



VWVJ

# STANDAARD 'LENGTEGROEI & PUBERTAIRE ONTWIKKELING

DEEL 1: THEORIE

KATELIJNE VAN HOECK – KAREL HOPPENBROUWERS

VWVJ  
2005

# Inhoud

## Inhoudsopgave

<b>I. DE NORMALE GROEI EN PUBERTAIRE ONTWIKKELING .....</b>	<b>3</b>
A. GROEI .....	3
1. <i>Het principe van groeicurven</i> .....	3
2. <i>Lengte / gestalte</i> .....	8
3. <i>Gewicht</i> .....	10
4. <i>Hoofd</i> .....	10
5. <i>De lichaamsverhoudingen</i> .....	11
6. <i>Groeicurven</i> .....	11
7. <i>Groei snelheid</i> .....	11
8. <i>BMI</i> .....	12
9. <i>Target height / Doellengte</i> .....	12
10. <i>Target range / Doellengtegebied</i> .....	12
11. <i>Botleeftijd</i> .....	13
B. PUBERTAIRE ONTWIKKELING .....	14
1. <i>Enkele endocrinologische principes</i> .....	14
2. <i>De gonadarche</i> .....	18
3. <i>De adrenarche</i> .....	18
4. <i>De puberteit</i> .....	19
5. <i>Gynecomastie</i> .....	23
<b>II. AFWIJKINGEN VAN DE GROEI EN PUBERTAIRE ONTWIKKELING.....</b>	<b>27</b>
A. GROEI .....	28
1. <i>Te klein</i> .....	28
2. <i>Te groot</i> .....	72
B. PUBERTEIT .....	84
1. <i>Inleiding</i> .....	84
2. <i>Te vroege puberteit</i> .....	85
3. <i>Te late puberteit</i> .....	92
C. HET HOOFD (14;115).....	101
1. <i>Interpretatie van de vorm van de schedel</i> .....	101
2. <i>Interpretatie van de grootte van het hoofd</i> .....	104
<b>III. EEN SYSTEMATIEK IN HET KIJKEN NAAR DYSMORFIE.....</b>	<b>105</b>
A. <b>WAAROM EEN HOOFDSTUK DYSMORFIE IN EEN STANDAARD GROEI EN PUBERTAIRE ONTWIKKELING?</b> .....	105
B. DE KLINIEK .....	106
1. <i>Morfologie</i> .....	106
2. <i>De ontwikkeling en intelligentie</i> .....	119
3. <i>De familiale anamnese</i> .....	119
C. DYSMORFIE EN DOORVERWIJZING.....	120
1. <i>Bij majeure afwijkingen</i> .....	120
2. <i>Bij mineure afwijkingen</i> .....	120
3. <i>Gesprek met ouders</i> .....	120
D. DE INTERPRETATIE EN HET NIVEAU VAN DE DIAGNOSE .....	121

*Lijst met figuren*

*Lijst met tabellen*

*Referenties*

*Lijst met moeilijke woorden*

# I. De normale groei en pubertaire ontwikkeling

## A. Groei

### 1. Het principe van groeicurven

De groei van kinderen wordt gevolgd door het noteren van de lengte/de gestalte en het gewicht op verschillende tijdstippen. Om de groei van kinderen te kunnen beoordelen, maken we gebruik van groeicurven. Hierop kunnen onder meer lengte, gewicht, BMI en hoofdomtrek worden uitgezet tegen de tijd (leeftijd).

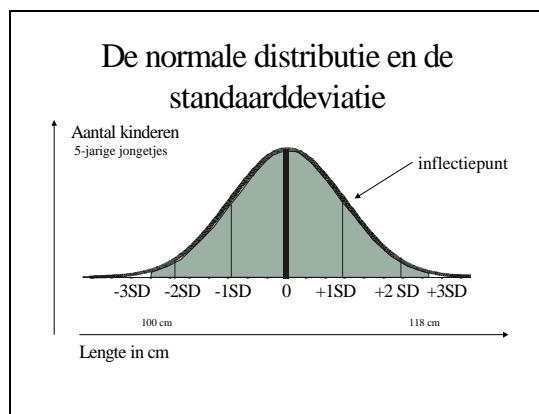
Een afwijkend groeipatroon kan teken zijn van onderliggende pathologie. Wordt dit vastgesteld, dan zal het aanleiding zijn tot nader onderzoek.

Groeicurven geven de spreiding aan van biometrische metingen (lengte, gewicht, hoofdomtrek, zithoogte, buikomtrek, andere..) in een populatie normale kinderen en jongeren. De spreiding van de metingen wordt aangegeven door percentiellijnen die zich aan weerszijden van de mediaan situeren. De percentiel 50 verwijst naar de waarde van een parameter (gewicht, gestalte,..) waaronder zich 50% van de metingen situeert. Een percentiel 10 daarentegen verwijst naar de waarde van een parameter waaronder zich 10% van de meetresultaten van de populatie situeert.

#### a) Eerst enkele begrippen

Groeicurven brengen verschillende dimensies samen: een kenmerk, de tijd en de spreiding rond de mediaan.

- **Een bepaald kenmerk** (gestalte, gewicht,...) kent een relatief grote **variatie op één bepaalde leeftijd**. Zo kan bv. de gestalte van gezonde vijfjarige jongetjes variëren tussen de  $\pm 100$  en  $\pm 118$  cm (figuur 1). Wanneer de frequentieverdeling van een kenmerk (in casu gestalte) symmetrisch is rond het gemiddelde (en het inflectiepunt op 1 standaarddeviatie van het gemiddelde ligt), dan spreekt men van een 'normale' verdeling (Gausscurve). In dit geval valt de mediaan samen met het gemiddelde. In werkelijkheid is echter geen enkel kenmerk van een populatie perfect symmetrisch verdeeld. Zo zal de verdeling van het gewicht, en in mindere mate ook van de gestalte tijdens de pubertaire groei een uitloper vertonen naar de hogere waarden.



Figuur 1: Een normale verdeling van de meetwaarden van de lengte van 5 jarige jongetjes

De **standaarddeviatie (SD)** is een maat voor de spreiding van observaties (meetwaarden) rond het gemiddelde van een populatie. In geval van lengtemetingen wordt aangenomen dat de meetwaarden een

'normale' verdeling hebben.

De standaarddeviatie score (SDS) is het aantal standaarddeviaties boven of onder het gemiddelde. Een SDS van 0 geeft het gemiddelde van een populatie weer (= mediaan of  $P_{50}$ ). Een positieve SDS duidt op

$$\text{Gestalte SDS} = \frac{\text{gestalte} - \text{de gemiddelde gestalte voor de leeftijd en het geslacht}}{\text{SD voor leeftijd en geslacht (SD)}}$$

een meetwaarde boven het gemiddelde. Een negatieve SDS duidt op een meetwaarde onder het gemiddelde. Hoe hoger of lager de score, hoe uitzonderlijker de meetwaarde is.

Bij een normale, symmetrische distributie vallen

+/- 68% van de gestalten tussen de  $-1SD$  en  $+1SD$

+/- 96% tussen  $-2SD$  en  $+2SD$

+/- 99% tussen  $-3SD$  en  $+3SD$

Naast elke SDScore zou een percentiellijn kunnen worden geschreven of omgekeerd.

Enkele voorbeelden:  $SDS\ 0 = P_{50}$

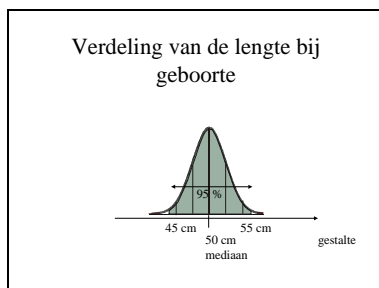
$SDS\ +1 = P_{84}$                        $SDS\ -1 = P_{16}$

$SDS\ +2 = P_{98}$                        $SDS\ -2 = P_2$

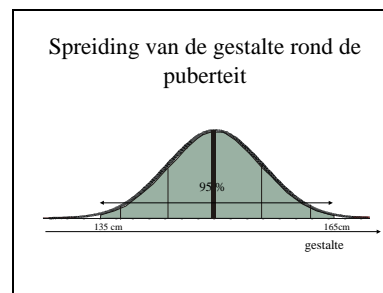
$SDS\ +2,5 = P_{99,4}$                    $SDS\ -2,5 = P_{0,6}$

- **De grootte van de variatie of de breedte van de spreiding** voor een bepaald kenmerk rond de mediaan **is niet constant**, maar verschilt met de leeftijd.

Zo kan men stellen dat 95 % van de geboortelengtes zich tussen de 45 en 55 cm situeren (figuur 2). Dit is een voorbeeld van een eerder smalle spreiding. Bij twaalfjarige pubers daarentegen zal 95 % van de gestalten variëren tussen 135 en 165 cm (figuur 3), een merklijk bredere spreiding en in werkelijkheid ook niet geheel symmetrisch.



