

## Voor mensen met Silver-Russell syndroom, Familie en Zorgverleners

### HOOFDPUNTEN en SAMENVATTING

van de

### “Diagnose en Management van Silver–Russell Syndroom: Eerste Internationale Consensus Statement”

Samengevat door Jennifer B. Salem, Emma L. Wakeling, Deborah J.G. Mackay, Thomas Eggermann and Irène Netchine

Vertaald door Jorien Mulder- van 't Riet en Wesley Goedegebuure

**Originele Consensus:** Diagnosis and Management of Silver-Russell Syndrome: First International Consensus Statement. *Nature Reviews/Endocrinology*, 13, 105-124 (2017). Online gepubliceerd op 02 september 2016. Auteurs: Emma L Wakeling, Frédéric Brioude, Oluwakemi Lokulo-Sodipe, Susan Mary O’Connell, Jennifer Salem, Jet Blik, Ana Pinheiro Machado Canton, Krystyna Halina Chrzanowska, Justin Huw Davies, Renuka P Dias, Béatrice Dubern, Miriam Elbracht, Eloise Giabicani, Adda Grimberg, Karen Grønsvov, Anita Charlotte Suzanna Hokken-Koelega, Alexander Augusto Jorge, Masayo Kagami, Agnes Linglart, Mohamad Maghnie, Klaus Mohnike, David Monk, Gudrun Elisabeth Moore, Philip G Murray, Tsutomu Ogata, Isabelle Oliver Petit, Silvia Russo, Edith Said, Meropi Toumba, Zeynep Tümer, Gerhard Binder, Thomas Eggermann, Madeleine D Harbison, I Karen Temple, Deborah JG Mackay, Irène Netchine

Dit document is een verkorte versie van de eerste internationale SRS Consensus statement, en bevat geen onderzoek citaten of referenties. De SRS Consensus Statement, geschreven door 36 internationale specialisten in SRS, waarover werd gestemd in een bijeenkomst in oktober 2015 en gepubliceerd in oktober 2016, bevat aanbevelingen voor de klinische diagnose, moleculair onderzoek en de behandeling en zorg voor patiënten met het Silver–Russell syndroom (SRS). De originele SRS Consensus Statement met alle geciteerde referenties kan via de volgende link worden geraadpleegd: <http://www.nature.com/.../ncurrent/full/nrendo.2016.138.html>

### Inleiding

Silver–Russell syndroom (SRS), ook bekend als Russell–Silver syndroom (RSS), is een groeistoornis die 1 op de 30,000 tot 100,000 kinderen treft. Kenmerkende eigenschappen zijn onder andere een kleine gestalte bij geboorte (SGA), aanhoudende kleine lengte na de geboorte (postnatale groeiachterstand), een groot hoofd in vergelijking tot het lichaam (relatieve macrocefalie bij de geboorte), een voorhoofd dat uitsteekt ten opzichte van het gezichtsvlak (prominent voorhoofd, het meest opvallend tussen de 12-36 maanden), asymmetrie van het lichaam en voedingsproblemen/laag BMI. In ongeveer 60% van de patiënten die klinisch is gediagnosticeerd met SRS, kan een genetische oorzaak worden gevonden: het meest voorkomend zijn een verlies aan methylering van chromosoom 11p15 (11p15 LOM; 30–50% van de patiënten) of een maternale uniparentele disomie van chromosoom 7 (upd(7)mat; 5–10% van de patiënten). Deze samenvatting van de eerste internationale consensus statement bevat de hoofdpunten van de richtlijnen voor de diagnose en behandeling van SRS.

### Definities

#### Small for gestational age (SGA)

Is gedefinieerd als een geboortegewicht en/of lengte lager dan de -2SDS voor de zwangerschapsduur [ondergrens van normaal, ongeveer het 3<sup>e</sup> percentiel].

#### Intra-uteriene groei restrictie (IUGR)

Prenatale diagnose gebaseerd op ten minste twee echoscopische metingen van de foetus waarbij een afnemende groei wordt gezien, onder het 10<sup>de</sup> percentiel. IUGR kan, maar hoeft niet te leiden tot een SGA geboren baby.

## Klinische Diagnose

SRS is vooral een klinische diagnose, gebaseerd op een combinatie van karakteristieke kenmerken. Moleculair genetisch onderzoek kan de klinische diagnose bevestigen, en een positief resultaat bij genetische SRS testen kan helpen de zorg voor de SRS-patiënt juist af te stemmen. Bij individuen waarbij de testresultaten negatief zijn, kan een klinische diagnose helpen om in contact te komen met patiëntenorganisaties en om toegang tot de juiste zorg te krijgen.

Fysieke kenmerken bij individuen met SRS variëren nogal en veel kenmerken komen ook voor bij andere groeistoornissen. Deze consensus adviseert daarom het gebruik van het Netchine-Harbison SRS clinical scoring system (NH-CSS; zie Tabel 1) om vast te stellen wanneer genetische testen voor SRS ingezet moet worden en wanneer een klinische diagnose voor SRS kan worden gesteld. De NH-CSS bevat 6 criteria die statistisch sterk zijn in het identificeren van patiënten die uiteindelijk *geen* SRS blijken te hebben (diegene die op 3 of minder van de zes criteria positief scoren) en ook in het identificeren van patiënten die mogelijk SRS hebben en daardoor profijt zouden hebben van moleculair onderzoek naar SRS (diegene die op 4 of meer criteria van de zes positief scoren). Deze zes

criteria zijn door een arts makkelijk te scoren, en het scoringsschema is flexibel genoeg om te gebruiken, zelfs als er gegevens ontbreken.

Als alle moleculaire testen een normale uitslag hebben (m.a.w. er wordt geen genetische oorzaak gevonden) (zie Moleculaire Diagnose), dan kan de klinische diagnose van SRS *alleen* worden gegeven aan patiënten met 4 of meer positieve scores op de zes criteria van het NH-CSS *en* als de 4+ criteria *zowel* het naar voren bollend voorhoofd als relatieve macrocefalie bij de geboorte bevatten. Het is belangrijk dat het relatieve macrocefalie **bij de geboorte** betreft, omdat dat een onderscheidend kenmerk is van SRS. Hoewel een groot hoofd ten opzichte van het lichaam aanwezig is bij bijna alle peuters en kinderen met SRS, komt het ook vaak voor bij kinderen met andere groeistoornissen en kan als gevolg daarvan niet alleen worden gebruikt om de diagnose SRS te stellen. Ten slotte, de klinische diagnose van SRS is moeilijk te stellen tijdens adolescentie of volwassenheid omdat gezichtskenmerken veranderen en vroege meetgegevens mogelijk ontbreken. Om bij oudere kinderen de diagnose te stellen, is het belangrijk om foto's op 1 tot 3-jarige leeftijd te verkrijgen, van zowel het voor- als het zijaanzicht van het gezicht, en metingen bij de geboorte als ook tijdens de eerste twee jaar.

