

Specifieke informatie groeistoornissen/ skeletafwijkingen

(Versie mei 2025)

Website links:

[Patiënten materiaal insturen](#)

[Uitslagtermijnen laboratoriumonderzoek](#)

Achondroplasie, Hypochondroplasie, Thanatofore dysplasia

Groeistoornissen en skeletafwijkingen: Disproportionele kleine lengte FGFR3 en SHOX gen

Gen	Technieken
<i>FGFR3</i>	Sequentie analyse exon 3 t/m 19 inclusief intron/exon overgangen

OMIM	Aandoening	Gen
100800, 146000, 187600 (TD type I), 187601 (TD type II)	Achondroplasie (ACH), Hypochondroplasie (HCH), Thanatofore Dysplasie (TD)	<i>FGFR3</i>

Procedure:

FGFR3: voor disproportionele kleine lengte (mogelijk hypochondroplasie) wordt exon 3 t/m 19 van het FGFR3 gen gesequenced. Voor achondroplasie (ACH) en thanatofore dysplasie (TD) wordt naar een bekende mutatie gezocht (ACH p.Arg380Gly; TD mutaties in extracellulaire domein (exon 7-19)). Mutaties in het FGFR3 gen kunnen ook aanleiding geven tot andere skelet dysplasieën zoals CATSHL, Crouzon syndroom en andere craniosynostosen (zie HGMD). Ongeveer 90% van de ACH en alle TD mutaties zijn *de novo* waarbij er nog een zeer klein (0,02%) herhalingsrisico overblijft t.g.v. een kiemcel mozaïek.

NB Sinds 1 juni 2016 wordt er ook een genpanel analyse (genpanel kleine lengte; voorheen groeistoornissen en skeletafwijkingen) aangeboden waarin beide genen ook opgenomen zijn.

Detectie ratio:

Achondroplasie: 98%

Thanatofore dysplasie: ~100%

Hypochondroplasie: 6% (n=158) in een klinisch heterogene groep

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
<i>FGFR3</i>	FGFR3	4p16.3	Autosomaal dominant	134934	NM_000142.2

Databases / links:

www.biobase-international.com/product/hgmd

Kleine lengte (geproportioneerd)

Geproportioneerde kleine lengte; m.n. afwijkingen in de GH-IGF1 axis

OMIM	Aandoening	Gen
139250	Kleine lengte (geproportioneerd); groeihormoon deficiëntie	<i>GH1</i>
600946	Kleine lengte (geproportioneerd); groeihormoon resistentie; Laron syndroom	<i>GHR</i>
147440	Kleine lengte (geproportioneerd)	<i>IGF1</i>
147370	Kleine lengte (geproportioneerd); short for gestational age (SGA) geboren zonder catch up growth	<i>IGF1R</i>
601489	Kleine lengte (geproportioneerd); Acid-labile subunit deficiëntie	<i>IGFALS</i>
604260	Kleine lengte (geproportioneerd); Groeihormoon resistentie met immunodeficiëntie	<i>STAT5B</i>
601989	Kleine lengte (geproportioneerd)	<i>GHSR</i>

Gen	Technieken
<i>GH1</i>	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 5) incl. intron/exon overgangen en MLPA exon 2 t/m 5 (MRC-Holland kit P216 GHD)
<i>GHR</i>	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 10) incl. intron/exon overgangen en MLPA exon 2 t/m 10 (MRC-Holland kit P262)
<i>IGF1</i>	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 4) incl. intron/exon overgangen en MLPA van exon 1 t/m 4 (MRC-Holland kit P262)
<i>IGF1R</i>	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 21) incl. intron/exon overgangen en MLPA exon 1 t/m 21 (MRC Holland kit P217)

<i>IGFALS</i>	Sequentie analyse gehele coderende regio (exon 1 en 2) incl. intron/exon overgangen en MLPA exon 1 en 2 (MRC-Holland kit P217-B1)
<i>STAT5B</i>	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 19) incl. intron/exon overgangen en MLPA exon 1-4, 6, 7, 12-14, 16,18 en 19 (MRC-Holland kit P262)
<i>GHSR</i>	Sequentie analyse van de geheel coderende regio (exon 1 en 2) inclusief intron/exon overgangen

Procedure :

Op basis van de klinische gegevens wordt, bij voorkeur in de multidisciplinaire werkgroep binnen het LUMC “genetica en groei”, aangegeven in welk gen naar mutaties gezocht moet worden. Daarna kunnen ook de andere gene in de GH-IGF1 axis onderzocht worden. De resultaten worden wederom besproken en/of gerapporteerd naar de aanvrager. Er is meestal (m.u.v. IGF1R) sprake van een autosomaal recessief overervende aandoening waarbij de heterozygote dragers vaak mildere afwijkingen laten zien.

Wij bieden ook een genpanel analyse (gen panel kleine lengte; voorheen groeistoornissen en skeletafwijkingen) aan waarin bovengenoemde genen ook opgenomen zijn.

Detectie ratio:

IGF1R: bij een groot deel van de patiënten wordt met MLPA een deletie van het gehele gen of een aantal exonen gezien; soms omvat de deletie meer dan alleen het IGF1R gen. Detectie ratio: 3,4% (n=91).

GHSR: geen mutatie gevonden in een heterogene groep van 35 patiënten.