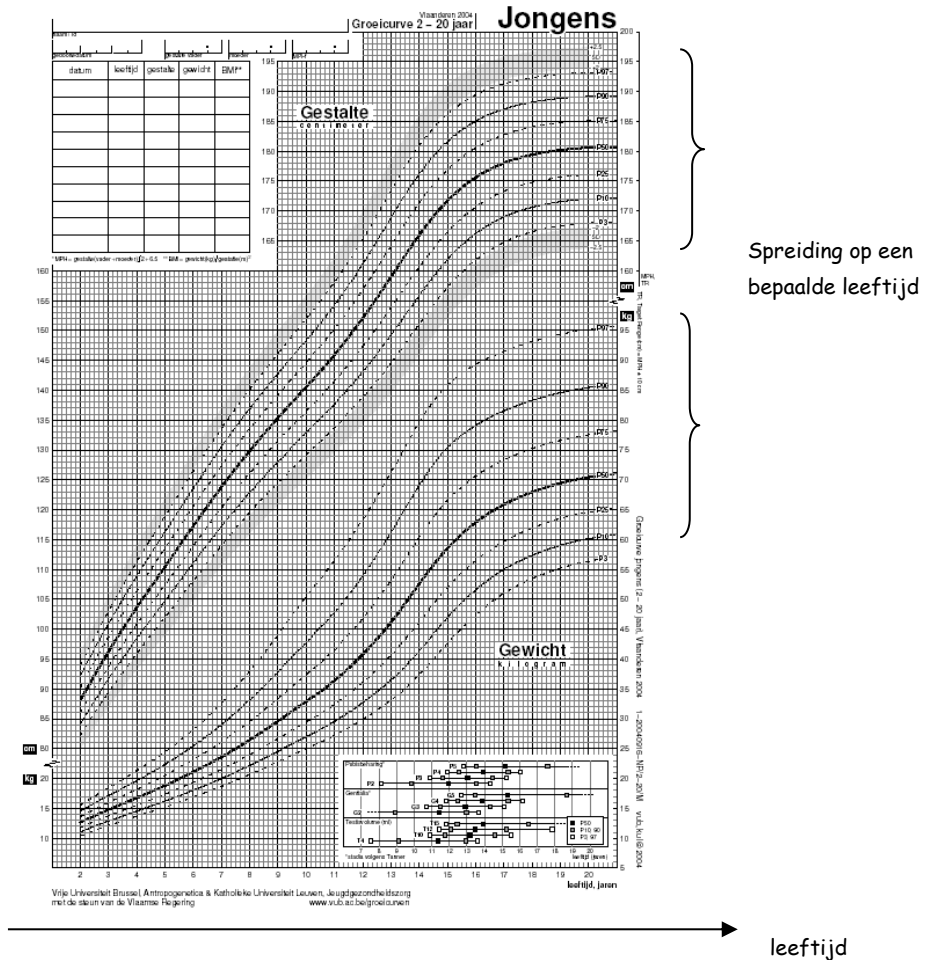
Figuur 2: Variatie van de geboortelengte bij jongens



Figuur 3: Variatie van de lengte op 12 jaar bij jongens

- Een bepaald **kenmerk evolueert in de tijd**. Zo nemen gewicht, lengte en schedelomtrek bij kinderen toe met de leeftijd.
- In groeicurven worden gestalte, gewicht, BMI en hoofdomtrek (de te volgen kenmerken) uitgezet in functie van de leeftijd, rekening houdend met de spreiding rond de mediaan ( $P_{50}$ ).

Het te volgen kenmerk: de gestalte het gewicht



Figuur 4: De dimensies op een groeicurve

- Om de groei zo correct mogelijk in te schatten bestaan er groepsspecifieke curven: voor meisjes, jongens, of naargelang de etnische herkomst.
- Gespecialiseerde curven werden ontwikkeld voor kinderen met het syndroom van Turner, Klinefelter, Down, achondroplasia maar ook voor andere aandoeningen.

### b) De geschiedenis van de groeicurve

Sinds de jaren '70 (1) zijn er 3 types van groeicurven in gebruik (2):

- De curve met P<sub>3</sub> en P<sub>97</sub> als uiterste centiellijnen, gebruikt in Europa
- De curve met P<sub>5</sub> en P<sub>95</sub> als uiterste centiellijnen, gebruikt in de VS
- De curve zonder percentielen maar met standaarddeviaties: 0, ± 1 SD, ± 2 SD, ± 3 SD, door de WHO voorgesteld voor gebruik in ontwikkelingslanden

De keuze voor P<sub>3</sub>/P<sub>97</sub> of P<sub>5</sub>/P<sub>95</sub> als uitersten was het gevolg van technische beperkingen om een betrouwbare centiellijn te berekenen op een klein aantal observaties (te weinig meetwaarden in de uitersten). In de Westerse landen waren deze curven perfect te gebruiken omdat de verdeling een goede afspiegeling was van de populatie. Dit gold niet voor ontwikkelingslanden waar talrijke observaties (lengte

en gewicht) onder  $P_3$  vallen. Het gebruik van standaarddeviaties laat toe de groei van kleine en lichte kinderen te beoordelen.

Bij de ontwikkeling van de vernieuwde Vlaamse curven heeft men de afweging gemaakt tussen de voor- en nadelen van het gebruik van percentiellijnen en het gebruik van SDS voor de opvolging van groei. In de onderstaande tabel worden de voor- en nadelen van beide methodieken op een rij gezet.

	Percentielen	Standaard deviatie scores (SDS)
Voordelen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eenvoudig en handig in gebruik</li> <li>Gemakkelijk aan ouders uit te leggen en visueel te begrijpen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>De berekening levert precieze en absolute cijfers op</li> <li>Verschillen in SDS zijn van gelijke grootte waardoor veranderingen in SDS in de tijd met elkaar te vergelijken zijn. M.a.w. een verschuiving van 0 SDS naar <math>\pm 1</math> SDS staat voor evenveel cm als een verschuiving van <math>\pm 1</math> SDS naar <math>\pm 2</math> SDS</li> <li>Het levert bruikbaar cijfermateriaal op voor de opvolging van kinderen met een gestalte onder de <math>P_3</math></li> </ul>
Nadelen	<ul style="list-style-type: none"> <li>Een verwijscriterium bij groeivertraging of versnelling heeft niet op elk centiëlniveau dezelfde grootte-orde. Een verschuiving van <math>P_{50}</math> naar <math>P_{60}</math> is in termen van SDScore, en in absolute toename van gestalte, verschillend van een verschuiving van <math>P_{80}</math> naar <math>P_{90}</math>.</li> <li>Dit heeft tot gevolg dat aan de hand van de geplote punten geen precieze percentiëlijn kan worden genoteerd (de gestalte van een kind zit wel eens tussen twee lijnen in)</li> <li>Onder <math>P_3</math> en boven <math>P_{97}</math> kan niet nauwkeurig worden opgevolgd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Het vraagt een complexere omrekening waarvoor ofwel een computerprogramma ofwel voldoende cijfermateriaal voorhanden moet zijn (standaard deviaties).</li> </ul>

Tabel 1: Voor- en nadelen van het gebruik van percentielen en standaarddeviaties.

In de jaren '90 was men in het Verenigd-Koninkrijk toe aan een herziening van de bestaande groeicurven (2-5). Men heeft er de voordelen van beide methodieken trachten te combineren. Men is vertrokken van SDScores die op gelijke afstand van mekaar liggen, en deze zo gekozen dat ze zo nauw mogelijk aansluiten bij de vertrouwde centiëlijnen, met name  $P_{97}$ ,  $P_{90}$ ,  $P_{75}$ ,  $P_{50}$ ,  $P_{25}$ ,  $P_{10}$ ,  $P_3$ . Dit heeft geleid tot de volgende licht aangepaste centiëlijnen:  $P_{99.6}$ ,  $P_{98}$ ,  $P_{91}$ ,  $P_{75}$ ,  $P_{50}$ ,  $P_{25}$ ,  $P_9$ ,  $P_2$ ,  $P_{0.4}$ , die in termen van SDScore op gelijke afstand van elkaar, met name telkens  $0.67$  SDS ( $= \frac{2}{3}$  SDS).

De keuze om de uiterste percentielen op 0.4 en 99.6 (i.p.v 3 en 97) te leggen, werd ingegeven door een te groot aantal nodeloze (fout positieve) verwijzingen voor gestalten onder  $P_3$  (4).

De Nederlanders ontwikkelden ook nieuwe 'groeidiagrammen'(6-8). Zij kozen voor het gebruik van standaarddeviatiescores ( $0, \pm 1, \pm 2, \pm 2.5$ ) waarnaast de corresponderende centiëlijn genoteerd staat ( $P_{99.4}$ ,  $P_{98}$ ,  $P_{84}$ ,  $P_{50}$ ,  $P_{16}$ ,  $P_2$ ,  $P_{0.6}$ ).

### c) De Nieuwe Vlaamse groeicurve 2004

**De doelstelling** van de productie van nieuwe Vlaamse groeicurven was:

- Het aangeven van percentiellijnen die bij benadering de variatie van de normale biometrie van Vlaamse jongens en meisjes (lengte gewicht, hoofdomtrek, puberteit,...) weergeven.

- Het aangeven van referentielijnen voor kinderen met een biometrie buiten de 'normale' variatie d.m.v. standaarddeviatiescores.

Bij de presentatie (lay-out) van de nieuwe Vlaamse groeicurven werd rekening gehouden met de praktische toepasbaarheid ervan:

- De lay-out moet vertrouwd zijn en gebruiksvriendelijk voor alle gebruikers: zowel de preventieve als curatieve sector, van de 1<sup>e</sup> lijn tot de 3<sup>e</sup> lijn.
- De groeicurven moeten een steun zijn voor de klinische praktijk: visualiseren van een zone van verhoogde aandacht en de verwijscriteria voor nader onderzoek.
- De groeicurven moeten hanteerbaar zijn voor opvolging van groei voor kinderen met uiterste meetwaarden.