**Tabel 1: Netchine-Harbison Clinical Scoring System**

Klinische criteria	Definitie
SGA (geboorte gewicht en/of lengte bij geboorte)	$\leq -2$ SDS voor de zwangerschapsduur
Postnatale groeiachterstand	Lengte bij $24 \pm 1$ maanden $\leq -2$ SDS of lengte $\leq 2$ SDS onder de geschatte volwassen eindlengte (op basis van de ouders)
Relatieve macrocefalie bij de geboorte	Hoofdomtrek bij de geboorte $\geq 1.5$ SDS boven geboortegewicht en/of lengte SDS
Naar voren bollend voorhoofd	Voorhoofd steekt op peuterleeftijd uit voorbij het gezichtsvlak vanuit zijaanzicht gezien (1-3 jaar)
Lichaamsasymmetrie	Beenlengteverschil $\geq 0.5$ cm of asymmetrie van de armen of beenlengteverschil $< 0.5$ cm met tenminste twee andere asymmetrische lichaamsdelen (waarvan één niet in het gelaat)
Voedingsproblemen en/of laag BMI	BMI $\leq -2$ SDS bij 24 maanden of actueel gebruik van een voedingssonde of cyproheptadine om eetlust op te wekken

Het vermoeden op een klinische diagnose bestaat als de patiënt op ten minste vier van de zes criteria positief scoort. Als alle moleculaire testen normaal zijn en differentiële diagnoses zijn uitgesloten, kan bij patiënten die op minimaal vier van de zes criteria positief scoren, waaronder zowel het criterium van een prominent voorhoofd als relatieve macrocefalie, de diagnose klinisch SRS gesteld worden. Afkortingen: SDS, SDscore; SGA, small for gestational age.

Lijst van afkortingen en definities opgenomen op pagina 9

Naast de zes klinische kenmerken in de NH-CSS, zijn er een aantal andere kenmerken die veel voorkomen bij individuen met SRS *maar die niet uniek onderscheidend zijn voor SRS* (Tabel 2, pg. 3.) De meeste van deze karakteristieken kunnen aanwezig zijn bij kinderen die SGA geboren zijn maar die geen SRS hebben en ook bij andere syndromen. Sommige van deze kenmerken komen echter veel vaker voor bij kinderen met SRS dan bij kinderen die niet-SRS SGA zijn: deze kenmerken worden in Tabel 2 aangegeven met een sterretje (\*).

### Moleculaire Diagnose

Figuur 1 (p. 4) geeft de aanbevelingen voor de moleculaire testen en diagnose van SRS weer. Moleculair testen voor SRS wordt geadviseerd wanneer patiënten positief scoren op 4 of meer kenmerken van de 6 NH-CSS factoren scoren. In zeldzame gevallen kan een arts overwegen om SRS testen te laten verrichten, als de patiënt 3 van de 6 scoort, vooral als het een pasgeborene betreft en/of een factor een “bijna” ja is (de hoofdomtrek zit bijvoorbeeld net onder de grens voor relatieve macrocefalie). Maar over het algemeen, worden moleculaire testen voor bekende oorzaken van SRS niet geadviseerd voor patiënten die 3 of minder kenmerken positief scoren. Onder die omstandigheden wordt het testen op andere syndromen aanbevolen. **Het is belangrijk om te onthouden dat een positieve moleculaire SRS test een klinische diagnose SRS kan bevestigen, maar dat een negatief test resultaat een klinische diagnose niet uit sluit.** De bevestiging van de moleculaire oorzaak voor SRS kan echter handig zijn in de afstemming van de zorg op het kind, omdat bijvoorbeeld 11p15 LOM en ook upd(7)mat, beide bekend staan om specifieke gezondheidsproblemen.

Op dit moment wordt er routinematig getest op 2 bekende oorzaken van SRS, of uitingen in 2 chromosomen – chromosoom 7 en chromosoom 11. Maternale uniparentale disomie van chromosoom 7 (upd(7)mat) verklaart ongeveer 10% van de gevallen van SRS.

Chromosoom 11, regio p15 (11p15), is betrokken bij ten minste 5 verschillende oorzaken van SRS, en vertegenwoordigt ongeveer 45-60% van alle SRS gevallen:

- A) Verlies aan methylering van de paternale imprinting controle regio 1 (ICR1) als gevolg van een imprinting fout (40-55% gevallen);
- B) Duplicatie van ICR1 en ICR2;
- C) Deletie of duplicatie die ICR of ICR2 raakt;
- D) Mutatie van het *CDKN1C* gen;
- E) Mutatie van het *IGF2* gen.

Moleculaire oorzaken B and C staan bekend als copy number variations (CNVs) en zijn erfelijk. Dit betekent dat als er bij een patiënt 11p15 CNV wordt vastgesteld, dat er een risico bestaat dat huidige en toekomstige broers en zussen en/of hun toekomstige nakomelingen dezelfde CNV erven en SRS hebben of in sommige gevallen Beckwith-Wiedemann syndroom. Het effect van een CNV hangt af van welke ouder het afkomstig is, en daarom moeten testen aan beide ouders aangeboden worden en de resultaten besproken met een geneticus. *CDKN1C* mutaties die SRS veroorzaken kunnen via de moeder zijn over geërfd,

### Tabel 2: Additionele klinische kenmerken SRS

\*Deze kenmerken worden vaker gezien bij individuen met SRS dan bij SGA niet-SRS individuen.

Klinisch Kenmerk	Frequentie % (totaal aantal patiënten)
Driehoekvormig gelaat	94% (164)
Clinodactylie van de pink*	75% (319)
Dimples/deukjes in de schouder	66% (61)
Micrognathie*	62% (115)
Lage spiermassa*	56% (103)
Excessief zweten*	54% (106)
Laaggeplaatste en/of naar achteren gedraaide oren	49% (266)
Naar beneden gerichte mondhoeken*	48% (176)
Hoge schelle of piepende stem	45% (26)
Prominente hakken	44% (61)
Vertraagde sluiting van de fontanellen	43% (47)
Genitale afwijkingen bij mannen	40% (85)
Taal-spraak achterstand	40% (189)
Onregelmatig gebit/ruimtegebrek *	37% (195)
Motorische ontwikkelingsachterstand	37% (254)
Syndactylie van de tenen	30% (264)
Hypoglykemie	22% (103)
Scoliose en/of kyfose	18% (227)