Resterende genen: in een groep van 29 patiënten met primaire IGF1 deficiëntie werden 2 heterozygote *STAT5B* mutaties gevonden in combinatie met een heterozygoot *IGFALS* defect ([Wit JM](#) , [van Duyvenvoorde HA](#) , [Scheltinga SA](#) et al Genetic analysis of short children with apparent growth hormone insensitivity. Horm Res Paediatr, 2012, 77:320-33). Eén patiënt was homozygoot voor de intron 6 mutatie in *GHR*.

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
<i>GH1</i>	GH1	17q23.3	Autosomal recessief	262400, 612781, 173100, 262650	NC_000017.10 NM_000515.3
<i>GHR</i>	GHR	5p13-p12	Autosomaal recessief	262500, 604271	NC_0005; NM_000163.4
<i>IGF1</i>	IGF1	12q23.2	Autosomaal recessief	608747	NC_000012.11 NM_000618.3

<i>IGF1R</i>	IGF1R	15q26.3	Autosomaal dominant	270450	NM_000875.3; NC_000015.8
<i>IGFALS</i>	IGFALS	16p13.3	Autosomaal recessief	+601489	NM_004970.1
<i>STAT5B</i>	STAT5B	17q21.2	Autosomaal recessief	245590	NM_012448.3
<i>GHSR</i>	GHSR	3q26.31	Autosomaal recessief	604271	NM_198407.2

Databases / links:

hyg-serv-01.hyg.uni-heidelberg.de/lovd/index.php?select_db=SHOX

www.biobase-international.com/product/hgmd

Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD), (Langer mesomele dysplasie) Idiopathic Short Stature (ISS)

Gen	Technieken
<i>SHOX</i>	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 6) inclusief intron/exon overgangen en MLPA van de coderende regio (exon 2 t/m 6) inclusief het 5'- en 3'-flankerende gebied in de PAR regio op Xp22.32 (MRC-Holland kit P018)

OMIM	Aandoening	Gen
127300, 249700, 300582	Leri-Weill dyschondrosteose (LWD), Langer mesomele dysplasie; kleine lengte (ISS)	<i>SHOX</i>

Procedure:

SHOX: het gen ligt in het pseudo autosomale gebied van het X en Y chromosoom. LWD wordt veroorzaakt door heterozygote mutaties in het gen en deleties van het gehele gen of deleties in het 3'-flankerende gebied. Er wordt tegelijkertijd MLPA en sequentie analyse ingezet. De penetrantie van zowel de mutaties in, als de deleties van het gen en/of de 3'-flankerende sequentie kunnen een onvolledige penetrantie hebben. Langer mesomele dysplasie wordt veroorzaakt door homozygote/compound heterozygote mutaties in *SHOX*.

NB Sinds 1 juni 2016 wordt er ook een genpanel analyse (basis genpanel kleine lengte; voorheen groeistoornissen en skeletafwijkingen) aangeboden waarin dit gen ook opgenomen is.

Detectie ratio:

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
<i>SHOX</i>	SHOX	Xp22.3 en Yp11.32	Pseudoautosomal recessive	400020, 312865	NM_000451.3

Databases / links:

hyg-serv-01.hyg.uni-heidelberg.de/lovd/index.php?select_db=SHOX

www.biobase-international.com/product/hgmd

Hereditaire Multipele Osteochondromen (voorheen Hereditaire Multipele Exostosen)

Aandoeningen: Multipele exostose type 1 (133700), Multipele exostose type 2 (133701), Chondrosarcoma somatisch (215300)

Procedure: SNV en CNV analyse HMO genpanel middels NGS

Detectie ratio: 70%

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
EXT1	exostosin-1	8q24.11-q24.13	Autosomaal Dominant	608177	NM_00127.3
EXT2	exostosin-2	11p12-p11	Autosomaal Dominant	608210	NM_207122.2

Databases / links:

http://medgen.ua.ac.be/LOVDv.2.0/home.php?select_db=EXT1

http://medgen.ua.ac.be/LOVDv.2.0/home.php?select_db=EXT2

Pseudoachondroplasie / Multipele epifysaire dysplasie

COMP: Cartilage oligomeric matrix protein

OMIM	Aandoening	Gen
177170	Pseudoachondroplasie	COMP
132400	Multipele epifysaire dysplasie 1	COMP

Gen	Technieken
COMP	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 19) inclusief intron/exon overgangen

NB dit gen is ook opgenomen in zowel het basis als het uitgebreide genpanel kleine lengte en skeletdysplasie.

Mutatie detectie ratio: 41%

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
COMP	Cartilage oligomeric matrix protein	19p13.11	Autosomaal dominant	600310	NM_000095.2

Databases / links:

[The Human Gene Mutation Database](#) (HGMD)

Van Buchem's ziekte

OMIM: 239100

Procedure:

In affected members from the large consanguineous Dutch family with van Buchem disease studied by Van Hul et al. (1998), Balemans et al. (2002) identified a homozygous 52-kb deletion located approximately 35 kb downstream of the SOST gene. Three additional Dutch patients with van Buchem disease also had the deletion. The parents of affected individuals were heterozygous for the deletion. Analysis of the sequences flanking the deletion breakpoints showed the presence of Alu repeats on either side, suggesting an Alu-mediated, unequal homologous recombination event as the mechanism causing the deletion. As no coding sequences could be identified within the deleted region, **Balemans et al. (2002)** suggested that the deletion may alter transcription of the SOST gene in patients with van Buchem disease. 

Test :

Multiplex PCR voor deletiebreukpunt

Detectie ratio:

Eén grote familie: 62169, 90375, 72819