Op basis van de verzamelde gegevens tijdens de groeistudie en rekening houdend met de hierboven gestelde punten werden groeicurven voor jongens en meisjes ontwikkeld:

- Met de klassieke percentiellijnen P<sub>3</sub>-P<sub>10</sub>-P<sub>25</sub>-P<sub>50</sub>-P<sub>75</sub>-P<sub>90</sub>-P<sub>97</sub>, aangevuld met een zone begrensd door SDS  $\pm 2$  en  $\pm 2,5$ , wat overeenkomt met P<sub>2</sub> en P<sub>0,6</sub> respectievelijk P<sub>98</sub> en P<sub>99,4</sub>. Kinderen die zich binnen deze zone bevinden dienen met meer dan bijzondere aandacht gevolgd te worden, maar moeten nog niet per definitie worden doorverwezen.
- Meetgegevens die zich buiten de uiterste grenswaarden ( $\pm 2.5$  SDS) bevinden, moeten aanleiding geven tot verwijzing en tot verder specialistisch onderzoek.
- De ondergrens, met name een SDS van  $-2,5$ , stemt bovendien overeen met het criterium voor terugbetaling van een behandeling met groeihormoon (naast andere voorwaarden), en is als dusdanig belangrijk in de kinderendocrinologische praktijk.



## 2. Lengte / gestalte

Zolang een jong kind liggend wordt gemeten, wordt de grootte maat 'lengte' genoemd. Van het ogenblik dat een kind staande wordt gemeten (**+/- 2 jaar**) spreekt men van de 'gestalte'. Een liggende meting, levert een cijfer dat 0.9 cm\* groter is dan bij een staande meting. De fysiologische lordose is hiervoor verantwoordelijk.

### a) De geboorte

De lengte van een pasgeboren baby is de resultante van de **placentaire werking** en de beschikbare **uterusruimte** waarin de foetus zich moest ontwikkelen.

Fenomenen die de placentaire functie verstoren zoals infecties, medicatie, alcohol en andere drugs, meerlingen, zullen een kleinere geboortelengte opleveren. Vóór de geboorte is de foetus in grootste mate afhankelijk van maternelen factoren voor wat betreft de groei. Eens geboren, zullen lengte en gewicht bepaald worden door de eigen (genetisch bepaalde) capaciteiten, de voeding en andere omgevingsfactoren.

In het eerste levensjaar is de gemiddelde groeisnelheid  $\pm 25$  cm/ jaar.

### b) De eerste 2 à 3 levensjaren

In de eerste levensjaren worden lengte en gewicht bepaald door enerzijds **voeding en omgeving** en anderzijds **genetische factoren**. Genetische factoren zijn verantwoordelijk voor 50 tot 90 % van de variatie in gestalte (9).

De gepaste voeding, goede omgevingsfactoren en de genetica zullen er voor instaan dat het kind zijn groeipatroon ontvouwt. Naast een goede voedingsanamnese draagt de kennis van de gestalte van beide ouders bij tot een correcte interpretatie van dat groeipatroon. Een normale werking van alle **orgaansystemen** is uiteraard noodzakelijk. Wanneer de individuele groeijlijn van een kind percentiellijnen kruist, hoeft dit in deze periode niet per definitie als verdacht voor pathologie te worden geïnterpreteerd, zolang het groeipatroon logisch te begrijpen valt vanuit de verzamelde prenatale, genetische en nutritionele gegevens. Het betekent eveneens dat de groeisnelheid van een baby erg verschillend kan zijn en functie is van het persoonlijke genetische potentiëel en de mogelijkheid om voedingsstoffen te verwerken.

In het tweede levensjaar groeit een kind gemiddeld  $\pm 12$  cm/jaar en in het derde jaar  $\pm 8$  cm/jaar.

### c) Van 2 à 3 jaar tot de start van de puberteit (8 à 9 jaar)

Elk kind kent een individueel groeipatroon dat zich niet door groeicurven in 'kanalen' laat dwingen. In deze leeftijdsperiode echter verwachten klinici dat een kind  $\pm$  gestroomlijnd groeit tot wanneer de pubertaire groeispuurt aanvangt. Het overbruggen van méér dan een interpercentielbreedte wordt in deze leeftijdsperiode in principe niet verwacht en zal de clinicus steeds alert maken voor onderliggende pathologie die oorzaak kan zijn van groeivertraging of groeiversnelling.

Vanaf de leeftijd van 2 à 3 jaar wordt de groei mede gestuurd door **hormonen** voornamelijk de **schildklierhormonen en het groeihormoon**.

Bovendien staan **alle orgaansystemen** ten dienste van een harmonische groei en ontwikkeling.

De normale groei verloopt in werkelijkheid niet lineair maar wel in schokjes: de groei versnelt en rust vervolgens uit. Toch bestaat er een inherente drang om eenzelfde groeipatroon te volgen. Zo zullen kinderen na ernstige ziekte, prematuriteit of adoptie uit een ontwikkelingsland een inhaalgroei of catch-up groei vertonen. Dit inhaalmanoeuvre stopt wanneer het eigen groeipatroon opnieuw wordt hersteld. In deze leeftijdsperiode groeit een kind aan een snelheid van 4 tot 7 cm per jaar.

---

\* Bron: Vlaamse Groeistudie 2004

## d) De puberteit

Tijdens de puberteit versnelt het groeiproces opnieuw: de groeisnelheid neemt toe en men spreekt van een groeispuurt. Dit proces wordt gestuurd door **hormonen, in het bijzonder de gonadale steroïden en het groeihormoon** maar uiteraard ook door alle **orgaansystemen**.

De groei van meisjes versnelt doorgaans reeds voor er klinische tekens zijn van de puberteit. Zij starten gemiddeld twee jaar eerder dan jongens. Jongens beginnen meestal pas aan een groeispuurt als er al pubisbehaaring is en/of het testiculair volume is toegenomen ( $\pm 10$  à  $12$  ml).

Hoe later de groeispuurt aanvangt, hoe minder intens de groeiversnelling. De volwassen gestalte van gezonde en normaal groeiende kinderen wordt niet beïnvloed door de leeftijd waarop de puberteit start (10) (11). Wanneer een kind echter de puberteit aanvangt met een kleine gestalte ten gevolge van ziekte (bvb. coeliakie of hartfalen) dan zal het wel enkele centimeters inboeten wanneer de puberteit op eerder jonge leeftijd (8 jaar) start dan wanneer de puberteit start op 13 jaar.

Een grotere maximale groeisnelheid bij jongens en een langere prepubertaire groeiperiode ( $\pm 2$  jaar) resulteert in een eindgestalte die gemiddeld 13 cm groter is dan de eindgestalte van meisjes (12).

De puberteit start bij elk kind op een ander moment. Daarom zijn de klassieke groeicurven moeilijk hanteerbaar voor deze leeftijdsgroep.

Omdat de curven zijn opgesteld aan de hand van transversale metingen (dit zijn momentopnamen) en het reële moment waarop de groeiversnelling optreedt, varieert tussen  $\pm 8$  en 14 jaar, mag de individuele groeilijn percentiellijnen kruisen zonder dat hier een pathologische betekenis aan moet worden toegekend\*. Het opwaarts of neerwaarts overbruggen van centiellijnen kadert in een klinische sequens van ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken. Daarom moeten de meetresultaten steeds in dit kader worden geïnterpreteerd.

## e) Groeistop

Niettegenstaande de productie van groeihormoon en de gonadale steroïden aanhoudt, stoppen jongeren met groeien op een bepaald ogenblik.

De botmaturatie wordt gestuurd door de interactie van het groeihormoon, hormonen van de schildklier, de bijnieren en de gonaden. Dit rijpingsproces bepaalt het eindpunt van de groei. Hoe trager het bot rijpt, hoe langer een kind kan doorgroeien; hoe sneller de botrijping, des te eerder de groei is afgelopen. Dit heeft als gevolg dat de botleeftijd en de kalenderleeftijd niet per definitie samenvallen: bij 80% van de jongeren vallen bot- en kalenderleeftijd samen; in 20% van de gevallen is er discrepantie tussen beiden en kan de botleeftijd zowel voor- als achterlopen op de kalenderleeftijd (13).

Bij meisjes stopt de groei bij een botleeftijd van 15,5 jaar.

Bij jongens stopt de groei bij een botleeftijd van 17,5 jaar.

Deze botleeftijd hoeft dus niet met de kalenderleeftijd overeen te stemmen

De hechting van oestrogeen op oestrogeenreceptoren is verantwoordelijk voor het sluiten van de groeikraakbeenschijven.

Bij jongens zal het testosteron van vooral de testes maar ook van de bijnier tot oestrogeen worden gearomatiseerd om vervolgens de receptoren te bezetten.

---

\* Het al dan niet kruisen van percentiellijnen in de eerste drie levensjaren wordt gestuurd door het groeipotentieel van het jonge kind.

Het kruisen van centiellen tussen  $\pm 8$  en 14 jaar is het gevolg van een tekortkoming bij het opmaken van de groeicurven. Door gebruik te maken van cross-sectionele data die enkel gebaseerd zijn op de leeftijd, brengt men data samen van kinderen in verschillende stadia van pubertaire ontwikkeling en groeispuurt. Hierdoor worden uitersten uitgevlakt.