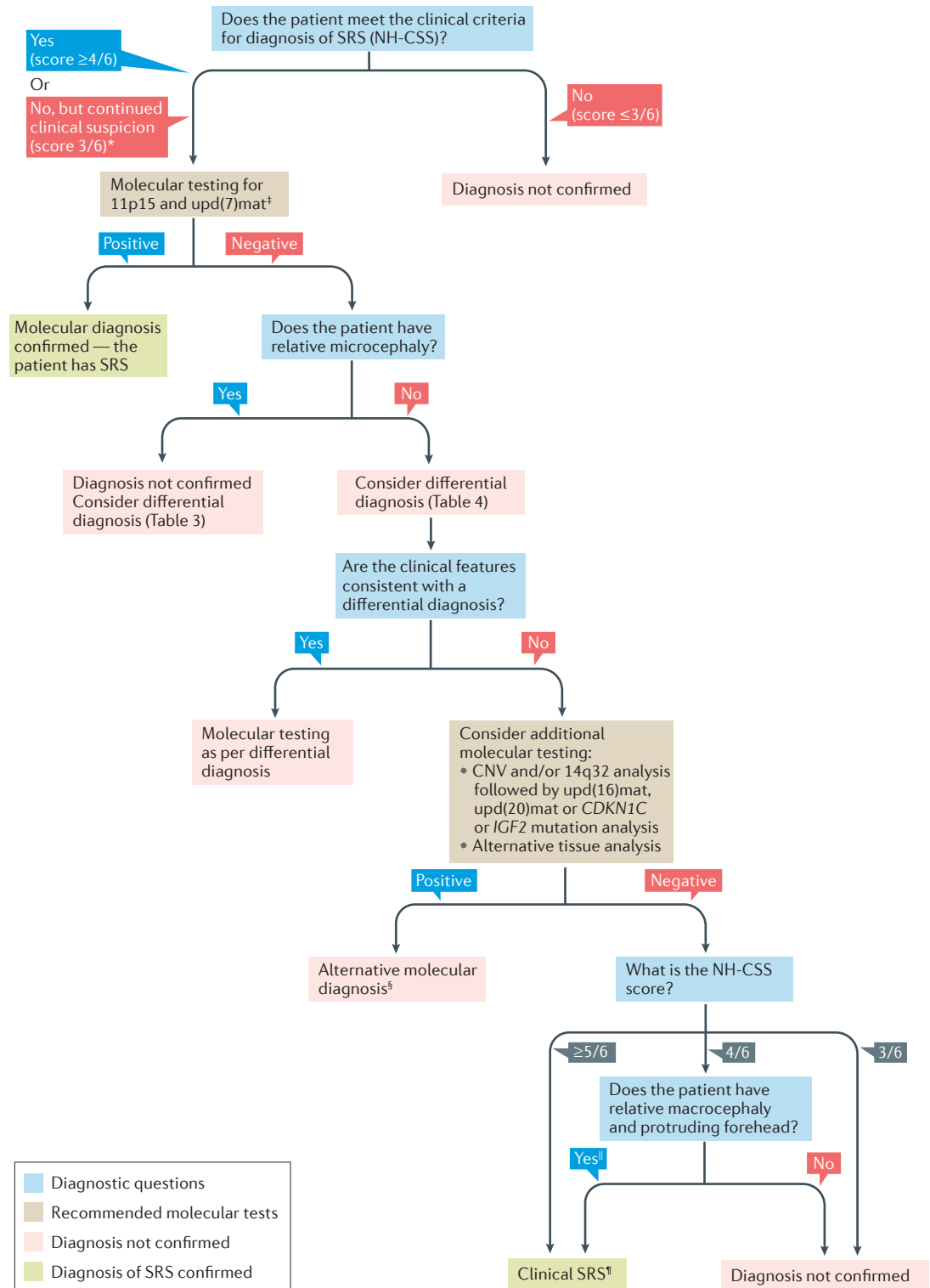


Figure 1 | **Flow chart for investigation and diagnosis of SRS.** Diagnostic questions are in blue boxes; recommended molecular tests are in beige boxes. Pink boxes: diagnosis not confirmed; green boxes: diagnosis of SRS confirmed. \*Studies have excluded 11p15 LOM and upd(7)mat in patients with intrauterine growth retardation and postnatal growth retardation alone; some patients, particularly those with upd(7)mat or children under 2 years, score 3/6 (see text for details). †Arrange CNV analysis before other investigations if patient has notable unexplained global developmental delay and/or intellectual disability and/or relative microcephaly. §Insufficient evidence at present to determine relationship to SRS, with the exception of tissue mosaicism for 11p15 LOM. ||Unless evidence of catch-up growth by 2 years. ¶Previously known as idiopathic SRS. CNV, copy number variant; LOM, loss of methylation; NH-CSS, Netchine-Harbitson clinical scoring system; SRS, Silver–Russell syndrome.

en *IGF2* mutaties via de vader. Testen moeten worden aangeboden aan ouders van kinderen met deze mutaties, en de resultaten moeten met een geneticus worden besproken.

Als er bij een patiënt verdenking bestaat op SRS op basis van de NH-CSS (scoort 4+ van de 6 factoren), en de testen voor zowel chromosoom 7 en 11p15 negatief zijn, dan kan aanvullende moleculair onderzoek worden overwogen (zie figuur 1). Ten eerste zijn er verscheidene chromosomale afwijkingen die een aantal overeenkomstige fysieke kenmerken delen met SRS, waaronder upd(16)mat, upd(20)mat, en afwijkingen van chromosoom 14q32 [Temple Syndroom]. Vooralsnog, weten we niet of deze onderdeel zijn van het SRS-spectrum, hoewel ze op jonge leeftijd wel een vergelijkbaar behandelplan kennen.

Sommige patiënten scoren 4+ van de 6 factoren op het NH-CSS maar hebben kenmerken die ongebruikelijk zijn voor SRS: zoals bijvoorbeeld, een ernstige ontwikkelingsachterstand, verstandelijke beperking, en/of relatieve *microcefalie* (als de hoofdomtrek onder het 3<sup>de</sup> percentiel is dan de groeicurve voor gewicht en lengte). In deze gevallen worden microarray-testen geadviseerd. Als een CNV wordt gevonden in een andere regio dan in 11P15, zelfs als het kind enkele kenmerken heeft die typisch zijn voor SRS, dan moet de CNV als diagnose worden gesteld en **niet** een klinische diagnose van SRS. Dit zorgt voor een beter op het kind afgestemde behandeling.

Ten slotte, Figuur 1 refereert aan “differentiële diagnose” – andere mogelijke oorzaken voor aanhoudende groeistoornissen en fysieke kenmerken bij een SGA geboren kind. Sommige van deze mogelijke oorzaken kunnen belangrijke gevolgen hebben voor het behandelplan van het kind (en in sommige gevallen, betekent het dat het kind niet aan groeihormoon [GH] therapie onderworpen mag worden). Artsen moeten deze differentiële diagnoses overwegen, vooral als de patiënt relatieve *microcefalie* heeft, een merkbare algemene ontwikkelingsachterstand heeft en/of geestelijk gehandicapt is, ernstige voedingsproblemen afwezig zijn, additionele aangeboren afwijkingen aanwezig zijn, of andere voor SRS atypische kenmerken heeft. Raadpleeg Tabel 3 en 4 in de uitgebreide versie van de Consensus Statement welke dieper in gaat op de

meest belangrijke en/of voor de hand liggende differentiële diagnoses.

### **(Epi)Genetische-Fenotype Correlaties**

Alle fysieke kenmerken die bij een individu waarneembaar zijn die naar verwachting samenhangen met SRS worden samen SRS-fenotype genoemd. Genotype is de genetische opmaak van die persoon. Omdat we weten dat SRS kan worden veroorzaakt door verschillende genotypen, zouden we niet verbaasd moeten zijn, dat ondanks dat veel kenmerken voorkomen bij alle SRS-genotypen, dat er ook unieke verschillen zijn in fenotype. We noemen deze verschillen “genotype/fenotype correlaties”.

Er zijn een aantal bekende genotype/fenotype correlaties. Patiënten met 11P15LOM hebben over het algemeen een lager geboortegewicht en kleinere lengte (meer dan 99% zijn IUGR/SGA geboren), vaker asymmetrie van het lichaam en meer aangeboren afwijkingen dan zowel upd(7)mat en klinische SRS. Sommige patiënten met upd(7)mat worden niet SGA geboren maar hebben onmiddellijk na de geboorte een terugval op hun groeicurve in zowel gewicht als lengte. Daarnaast hebben upd(7)mat patiënten vaker neurocognitieve problemen (waaronder autisme spectrum stoornissen en spraakachterstand) dan andere SRS patiënten. Bijgevoegde Tabel 1 van de originele volledige versie van SRS Consensus Statement gaat in op de individuele fenotypische kenmerken van de verschillende SRS-genotype subgroepen, in vergelijking tot non-SRS SGA patiënten.

