

Short stature homeobox containing gene (*SHOX*) og kliniske syndromer assosiert med kortvoksthet

Robert Bjerknes^{1,2}, Lars Hagenäs³, Dagfinn Aarskog¹

¹Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklirikken, Haukeland sykehus, Helse Bergen HF, 5021 Bergen, Norge og ³Barnendokrinologiska enheten, Karolinska Sjukhuset, S-171716, Stockholm, Sverige

Innledning

Lengdevekst er en kompleks prosess som påvirkes av en rekke genetiske, endokrine, ernæringsmessige og andre faktorer så vel i fosterlivet som i barnealder. Fra vår kliniske hverdag vet vi at vanlig utredning vil avklare årsaken til kortvoksthet i langt fra alle tilfeller, og ikke sjelden blir derfor vår diagnose idiopatisk eller isolert uforklarlig kortvoksthet. Denne diagnosegruppen er heterogen, og det har vært postulert at man her vil finne nye genetiske feil som vil kunne avklare i alle fall en del årsaker til vekstsvikt.

Vi vet så langt at en del kortvokste barn har veksthormonmangel på grunn av mutasjoner i veksthormongeniet (*GH-1*) eller i genet for reseptor for veksthormon frisettende hormon (*GHRH-R*), mens andre svært kortvokste har veksthormoninsensitivitet forårsaket av mutasjoner i veksthormonreseptor eller i genet for insulin-like growth factor (*IGF-I*) (1). Videre er det avklart at mutasjoner i gener for transkripsjonsfaktorer som styrer hypofyseutvikling (for eksempel *PUO1F1* (tidligere kalt *Pit-1*) og *PROP1*) vil gi kliniske bilder med kombinert hypofysesvikt og alvorlig kortvoksthet (1).

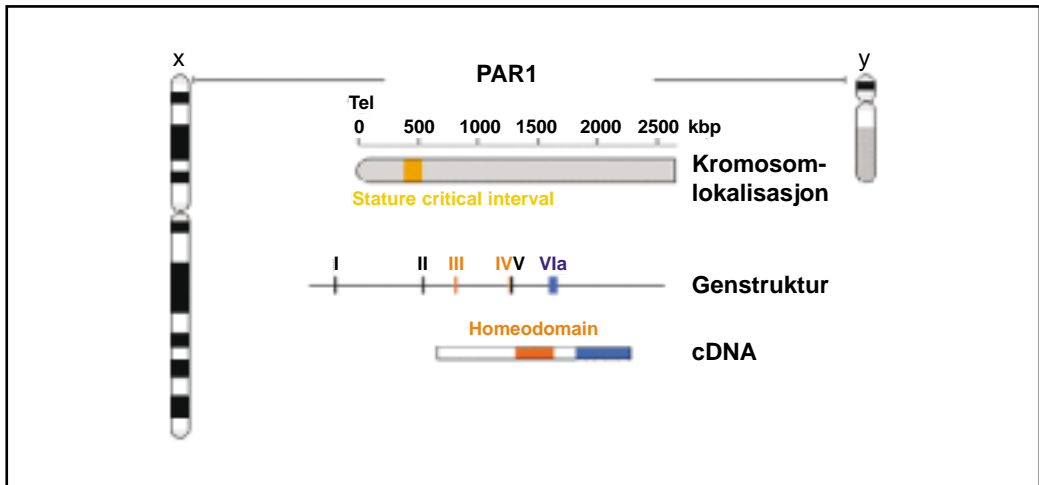
I tillegg til disse og andre gener i veksthormon-*IGF-I*-aksen er det sannsynlig at det vil være mange ikke-veksthormon-relaterte gener som er viktige for normal vekst. Dette ser vi bl.a. gjennom kjønnskromosomenes bidrag, der tap eller tillegg av deler eller hele *X*- eller *Y*-kromosomer kan medføre henholdsvis redusert eller økt vekst. I tråd med dette er det postulert at det må finnes et vekstgen på *Y*-kromosomet som kan være med på å forklare hvorfor menn er høyere enn kvinner. Foreløpige data tyder på at et slikt gen er lokalisert på *Y*-kromosomets lange arm, nær sentromeren (G. Rappold, personlig meddelelse, 2002). Videre er nylig et annet vekstgen, kalt "short stature homeobox containing gene" (*SHOX*), identifisert i den pseudoautosomale del av kjønnskromosomene (2,3). I den følgende oversikten gir vi en kort beskrivelse av *SHOX* og kliniske bilder som er knyttet til feil i dette genet.

