

GROEIHORMOONBEHANDELING BIJ SHOX HAPLOINSUFFICIËNTIE

RICHTLIJN opgesteld door de Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, bedoeld voor kinderarts-endocrinologen

Vastgesteld d.d. sept 2013

ACHTERGROND

Het doel van de behandeling is het zodanig verbeteren van de lengtegroei dat zowel tijdens de kinderjaren als op volwassen leeftijd een sociaal acceptabele lengte wordt bereikt in vergelijking met de Nederlandse referentiewaarden.

SHOX ("short stature homeobox-containing gene") is een gen dat codeert voor een homeodomein transcriptie factor, een eiwit dat een belangrijke rol speelt bij de groei van onder andere de lange pijpbeenderen. SHOX bevindt zich in de pseudoautosomale regio¹ (PAR1) op de uiteinden van de korte arm van het X- en het Y-chromosoom. Aangezien genen gelegen in PAR1 geen X-inactivatie ondergaan, brengen gezonde individuen twee SHOX genen tot expressie. Wanneer één van beide SHOX genen wordt geïnactiveerd, komt slechts één gen tot expressie en ontstaat een zogenaamde SHOX haploinsufficiëntie¹.

Op dit moment zijn de volgende oorzaken bekend van SHOX haploinsufficiëntie:

- 1) mutaties of deleties van SHOX;
- 2) deletie van de downstream of upstream enhancer regio's van SHOX; en
- 3) duplicatie van het SHOX gen en omringende gebieden, waardoor de regulatie op het betreffende chromosoom wordt verstoord.²⁻⁸

SHOX haploinsufficiëntie kan een spectrum aan afwijkingen veroorzaken: van een verstoorde lengtegroei zonder dysmorphe kenmerken, tot een mesomele skeletdysplasie (een vorm van kleine lengte waarbij de onderarmen en -benen zijn verkort)⁹.

Bij meisjes met het Turner syndroom (TS) ontbreekt het 2^e geslachtschromosoom geheel of gedeeltelijk, waardoor zij slechts één SHOX gen bezitten. Sinds de ontdekking van dit gen in 1997 wordt aangenomen dat de kleine lengte bij TS hoofdzakelijk berust op deze SHOX haploinsufficiëntie¹. Een andere aandoening waaraan SHOX haploinsufficiëntie grotendeels ten grondslag ligt, is Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD). Dit syndroom wordt gekarakteriseerd door een mesomele kleine gestalte en Madelungse deformiteiten aan de polsen¹⁰. Behalve bij deze aandoeningen worden SHOX mutaties en deleties ook gevonden in ongeveer 2 tot 15% van de patiënten met uitsluitend een kleine gestalte, die voordat een SHOX afwijking is gevonden als idiopathisch kleine lengte (ISS, Idiopathic Short Stature) werden beschouwd¹¹. Rappold et al. hebben een scoringssysteem ontwikkeld (zie tabel 7), waarmee met behulp van bepaalde klinische kenmerken bij patiënten met kleine lengte zonder evidente LWD kenmerken, personen kunnen worden geïdentificeerd bij wie het zinvol is om onderzoek te verrichten naar mutaties in het SHOX gen¹².

Table 7 Scoring system for identifying patients that qualify for short-stature homeobox containing gene (SHOX) testing based on clinical criteria

Score item	Criterion	Score points
Arm span/height ratio	<96.5%	2
Sitting height/height ratio	>55.5%	2
Body-mass index	>50 th percentile	4
Cubitus valgus	Yes	2
Short forearm	Yes	3
Bowing of forearm	Yes	3
Appearance of muscular hypertrophy	Yes	3
Dislocation of ulna (at elbow)	Yes	5
Total		24

Bron: Rappold G. *J Med Genet* 2007 ¹²

Afhankelijk van de wens om geen enkel kind met SHOX haploinsufficiëntie te missen wordt geadviseerd om bij een score van meer dan 4 of 7 uit 24 DNA onderzoek in te zetten.