### **Aanbevelingen voor de behandeling**

SRS kan een breed scala aan medische problemen met zich mee brengen en de begeleiding van verschillende specialisten en vroege interventie is noodzakelijk voor de optimale behandeling van deze groep patiënten. De auteurs van de SRS Consensus Statement hebben bijna 60 verschillende aanbevelingen voor de zorg en behandeling aangedragen. De aanbevelingen voor de behandeling zijn onderverdeeld naar onderwerp en een samenvatting van elk onderdeel is hieronder opgenomen. Een gedetailleerde lijst met alle aanbevelingen voor de zorg en behandeling is opgenomen aan het einde van dit document.

Raadpleeg de originele SRS Consensus Statement voor meer achtergrondinformatie en referenties.

### **Voeding in de eerste levensfase en ondersteuning bij de voeding**

Gedurende de zwangerschap, ondervindt de gemiddelde SRS-baby een grotere intra-uteriene groeibeperking in lengte dan in gewicht, en als pasgeborene, heeft hij een lager geboortegewicht op de percentiel curves dan het geboortegewicht. Na de geboorte begint het lichaamsgewicht echter af te buigen en valt al snel terug naar een percentiele curve onder de lengtecurve. Na verloop van tijd, als de gewichtscurve steeds verder afbuigt tot onder het 3<sup>e</sup> percentiel (vaak benoemd als “failure to thrive”), kan ook de lengte curve van het kind steeds verder afbuigen van het 3<sup>e</sup> percentiel, als gevolg van een “calorie-gerelateerd lengtetekort” – wat inhoudt dat het vermogen van het kind om in de lengte te groeien nadelig wordt beïnvloed omdat het te weinig calorieën binnen krijgt.

“Failure to thrive” in kinderen met SRS is waarschijnlijk het resultaat van een combinatie van factoren, waaronder voedingsproblematiek, als ook maag-darm problemen. De voedingsproblematiek kan het gevolg zijn van gebrek aan eetlust, als ook van mondmotorische aandoeningen, die het gebruik van lippen, tong en kaak bemoeilijken. Maag-darm problemen omvatten teruglopen van voeding uit de maag naar de slokdarm (reflux) (vaak zonder zichtbare symptomen bij de kinderen), vertraagde maaglediging en obstipatie (wat meer voorkomt na 2-jarige leeftijd). De antihistamine cyproheptadine, wordt soms gebruikt als een eetlustopwekker, laat bij andere aandoeningen bij kinderen een gewichtstoename zien. Echter gericht onderzoek is nog noodzakelijk voordat het kan worden geadviseerd voor de behandeling van SRS-patiënten.

De belangrijkste behandeldoelen voor jonge kinderen met SRS zijn ondersteuning bij de voeding, het voorkomen van hypoglykemie (lage bloedsuikerspiegel), en het herstellen van een calorie-gerelateerd lengtetekort, welke allen moeten zijn behandeld voordat er wordt gestart met GH-behandeling. Kanttekening hierbij is dat het kind zorgvuldig gemonitord moet worden, vooral als er sprake is van sondevoeding. Te snelle gewichtstoename (wanneer de gewichtscurve te

snel stijgt) is geassocieerd met een hoger risico op metabole aandoeningen en hart-en-vaat-ziekten op latere leeftijd.

Kinderen met SRS hebben doorgaans een abnormaal lage spiermassa en zijn daarom over het algemeen licht voor hun lengte. Het kan moeilijk zijn om de juiste verhouding tussen lengte en gewicht of BMI vast te stellen en de doelstelling is sterk afhankelijk van de individuele spiermassa. Bij SRS kan zelfs geringe overvoeding leiden tot een snelle toename van de relatieve vetmassa. Tegelijkertijd geldt dat als het gewicht/BMI van een kind met SRS te laag is, hij mogelijk niet goed groeit in de lengte groeit en dat het de lengtegroei tijdens behandeling met GH mogelijk ook negatief beïnvloedt. Het is daarom ontzettend belangrijk dat het gewicht/BMI van een kind met SRS nauwlettend in de gaten wordt gehouden. Raadpleeg bij voorkeur de Consensus voor specifieke richtlijnen met betrekking tot gewicht-naar-lengte, maar over het algemeen wordt een BMI tussen de 12-14 kg/m<sup>2</sup> geadviseerd, of wordt een gewicht van 75-85% van het 50<sup>ste</sup> percentiel (0SDS) van gewicht naar lengte aanbevolen. Voor kinderen ouder dan 4 jaar, hangt de optimale BMI-richtlijn af van hun spiermassa (spierweefsel is zwaarder dan vetweefsel, dus meer spiermassa betekent een hoger BMI). Er zijn twee groepen patiënten die een uitzondering vormen op deze aanbevolen BMI-bandbreedte: bij 11P15LOM patiënten met een hele lage spiermassa en asymmetrie van het lichaam, kan een lager BMI voldoende zijn (11-12 kg/m<sup>2</sup>), en bij patiënten met upd(7)mat met een relatief normale spiermassa kan een hoger BMI passend zijn (14-15 kg/m<sup>2</sup>).

### **Voorkomen van hypoglykemie**

Kinderen met SRS hebben, vooral tot de leeftijd van 5 jaar, een verhoudingsgewijs groot hersenvolume in relatie tot hun lichaamsomvang, lage spier- en levermassa en voedingsproblemen, welke allemaal het risico vergroten op lage bloedsuikerspiegels (hypoglykemie) met de daarbij verhoogde kans op hersenschade. Hypoglykemie treedt in de regel 's nachts op terwijl het kind ligt te slapen, vaak zonder zichtbare symptomen.

Doorgaans worden er dan eerst ketonen in de urine gezien, voordat er sprake is van een hypoglykemie als gevolg van verhongering, inspanning of ziekte. Daarom kan het monitoren van

ketonen in de urine met het gebruik van Ketostix effectief zijn in het voorkomen van deze vorm van hypoglykemie en kan dit gebruikt worden om te bepalen hoe lang een kind zonder voeding kan blijven zonder hypoglykemie, ook wel de “veilige-periode-van-vasten” genoemd. De “veilige-periode-van-vasten” wordt bepaald door het aantal uren dat een kind zonder voedsel en/of melkvoeding kan zonder dat er ketonen in urine optreden. Dit is vooral 's nachts belangrijk, wanneer het kind een langere periode zonder eten en/of drinken doormaakt. Als er ketonen in de urine aanwezig zijn, dan kan een hypoglykemie snel volgen en is een interventie noodzakelijk. Nachtelijke hypoglykemieën kunnen worden voorkomen door of een glucosepolymeer (voor zuigelingen onder de 10 maanden) of ongekookt maïszetmeel (voor oudere baby's en kinderen die in de risicogroep vallen) aan de laatste avondvoeding toe te voegen (melk of zuigelingenvoeding maar niet aan sondevoeding). Het tandenpoetsen na deze voeding is essentieel, daar de complexe koolhydraten tot gaatjes in het gebit kunnen leiden.

Sommige kinderen met SRS hebben mogelijk intraveneus glucose nodig (10% dextrose via een intraveneuze (IV) drip) gedurende ziekte met koorts of niet-eten, of gedurende periodes van vasten voor medische ingrepen of medische testen. Na ziekte waarbij braken optreedt, hebben kinderen met SRS mogelijk een periode met een voedingsstop nodig, in verband met hun gastro-enterale motiliteitsproblemen, voordat er opnieuw wordt gestart met voeding. Voordat het kind uit het ziekenhuis wordt ontslagen is het van belang dat het kind in ieder geval 12 uur voeding verdraagt zonder ondersteuning van een infuus en zonder dat er ketonen in de urine optreden. Als hypoglykemie een aanhoudend probleem blijft, dan kan vervroegde inzet van behandeling met GH overwogen worden omdat dat kan helpen om terugkerende hypoglykemie te onderdrukken.

