggono all'inattivazione, per un "normale" livello di attività di SHOX è essenziale l'espressione di ciascuna delle due copie. Un considerevole numero di studi ha dimostrato che la carenza di una delle copie di SHOX, determi-

RAPPRESENTAZIONE SCHEMATICA DELLA LOCALIZZAZIONE DELLA PAR1, DELLA STRUTTURA DEL GENE SHOX E DEI SUOI PRODOTTI

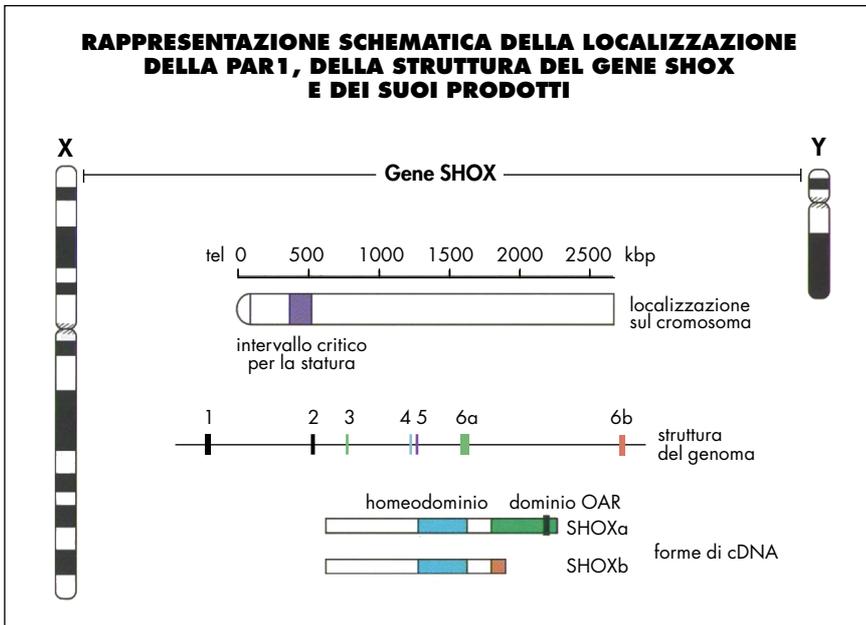


Figura 1. Nella figura viene identificata nella parte terminale del braccio corto dei cromosomi sessuali la regione pseudoautosomale 1 (PAR1). Il gene SHOX si trova, come l'immagine illustra schematicamente, nella parte terminale della PAR1 e consiste di sette esoni: il 6° e 7° esone, chiamati 6a e 6b, codificano alternativamente per due isoforme, SHOXa e SHOXb, di rispettivamente 292 e 225 residui aminoacidici. Le due isoforme differiscono nei livelli di espressione: SHOXa è ampiamente espresso in diversi tessuti mentre l'isoforma SHOXb ha un livello di espressione più ristretto e si trova sui livelli più alti nei fibroblasti del midollo osseo, provvedendo a una prova addizionale del suo ruolo nella crescita lineare. È stato suggerito che SHOXb possa agire come modulatore di trascrizione di SHOXa.

nata da **delezione** o **mutazione**, non è solo coinvolta nella bassa statura, ma anche in diverse anomalie scheletriche e altri problemi congeniti presenti in numerose condizioni cliniche caratterizzate da ipostaturalismo, essendo questo gene espresso durante l'embriogenesi nelle regioni mediane di arti o parti di essi (ad esempio radio, ulna, gomito, polso, tibia, perone, ginocchio e caviglia)⁸.

Queste condizioni includono:

- bassa statura idiopatica (BSI);
- sindrome di Turner (TS);
- discondrosteosi di Léri-Weill (LWD) o sindrome di Léri-Weill (LWS);
- nanismo mesomelico di Langer.

QUADRI CLINICI DA DEFICIT DEL GENE SHOX

I fenotipi associati al deficit del gene SHOX sono molto vari e dipendono dall'entità del deficit genico, **parziale o totale**. Se le mutazioni e delezioni interessano una singola copia del

gene SHOX, nella maggioranza dei casi si ha un quadro di discondrosteosi di Léri-Weill⁷. La stessa insufficienza del gene SHOX sembra essere responsabile del fenotipo della bassa statura e delle anomalie scheletriche riscontrate nelle pazienti affette da sindrome di Turner^{7,8}. Anche un discreto numero di casi di bassa statura idiopatica è stato associato a difetti del gene SHOX^{9,10}. L'assenza completa del gene SHOX è causa della grave bassa statura e dei tratti dismorfici riscontrati nella displasia mesomelica di Langer¹¹.

Nella situazione opposta, le donne con un cromosoma X sovrannumerario (47,XXX) hanno tre copie del gene SHOX e sono più alte delle donne con normale cariotipo 46,XX, sottolineando come l'altezza sia direttamente collegata alla dose del gene SHOX.