SHOX-genet

Den distale enden av *Xp* og *Yp* består av 2,6 mB DNA-sekvenser som er like (Figur 1) (2). Denne delen, hvor *X* og *Y* kromosomene rekombineres i den mannlige meiosen, kalles gjerne for den korte arms pseudoautosomale region (*PAR1*). Gener i *PAR1* unnslipper *X*-inaktivering, og dette gjør av genene finnes i to aktive kopier både hos menn og kvinner. Etter flere rapporter om at så vel *Xp*- som *Yp*-delesjoner medfører redusert høydetilvekst, ble det postulert at det måtte finnes et vekstgen i *PAR1*, og at haploinsuffisiens at dette genet ville medføre kortvoksthet.

I 1997 rapporterte to grupper uavhengig av hver-

2: Korrespondanse til:
Professor Robert Bjerknes
Barneklirikken
Universitetsklinikken Haukeland sykehus
Helse Bergen HF
5021 Bergen
Tlf: 55975250
Fax: 55975249
E-post: bjer@helse-bergen.no



Figur 1

Strukturen av de humane kjønnskromosomene og *SHOX*-genet. PAR1: Pseudoautosomal region 1. Stature critical interval angir den del av PAR1 hvor det på basis av studier av en rekke pasienter med delesjoner i Xp og Yp ble vist at det måtte finnes et vekstgen og hvor *SHOX* senere ble lokalisert. Exonene i *SHOX* er nummerert I-VIa. Modifisert fra (9).

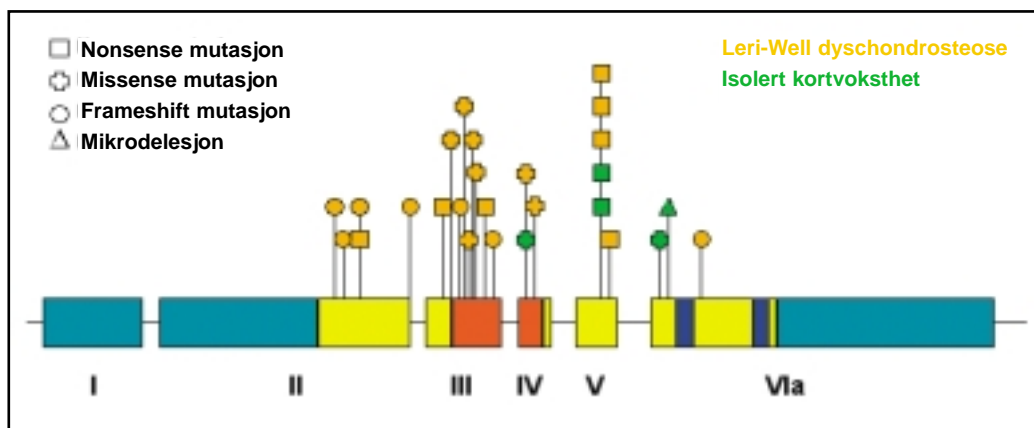
andre karakteriseringen av et nytt vekstrelatert gen i PAR1 på X- og Y-kromosomet (4,5). Fordi genet inneholdt en homeoboxsekvens kalte Rao et al. det for “short stature homeobox containing gene”, forkortet *SHOX* (4). *SHOX* består av exonene I – VI, og strukturen er vist i Figur 1.

SHOX viser høyest ekspresjon i fibroblaster i beinmargen (4), og studier av humane embryoer har videre vist at *SHOX* er kraftig uttrykt i første og andre gjellebues mesoderm, samt i bein og bindevev i ekstremitetene (6). Under utviklingen er *SHOX*-ekspresjonen avgrenset til den midtre, nedre delen av ekstremiteten, og etter hvert som de ulike bein blir mulig å identifisere, ses ekspresjonen tydelig i den distale del av humerus, i hele radius og ulna, samt i noen av håndrotsbeina (6). Det ses derimot ingen ekspresjon i falangene. Et analogt mønster ses i underekstremitetene. Det betyr at ekspresjonen særlig finnes i leggbeina (6). Dette er vel forenlig med at feil i *SHOX* vil være assosiert med forkortning av underarmer og legger, såkalt mesomelisk kortvoksthet.