Handen en voeten groeien eerst, gevolgd door armen en benen. De groei stopt eveneens in die volgorde. Als laatste stopt de rug met groeien waardoor deze nog een 2-tal cm kan groeien na de sluiting van de groeischijven in de handen.

### 3. Gewicht

Cfr. standaard 'Gewicht'

### 4. Hoofd

De schedel omgeeft en beschermt de hersenen en bestaat uit 2 delen: de schedelbasis en het schedeldak. Het schedeldak bestaat uit convexe platen die groeien door perifere botafzetting waardoor de ruimte tussen aanleunende platen vernauwt. De schedelbasis bestaat uit de onderzijde van het occiput, het ethmoïd, het sferoïd en delen van de temporale beenderen.

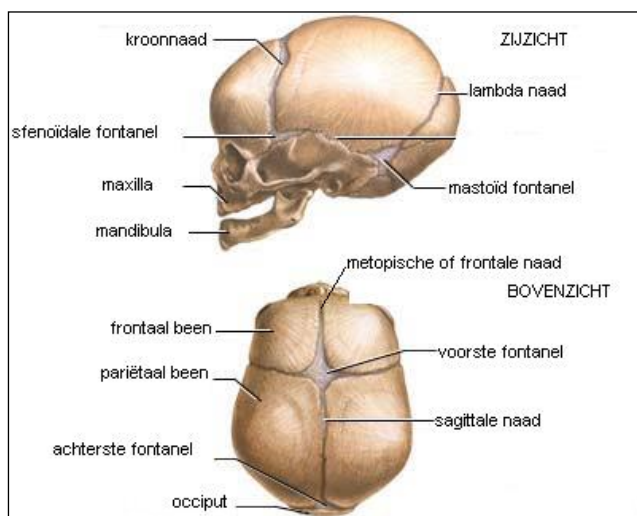
Een belangrijk kenmerk van de schedel, in utero en gedurende de eerste levensweken, is de grote vervormbaarheid. Dit heeft als voordeel dat de hersenen tijdens de bevalling worden beschermd en dat de tijdelijke intense externe druk geen permanent letsel veroorzaakt. Het nadeel is echter dat er gemakkelijker misvorming ontstaat bij aanhoudende extrinsieke mechanische krachten.

Bij de pasgeboren baby en het jonge kind is het voorhoofd en het pariëtale deel meer prominent. Vanaf de leeftijd van +/- 2 jaar krijgt het hoofd meer een volwassen ovale vorm.

De voorste fontanel is ruitvormig, +/- 2.5 op 2.5 cm groot en is ten laatste gesloten op 18 maand, hoewel de sluiting ook al vanaf 9 à 12 maanden kan voorkomen.

De achterste fontanel kan reeds bij de geboorte gesloten zijn, zonet is ze toch op de leeftijd van 2 maand dicht. De mastoïd fontanel evenals de frontale naad, zijn meestal vanaf de 34<sup>e</sup> zwangerschapsweek gesloten. Een palpeerbare open mastoïd fontanel bij de geboorte is doorgaans teken van intracranieële overdruk. De sagittale naad, de kroonnaad en de lambdanaad zijn bij de geboorte nog palpeerbaar.

Soms kan er bij de geboorte een derde fontanel worden gepalpeerd. Het is een kleine en ovaalvormige verwijding op de overgang van het voorste 2/3 naar het achterste 1/3 van de sagittale naad en is meestal een teken van dysmorphie. Deze fontanel reflecteert niet zozeer de hersengroei maar wel een vertraagde groei van de pariëtale beenderen. Een derde fontanel kan palpeerbaar zijn bij een microcefalaal kind waarbij de voorste en achterste fontanel reeds zijn gesloten.



Figuur 5: Beenderen en naden van het schedeldak  
Bron:

[www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/1127.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/imagepages/1127.htm)

De grootte van de schedel wordt bijna volledig bepaald door het volume van de inhoud namelijk de hersenen, de liquor en eventueel ruimte innemende processen. In normale omstandigheden dwingt de groei

van de hersenen het schedeldak op passieve wijze tot vergroting. Micro- of macrocefalie bij de geboorte is dus een indicatie van het volume van de hersenen.

De hersenen kennen hun snelste groei, extra-uterien, gedurende de eerste twee levensjaren. Nadien groeien ze trager en vermindert ook de druk op het schedeldak en de naden, waardoor deze nauwer worden en progressief gaan sluiten. De kroonnaad sluit vanaf de leeftijd van 8 jaar (14).

## 5. De lichaamsverhoudingen

De verhouding van de verschillende lichaamssegmenten verandert in de loop van de ontwikkeling van een baby tot volwassenheid.

De verhouding van het **bovenste** op het **onderste segment** bedraagt 1,7 bij de geboorte, 1,3 op 3-jarige leeftijd en evolueert naar 1 vanaf 7 jaar. Grosso modo kan men stellen dat rond de puberteit de romp- en beenlengte ongeveer even groot zijn (7).

Het onderste segment wordt gemeten vanaf het schaambeentot op de grond. Het bovenste segment wordt berekend door het onderste segment van de totale lengte af te trekken (15). Een meer praktische benadering, minder onderhevig aan meetfouten is het meten van de zithoogte en berekening van de beenlengte (zie deel 2).

Ongeacht de leeftijd valt de **armspan** tussen (gestalte + 2 cm) en (gestalte – 2 cm). Een armspan die de gestalte met meer dan 5 cm overstijgt of die meer dan 5 cm kleiner is, moet als pathologisch en dus disproportioneel worden beschouwd (16).

Bij volwassenen geldt dat de verhouding span/totale lengte minder is dan 1,05. Voor een persoon van 150 cm betekent dat een verschil van 7,5 cm. Per 10 cm grotere gestalte kan er telkens 0,5 cm bijkomen.

Samenvattend kan worden gezegd dat een spanwijdte kleiner dan de totale gestalte wijst op pathologie van de extremiteiten en dat een spanwijdte groter dan de totale gestalte wijst op spondylaire pathologie.

## 6. Groeicurven

In de CLB-dossiers worden verschillende groeicurven gebruikt. Deze zijn ondermeer:

- Tanner-Whitehouse-Takaishi 1965 (17) (18)
- Graffar-Wachholder 1955-1972
- Knops-Eggermont 1963-1977
- Wachholder-Hauspie 1986 (19) (20)
- Op dossiers van het Gemeenschapsonderwijs is een curve afgedrukt op de dossiermap waarop enkel de percentiellijnen P3, P50 en P97 zijn afgedrukt, in dikke blauwe lijn voor meisjes en in dikke rode lijn voor jongens. De origine wordt echter niet aangegeven.
- Sinds september 2004 zijn de nieuwe Vlaamse groeicurven beschikbaar. De concrete richtlijnen en werkkaarten van de standaard 'groei en pubertaire ontwikkeling' zijn op deze groeicurven gebaseerd. [www.vub.ac.be/groeicurven](http://www.vub.ac.be/groeicurven)

## 7. Groeisnelheid

Groeien is een dynamisch proces. Een éénmalige lengte- gestaltemeting geeft slechts beperkte informatie. Een kind op de derde percentiel kan een normaal groeipatroon vertonen, het kan onvoldoende groeien of het kan daarentegen een inhaalgroei vertonen. Om uitspraken te doen over de effectieve groei van kinderen en jongeren moeten opeenvolgende metingen plaatshebben en kan de groeisnelheid worden beoordeeld.

Men kan de groeisnelheid op verschillende manieren beoordelen:

- Door het plotten van opeenvolgende metingen op de groeicurve ziet men onmiddellijk of de individuele groeilijn (de gestalte) quasi parallel aan een percentiellijn verloopt of daarentegen naar onder afbuigt (= groeivertraging) of een percentiellijn naar boven toe kruist (= groeiversnelling).
- Door de groeisnelheid te berekenen, namelijk het aantal centimeter dat een kind **op één jaar** is gegroeid. De berekende groeisnelheid kan worden uitgezet op de groeisnelheidscurven. Om op betrouwbare wijze de groeisnelheid op de curve 'jaarlijkse toename in gestalte' te kunnen interpreteren, moet het interval van de metingen tussen de 10 en 14 maanden zijn.

Wanneer de toename in gestalte zich tussen de P<sub>25</sub> en P<sub>75</sub> op de groeisnelheidscurve situeert, zal de groeilijn quasi parallel aan de percentiellijnen verlopen. Men moet zich er wel van bewust zijn dat grote kinderen (en zeker kinderen boven de P<sub>97</sub>) relatief sneller groeien, m.a.w. een groeisnelheid hebben die boven het gemiddelde valt. Kinderen met een kleine gestalte groeien gemiddeld trager.

## 8. BMI

De Body Mass Index (BMI) is gelijk aan het gewicht gedeeld door de lengte in het kwadraat.

$$\text{BMI} = \text{Gewicht in kg} / (\text{Lengte})^2 \text{ in m}$$

De BMI is een maat voor overgewicht of ondergewicht. Een tekortkoming van de BMI is dat het niet differentieert tussen gewicht van vet, bot of andere weefsels. BMI is bijgevolg geen precieze index voor adipositeit.

Adipositeit kan juister worden ingeschat aan de hand van huidplooiemetingen ter hoogte van de triceps, biceps, abdomen en de scapulaire huid. De toepassing van deze methode vraagt te veel oefening om het courant in de CLB te kunnen gebruiken.