Nonostante la bassa statura sia il tratto fenotipico fondamentale di queste patologie, la sua gravità può essere varia, essendo possibile l'associazione a significative anomalie scheletriche. È invece improbabile che i difetti siste-

mici addizionali come la disgenesia gonadica, i difetti cardiovascolari, linfatici o renali, che si osservano nella TS siano direttamente attribuibili a difetti di SHOX¹².

1. Discondrosteosi di Léri-Weill

Riconosciuta per la prima volta da Léri e Weill nel 1929¹³, è caratterizzata da bassa statura disarmonica con riduzione mesomelica degli arti (accorciamento dei segmenti medi delle ossa lunghe del braccio e della gamba) e una caratteristica anomalia dell'avambraccio, con deformità distale di radio e ulna e delle ossa carpali prossimali definita come deformità di Madelung¹⁴.

Ai segni più frequenti:

- bassa statura
- **riduzione mesomelica degli arti**
- deformità di Madelung
- parziale dislocazione dell'ulna nel polso, nel gomito o in entrambi
- movimento limitato del polso possono associarsi caratteristiche occasionali, quali:
- quarto metacarpo/metatarso breve
- radio e ulna/tibia incurvati
- esostosi prossimale della tibia/perone
- anormale tuberosità dell'omero
- anormale collo femorale
- coxa valga
- ipertrofia muscolare

che completano il quadro fenotipico della LWS (Figura 2).

La deformità di Madelung è il tratto distintivo della LWS ed è rappresentata da avambraccio corto con incurvamento del radio e ipoplasia distale dell'ulna dislocata in maniera dorsale. Questo provoca uno spazio vuoto allargato tra il radio e l'ulna e un allineamento osseo alterato nel polso, avendo come risultato una mobilità limitata del gomito e del polso, che può talvolta essere molto dolorosa per il paziente affetto (Figura 2).

Molti studi hanno dimostrato che la gravità della deformità di Madelung e degli altri segni clinici varia considerevolmente nella LWS¹⁵. In generale la gravità del fenotipo sembra aumentare con l'età del paziente, essendo gli effetti sulla statura e le proporzioni del corpo molto più lievi nell'infanzia ri-