SHOX har en nær beslektet human homolog, *SHOX2*, på kromosom 3q25-26 (7,8). *SHOX2* har en noe mer utbredt ekspresjon enn *SHOX*, og i ekstremitetene er dette genet særlig uttrykt i overarmens og lårets bein og bindevev (6). Det er ennå ikke avklart om dette genet innvirker på vekst.

***SHOX* og isolert kortvoksthet**

Selv om den kromosomale lokalisasjon og embryonale ekspresjon gjorde *SHOX* til en meget god kandidat for et vekstgen, var det først med påvisning av en nonsense mutasjon i en familie med idiopatisk kortvoksthet at man kunne si sikkert at *SHOX* var et gen som regulerer tilvekst (4). Senere er det kommet en rekke rapporter som viser at delesjoner og mutasjoner i *SHOX* kan være årsak til kortvoksthet (2,10-13). I den hittil mest omfattende studien som ble publisert i mars i år, studerte forfatterne 900 pasienter med idiopatisk kortvoksthet (definert i artikkelen som barn med aktuell høyde under – 2 SD for nasjonale høydestandarder, normal karyotype, ingen påvisbar endokrin eller ernæringsmessig årsak til kortvokstheten og uten tydelige tegn til skjelettdysplasi (mål på kroppsproporsjoner er imidlertid ikke rapportert)) (13). Av disse var 750 undersøkt med sekvensering av genet, mens de resterende var undersøkt for komplett gendelesjon med fluorescens in situ hybridisering (FISH). Ved sekvenseringsanalysene fant man missense og nonsense mutasjoner, samt en mindre delesjon, hos tilsammen 9 av 750 pasienter (13). Tre av disse ni ble vurdert til å være funksjonelle mutasjoner (dvs. 0,4 %). Ut over dette ble det ved hjelp av FISH påvist komplett gendele-



Figur 2

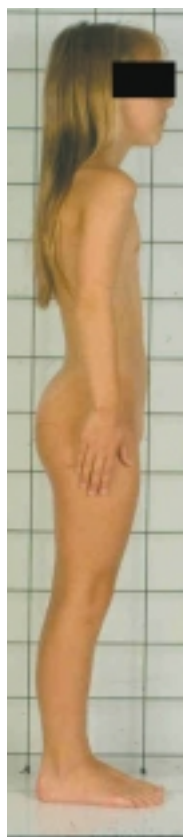
SHOX-genet med oversikt over mutasjoner som er beskrevet ved henholdsvis isolert kortvoksthet og LWDC (modifisert og sammenstilt fra (13,15,22,24)). Mutasjoner er beskrevet i hele genet, uten tydelige såkalte "hot spots". Den hyppigste punktmutasjonen er C674T mutasjonen i exon V. Som det fremgår av figuren er denne mutasjonen påvist både hos pasienter med isolert kortvoksthet og ved LWDC. Det er i tillegg beskrevet noen flere mutasjoner som antas å være uttrykk for polymorfismer (se bl.a. (13)).

sjon hos 3 av 150 pasienter (dvs. 2,0 %) (13). Samlet sett betyr dette at defekter i *SHOX* ble funnet hos 2,4 % av barn med idiopatisk kortvoksthet i dette materialet. Dette er svært interessant, og betyr at prevalensen av kortvoksthet på grunn av *SHOX*-mutasjoner kanskje er omtrent like stor som prevalensen av veksthormonmangel og Turner syndrom (1,13,14). Biologisk er det kanskje ikke så rart at *SHOX*-feil synes å være så hyppige, all den tid at genet er lokalisert i PAR1, et område med høy meiotisk rekombinasjonsfrekvens.

Ved undersøkelser av *SHOX* hos barn med idiopatisk kortvoksthet finnes det en klar overvekt av komplette delesjoner sammenlignet med små mutasjoner (2,3,13). Totalt sett er det bare karakterisert fire funksjonelle mutasjoner og en mindre delesjon inne i *SHOX* som gir isolert kortvoksthet (Figur 2) (13,15). Det er imidlertid verd å merke seg at graden av kortvoksthet hos barn med små mutasjoner i *SHOX* ikke skiller seg systematisk fra de som har komplette delesjoner (13).