### **Medische ingrepen en anesthesie**

Ingrepen moeten zorgvuldig worden gepland. Patiënten moeten vaak vasten in de uren voorafgaand aan een ingreep, hetgeen het risico op een hypoglykemie als gevolg van vasten verhoogt. Glucose via het infuus is dan mogelijk noodzakelijk. Jonge patiënten met SRS lopen ook het risico op

onderkoeling, en wondherstel kan vertraagd zijn als gevolg van de gebrekkige voedingsstatus. Abnormale tandplaatsing of een kleine kaak kan luchtwegmanagement beïnvloeden. Families zouden voorafgaand aan elke ingreep een gesprek met de anesthesist moeten aanvragen om er zeker van te zijn dat de anesthesist op de hoogte is van deze risico's.

### **Groeihormoon behandeling**

SRS wordt geassocieerd met een aanzienlijk kleine volwassen lengte – gemiddeld 151-154 cm voor onbehandelde mannen en 139-147 cm voor onbehandelde vrouwen. De meeste kinderen met SRS komen in aanmerking voor behandeling met GH onder de SGA geregistreerde licenties van de U.S. FDA en de European Medicines Agency. GH-deficiëntie (tekort) is weinig voorkomend bij SRS en groeihormoonstimulatietesten kunnen risico's met zich meebrengen omdat het vasten vereist. Daar komt bij dat te kleine kinderen die SGA geboren zijn en GH deficiënt, niet anders groeien dan degenen die niet-GH deficiënt zijn. Als gevolg daarvan wordt geadviseerd om **geen** groeihormoonstimulatietesten te verrichten bij SRS-kinderen.

Onderzoek heeft uitgewezen dat SRS-patiënten en niet-SRS SGA-patiënten een vergelijkbare toename in lengte hebben met behandeling met GH (ongeveer 7-11 cm). Bijkomende voordelen van behandeling met GH zijn de toename in eetlust, vetvrije massa en spierkracht wat meestal resulteert in meer activiteit en minder hypoglykemieën. Kinderen met SRS en SGA geboren kinderen zonder SRS hebben hetzelfde kleine risico op negatieve bijwerkingen, die meestal van voorbijgaande aard zijn.

Kinderen met SRS, vooral diegene met 11P15LOM, hebben vaak relatief hoge IGF-I spiegels in het bloed, ook al voor ze starten met GH. Wanneer de IGF-I spiegels van deze kinderen worden vergeleken met de normale bandbreedte voor hun leeftijd, dan zitten ze vaak hoognormaal. De spiegels van het IGF-bindend eiwit 3 (IGFBP-3) zijn ook vaak aan de hogere kant. Bij een standaarddosering van GH, kunnen IGF-I spiegels significant boven de normale referentie waarden uitstijgen. Verder onderzoek is noodzakelijk om beter te begrijpen hoe deze waardes te gebruiken

om de GH dosering te monitoren bij kinderen met SRS en IGF1 resistentie.

### **Botrijping en puberteit**

Bij patiënten met SRS, is de botleeftijd aanvankelijk vaak vertraagd (dit houdt in dat groeischijven van het kind er jonger uitzien dan de chronologische leeftijd van het kind) maar deze versnelt later aanzienlijk waardoor de botleeftijd van het kind de chronologische leeftijd gaat overstijgen. Deze versnelde botrijping, resulteert in een verkorte periode waarin het kind nog kan groeien en daardoor zal de volwassen lengte lager uitpakken dan oorspronkelijk ingeschat. Meestal ondervinden SRS kinderen rond de leeftijd van 8-9 een versnelde botrijping. Soms komt het echter voor dat dit veel eerder op treedt, vooral bij kinderen met een hoger BMI. Bij SRS kinderen, vooral degenen met 11P15LOM, kan adrenarche (dat wil zeggen pre-puberteitssignalen zoals lichaamsgeur, okselhaar, door een stijging van de DHEA-S spiegels in het bloed) vroeger beginnen en sneller verlopen dan in vergelijking met niet-SRS SGA kinderen. Kinderen met SRS starten de puberteit vaak binnen het normale leeftijdsbereik (8 tot 13 jaar bij meisjes en 9 tot 14 jaar bij jongens) maar aan de vroegere kant van het spectrum. Vroege fysieke signalen van de intredende puberteit zijn de borstontwikkeling bij meisjes en een toename van het testiculaire volume bij jongens (hoewel sommige SRS jongens de puberteit in gaan zonder vergrote testikels).

Onze ervaring is dat SRS patiënten die vervroegd in adrenarche raken ook vaak vroeger de puberteit in gaan en deze sneller doorlopen. Deze vervoegde puberteit versnelt de botrijping, die vervolgens de groeispuurt af remt die normaal optreedt tijdens de puberteit. Met als gevolg dat de uiteindelijk behaalde volwassen lengte kleiner is dan tevoren ingeschat. Een snelle toename in BMI kan de start van de adrenarche of puberteit uitlokken, zelfs bij jonge kinderen.

Vervroegde adrenarche of puberteit zal de periode waarin een kind effectief kan worden behandeld met GH ook verkorten. SRS patiënten starten veel vroeger met de puberteit dan niet-SRS SGA kinderen en zullen, zonder interventie, een afname van hun puberteitsgroeispuurt ondervinden wat resulteert in een kortere eindlengte dan voorafgaand aan de puberteit was voorspeld.

Gonadotropin-releasing hormone analogue (GnRHa) medicatie kan worden gebruikt om puberteitshormonen te onderdrukken. Studies hebben het effect van een gecombineerde behandeling met GH en GnRHa op de volwassen eindlengte onderzocht bij SGA kinderen, waaronder een groep kinderen met SRS. De uitkomsten laten zien dat de combinatie van GnRHa, waarbij gestart wordt bij aanvang van de puberteit en minimaal 2 jaar wordt gecontinueerd, in combinatie met GH behandeling, de volwassen lengte bij deze patiënten verbetert. Meer studies met GnRHa zijn nodig om het positieve effect in een grote groep SRS patiënten te bevestigen.

Bij patiënten met een versnelde botrijping, die nog niet in de puberteit zijn, kunnen derde-generatie aromataseremmers (zoals anastrozole) helpen in het afremmen van de versnelde botrijping, maar er zijn momenteel nog geen licenties afgegeven voor de routine toepassing bij groeistoornissen. Verder klinisch onderzoek is noodzakelijk.

### **Lange-termijn metabole complicaties**

Mensen die SGA geboren werden of een laag geboortegewicht hadden, hebben op volwassen leeftijd een verhoogd risico op onder andere hart- en vaatziekten, hoge bloeddruk, afwijkende vetspiegels in het bloed (zoals verhoogde cholesterol waarden), insuline resistentie en zwaarlijvigheid (dit zijn allemaal componenten van zogenaamde metabool syndroom). Studies bij kinderen die SGA geboren zijn laten ook zien dat degenen die een te snelle gewichtstoename doormaken, wat inhoudt dat ze relatief sneller in gewicht toenemen dan dat ze in lengte groeien, een groot risico lopen op het ontwikkelen van deze gezondheidsproblemen op volwassen leeftijd.