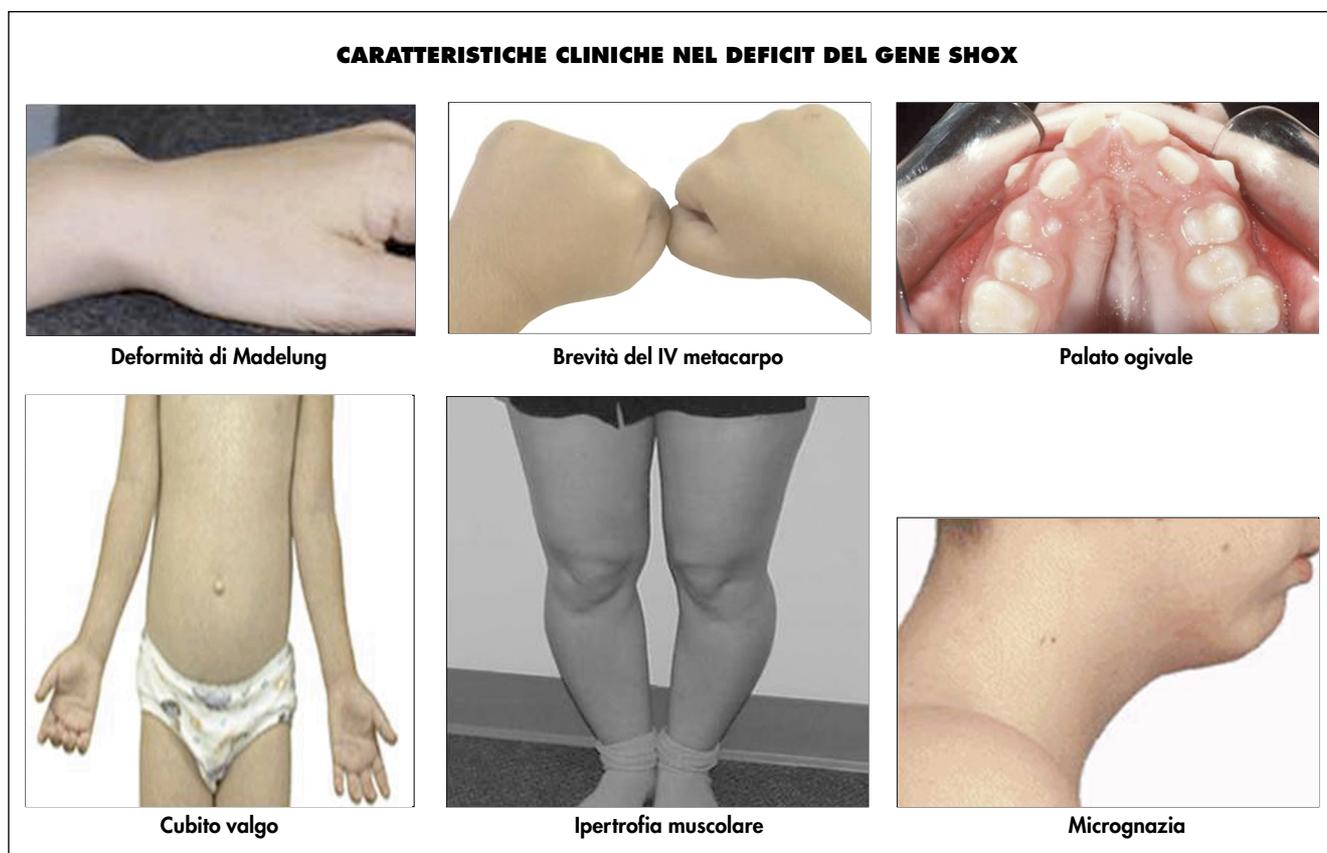


Figura 2. Caratteristiche cliniche del deficit del gene SHOX.

spetto all'età adulta. Questa variabilità fenotipica è osservata in molte delle sindromi da insufficienza genica, compresi gli altri disordini causati da alterazioni del gene SHOX¹⁶.

La LWS è quattro volte più frequente nelle donne rispetto agli uomini, e il fenotipo femminile è generalmente più severo, suggerendo un'influenza degli estrogeni nell'accelerazione della displasia ossea in questi soggetti¹⁷.

Anche se c'è un ampio grado di variabilità negli individui affetti, la statura media è significativamente ridotta nei pazienti con LWS con un'altezza finale media di -2,3 SDS (Standard Deviation Score). Questo equivale a una riduzione, in media, di 18 cm per i maschi e 15 cm per le femmine. Problemi agli arti, particolarmente alle gambe **dipendenti dalla dismetria che si viene a creare in seguito all'incurvatura della tibia**, possono richiedere interventi ortopedici per uguagliare la lunghezza delle due ossa.

Dal punto di vista genetico i vari studi hanno dimostrato che il 70% dei casi di LWS sono causati da una mutazione del gene SHOX, in genere rappresentata da delezioni **nel 70% dei casi**¹⁸⁻²⁴.

2. Displasia mesomelica di Langer

Rarissima condizione caratterizzata da bassa statura conseguente alla riduzione dei segmenti mediani degli arti (mesomelia). Questa malformazione è associata a vari gradi di anomalie scheletriche maggiori che sono prevalentemente rappresentate dall'ipoplasia e dall'accorciamento dei segmenti mediani delle ossa di avambraccio e gamba, anche se le ossa possono anche essere malformate in vario modo o saldate. Anomalie aggiuntive includono l'ipoplasia della mandibola, la deviazione ulnare delle mani, l'assottigliamento distale dell'omero e fibula, radio e ulna ipoplasiche.

La sindrome fu descritta per la prima volta nel 1935 da Brailsford²⁵. Un caso fu riportato da Book nel 1950²⁶,

che successivamente descrisse il disturbo come condroipoplasia. I genitori del bambino affetto erano primi cugini ed erano entrambi bassi, con dita corte e mani larghe. Nel 1967 Langer²⁷ studiò due pazienti di normale intelligenza e descrisse il disturbo come "nanismo mesomelico". La prevalenza non è ancora nota con precisione, sebbene siano stati segnalati circa 50 casi in letteratura²⁸⁻³¹. La presenza di individui affetti in famiglie provenienti da unioni consanguinee di genitori bassi, come descritte da Book, e la presenza di deformità di Madelung e di un accorciamento mesomelico nei genitori e nei familiari di un neonato con sindrome di Langer³² hanno suggerito l'ipotesi che tale condizione potesse essere la manifestazione clinica di uno stato di omozigosi della discondrosteosi. In origine, la sindrome di Langer fu descritta come un disturbo a ereditarietà autosomica recessiva e la LWS come una condizione autosomica dominante.

L'evidenza che la sindrome di Langer sia l'espressione omozigote della LWS venne da Espiritu e coll.³⁰ che studiarono una famiglia in cui entrambi i genitori mostravano una chiara deformità di Madelung. Due dei discendenti di questa famiglia avevano i tratti classici del nanismo mesomelic di Langer, mentre altri due fratelli erano di statura media e senza anomalie scheletriche. Essi descrissero inoltre un'altra famiglia in cui un bambino di quattro anni mostrava grave riduzione e deformità delle sue ossa lunghe e una mandibola moderatamente ipoplasica. Un fratello di 6 anni mostrava simili caratteristiche ma non l'ipoplasia mandibolare. Entrambi i fratelli avevano femore e omero corti ma normali nella conformazione, deviazione ulnare con grave riduzione dell'ulna e del radio e deformità di tutte le metafisi.