***SHOX* og Leri-Weill dyschondrosteose**

Leri-Weill dyschondrosteose (OMIM 127300) (LWDC) er en skjelettdysplasi tilstand som er karakterisert av symmetrisk forkortning av underarmer og



Figur 3

Jente på 10 år med Leri-Weill dyschondrosteose. Merk mesomelien i ekstremitetene.



Figur 4

Madelung-deformitet hos en voksen kvinne med Leri-Weill dyschondrosteose. Deformiteten inkluderer lateral og dorsal bøyning, samt forkortning av radius, samt dorsal subluktasjon av ulna. Madelung-deformiteten kan i noen tilfeller ses røntgenologisk allerede i barnealder, mens den oftest blir kliniske erkjennbar først i voksen alder. Ikke sjelden har voksne smerter og bevegelsesinnskrenking i leddet som krever kirurgisk behandling.

legger (mesomeli) (Figur 3). Ofte finnes dessuten bilateral forkortning og krumning av radius med en dorsal subluktasjon av distale ulna, såkalt Madelung-deformitet (Figur 4) (15,16). Denne finnes hyppigst hos kvinner, og ofte blir den først klinisk erkjennbar etter puberteten.

LWDC ble beskrevet i 1929, og arvegangen er dominant (16). Graden av symptomer varierer betydelig mellom familier og dessuten mellom affiserte individer i samme familie. Tradisjonelt anses jenter å være mer affisert enn gutter (15). I 1998 viste to grupper uavhengig av hverandre at haploinsuffisiens av *SHOX* vil medføre LWDC (17,18). Senere er det kommet flere rapporter som bekrefter dette (2,15,19-22). Hittil er det ved LWDC beskrevet over 20 ulike mutasjoner, og disse er spredt fra exon II til VIa (Figur 2) (13,15). Den rapporterte frekvens av *SHOX*-feil i familier med LWDC varierer fra rundt 60 til 100% (20,21), og trolig skyldes dette tekniske årsaker.

Selv om mange barn og voksne med LWDC kan være svært kortvokste, men det er viktig å merke seg at kroppslengden varierer svært mye og at en del vil ha en helt normal kroppslengde. I en amerikansk studie av 43 individer fra 21 familier med LWDC hadde kun rundt halvparten av barna en høyde under -2 SD, med en variasjon mellom $-4,3$ SD og $+0,6$ SD (15). I denne studien fant man at aktuell lengde uttrykt i SDS ikke var påvirket av alder, kjønn, pubertetsstatus eller fra hvem av foreldrene *SHOX*-feilen var arvet (15).

Det er gjort få longitudielle oppfølginger av vekst

hos barn med LWDC. Det er blitt rapportert fra Japan at disse barna i prepuberteten gjerne vokser med tilnærmet normal veksthastighet i nedre halvdel av percentilskjemaene (23). I puberteten er det hevdet at det er som flere får en mer alvorlig vekstsvikt, men dette er ikke godt dokumentert i litteraturen.

Sett i sammenheng med det ovenstående kan det stilles spørsmål om det i det hele tatt er fornuftig å skille mellom isolert kortvoksthet med *SHOX*-mutasjon og LWDC. Det er som nevnt vist i flere studier at de kliniske manifestasjoner ved *SHOX* haploinsuffisiens viser meget stor grad av både inter- og intra-familier heterogenitet (13,15,19-24). Dette innebærer som nevnt at graden av kortvoksthet varierer betydelig, men også at nøyaktig undersøkelse av eldre familiemedlemmer av barn med isolert kortvoksthet og *SHOX*-feil kan avsløre at disse har avvikende kroppsproporsjoner med økt relativ sitte høyde eller kan ha lette former for skjelettforandringer som Madelung-deformitet og andre tegn på dyschondrosteose (13,15). I den kliniske undersøkelsen av alle kortvokste barn er det derfor viktig å måle kroppsproporsjoner, og den enkleste måten for raskt å kunne få en indikasjon på om barnet kan ha LWDC er å måle sitte høyde og armspenn.

***SHOX* og Langer mesomesisk dysplasi**

Det har lenge vært antatt at Langer mesomesisk dysplasi (OMIM 249700) (LMD), en sjelden form for skjelettdysplasi med svært alvorlig forkortning av både under- og overekstremiteter, kunne være den homozygote formen av LWDC (25). De lange rørknoxlene hos pasienter med LMD er alle forkortet og bøyd, og oftest ses alvorlig hypoplasi eller aplasi av ulna og fibula (Figur 5) (25). I sine molekylære studier av LWDC viste både Belin et al. og Shears et al. nullizygositet for *SHOX* hos to foster med kliniske tegn forenlig med LMD (17,18). Nylig er også tilsvarende vist hos to gutter med LMD der foreldrene begge hadde LWDC (24,26).