Over het geheel genomen, lijkt GH therapie een positief metabool effect te hebben op kinderen die SGA geboren zijn. Waaronder meer spiermassa en minder vet, afgenomen bloeddruk en een verbetering van hun vetspiegels. Deze voordelen duren mogelijk voort zelfs nadat men met GH is gestopt.

Kinderen met SRS als gevolg van 11P15LOM lijken een hoger risico te lopen op metabole stoornissen op oudere leeftijd in vergelijking tot kinderen die SRS hebben als gevolg van upd(7)mat en/of kinderen die SGA geboren zijn, dit als gevolg



van hun nog lagere spiermassa. Verder onderzoek is noodzakelijk om inzicht te krijgen in de lange-termijn gevolgen van GH therapie op lichaamssamenstelling en metabole parameters bij volwassenen met SRS.

### **Neurocognitieve problemen**

Motorische en spraak achterstanden komen veel voor bij kinderen met SRS (Tabel 2) en vroege interventie therapieën (zoals logopedie en fysiotherapie) zijn essentieel. De motorische achterstand hangt samen met hun lage spiermassa en hun relatief grote hoofd. Sommige kinderen met SRS, vooral degenen met upd(7)mat, kunnen moeite hebben met het uitspreken van woorden (verbale dyspraxie) en een algemene ontwikkelingsachterstand of lichte leerproblemen. Een autisme spectrumstoornis wordt ook vaker gesignaleerd in de upd(7)mat subgroep, en er is mogelijk ook een verhoogd risico op myoclonus dystonie (spontane spiertrekkingen).

### **Orthopedische problemen**

Orthopedische problemen die samenhangen met SRS zijn o.a. asymmetrie (1 lichaamshelft blijft kleiner), scoliose (kromming van de rug), heupdysplasie en lichte afwijkingen aan handen en/of voeten (zie tabel 2). Bij SRS kinderen met asymmetrische ledematen, kan wanneer nodig, een verlengingsoperatie om de beide ledematen even lang te maken, uitkomst bieden en positieve resultaten opleveren. Scoliose wordt gerapporteerd bij 9-36% van de mensen met SRS. Onderzoek bij niet-SRS patiëntgroepen heeft uitgewezen dat GH therapie de start of progressie van scoliose niet beïnvloedt. Onderzoek bij SRS patiënten is nodig.

### **Maxillofaciale afwijkingen**

SRS wordt gekenmerkt door een driehoekvormig gelaat en vooruitstekend, bol, voorhoofd, en micrognathie komt regelmatig voor (kleine, vaak iets naar achteren geplaatste, onderkaak). Kinderen met SRS hebben ook vaak een kleine, puntige kin en een overbeet omdat hun onderkaak vaak langzamer groeit dan bij kinderen zonder SRS. Dicht op elkaar staande tanden komen vaak voor, en bij SRS kinderen kunnen de tanden later doorkomen dan bij hun leeftijdsgenoten. Deze problemen kunnen met orthodontie succesvol behandeld worden. Patiënten

met 11p15 LOM SRS, met of zonder een gespleten gehemelte, hebben ook vaak een velopharyngeale insufficiëntie (m.a.w. het onvermogen om tijdelijk de opening tussen de neusholte en de mond te kunnen sluiten tijdens het praten of slikken). Dit kan er voor zorgen dat de patiënt een nasale stem heeft. Tenslotte geven veel patiënten met SRS aan dat ze overdag oververmoeid zijn, en 's nachts snurken of slecht slapen. Eén studie heeft uitgewezen dat bij 74% van de patiënten sprake is van milde slaapafhankelijke ademhaling- sstoornissen (SAAS). Groeihormoontherapie verergerde de SAAS niet.

### **Andere aangeboren afwijkingen**

Bij sommige Silver-Russell patiënten komen aangeboren afwijkingen voor, vooral bij patiënten met 11P15 LOM (zie Supplementary Table 1 van de originele Consensus Statement). Genitale afwijkingen, waaronder niet ingedaalde testikel(s) en hypospadie (verkeerde positie van het uiteinde van de plasbuis). Een enkele vrouwelijke 11p15 LOM patiënt is bekend met Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndroom, welke wordt gekenmerkt door een onderontwikkelde of afwezige baarmoeder en het bovenste deel van de vagina. Bij sommige SRS patiënten zijn ook aangeboren afwijkingen aan de nieren en het hart vastgesteld.

### **Volwassenheid**

Er zijn nog maar heel weinig studies gepubliceerd over de lange-termijn gezondheid van volwassenen met SRS. De meeste van de volwassen individuen worden niet structureel begeleid en bij het kleine aantal volwassenen waarover is gerapporteerd, hebben zich tot nu toe weinig medische problemen voorgedaan. Het is echter wel algemeen bekend dat voor individuen die SGA geboren zijn, die vooral in de eerste levensjaren een snelle gewichtstoename in relatie tot lengte hebben doorgemaakt, geldt dat het risico op allerlei metabole afwijkingen op latere leeftijd verhoogd is.

### **Genetisch advies**

Correct genetisch advies hangt af van de onderliggende moleculaire oorzaak van SRS. Het risico voor ouders die een kind met upd(7)mat, 11p15 LOM of met een klinische diagnose voor SRS hebben, op het krijgen van nog een kind met SRS

lijkt erg laag te zijn. Hetzelfde geldt voor de kans die deze individuen zelf hebben om een kind met SRS te krijgen. In zeldzame gevallen, voornamelijk bij 11p15 CNVs (mutaties, duplicaties, deleties), kan het risico op herhaling mogelijk oplopen tot wel 50%. Genetisch onderzoek is daarom essentieel voordat advies kan worden gegeven over het familiair risico op SRS.

### Conclusies

Kinderen met SRS en hun families worden vanaf de geboorte tot aan volwassenheid geconfronteerd met uitdagingen, waaronder een ernstige groeiachterstand na de geboorte zonder inhaalgroei, aanzienlijke problemen met de voeding, soms terugkerende hypoglykemie, premature adrenarche, een vroege en versnelde puberteit, insuline resistentie, lichaamsasymmetrie, orthodontie problemen, slaapafhankelijke ademhalingsstoornissen en andere aangeboren afwijkingen. De aanbevelingen in deze consensus voor de diagnose en behandeling zijn van toepassing op alle patiënten die klinisch zijn gediagnosticeerd met SRS, met of zonder een door moleculair onderzoek bevestigde diagnose. Het vaststellen van het moleculaire subtype kan helpen bij het afstemmen van de behandeling op specifieke risicofactoren. De behandeling zou multidisciplinair plaats moeten vinden, met een kinderarts met expertise op het gebied van SRS, de kinderarts uit de eigen regio,

gebied van SRS, de kinderarts uit de eigen regio, fysiotherapeut en diëtist, waarbij nauw wordt samengewerkt met ouders en het getroffen individu zelf.

Afkorting	Betekenis
SRS of RSS	Silver-Russell Syndroom of Russell-Silver Syndroom
11p15 LOM	Verlies aan methylering van chromosoom 11p15
BMI	Body mass index
CNV	Chromosomal copy number variation
GER	Gastro-oesofageale reflux
GH	Groeihormoon
GnRHa	Gonadotrophin-releasing hormone analogue
GT	(Neus-)Maagsonde (Gastrostomy tube)
ICR	Imprinting controle regio
IGF-I	Insuline gelijkende groei factor-I
IGFBP-3	IGF bindend eiwit 3
LLD	Beenlengteverschil (Leg length discrepancy)
Upd(7)mat	Maternale uniparentale disomie voor chromosoom 7
MRKH	Mayer-Rokitansky-Kuster-Hausler syndroom
NH-CSS	Netchine-Harison SRS clinical scoring system
PCOS	Polycysteus-ovarium syndroom
SAAS	Slaapafhankelijke Ademhalingsstoornissen
SDS	Standaard deviatie score

### Adresgegevens van de auteurs

Jennifer B. Salem, The MAGIC Foundation, RSS/SGA Research & Education, 4200 Cantera Dr., Warrenville, IL 60555, USA.