Voor de waarde van BMI in de detectie en opvolging van over- en ondergewicht wordt verwezen naar de standaard 'Gewicht'.

## 9. Target height / Doellengte

De doellengte is de te verwachten eindgestalte van het kind, berekend aan de hand van de gestalte van de ouders en gecorrigeerd voor het geslacht. Deze formule houdt geen rekening met factoren die de normale groei kunnen afremmen of stimuleren.

$$\text{Doellengte jongen} = (\text{Lengte vader in cm} + \text{Lengte moeder in cm} + 13 \text{ cm}) / 2$$

$$\text{Doellengte meisje} = (\text{Lengte vader} + \text{Lengte moeder} - 13 \text{ cm}) / 2$$

Het optellen of aftrekken van 13 cm naargelang het geslacht vertegenwoordigt het verschil in de gemiddelde gestalte tussen mannen en vrouwen (zie ook p.9 d)puberteit).

## 10. Target range / Doellengtegebied

Op basis van de doellengte kan ook het doellengtegebied worden berekend. Dit is het gebied rond de doellengte waarbinnen men kan verwachten dat een gezond kind zijn/haar eindlengte vindt. De breedte van de normale variatie rond de doellengte werd door Tanner voor jongens op 10 cm vastgelegd en voor meisjes op 9 cm. Men spreekt hier ook van de 'Corrected Midparental Height' (21).

Doellengtegebied jongen =  $((\text{Lengte vader in cm} + \text{Lengte moeder in cm} + 13 \text{ cm}) / 2) \pm 10 \text{ cm}$

Doellengtegebied meisje =  $((\text{Lengte vader in cm} + \text{Lengte moeder in cm} - 13 \text{ cm}) / 2) \pm 9 \text{ cm}$

## 11. Botleeftijd

De botleeftijd wordt beoordeeld aan de hand van een radiografie van de linker hand en pols. De kenmerken van de metacarpalen, de handwortelbeentjes, radius en ulna veranderen met de leeftijd en ze vertegenwoordigen daardoor de graad van maturatie van het bot, m.a.w. de botleeftijd.

De meest gebruikte methoden om de botleeftijd te bepalen, zijn:

- De **Greulich and Pyle Atlas** waarin radiografische beelden van linker hand en pols van gezonde kinderen met toenemende botleeftijd worden gepresenteerd en die gelden als norm. Voor het opstellen van de atlas werden kinderen geselecteerd uit de betere socio-economische lagen van de bevolking van Ohio en Cleveland vanaf 1930. De botleeftijd wordt dus ingeschat door de genomen RX te vergelijken met de norm.
- De **Tanner - Whitehouse techniek** beschrijft de kenmerken van botmaturatie voor elk bot afzonderlijk. Per bot wordt een gewogen score gegeven. Deze scores worden opgeteld tot een rijpheidsscore die dan weer wordt omgezet in de corresponderende botleeftijd. De bron voor deze standaard zijn grote groepen Britse kinderen uit de middenklasse in de vijftiger jaren.

Op de bekomen botleeftijd moet een correctie worden toegepast.

Wanneer beide methoden met elkaar worden vergeleken, lijkt de Greulich en Pyle methode de botleeftijd een jaar jonger in te schatten dan de Tanner – Whitehouse methode.

Er bestaat nu een “**Computer Assisted Skeletal Age System**” dat met een grotere betrouwbaarheid dan de twee andere methoden een botleeftijd toekent (9).

Vertrekkend van de botleeftijd kan een voorspelling van de volwassen eindlengte worden gedaan. Hiervoor gebruikt men de **tabellen van Bailey-Pinneau** of de **regressieformules van Tanner-Whitehouse**. De nauwkeurigheid van deze voorspelling neemt toe naarmate het kind ouder wordt. Een probleem is dat de standaard-groeigegevens waarop de tabellen en de regressieformules zijn gebaseerd, afkomstig zijn van normaal groeiende kinderen en daardoor niet zonder meer toegepast kunnen worden op kinderen met een te grote of een te kleine gestalte of met een afwijkend groeipatroon.

## B. Pubertaire ontwikkeling

### 1. Enkele endocrinologische principes

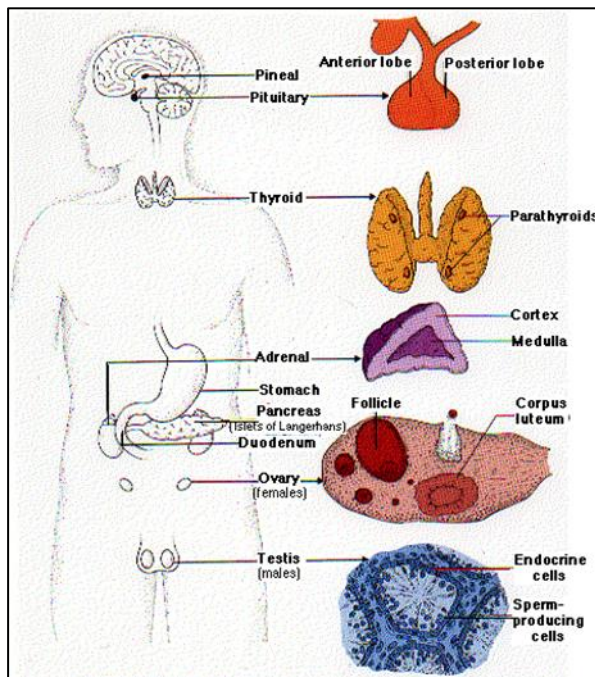
#### a) Wat is het endocrien stelsel?

Om de fysiologie van de puberteit te kunnen begrijpen, moeten een aantal endocrinologische principes worden toegelicht.

Endocriene klieren **zetten hormonen vrij in de bloedcirculatie** waarlangs deze de doelorganen en cellen bereiken. Daar binden ze aan een receptor, op het celoppervlak of binnen in de cel, resulterend in een verandering van de celactiviteit.

Het lichaam beschikt over **verschillende endocriene klieren**. Figuur 6 geeft hiervan een overzicht terwijl tabel 2 aangeeft welke hormonen door de respectieve klieren worden geproduceerd. De gebruikte afkortingen worden in tabellen 3 en 4 verklaard.

Tabel 2: Endocriene klieren en de geproduceerde hormonen



Figuur 6: Overzicht endocriene klieren. Bron: [www.owl.net.rice.edu/~anth298/plasmid.htm](http://www.owl.net.rice.edu/~anth298/plasmid.htm)

#### Opsomming van hormonen door de respectieve klieren geproduceerd

**Hypothalamus:** TRH, GnRH, GHRH, CRH, ADH, Somatostatine, Dopamine en Oxytocine

**Hypofyse:** TSH, FSH, LH, Prolactine, GH, ACTH

**Schildklier:** T3, T4, Calcitonine

**Bijschildklier:** parathormoon

**Bijnier:** glucocorticoiden (cortisol ea.)  
mineralocorticoiden (aldosteron), androgenen,...

**Testes:** testosteron, inhibine

**Ovaria:** oestrogeen, progesteron

#### b) Hoe wordt de vrijzetting van hormonen geregeld?

Het endocrien systeem wordt geregeld volgens 3 basismechanismen:

- **De humorale stimuli.**

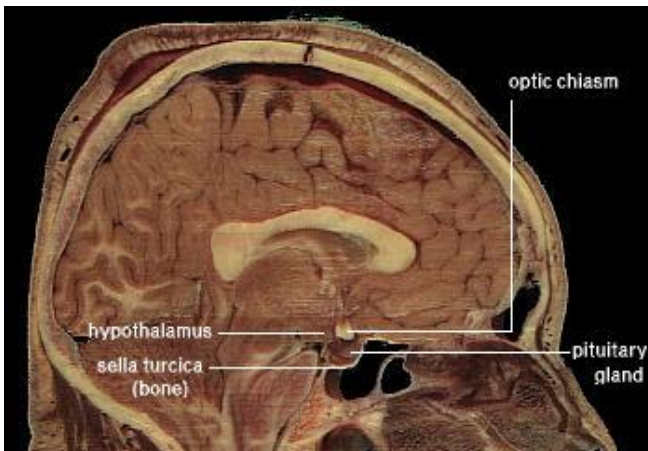
De concentratie van bepaalde ionen of bouwstoffen in het bloed, prikkelen rechtstreeks de endocriene klier tot productie en vrijzetting van hormonen of het remt de klier af. Een voorbeeld is het parathormoon waarvan de productie wordt geprikkeld door lage calciumconcentraties. Omgekeerd zal de productie worden afgeremd wanneer de calciumconcentraties gestegen zijn.

- **De neuronale stimuli.**

De klier wordt rechtstreeks door neuronen geprikkeld tot vrijzetting van hormonen. Adrenaline en

noradrenaline zijn hier voorbeelden van. Ze worden door de bijnier vrijgezet na rechtstreekse prikkeling van het sympathisch zenuwstelsel.

- **De hypothalamo-hypofysaire as.** Deze as speelt een cruciale rol in de hormonale regulering.