***SHOX* og Turner syndrom**

Turner syndrom er en kromosomforstyrrelse som affiserer 1 av rundt 2500 levendefødte jenter og som karakteriseres av kortvoksthet, gonadesvikt og en rekke somatiske stigmata (14). Disse siste kan deles inn i fire hovedgrupper: 1) Skjelettanomalier: Cubitus valgus, korte metakarper, kort nakke, høy



Figur 5
Jente på 7 år med Langer mesomelisk dysplasi. Merk de utbredte skjelettforandringene.

spiss gane, mikrognati og i noen tilfeller Madelung-deformitet; 2) Bløtvevsanomalier knyttet til lymfeobstruksjon: Hånd- og fottrykksødemer, webbing av nakken, lavt hårfeste og negledysplasi; 3) Viscerale anomalier: Hjerte- og nyremisdannelser; og 4) Andre: Pigmenterte nevi (2,27).

Karyotypen 45,X betyr at det foreligger haploinsuffisiens for *SHOX*, og dette anses for å være en vesentlig faktor som sammen med aneuploidien bidrar til kortvokstheden ved Turner syndrom (2,3). Likevel kan ikke disse forhold ikke fullt ut forklare vekstsvikten. Det betyr at andre gener høyst sannsynlig også bidrar til at jenter med Turner syndrom som gruppe er kortere enn jenter med LWDC (14,15).

Det er også et paradoks at selv om jenter med Turner syndrom har haploinsuffisiens for *SHOX*, så har de vanligvis ikke de skjelettforandringer som ses ved LWDC (14,27,28). For eksempel finnes Madelung-deformitet hos 70-100 % av pasientene med LWDC, mens denne skjelettforandringen bare finnes hos rundt 7 % av jenter med Turner syndrom (14,15,28). I en nylig publisert studie av røntgenbil-

der av venstre hånd og håndledd hos 54 jenter med Turner syndrom fant Binder et al. heller ikke tydelige tegn på dyschondrosteose, og bare en hadde Madelung-deformitet (28). Det har vært postulert at mangel på østrogener kan ha en beskyttende effekt mot utvikling av dyschondrosteose hos jenter med Turner syndrom (23,28). På den annen side finnes det ikke data som viser at Madelung-deformitet er hyppigere hos de rundt 20% av Turner-jenter som har spontan pubertet, slik at dette i alle fall alene neppe kan være årsaken.

For få måneder siden ble det publisert en artikkel fra Japan som beskriver en meget interessant familie hvor en gutt hadde LMD, en prepubertal søster ble beskrevet å ha isolert kortvoksthet, faren hadde mild LWDC, mens mor og mormor hadde moderat LWDC (24). Ingen av individene hadde korte metakarper, cubitus valgus, høy spiss gane, kort nakke, mikrognati, residiverende otitter eller høretap. Guttungen hadde en mikrodelesjon i *PAR1* som omfattet *SHOX* og en C502T missense mutasjon i homeobox-domenen av exon 4 (24). Far var heterozygot for delesjonen, mens de andre familiemedlemmene referert til var heterozygote for mutasjonen. Forfatterne mener at dette, sammen med resultatene fra andre studier (27,28), indikerer at skjelettforandringene som ses ved LWDC og LMD og som er sjeldne ved Turner syndrom i hovedsak skyldes *SHOX* haploinsuffisiens (24), og at andre skjelettforandringer som korte metakarper, cubitus valgus, craniofaciale og cervicale skjelettendringer og som er vanlige ved Turner syndrom i hovedsak må knyttes til andre gener. Det gjenstår imidlertid å få avklart hva den egentlige mekanismen er.

SHOX overdose

Overdose av *SHOX* kan komme av så vel økt antall kjønnskromosomer som strukturelle feil. Trippel *SHOX* finnes således ved 47,XXY (Klinefelter syndrom), 47,XYY (dobbel Y syndrom) og 47,XXX (trippel X syndrom), tilstander som alle er forbundet med storvoksthet (29,30).