Omdat bij kinderen de referentiewaarden van de zithoogte/ lengte ratio leeftijdsafhankelijk zijn, is het gebruikelijk de SD-score van deze ratio te berekenen en te gebruiken. De zithoogte/lengte ratio bevindt

zich bij kinderen met SHOX haploinsufficiëntie m.n. op jonge leeftijd soms (nog) binnen het normale gebied. In praktijk wordt het bovenstaande scoringssysteem als 'hulp' gebruikt maar is de 'klinische blik' in combinatie met de familie-anamnese en/of zithoogte/lengte ratio bij ouders leidend voor de beslissing om diagnostiek naar SHOX haploinsufficiëntie in te zetten.

Een aantal case reports en kleine studies liet zien dat groeihormoon (GH) behandeling een gunstig effect heeft op de groei van kinderen met een kleine lengte op basis van SHOX haploinsufficiëntie^{13,14}. Een recente gerandomiseerde multicenter studie liet zien dat het effect op lengtegroei en eindlengte van GH behandeling bij kinderen met SHOX haploinsufficiëntie vergelijkbaar is met dat bij meisjes met syndroom van Turner syndroom^{16,17}.

DIAGNOSTIEK

- Aangetoonde SHOX mutatie of deletie, deletie van de downstream of upstream enhancer regio van SHOX, duplicatie van SHOX indien deze is geassocieerd met kleine lengte, of klinisch beeld van Leri-Weill dyschondrosteosis (bevestigd door klinisch geneticus)
Huidige lengte < -1,5 SDS (vergeleken met leeftijdsreferenties voor gezonde kinderen).
- Een botleeftijd < 13 jaar bij meisjes en < 15 jaar bij jongens.
- Vanaf leeftijd van 6,0 jaar. Uitzondering: indien er een zeer kleine lengte bestaat (lengte SDS < -2,5 t.o.v. referentiewaarden gezonde kinderen) kan vóór de leeftijd van 6 jaar worden gestart met GH-behandeling, vanaf een leeftijd van 4 jaar.
- Geen contra-indicatie voor behandeling met groeihormoon.

BEHANDELING

De startdosis van de GH behandeling is 1,4 mg/m²/dag.

De werkzaamheid van de behandeling dient jaarlijks te worden beoordeeld, waarbij de lengtetoeename in het voorgaande jaar dient als basis voor de beoordeling.

FOLLOW-UP

Zoals gebruikelijk bij alle kinderen die worden behandeld met GH, zullen ook de kinderen met SHOX haploinsufficiëntie bij de start en vervolgens elke 3 à 4 maanden op de polikliniek worden gecontroleerd waarbij minimaal het volgende zal worden verricht:

Elke 3 à 4 maanden:

- anamnese
- lichamelijk onderzoek
- lengtemeting (m.b.v. een gestandaardiseerde Harpenden stadiometer)
- gewichtsmeting (m.b.v. een gestandaardiseerde weegschaal)
- zithoogtemeting (m.b.v. een gestandaardiseerd zithoogtemeetinstrument)
- beoordeling puberteitsstadium (volgens Tanner score)
- bloeddrukmeting