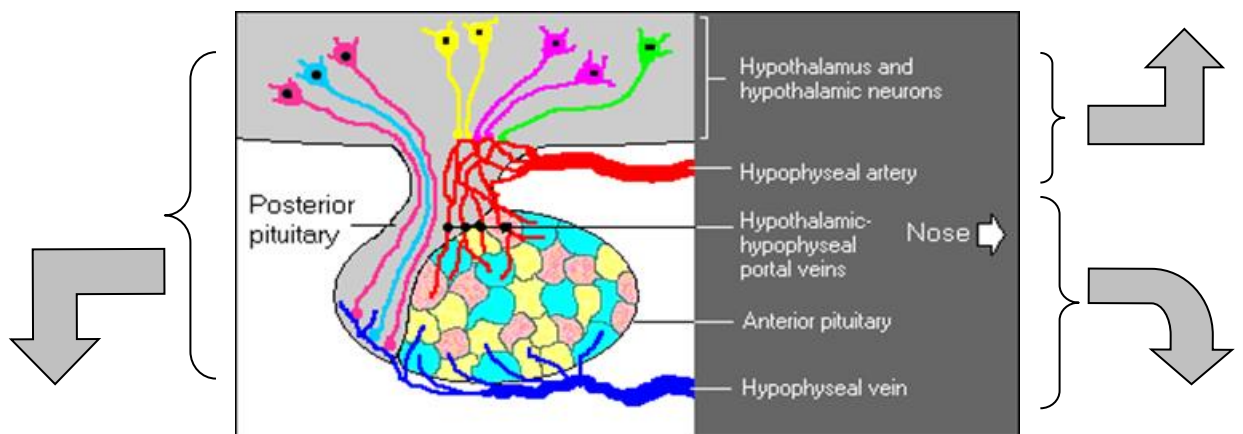
De hypothalamus bevindt zich onder de thalamus aan weerszijden van de derde ventrikel in de hersenen (figuur 7).

De hypothalamus staat in verbinding met de hypofyse (= pituitary gland) d.m.v. bloedvaten en zenuwbanen (figuur 8).

Figuur 7: Dwarsdoornede schedel

Bron: <http://arbl.cvmb.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/index.html>

De hypothalamus geeft verschillende hormonen vrij die via de bloedbaan de voorste lob van de hypofyse bereiken. De meeste van deze hormonen zullen de hypofyse stimuleren tot productie en vrijzetting van andere hormonen. Het worden daarom 'releasing hormones' genoemd



De hypothalamus produceert ook antidiuretisch hormoon (ADH) en oxytocine. Deze hormonen bereiken de achterste lob van de hypofyse via zenuwbanen en ze worden dan via de hypofyse in de bloedbaan vrijgegeven. Deze hormonen worden hier verder niet besproken.

De voorste lob van de hypofyse antwoordt op de hypothalamus door de productie van verschillende hormonen die op hun beurt de hormoonproductie in de verschillende doelorganen zullen stimuleren

Figuur 8: De hypothalamische-hypofysaire as

Bron: <http://arbl.cvmb.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/index.html>



De vrijzetting van hormonen uit de voorste lob van de hypofyse wordt geregeld door een negatief feed-back systeem. De hormonen uit de hypofyse hebben namelijk een remmend effect op de vrijzetting van 'releasing'-hormonen door de hypothalamus. Bovendien induceren de hypofysaire hormonen de productie van hormonen in de doelorganen (schildklier, bijnier, gonaden). Deze hormonen hebben op hun beurt een inhiberend (remmend) effect op de hypofyse en de hypothalamus. Op die manier wordt een ongecontroleerde hormoonvrijzetting uit de hypofyse voorkomen.

Tabel 3 presenteert de hypothalamische hormonen die via de bloedbaan de hypofyse bereiken en hun functie

Hormonen	Functie
Thyrotropin-releasing hormoon (TRH)	Stimuleert de vrijzetting van thyroïd-stimulerend hormoon en van prolactine uit de hypofyse
Gonadotropin-releasing hormoon (GnRH)	Stimuleert de vrijzetting van luteïniserend hormoon en follikel stimulerend hormoon uit de hypofyse
Growth hormone-releasing hormoon (GHRH)	Stimuleert de vrijzetting van groeihormoon uit de hypofyse
Corticotropin-releasing hormoon (CRH)	Stimuleert de vrijzetting van adrenocorticotroop hormoon uit de hypofyse
Dopamine	Inhibeert de vrijzetting van prolactine uit de hypofyse
Somatostatine	Inhibeert de vrijzetting van groeihormoon en thyroid-stimulerend hormoon uit de hypofyse

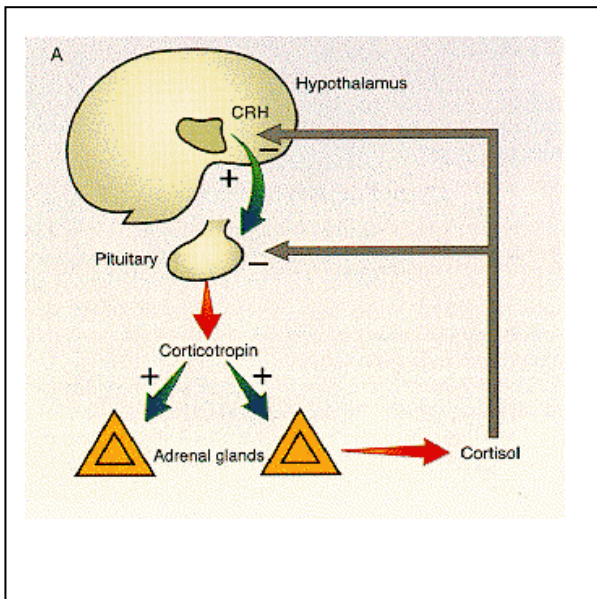
Tabel 3: De hormonen van de hypothalamus en hun functie

Hieronder worden de hormonen van de voorste hypofyselob, ook de adenohipofyse genoemd, en de werking ervan voorgesteld.

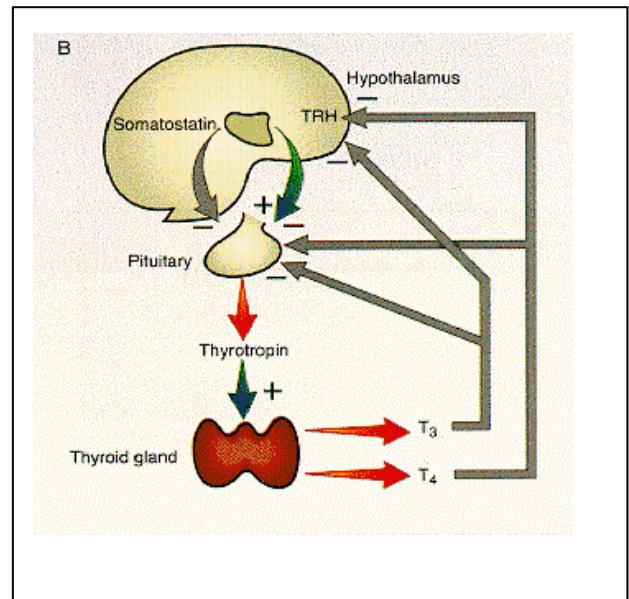
Hormonen	Functie
Thyroïd-stimulerend hormoon (TSH)	Stimuleert de schildklier tot vrijzetting van thyroxine (T4) en triiodothyronine (T3).
Follikel-stimulerend hormoon (FSH)	Bij sexueel mature vrouwen stimuleert het de follikel tot de vrijzetting van oestrogenen. Bij sexueel mature mannen bevordert het de spermatogenese met hulp van testosteron.
Luteïniserend hormoon (LH)	Het triggert de pubertaire ontwikkeling bij meisjes en jongens. Bij sexueel mature vrouwen stimuleert het de follikel tot vrijzetting van oestrogenen in de eerste helft van de menstruele cyclus; het provoceert de ovulatie; het stimuleert de vrijzetting van progesteron uit het geel lichaam in de tweede helft van de cyclus. Bij mannen stimuleert het de synthese van testosteron in de interstitiële cellen (Leydigcellen) van de testikels.
Prolactine	Stimuleert de productie en synthese van de moedermelk tijdens en na de zwangerschap.
Groeihormoon (GH)	Bindt zich aan oppervlaktereceptoren van levercellen en veroorzaakt de vrijzetting van insuline-like growth factor-1 (IGF-1). IGF-1 werkt rechtstreeks in op de groeischijven van de lange beenderen en bevordert de groei.
Adrenocorticotroop hormoon (ACTH)	Werkt in op de bijniercortex en stimuleert de productie van glucocorticoiden zoals cortisol, mineralocorticoiden zoals aldosteron, androgenen zoals testosteron, dehydro-epiandrosteronsulfaat (DHEA-S).

Tabel 4: De hormonen van de hypofyse en hun functie

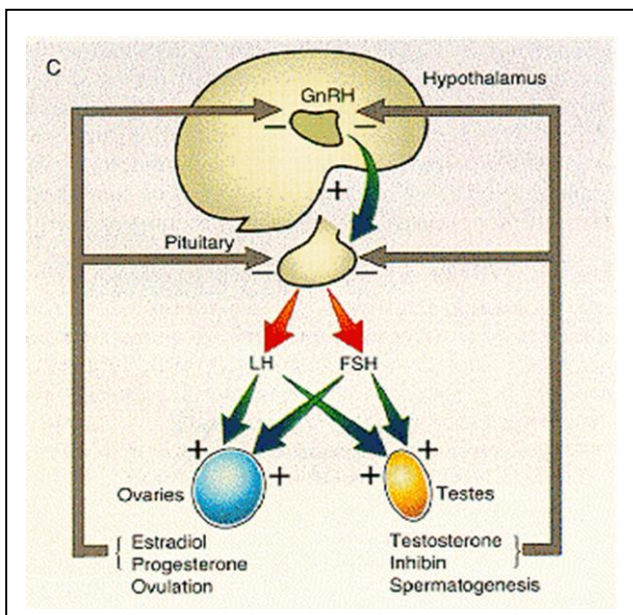
In de onderstaande figuren wordt het negatief feed-back mechanisme schematisch voorgesteld voor de domeinen die bijzonder belangrijk zijn voor een normale groei en pubertaire ontwikkeling.