L'associazione del gene SHOX nella patogenesi della sindrome di Langer è ora ben documentata. La prima evidenza molecolare indicante che difetti del gene SHOX in entrambi gli alleli sono responsabili della displasia mesomelica di Langer risale a Belin e coll.¹⁹ e fu confermata da Robertson e coll.³³ che descrissero un individuo con sindrome di Langer che aveva ereditato una delezione SHOX da entrambi i genitori, ciascuno dei quali aveva un fenotipo LWS. L'evidenza indica chiaramente che i pazienti con nanismo mesomelic di Langer sono senza alcun gene SHOX funzionale. Perciò, se entrambi i genitori presentano segni clinici di LWS, sono ad alto **rischio di avere figli affetti dalla sindrome di Langer**. Dal momento che i tratti di LWS possono essere molto lievi, fino al punto che i genitori sono ignari di esserne affetti, è importante per il medico fare attenzione nell'identificare i potenziali pazienti tra i soggetti con bassa statura, raccomandando un'analisi genetica e un counselling riproduttivo circa le loro verosimili probabilità di avere prole con discondrosteosi di Léri-Weill o con sindrome di Langer.

3. Sindrome di Turner

È la più comune anomalia del cromosoma sessuale conosciuta nelle donne (monosomia del cromosoma X

45,X/parziale monosomia dell'X)³⁴. È associata a un alto livello di letalità embrionale, per cui l'incidenza neonatale di questa sindrome è inferiore a quanto ci si aspetterebbe. Circa il 3% di tutti i concepimenti femminili presenta infatti anomalie cromosomiche tipiche della TS ma, come conseguenza degli alti tassi di letalità embrionale, solo 1:2500 delle femmine viventi presenta questa anomalia cromosomica alla nascita³⁵.

Tutti gli individui affetti sono femmine, e i più comuni segni fisici osservati sono la bassa statura e l'insufficienza ovarica. La sindrome è inoltre caratterizzata da una grande varietà di malformazioni scheletriche di maggiore o minore importanza. Nelle pazienti con TS l'incidenza della bassa statura e dell'insufficienza ovarica raggiungono quasi il 100%, mentre le anomalie scheletriche compaiono con una minore frequenza, approssimativamente del 35-60% per le anomalie più comuni quali: quarto metacarpo breve, cubito valgo, genu valgus, palato ogivale, scoliosi e micrognazia^{36,37}. La deformità di Madelung e il significativo accorciamento dell'arto mesomelic che caratterizzano la LWS ricorrono meno frequentemente nella TS.

Dopo l'identificazione del gene SHOX, la sua insufficienza è stata ritenuta la causa principale della bassa statura nelle pazienti con TS⁹. Inoltre, l'osservazione che l'insufficienza del gene SHOX sia responsabile dei difetti scheletrici nella discondrosteosi di Léri-Weill, ha suggerito che il gene sia coinvolto anche nelle anomalie scheletriche osservate nella TS³⁸. Recentemente studi di espressione hanno dimostrato che l'insufficienza del gene SHOX è associata alla bassa statura e allo sviluppo di stigmati della TS che includono il palato ogivale, il cubito valgo, il ginocchio valgo e il quarto metacarpo corto⁸.

4. Bassa statura idiopatica

Il termine "bassa statura idiopatica" (BSI) viene utilizzato per caratterizzare un gruppo eterogeneo di pazienti con bassa statura di origini sconosciute. Sul piano epidemiologico va ricordato che, per definizione, il 3% della popola-

zione generale presenta una statura inferiore al terzo percentile e può quindi rientrare nella categoria della BSI. I pazienti sono in genere normali sia fisicamente che mentalmente. I test diagnostici endocrinologici non rivelano alcuna anomalia e, in particolare, viene escluso il deficit di GH.

Con la scoperta e la caratterizzazione del gene SHOX è stata identificata una mutazione responsabile del fenotipo della bassa statura in un individuo che non aveva evidenti displasie scheletriche o anomalie⁹. Successivamente sono stati eseguiti una serie di studi volti a valutare l'incidenza di mutazioni del gene SHOX nella BSI^{17,39}. Lo studio più ampio è stato quello di Rappold¹⁰ che ha analizzato 900 pazienti con bassa statura idiopatica, cariotipo normale e senza evidenti anomalie scheletriche, trovando che circa il 2% dei bambini con bassa statura idiopatica ha un difetto del gene SHOX. Secondo altri Autori la frequenza di mutazioni di SHOX nella BSI è più elevata rispetto agli studi precedenti, variando dal 7% al 12%^{40,41}, e di recente su tali livelli si è portata anche l'esperienza di Rappold e coll. Tale frequenza è simile o anche più alta della prevalenza della TS o del deficit di GH.