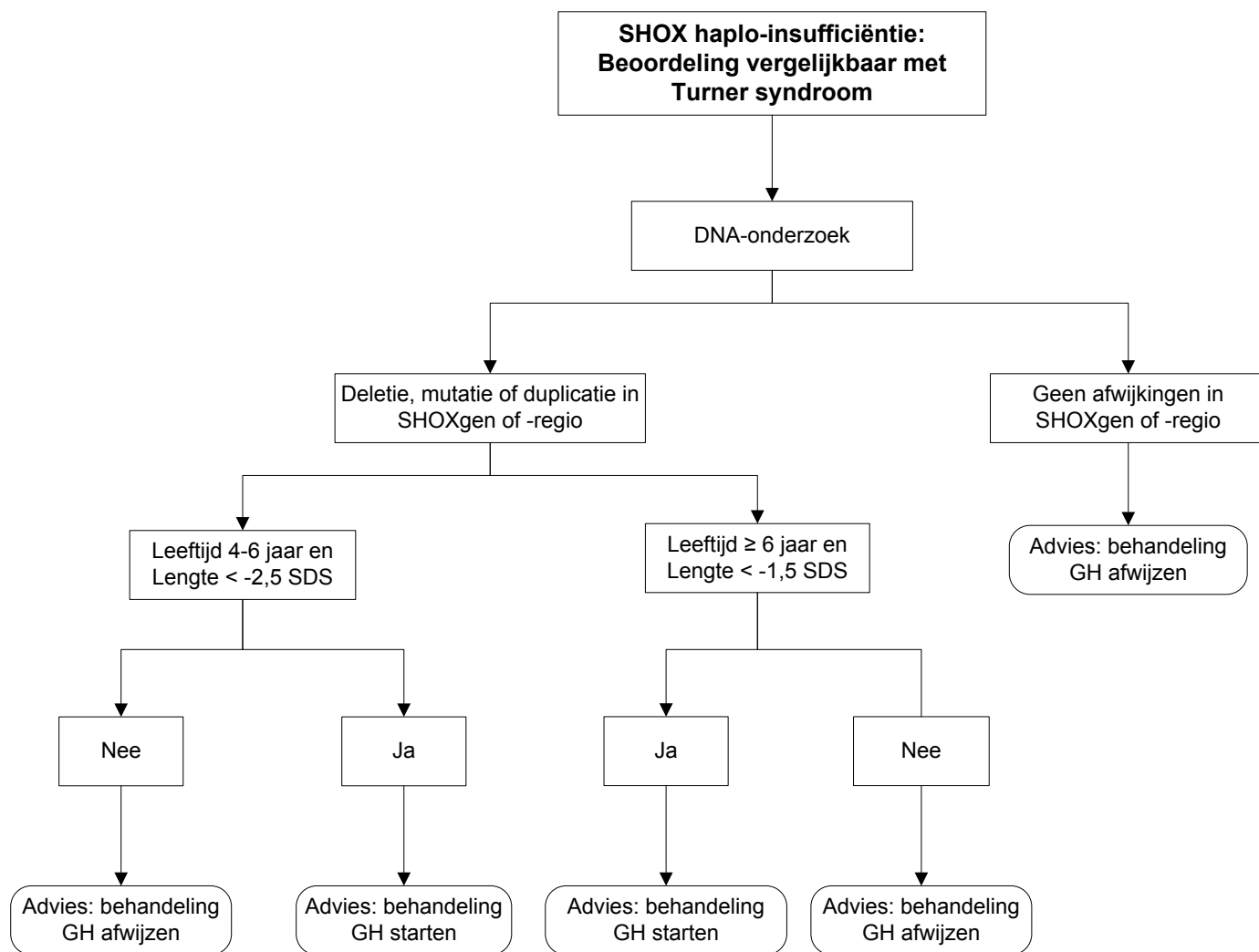
Plus elke 12 maanden:

- IGF-I, schildklierfunctie. Het streven is om de IGF-I waarden binnen de normale range te houden (<+2 SDS).