Det er videre beskrevet noen få pasienter med duplikasjoner som omfatter Xp (31,32). Disse har hatt gonadedysgenesi og vært storvokste (31,32). Det kliniske bildet har ellers vært preget av amenoré, lange underarmer, forsinket skjelettmodning og klart høyere sluttlengde enn det genetiske potensialet skulle tilsi. Trolig er trippel *SHOX* en delforklaring for dette spesielle vekstmønsteret (31-33).

SHOX-feil – mulighet for vekststimulerende behandling?

Høydose veksthormonbehandling er akseptert terapi ved Turner syndrom, selv om det ikke er veksthormonmangel ved denne tilstanden (14). Behandlingen har som mål å korrigere noe av den vekstsvikt som i alle fall delvis å synes å skyldes haploinsuffisiens av *SHOX*. På denne bakgrunn er det rapportert noen få kasuistikker hvor veksthormonbehandling er forsøkt hos barn med konstellasjonen kortvoksthet, isolert *SHOX*-mutasjon og normal veksthormonstatus (10,34). Det er interessant at to barn på henholdsvis 5,9 og 8,4 år som ble behandlet i ett år med veksthormon 1 IE/kg/dag fikk en kraftig økning i tilveksten (10). Det ble imidlertid observert at veksten av underekstremitetene var klart mindre enn veksten av trunkus og overekstremitetene (10). Hvorvidt dette er av betydning må avklares, men det er grunn til å merke seg at et slikt vekstmønster ikke er i tråd med de erfaringer man har med veksthormonbehandling av jenter med Turner syndrom som tilsier at disse ikke endrer kroppsproporsjoner under behandlingstiden (L. Hagenäs, upubliserte data, 2002). I en annen studie av tre barn med *SHOX* haploinsuffisiens ble det på den annen side funnet svært variabel respons på veksthormonbehandling (34). Det er derfor nødvendig med en kontrollert studie for å få avklart om veksthormonbehandling vil kunne ha en plass ved *SHOX* haploinsuffisiens.

Referanser

1. Attie KM. Genetic studies in idiopathic short stature. *Curr Opin Pediatr* 2000;12:400-4.
2. Ogata T. *SHOX*: pseudoautosomal homeobox containing gene for short stature and dyschondrosteosis. *Growth Horm IGF Res* 1999;9(Suppl B):53-8.
3. Blaschke R, Rappold G. *SHOX* in short stature syndromes. *Horm Res* 2001;55(Suppl. 1):21-3.
4. Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, et al. Pseudoautosomale deletions encompassing a novel homeobox gene cause

growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nature Genet* 1997;16:54-63.