TERAPIA CON GH DELLE FORME DA DEFICIT DEL GENE SHOX

Fin dal 1997, anno in cui è stato scoperto il gene SHOX, la terapia con GH è stata usata in maniera empirica nei pazienti affetti da LWS e in quelli con deficit di SHOX senza dismorfismi, basandosi sui risultati ottenuti nelle pazienti con TS. L'esperienza è stata comunque sempre limitata al trattamento con GH di casi isolati o gruppi molto ristretti di pazienti, finché nel 2007 Blum e coll.⁴² hanno pubblicato il primo studio multicentrico della durata di 2 anni sugli effetti del trattamento con GH in 52 pazienti con deficit del gene SHOX. Per la prima volta questo studio ha riportato i parametri auxologici durante e al termine del periodo di trattamento del gruppo con deficit di SHOX e lo ha confrontato con quelli del gruppo con deficit di SHOX non trattato e di un

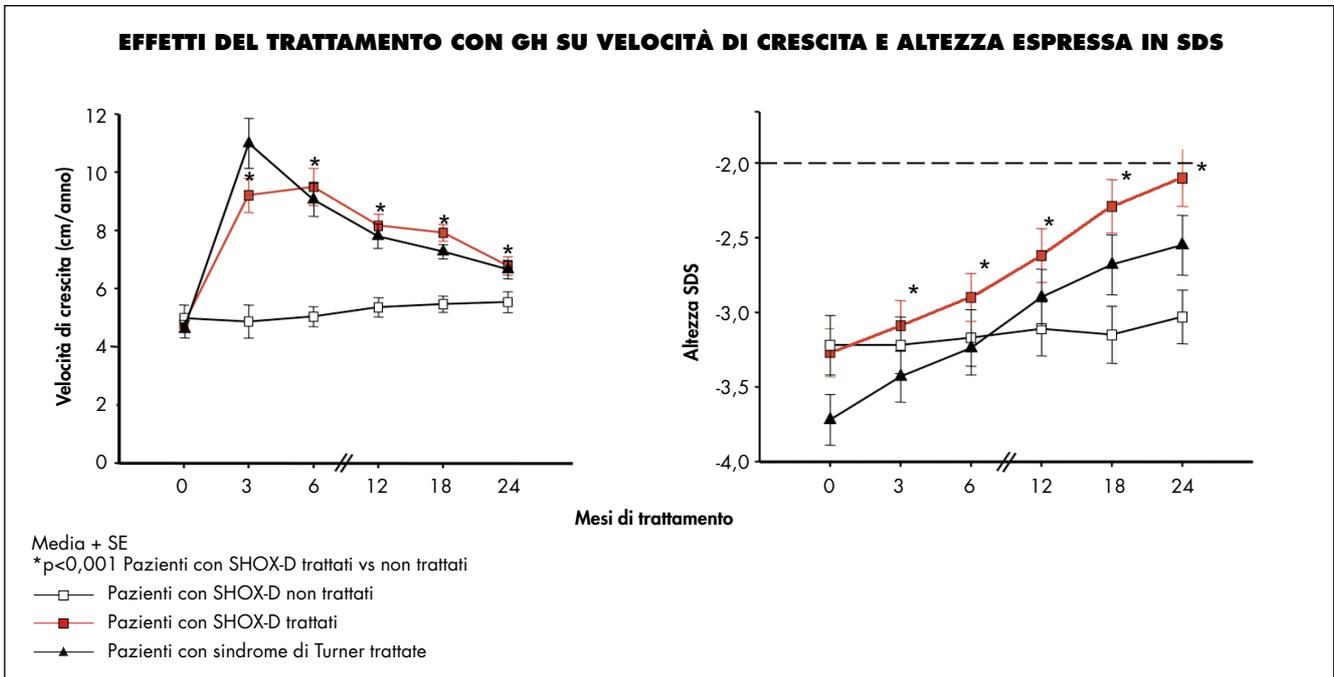


Figura 3. I pazienti con deficit di SHOX trattati con GH hanno un incremento della velocità di crescita (pannello sinistro) significativo rispetto a quelli non trattati. Tale incremento della velocità di crescita staturale rimane significativo dopo 2 anni di terapia ed è analogo a quello delle bambine affette da sindrome di Turner. L'incremento della velocità di crescita si traduce nel periodo considerato in un significativo miglioramento staturale (pannello destro) (da voce bibliografica 42, modificata).