Emma L. Wakeling, North West Thames Regional Genetics Service, London North West Healthcare NHS Trust, Watford Road, Harrow HA1 3UJ, UK.

Deborah J.G. Mackay, Human Development and Health, Faculty of Medicine, University of Southampton, Southampton SO17 1BJ, UK.

Thomas Eggermann, Institute of Human Genetics, Technical University of Aachen, Pauwelsstr. 30, D-52074 Aachen, Germany.

Irène Netchine, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Est (AP-HP) Hôpital des Enfants Armand Trousseau, Service d'Explorations Fonctionnelles Endocriniennes, 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris, France.

Vertaald door:

Jorien Mulder-van 't Riet and Wesley Goedegebuure

Medisch adviseur Nederland:

Anita C.S. Hokken-Koelega, Expertisecentrum Zeldzame Groeistoornissen, Erasmus MC Rotterdam, Sophia Childrens' Hospital, Wytemaweg 80 3015CN Rotterdam, The Netherlands

# **AANBEVELINGEN VOOR DE ZORG EN BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET SRS**

## **uit de FIRST INTERNATIONAL SRS CONSENSUS STATEMENT\***

### **ZORG EN BEHANDELING**

- 4.1 Patiënten met SRS moeten multidisciplinaire zorg ontvangen in een SRS expertisecentrum in afstemming met hun lokale zorgcentrum. Het multidisciplinaire team kan bestaan uit sub-specialisten in de kindergeneeskunde zoals een endocrinoloog (coördinator), maag-darm-leverarts, diëtist, klinisch geneticus, een craniofaciaal team, orthopedisch chirurg, neuroloog, logopedist en psycholoog.

### **VOEDING IN DE EERSTE LEVENSFASE EN ONDERSTEUNING BIJ DE VOEDING**

- 5.1 Als doelstelling voor de voeding gedurende de eerste levensjaren, bevelen we voedingssuppletie\* aan, waarbij men zich bewust moet zijn van de risico's van een te snelle gewichtstoename na de geboorte omdat deze toekomstige metabole risico's met zich mee brengt.  
\*Opmerking: Lage spiermassa maakt dat de standaard BMI richtlijnen voor deze populatie te hoog zijn. Streef hierbij naar een gewicht naar lengte ratio -1 tot -2 SDS.
- 5.2 Vraag na en onderzoek in een vroeg stadium alle kinderen op motiliteitsproblemen van het maag-darmstelsel (gastro-oesofageale reflux, vertraagde maaglediging en obstipatie).
- 5.3 Onderzoek en behandel alle mond-motorische en sensitiviteitsproblemen die de orale opname van voedsel beperken.
- 5.4 Bij patiënten met een zeer matige voedselinname die niet reageren op standaard zorg, moeten anatomische en functionele afwijkingen van het maag-darmstelsel, zoals malrotatie, worden uitgesloten.
- 5.5 Vermijd enterale voeding via een (neus-)maagsonde bij kinderen die in staat zijn om te eten en waar er sprake is van voldoende voedselopname.
- 5.6 Overweeg enterale voeding via een sonde, in het geval van extreme problemen met de voedselinname of gastro-oesofageale reflux (met of zonder funduplicatie) of een jejunostomie als een laatste redmiddel om tegen hypoglykemie te beschermen of om ondervoeding te voorkomen.
- 5.7 Voorkom, in het geval van enterale voeding, overmatige gewichtstoename bij zowel kinderen die uit zichzelf eten als degenen die (sonde)gevoed worden.

### **VOORKOMEN VAN HYPOGLYKEMIE**

- 6.1 Het in de thuissituatie bewaken van ketonurie kan zinvol zijn om vast te stellen of het kind interventie nodig heeft vanwege dreigende hypoglykemie [Opmerking: Kinderen met regelmatig terugkerende hypoglykemie die geen bijbehorende ketose respons hebben, moeten aan een vastenstudie worden onderworpen.]
- 6.2 Ontwikkel samen met de lokale kinderarts van het kind en de spoedeisende hulp een plan voor spoedopname en intraveneuze toediening van dextrose als het kind ziek is.
- 6.3 Neem kinderen met SRS in de periode dat ze ziek zijn vroegtijdig op in het ziekenhuis als er sprake is van ketonurie of hypoglykemie en ontsla ze niet voordat ze weer metabool stabiel zijn en voldoende voeding verdragen.
- 6.4 Glucagon wordt afgeraden om hypoglykemie te bestrijden, dit omdat deze kinderen een beperkte glycogeen voorraad hebben en een beperkt vermogen tot gluconeogenese, dus glucagon werkt niet.
- 6.5 Voorzie ouders van een nood behandelplan in het geval van ziekte.
- 6.6 Leg ouders uit hoe ze een hypoglykemie kunnen herkennen, ketonen kunnen meten, vast kunnen stellen wat voor het kind de "veilige-periode-van-vasten" is, hoe ze met complexe koolhydraten hypoglykemie kunnen voorkomen en dat vasten buiten een gecontroleerde omgeving moet worden voorkomen.
- 6.7 Overweeg in ernstige gevallen van verhongering en hypoglykemieën, waarbij andere oorzaken zijn uitgesloten en andere alternatieven onvoldoende effect hadden:
- Een vroege start van GH therapie om glucose voorraden te ondersteunen (toename in spiermassa en gluconeogenese).
  - Het plaatsen van een gastrostoma of jejunostomie sonde.

## **OPERATIES EN ANESTHESIE**

- 7.1 Bespreek, voorafgaand aan de ingreep, de aan SRS gerelateerde aandachtspunten met de anesthesist en de chirurg.
- 7.2 Overweeg opname tijdens de nacht voorafgaand aan de operatie om vroegtijdig intraveneuze dextrose toe te kunnen dienen om verhogingsketonen en hypoglykemie te voorkomen.
- 7.3 Laat de patiënt, indien mogelijk, als eerste op het operatieprogramma zetten.
- 7.4 Bewaak de bloedsuikerspiegel en dien intraveneus dextrose toe gedurende en na de operatie. Ontsla de patiënt niet totdat ketonurie afwezig is en het kind zichzelf kan onderhouden middels orale of enterale voeding.
- 7.5 Volg, tijdens de operatie, het protocol voor “temperatuur monitoring en handhaving” passend bij de grootte van de patiënt en niet de leeftijd.
- 7.6 Stel niet urgente ingrepen uit tot het kind een goede voedingsstatus heeft.
- 7.7 Wees alert op het hoge risico van ondervoeding na een ingreep en volg de daarbij behorende richtlijnen.