5. Ellison JW, Wardak Z, Young MF, Gehron Robey P, Laig-Webster M, et al. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome. *Nature Genet* 1997;16:1341-7.
6. Clement-Jones M, Schiller S, Rao E, Blaschke R, Zuniga A, Zeller R, et al. The short stature homeobox gene *SHOX* is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome. *Hum Mol Genet* 2000;9:695-702.
7. Blaschke RJ, Monaghan AP, Schiller S, Schechinger B, Rao E, Padilla MH, et al. *SHOT*, a *SHOX*-related homeobox gene, is implicated in craniofacial, brain, heart, and limb development. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:2406-11.
8. Semina EV, Reiter RS, Murray LC. A new homeobox gene *OG12X* is a member of the most conserved homeobox gene family and is expressed during heart development in mouse. *Hum Mol Genet* 1998;7:415-22.
9. Rappold G. *SHOX* deficiency – the past and the future. *Topical Endocrinology* 2001;Suppl 10:16-8.
10. 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.
11. Müsebeck J, Mohnike K, Beye P, Tönnies H, Neitzel H, Schnabel D, et al. Short stature homeobox-containing gene deletion screening by fluorescence in situ hybridisation in patients with short stature. *Eur J Pediatr* 2001;160:561-5.
12. Ezquieta B, Cueva E, Oliver A, Gracia R. *SHOX* intragenic microsatellite analysis in patients with short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:139-48.
13. Rappold G, Fukami M, Niesler B, Schiller S, Zumkeller W, Bettendorf M, 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.
14. Rosenfeld RG, Tesh LG, Rodrigez-Rigau LJ, McCauley E, Albertsson-Wikland K, Asch R, et al. Recommendation for diagnosis, treatment, and management of individuals with Turner syndrome. *Endocrinologist* 1996;4:351-8.
 15. Ross JL, Scott Jr C, Marttila P, Kowal K, Nass A, Papenhausen P, et al. Phenotypes associated with *SHOX* deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5674-80.
 16. Leri A, Weill J. Une affection congenitale et symetrique du development osseux: la dyschondrosteose. *Bull Mem Soc Med Hosp* 1929;35:1491-4.
 17. Belin V, Cusin V, Viot G, Girlich D, Toutain A, Moncla A, et al. *SHOX* mutations in dyschondrosteosis. *Nature Genet* 1998;19:67-9.
 18. Shears DJ, Vassal HJ, Goodman FR, Palmer RW, Reardon W, Superti-Furga, et al. Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene *SHOX* cause Leri-Weill dyschondrosteosis. *Nature Genet* 1998;19:70-3.
 19. Grigelioniene G, Eklöf O, Ivarsson SA, Westphal O, Neumeyer L, Kedra D, et al. Mutations in short stature homeobox containing gene (*SHOX*) in dyschondrosteosis but not in hypochondroplasia. *Hum Genet* 2000;107:145-9.
 20. Schiller S, Spranger S, Schechinger B, Fukami M, Merker S, Drop SLS, et al. Phenotypic variation and genetic heterogeneity in Leri-Weill syndrome. *Eur J Hum Genet* 2000;8:54-62.
 21. Cormier-Daire V, Huber C, Munnich A. Allelic and nonallelic heterogeneity in dyschondrosteosis (Leri-Weill syndrome). *Am J Med Genet* 2001;106:272-4.
 22. Grigelioniene G, Schoumans J, Neumeyer L, Ivarsson SA, Eklöf O, Enkvist O, et al. Analysis of short stature homeobox-containing gene (*SHOX*) and auxiological phenotype in dyschondrosteosis and isolated Madelung deformity. *Hum Genet* 2001;109:551-8.
 23. Kosho T, Muroya K, Nagai T, Fujimoto M, Yokoya S, Sakamoto H, et al. Skeletal features and growth patterns in 14 patients with haploinsufficiency of *SHOX*: Implications for the development of Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4613-21.
 24. Ogata T, Muroya K, Sasaki G, Nishimura G, Kitoh H, Hattori T. *SHOX* nullizygosity and haploinsufficiency in a Japanese family: Implication for the development of Turner skeletal features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1390-4.
 25. Langer LO. Mesomelic dwarfism of the hypoplastic ulna, fibula, mandible type. *Radiology* 1967;89:654-60.
 26. Robertson S, Shears DJ, Oei P, Winter RM, Scambler PJ, Aftimos S, et al. Homozygous deletion of *SHOX* in a mentally retarded male with Langer mesomelic dysplasia. *J Med Genet* 2000;37:959-64.
 27. Ogata T, Muroya K, Matusuo N, Osamu S, Yorifuji T, Nishi Y, et al. Turner syndrome and Xp deletions: Clinical and molecular studies in 47 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5498-5508.
 28. Binder G, Fritsch H, Schweizer R, Ranke MB. Radiological signs of Leri-Weill dyschondrosteosis in Turner syndrome. *Horm Res* 2001;55:71-6.
 29. Schibler D, Brook CGD, Kind HP, Zachmann M, Prader A. Growth and body proportion in 54 boys and men with Klinefelter's syndrome. *Helv Paediatr Acta* 1974;29:325-35.
 30. Ratcliffe SG, Pan H, McKie M. The growth of XXX females: population-based studies. *Ann Hum Biol* 1994;21:57-66.
 31. Ogata T, Kosho T, Wakui K, Fukushima Y, Yoshimoto M, Miharuru N. Short stature homeobox-containing gene duplication on the der(X) chromosome in a female with 45,X/46,X,der(X), gonadal dysgenesis, and tall stature. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2927-30.
 32. Binder G, Eggermann T, Enders H, Ranke MB, Dufke A. Tall stature, gonadal dysgenesis, and

stigmata of Turner's syndrome caused by a structurally altered X chromosome. *J Pediatr* 2001;138:285-7.

33. Ogata T, Matsuo N, Nishimura G. SHOX haploinsufficiency and overdosage: impact of gonadal function status. *J Med Genet* 2001;38:1-6.
34. Ogata T, Onigata K, Hotsubo T, Matsuo N, Rappold G. Growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in haploinsufficiency of SHOX. *Endocrine J* 2001;48:317-22.