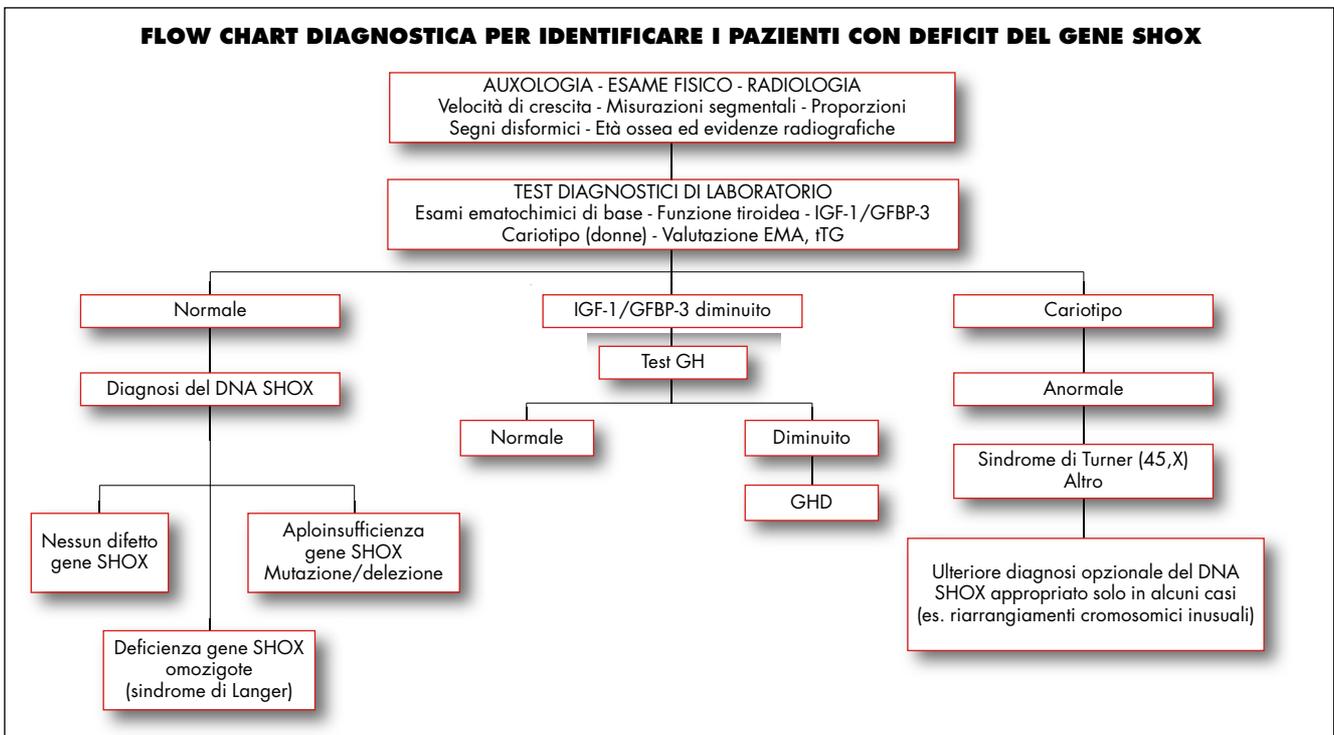


Figura 4. L'iter prevede la raccolta dei dati auxologici e radiologici, seguita da una serie di test di laboratorio e dall'analisi del cariotipo. Come si evince dalla flow chart, questo permette al medico di distinguere tra cause di bassa statura metaboliche o endocrine, sindrome di Turner risultante da un cariotipo anormale, e alterazioni specifiche del deficit del solo gene SHOX. Se l'analisi del cariotipo indica sindrome di Turner (ad esempio cariotipo 45,XO), una diagnosi molecolare del gene SHOX non è di solito necessaria tranne in quegli individui il cui cariotipo mostra riarrangiamenti cromosomici inusuali. Anche la FISH può essere usata per confermare grosse delezioni di SHOX in questi individui.

MESSAGGI CHIAVE

- Il gene SHOX (*Short Stature Homeobox-containing gene*) è locato nel braccio corto del cromosoma sessuale, sia X che Y, in una zona non sottoposta alla inattivazione (lyonizzazione).
- L'azione combinata dei due alleli è essenziale per un "normale" livello di attività del gene, che è espresso durante l'embriogenesi nelle regioni mediane delle ossa lunghe.
- Per questo motivo, la delezione del braccio corto o di una sua parte, oppure dell'intero cromosoma (sindrome di Turner), così come una mutazione all'elica, compromettono la statura finale.
- L'assenza completa del gene è responsabile della grave bassa statura e dei tratti dismorfici in una rara sindrome genetica, la displasia mesomelica di Langer.
- Una mutazione del gene è responsabile della meno rara discondrosteosi di Léri-Weill.
- Infine, mutazioni del gene sono responsabili di un discreto numero di basse stature idiopatiche.

gruppo di pazienti con TS. Gli Autori hanno dimostrato un aumento significativo della velocità di crescita, già evidente dopo tre mesi di terapia, nel gruppo di pazienti con deficit di SHOX trattato con GH rispetto al gruppo non trattato, sia durante il primo che il secondo anno di follow-up. Questo aumento di velocità di crescita si traduceva in un progressivo miglioramento dell'altezza SDS e dell'altezza in cm, simile a quello ottenuto dal gruppo delle pazienti con TS (Figura 3).