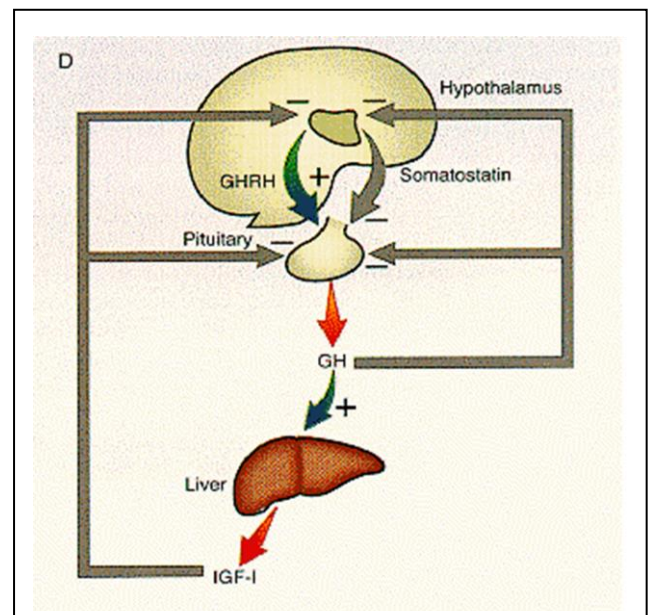
Figuur 9: De hypothalamo-hypofysaire-bijnier as



Figuur 10: De hypothalamo-hypofysaire-schildklier as



Figuur 11: De hypothalamo-hypofysaire-gonadale as



Figuur 12: De hypothalamo-hypofysaire-groeiormoon cyclus

Bron van de figuren: New England Journal of Medicine

## 2. De gonadarche

De gonadarche is de activatie van de oestrogeen- en testosteronproductie door respectievelijk de ovaria en de teelballen. Het is de productie van oestrogenen bij meisjes en testosteron bij jongens die verantwoordelijk is voor de ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken.

Tot een drietal jaren voor het klinisch zichtbaar worden van de geslachtskenmerken, bevindt de hypothalamo-hypofysaire-gonadale-as zich in een "slaap-fase". Vanaf een bepaald moment stelt men een rijpingsproces van de hypothalamo-hypofysaire as vast aan de hand van regelmatige pulsen van GnRH gevolgd door een hypofysaire LH-respons. Aanvankelijk komen deze hormoonstoten enkel 's nachts voor maar gradueel zijn ze frekwenter en is de respons van de hypofyse op de hypothalamische prikkels ook intenser. Het voorkomen van dagpulsen om de 90 minuten is een teken van goede hypofysaire rijping waardoor de gonaden tot productie van geslachtshormonen worden gestimuleerd. Men spreekt dan van een 'centrale puberteit' (22).

De eerste areolaire knopvorming (= thelarche) bij meisjes is zichtbaar op een leeftijd die varieert tussen 8 en 13,5 jaar.

Bij jongens beginnen de testes in volume toe te nemen (>4 ml) tussen 9 en 14 jaar tot een mogelijk eindvolume van  $\pm 25$  ml. Het testosteron is verantwoordelijk voor het groeien van de penis, de toenemende spierkracht, de verbreding van de thorax. De stemverzwaring en de baardgroei komen pas later in de puberteit voor, bij een testiculair volume van  $\pm 20$  à 25 ml.

In de praktijk betekent dit dat een sterk ontwikkelde penis en beharing gecombineerd met een testiculair volume < 4 ml steeds pathologisch is en op een ectopische hormoonproductie wijst.

Prepuberale ovaria hebben een volume kleiner dan 1 ml en evolueren tijdens de puberteit naar een volwassen volume van  $\pm 6,5$  ml. De baarmoeder groeit uit van 2 ml, een kort lichaam en een lange cervix, naar een orgaan van 20 ml waarvan het corpus  $\frac{2}{3}$  en de cervix  $\frac{1}{3}$  uitmaakt. De vulva is bij jonge kinderen diep rood en alkalisch en wordt onder invloed van oestrogenenimpregnatie bleek roze met zure pH en leukorrhoe. De menarche is in principe een ultiem bewijs dat het ganse hormonale mechanisme van de puberteit zich volledig heeft ontrolt.

## 3. De adrenarche

De adrenarche zou kunnen worden omschreven als 'de puberteit van de bijnier'.

Tot de leeftijd van  $\pm 6$  à 8 jaar produceert de bijnier hoofdzakelijk cortisol. Een tweetal jaar voor de gonadarche start de adrenarche, gekenmerkt door de productie van DHEA en DHEA-S zoals blijkt uit hun gradueel toenemende concentraties. CRH en ACTH stimuleren de bijnier tot productie van deze hormonen maar ze blijken niet de enige prikkel te zijn. Een veranderde nutritionele status, gemeten aan de body mass index en de adiposity rebound\*, zou eveneens een regulator van de adrenarche zijn.

De klinische expressie van de adrenarche is het verschijnen van schaamhaar (= pubarche), okselbehairing, transpiratiegeur, toenemende talgproductie in de huid en eventueel acne.

Bij jongens verschijnt de pubisbehairing binnen de 6 maanden na de toename van het testiculair volume > 4ml. Bij 20% van de meisjes verschijnt de pubisbehairing vóór de eerste tekens van borstontwikkeling. In de andere gevallen loopt de borstontwikkeling een 6-tal maanden vóór op de pubisbehairing.

Bij de prille aanvang van de adrenarche tussen 6,5 en 8,5 jaar, wanneer er nog geen klinische tekens zijn, kan men wel een kleine groeispuurt opmerken (= midchildhood growth spurt) (23) (24).

---

\* De 'adiposity rebound' is het keerpunt waarop de BMI-curve omslaat van een dalende naar een stijgende lijn. Deze schommelt rond de leeftijd van 4 à 5 jaar.

## 4. De puberteit

Verscheidende stadia van de pubertaire ontwikkeling worden beschreven in functie van de graad van ontwikkeling van een aantal typische kenmerken zoals de borstontwikkeling, het volume van de testes en de pubisbehaaring.

### a) Meisjes

#### De borstontwikkeling:

- B<sub>1</sub> : het kinderlijk stadium.
- B<sub>2</sub> : knopvormige verheffing van de areola en vergroting van de diameter van de areola. Bij palpatie is een vrij harde "knop" voelbaar, schijf- of kersvormig. Lichte welving van de omgeving van de areola.
- B<sub>3</sub> : verdere vergroting van de borst en verbreding van de areola in het vlak van de borstwelving. Eerste duidelijke mammae-vorm.
- B<sub>4</sub> : de areola en tepel vormen een afzonderlijke verhevenheid boven het niveau van de rest van de borst (best zichtbaar in profiel).
- B<sub>5</sub> : volwassen stadium. Alleen de tepel is verheven terwijl de areola terug op hetzelfde niveau is van de rest van de borst.

De menarche kan worden verwacht vanaf stadium B<sub>4</sub>.

Het gemiddeld tijdsverloop tussen B<sub>2</sub> en B<sub>4</sub> is 1,8 à 2 jaar. De reële variatie schommelt tussen 0,7 en 3,6 jaar.

Het gemiddeld tijdsverloop tussen B<sub>2</sub> en de menarche is 2 jaar met een variatie tussen 0,5 en 5,7 jaar.

Bij meisjes kan de groeiversnelling reeds optreden vóór het B<sub>2</sub> stadium. De groeispuurt komt bij meisjes gemiddeld een tweetal jaar vroeger dan bij jongens.

In de praktijk betekent dit dan men binnen de 6 maanden na een stadium B<sub>2</sub> een groeiversnelling kan verwachten. Zo niet moet men pathologie uitsluiten.



Figuur 13: Stadia van borstontwikkeling

Bron: Vlaamse Groeicurven

Laboratorium Antropogenetica Vrije Universiteit Brussel

## De pubisbeheading

P<sub>1</sub> : geen pubisbeheading.

P<sub>2</sub> : nog weinig gepigmenteerde beheading, voornamelijk langs de labia majora.

P<sub>3</sub> : eerste, donkere, duidelijk gepigmenteerde en gekrulde pubisharen, op de labia majora en mons veneris. De beheading is dener.

P<sub>4</sub> : volwassen dichtheid, maar beperkt qua oppervlakte.

P<sub>5</sub> : volwassen patroon met uitbreiding in de breedte tot de binnenkant van de bovenbenen.



Figuur 14: Stadia van pubisbeheading bij het meisje

Bron: Vlaamse Groeicurven

Laboratorium Antropogenetica Vrije Universiteit Brussel

## **b) Jongens**

G<sub>1</sub> : prepubertair, testiculair volume < 4 ml.

G<sub>2</sub> : pigmentatie van het scrotum; de huid is gerimpeld. Nog geen, of slechts een geringe vergroting van de penis. Doorgaans corresponderend met een testiculair volume van 4 à 6 ml.