Op indicatie

- Skeletleeftijd

BESLISBOOM AANVRAAG GH-BEHANDELING, SHOX haploinsufficiëntie



REFERENTIES

1. 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. *Nat Genet* 1997;16(1):54-63.
2. Kant SG, Broekman SJ, de Wit CC, Bos M, Scheltinga SA, Bakker E, Oostdijk W, van der Kamp HJ, van Zwet EW, van der Hout AH, Wit JM, Losekoot M. Phenotypic characterization of patients with deletions in the 3'-flanking SHOX region. *PeerJ*. 2013 Feb 19;1:e35.
3. Benito-Sanz S, Royo JL, Barroso E, Paumard-Hernández B, Barreda-Bonis AC, Liu P, Gracia R, Lupski JR, Campos-Barros Á, Gómez-Skarmeta JL, Heath KE. Identification of the first recurrent PAR1 deletion in Léri-Weill dyschondrosteosis and idiopathic short stature reveals the presence of a novel SHOX enhancer. *J Med Genet*. 2012 Jul;49(7):442-50.
4. Rosilio M, Huber-Lequesne C, Sapin H, Carel JC, Blum WF, Cormier-Daire V. Genotypes and phenotypes of children with SHOX deficiency in France. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jul;97(7):E1257-65.
5. Benito-Sanz S, Aza-Carmona M, Rodríguez-Estevez A, Rica-Etxebarria I, Gracia R, Campos-Barros A, Heath KE. Identification of the first PAR1 deletion encompassing upstream SHOX enhancers in a family with idiopathic short stature. *Eur J Hum Genet*. 2012 Jan;20(1):125-7.
6. Hirschfeldova K, Solc R, Baxova A, Zapletalova J, Kebrdlova V, Gaillyova R, Prasilova S, Soukalova J, Mihalova R, Lnenicka P, Florianova M, Stekrova J. SHOX gene defects and selected dysmorphic signs in patients of idiopathic short stature and Léri-Weill dyschondrosteosis. *Gene*. 2012 Jan 10;491(2):123-7.
7. Caliebe J, Broekman S, Boogaard M, Bosch CA, Ruivenkamp CA, Oostdijk W, Kant SG, Binder G, Ranke MB, Wit JM, Losekoot M. IGF1, IGF1R and SHOX mutation analysis in short children born small for gestational age and short children with normal birth size (idiopathic short stature). *Horm Res Paediatr*. 2012;77(4):250-60.
8. Clinical and molecular evaluation of SHOX/PAR1 duplications in Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) and idiopathic short stature (ISS). Benito-Sanz S, Barroso E, Heine-Suñer D, Hisado-Oliva A, Romanelli V, Rosell J, Aragones A, Caimari M, Argente J, Ross JL, Zinn AR, Gracia R, Lapunzina P, 9. Campos-Barros A, Heath KE. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Feb;96(2):E404-12.
9. Ross JL, Kowal K, Quigley CA, et al. The phenotype of short stature homeobox gene (SHOX) deficiency in childhood: contrasting children with Leri-Weill dyschondrosteosis and Turner syndrome. *J Pediatr* 2005;147(4):499-507.
10. Binder G, Renz A, Martinez A, et al. SHOX haploinsufficiency and Leri-Weill dyschondrosteosis: prevalence and growth failure in relation to mutation, sex, and degree of wrist deformity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4403-8.
11. Huber C, Rosilio M, Munnich A, Cormier-Daire V. High incidence of SHOX anomalies in individuals with short stature. *J Med Genet* 2006;43(9):735-9.
12. Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, Crowe BJ, Roeth R, Quigley CA, Ross JL, Niesler B. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet*. 2007 May;44(5):306-13.
13. Munns CF, Berry M, Vickers D, et al. Effect of 24 months of recombinant growth hormone on height and body proportions in SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(7):997-1004.
14. Ogata T, Onigata K, Hotsubo T, Matsuo N, Rappold G. Growth hormone and gonadotropin-releasing hormone analog therapy in haploinsufficiency of SHOX. *Endocr J* 2001;48(3):317-22.
15. Shanske A, Ellison J, Vuguin P, et al. Deletion of the pseudoautosomal region in a male with a unique Y;13 translocation and short stature. *Am J Med Genet* 1999;82(1):34-9.
16. Blum WF, Crowe BJ, Quigley CA, et al. Growth Hormone is Effective in Treatment of Short Stature Associated with SHOX Deficiency: Two-year Results of a Randomized, Controlled, Multi-Center Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(1):219-28.
17. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG, Quigley CA, Child CJ, Kalifa G, Deal C, Drop SL, Rappold G, Cutler GB Jr. GH Treatment to Final Height Produces Similar Height Gains in Patients With SHOX Deficiency and Turner Syndrome: Results of a Multicenter Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):E1383-92.