Sebbene i risultati di questo studio a breve termine fossero confortanti per quanto riguardava l'efficacia del trattamento con GH nel migliorare la crescita lineare di pazienti affetti da deficit di SHOX, solo recentemente sono stati pubblicati i dati di uno studio retrospettivo multinazionale relativi all'altezza finale di questi soggetti⁴³. In particolare la terapia con GH migliorava l'altezza finale dei pazienti con deficit di SHOX, con un incremento significativo pari a 1,1 SDS (circa 7 cm), simile a quello ottenuto dal gruppo di pazienti

con sindrome di Turner (1,2 SDS). L'effetto del GH sull'età ossea era quello di accelerare la maturazione ossea, come osservato in altri gruppi di pazienti in trattamento, senza però compromettere il guadagno sull'altezza finale.

Nonostante l'uso di una dose di GH piuttosto alta, paragonabile a quella utilizzata per la TS (0,045-0,050 mg/kg al giorno), non sono stati riportati eventi avversi seri nei pazienti con deficit di SHOX, e pertanto il profilo di sicurezza risulterebbe paragonabile a quello riportato per altre indicazioni per le quali l'uso del GH è già stato approvato.

CONCLUSIONI

I pazienti con bassa statura idiopatica e con alcuni dismorfismi scheletrici caratteristici delle patologie causate da SHOX dovrebbero essere studiati per la presenza di una mutazione del gene SHOX.

In particolare, i principali indicatori di una mutazione del gene SHOX includono:

- bassa statura
- deformità di Madelung
- disproporzione degli arti-avambracci e gambe corti
- segni dismorfici (ad esempio arti distali, palato ogivale)
- anomalie radiologiche
- storia familiare di anomalie simili o storia familiare di Léri-Weill (o sindrome di Langer)

La bassa statura familiare, se di causa sconosciuta, dovrebbe essere un'indicazione per compiere delle indagini diagnostiche sul gene SHOX (Figura 4).

Indirizzo per corrispondenza:

Lorenzo Iughetti

e-mail: iughetti.lorenzo@unimore.it

Bibliografia

1. Reynaud R, Saveanu A, Barlier A, Enjalbert A, Brue T. Pituitary hormone deficiencies due to transcription factor gene alterations. *Growth hormone IGF-1 Res* 2004;14:422-8
2. Ballabio A, Bardoni B, Carozzo R, et al. Contiguous gene syndromes due to deletions

- in the distal short arm of the human X chromosome. *Proc Nat Acad Sci* 1989;86:10001-5.
3. Ogata T, Matsuo N. Sex chromosome aberrations and stature: deduction of the principal factors involved in the determination of adult height. *Hum Genet* 1993;91:551-62.
4. Ogata I, Goodfellow P, Petit C, Aya M, Matsuo N. Short stature in a girl with a terminal Xp deletion distal to DXYS15: localisation of a growth gene(s) in the pseudoautosomal region. *J Med Genet* 1992;29:455-9.
5. Ogata T, Yoshizawa A, Muroya K, et al. Short stature in a girl with partial monosomy of the pseudoautosomal region distal to DXYS15: further evidence for the assignment of the critical region for a pseudoautosomal growth gene(s). *J Med Genet* 1995;32:831-4.
6. Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. FISH-deletion mapping defines a 270-kb short stature critical interval in the pseudoautosomal region PARI on human sex chromosomes. *Hum Genet* 1997;100:236-9.
7. Rao E, Blaschke RJ, Marchini A, Niesler B, Burnett M, Rappold GA. The Léri-Weill and Turner syndrome homeobox gene SHOX encodes a cell-type specific transcriptional activator. *Hum Mol Genet* 2001;10:3083-91.
8. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, et al. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 2000;9:695-702.
9. Rao E, Weiss B, Fukami M, et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nature Genet* 1997;16:54-63.
10. Rappold GA, Fukami M, Niesler B, et al. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1402-6.
11. Zinn AR, Wei F, Zhang L, et al. Complete SHOX deficiency causes Langer mesomelic dysplasia. *Am J Med Genet* 2002;110:158-63.
12. Batch J. Turner syndrome in childhood and adolescence. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:465-82.
13. Léri A, Weill J. Une affection congénitale et symétrique du développement osseux: la dyschondrosteose. *Bull Mem Soc Med Hosp (Paris)* 1929;35:1491-4.
14. Madelung V. Die spontane Subluxation der Hand nach vorne. *Arch Klin Chir* 1878;23:395-412.
15. Schiller S, Spranger S, Schechinger B, et al. Phenotypic variation and genetic heterogeneity in Léri-Weill syndrome. *Eur J Hum Genet* 2000;8:54-62.
16. Fisher E, Scambler P. Human haploinsufficiency-one for sorrow, two for joy. *Nat Genet* 1994;7:5-7.
17. Ogata T. SHOX: pseudoautosomal homeobox containing gene for short stature and dyschondrosteosis. *Growth Horm IGF Res* 1999;9(Suppl. B):53-8.
18. Shears DJ, Vassal HJ, Goodman FR, et al. Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene SHOX cause Léri-Weill dyschondrosteosis. *Nat Genet* 1998;19:70-3.
19. Belin V, Cusin V, Viot G, et al. SHOX mutations in dyschondrosteosis (Léri-Weill syndrome). *Nat Genet* 1998;19:67-9.
20. Calabrese G, Fischetto R, Stuppia L, et al. X/Y translocation in a family with Léri-Weill dyschondrosteosis. *Hum Genet* 1999;105:367-8.
21. Stuppia L, Calabrese G, Borrelli P, et al. Loss of the SHOX gene associated with Léri-