## **GROEIHORMOON BEHANDELING**

- 8.1 Stel GH behandeling uit tot ernstige tekorten in de voedselopname zijn opgeheven.
- 8.2 Vermijd groeihormoonstimulatie testen.
- 8.3 Doelstellingen van GH behandeling zijn om de lichaamssamenstelling te verbeteren (vooral de vetvrije massa), de psychomotorische ontwikkeling en eetlust te stimuleren, het afnemen van het risico op hypoglykemie en om lengtegroei te optimaliseren.
- 8.4 Behandel zo vroeg mogelijk met GH; starten op de leeftijd van 2 – 4 jaar is toereikend voor de meeste patiënten; hoewel, de hieronder genoemde uitzonderingen in overweging moeten worden genomen\*.
- 8.5 Start GH met een dosering van ongeveer 35 µg/kg per dag. Gebruik de laagste dosering die resulteert in inhaalgroei.
- 8.6 Stop met het toedienen van GH wanneer de groei snelheid gedurende een periode van zes maanden <2cm per jaar bedraagt en de botleeftijd >14 jaar is (vrouwelijke patiënten) of >17 jaar (mannelijke patiënten).
- 8.7 Als de reactie op GH matig is, herevalueer de onderliggende diagnose, GH dosering, IGF-I respons, therapietrouw en andere beperkende problemen.
- 8.8 Monitor in ieder geval jaarlijks circulerende spiegels van IGF-I en IGFBP3 gedurende GH behandeling.

\*opmerking: GH behandeling kent geen specifieke indicatie voor SRS en wordt voorgeschreven onder de SGA richtlijn (lengte SDS -2.5; leeftijd >2-4 jaar; dosering 35-70 µg/kg per dag). Uitzonderingen op de SGA gelicenseerde indicatie zoals in sommige centra worden gebruikt omvatten het starten met GH therapie onder de 2 jaar oud in gevallen van: ernstige verhogings-hypoglykemie, ernstige ondervoeding, ondanks ondersteuning op de voeding; welke zal lijden tot een gastro-stoma, als er geen verbetering wordt gezien; en ernstige hypotonie van de spieren.

## **VERSNELDE BOTRIJPING en PUBERTEIT**

- 9.1 Let op tekenen van vroegtijdige adrenarche, licht vervroegde en versnelde puberteit, en insuline resistentie.
- 9.2 Monitor en hou rekening met het versnellen van de botrijping met name halverwege de kindertijd.
- 9.3 Overweeg bij kinderen die tekenen vertonen van puberteit een individuele behandeling met GnRHa gedurende ten minste twee jaar (waarbij niet later wordt gestart dan met 12 jaar bij meisjes en 13 jaar bij jongens) om de potentiële volwassen lengte veilig te stellen.

## **LANGE-TERMIJN METABOLE COMPLICATIES**

- 10.1 Voorkom excessieve of snelle gewichtstoename om verhoogde insuline resistentie te voorkomen, welke wordt geassocieerd met vroegtijdig en versneld intreden van adrenarche, vroege puberteit, en, bij meisjes, een toekomstig risico op polycysteus-ovariumsyndroom.
- 10.2 Zorg bij maag-darm-leverartsen, diëtisten, neonatologen, kinderartsen en eerstelijns zorgverleners, voor bekendheid van het belang om deze groep kinderen niet te overvoeden.
- 10.3 Informeer ouders, grootouders en zorgverleners over het risico op insuline resistentie geassocieerd met intra uterine groeiretardatie en overvoeding.
- 10.4 Bewaak fysieke en biochemische indicatoren voor insuline resistentie gedurende GH behandeling, vooral bij kinderen met een lage spiermassa en hoge spiegel voor IGF-I.

## **LANGE-TERMIJN METABOLE COMPLICATIES (vervolg)**

- 10.5 Overweeg bij patiënten met klinische verschijnselen van insuline resistentie, formeel onderzoek naar insuline sensitiviteit met een 2–uur orale glucose tolerantie test met metingen van de insuline en C-peptidespiegels.
- 10.6 Adviseer bij oudere kinderen en jong volwassenen een gezond dieet en gezonde levensstijl met vooral nadruk op de eiwit-calorie balans en regelmatig bewegen om onevenredige gewichtstoename te voorkomen, vooral na het stopzetten van de GH behandeling.

## **NEUROCOGNITIEVE PROBLEMEN**

- 11.1 Verwijs, indien nodig, zuigelingen en kinderen met SRS voor de beoordeling van hun ontwikkeling door om eventueel passende vroegtijdige interventie te garanderen.
- 11.2 Onderzoek patiënten met upd(7)mat, tijdens elke klinisch consult op symptomen van myoclonus dystonie en verwijs indien nodig vroegtijdig door naar een kinderneuroloog.
- 11.3 Monitor kinderen met upd(7)mat op tekenen van verbale of mondmotorische dyspraxie en/of tekenen van autisme spectrumstoornissen.
- 11.4 Informeer ouders over een verhoogd risico op spraak, mondmotorische en leerproblemen (vooral bij degenen met upd(7)mat)).
- 11.5 Volg kinderen vanaf de schoolleeftijd om leerproblemen, psychosociale uitdagingen en/of cognitieve achterstanden te signaleren en om de juiste interventies in te kunnen zetten.

## **ORTHOPEDISCHE PROBLEMEN**

- 12.1 Verwijs, indien nodig naar een orthopedisch chirurg voor kinderen, voor een overkoepelende behandeling van asymmetrie van het lichaam, lengteverschil in de ledematen en scoliose.
- 12.2 Onderzoek alle SRS patiënten regelmatig op scoliose.
- 12.3 Verwijs patiënten met scoliose, voor de start met GH therapie, door naar een orthopedisch team en monitor deze patiënten in de periode dat ze groeihormoon ontvangen.
- 12.4 Beoordeel regelmatig asymmetrie van de benen en overweeg orthopedische behandeling indien nodig.

## **MAXILLOFACIAALE AFWIJKINGEN**

- 13.1 Ontwikkel een doorverwijsrelatie met een maxillofaciaal team of orthodontist die ervaring heeft met de zorg voor patiënten met SRS.
- 13.2 Verwijs patiënten, indien nodig, na het doorbreken van de melktanden voor beoordeling door naar een maxillofaciaal team.
- 13.3 Moedig vroege interventie middels orthodontie en het naleven van follow-up aan.
- 13.4 Waak voor symptomen van slaapafhankelijke ademhalingsstoornissen (zoals snurken, apneus, zware vermoeidheid overdag, onderbroken slaap of agitatie).
- 13.5 Verwijs patiënten, waarbij het vermoeden bestaat op slaapafhankelijke ademhalingsstoornissen, door naar de juiste specialist om ze op obstructieve slaap-apneu te evalueren.

## **ANDERE AANGEBOREN AFWIJKINGEN**

- 14.1 Onderzoek genitale afwijkingen bij jongens.
- 14.2 Onderzoek meisjes met primaire amenorroe op het Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndroom.

## **VOLWASSENHEID**

- 15.1 Overweeg medische follow-up van adolescenten en jongvolwassen patiënten met SRS of ontwikkel een samenwerkingsverband met een algemeen of intern medisch team voor overname van begeleiding.
- 15.2 Vermijd dat het contact met volwassen SRS patiënten verloren gaat, om hun deelname aan, en mogelijk profijt van toekomstig klinisch onderzoek te vergemakkelijken.

## **GENETISCH ADVIES**

- 16.1 Genetisch advies moet worden afgegeven door een medisch specialist met ervaring op het gebied van imprinting aandoeningen. Omdat de herhalingskans die samengaat met CNVs afhangt van hun omvang, locatie en van welke ouder deze afkomstig is, moeten deze in beschouwing worden genomen bij het adviseren van een familie.