- Weill dyschondrosteosis in a 45,X male. *J Med Genet* 1999;36:711-3.
22. Grigelioniene G, Eklof O, Ivarsson SA, et al. Mutations in short stature homeobox containing gene (SHOX) in dyschondrosteosis but not in hypochondroplasia. *Hum Genet* 2000;101:145-9.
23. Blaschke RJ, Rappold GA. SHOX in short stature syndromes. *Horm Res* 2001;55(1):21-3.
24. Falcinelli C, Iughetti L, Percesepe A, et al. SHOX point mutations and deletions in Léri-Weill dyschondrosteosis. *J Med Genet* 2002;39:E33.
25. Brailsford JF. Dystrophies of the skeleton. *Brit J Radiol* 1935;8:533-69.
26. Book JA. A clinical and genetical study of disturbed skeletal growth (chondrohypoplasia). *Hereditas* 1950;36:161-80.
27. Langer LO Jr. Mesomelic dwarfism of the hypoplastic ulna, fibula, mandible type. *Radiology* 1967;89:654-60.
28. Blockey NJ, Lawrie JH. An unusual symmetrical distal limb deformity in siblings. *J Bone Joint Surg Br* 1963;45:745-7.
29. Carter AR, Currey HL. Dyschondrosteosis (mesomelic dwarfism) - a family history. *Br J Radiol* 1974;47:634-40.
30. Espiritu C, Chen H, Woolley PV Jr. Mesomelic dwarfism as the homozygous expression of dyschondrosteosis. *Am J Dis Child* 1975;129:375-7.
31. Lisker R, Gamboa I, Hernandez J. Dyschondrosteosis. A Mexican family with two affected males. *Clin Genet* 1972;3:154-7.
32. Fryns JP, Van Den Berghe H. Langer type of mesomelic dwarfism as the possible homozygous expression of dyschondrosteosis. *Hum Genet* 1979;46:21-7.
33. Robertson SP, Shears DJ, Oei P, et al. Homozygous deletion of SHOX in a mentally retarded male with Langer mesomelic dysplasia. *J Med Genet* 2000;37:959-64.
34. Turner HH. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology* 1938;23:566.
35. Rosenfeld R, Tesch L, Rodriguez-Rigau L. Recommendation for diagnosis, treatment and management of individuals with Turner syndrome. *Endocrinology* 1996;4:351-8.
36. Kosko T, Muroya K, Nagai T, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with hypoinsufficiency of SHOX: implications for the development of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4613-21.
37. Ranke MB, Sanger P. Turner's syndrome. *Lancet* 2001;358:309-14.
38. Ogata T, Tyler-Smith C, Purvis-Smith, Turner G. Chromosomal localization of a gene(s) for Turner stigmata on Yp. *J Med Genet* 1993;30:918-22.
39. Binder G, Schwarze CP, Ranke MB. Identification of short stature caused by SHOX defects and therapeutic effect of recombinant human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:245-9.
40. Morizio E, Stuppia L, Gatta V, et al. Deletion of the SHOX gene in patients with short stature of unknown cause. *Am J Med Genet A* 2003;119:293-6.
41. Stuppia L, Calabrese G, Gatta V, et al. SHOX mutations detected by FISH and direct sequencing in patients with short stature. *J Med Genet* 2003;40:E11.
42. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, et al. Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency: two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:219-28.
43. Blum WF, Cao D, Hesse V, et al. Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res* 2009;71:167-72.
-