G<sub>3</sub> : vergroting van de penis, vooral in de lengte en verdere groei van testiculair volume (± 6-10 ml), uitzakken van het scrotum.

G<sub>4</sub> : verdere vergroting van de penis, nu ook in de breedte, ontwikkeling van de glans. Toenemende pigmentatie van het scrotum. Dit correspondeert meestal met een testiculair volume 12-20 ml.

G<sub>5</sub> : volwassen grootte en vorm van penis, scrotum. Testiculair volume > 20 ml.



Figuur 15: Stadia van de ontwikkeling van de mannelijke genitalia

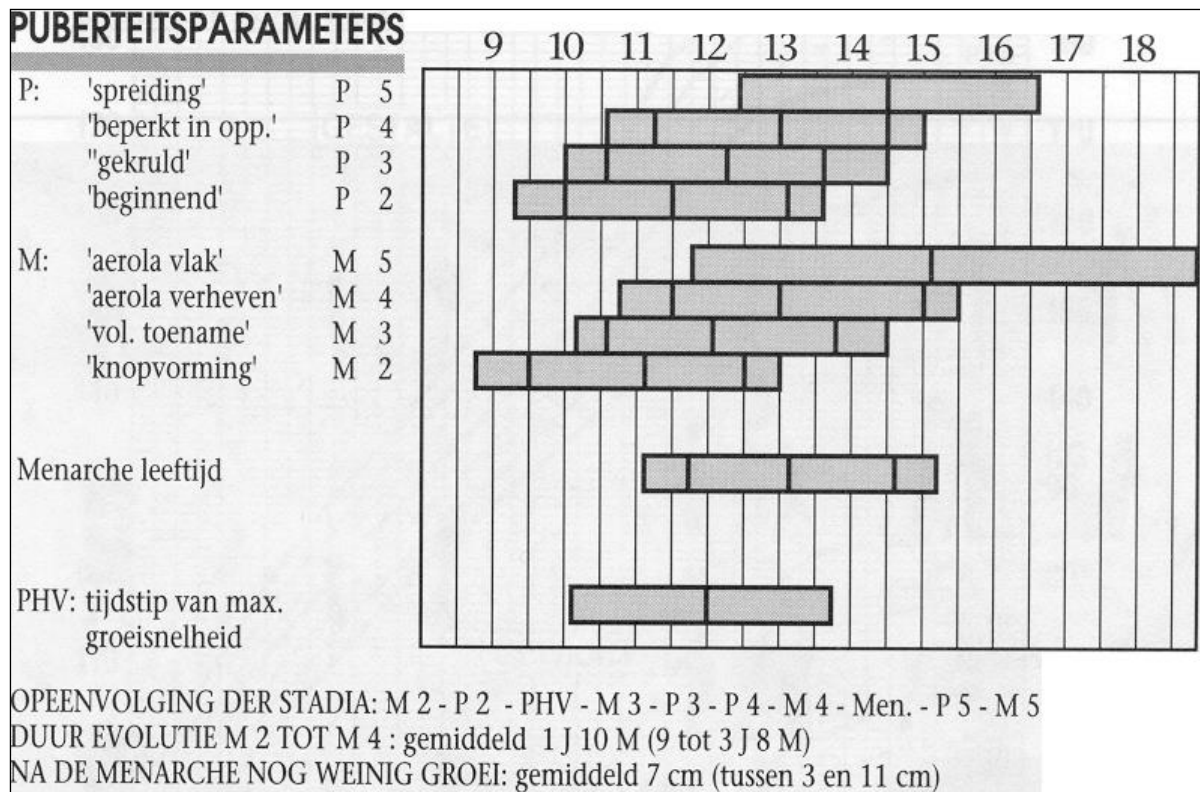
Bron: Vlaamse Groeicurven

Laboratorium Antropogenetica Vrije Universiteit Brussel

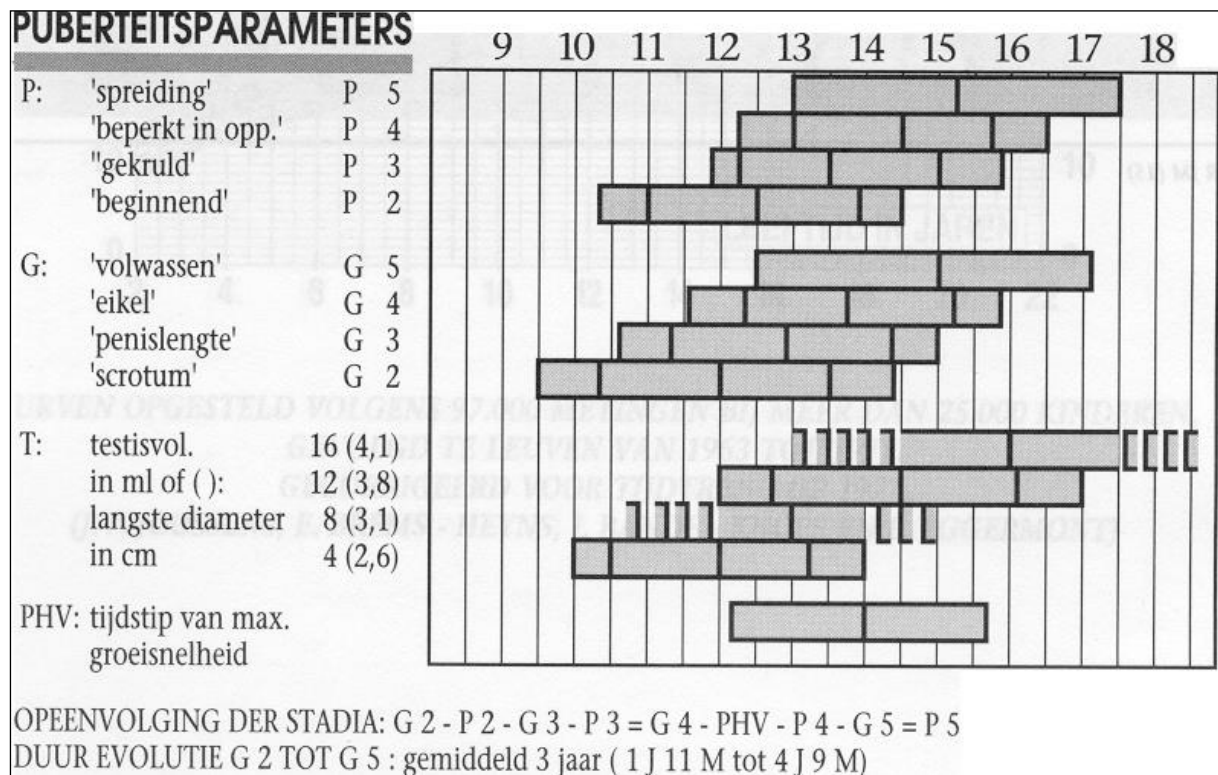
De snelheid waarmee de verschillende stadia worden doorlopen is sterk wisselend.

De piek in groeisnelheid treedt op bij een testiculair volume van 10 à 12 ml.

In de figuren 16 en 17 wordt de tijdsrelatie tussen de verschillende fasen van de pubertaire ontwikkeling aangegeven voor jongens en meisjes evenals de variatie van een bepaald kenmerk.



Figuur 16: Spreiding van de stadia van pubertaire ontwikkeling bij meisjes volgens Tanner (M= B)



Figuur 17: Spreiding van de stadia van pubertaire ontwikkeling bij jongens volgens Tanner

Bron: (25)

## 5. Gynecomastie

### a) Omschrijving

Gynecomastie is een goedaardige ontwikkeling van de mannelijke borstklier die unilateraal of bilateraal kan optreden. Het kan zich voordoen als een pijnlijke zwelling van de areola maar evengoed als een pijnloze vergroting van de borstklier.

### b) Prevalentie

De prevalentie van gynecomastie is vrij hoog en kent drie piekmomenten in functie van de leeftijd. In de neonatale periode ontwikkelt de borstklier zich bij 60 tot 90% van alle jongetjes als gevolg van de transplacentaire passage van oestrogenen.

Een tweede piekmoment is de puberteit, beginnend rond de leeftijd van 10 jaar met een maximale prevalentie rond de 13 à 14 jaar om dan progressief te dalen. Naargelang de criteria die onderzoekers hanteren om gynecomastie te definiëren en naargelang de onderzochte leeftijdscategorie varieert de prevalentie tussen de 7 en de 50%.

Ten slotte stijgt de prevalentie weer met piekwaarden tussen 50 en 80 jaar, variërend tussen 30 en 50%.

### c) Het klinisch beeld van de pubertaire gynecomastie en de differentiële diagnose

Een pubertaire gynecomastie kan worden aangetroffen bij jongens met een testiculair volume van 8 à 10 ml. Het presenteert zich als een eerder harde schijf onder de tepel en uitbreidend naar de areola, uni-of bilateraal. Asymmetrie is dus volledig normaal.

Er kan een spontane involutie worden verwacht over het verloop van een jaar.

Door de consistentie van het borstklierweefsel kan het worden onderscheiden van vetweefsel in het kader van obesitas. Vetweefsel is minder consistent en heeft geen verankering aan de tepel.

Borstkanker maakt bij de man minder dan 1% van de kwaadaardige tumoren uit. Het presenteert zich unilateraal, eerder excentrisch, is hard van consistentie en is gefixeerd aan de omliggende weefsels. Zoals bij een vrouw kan er tepelverlies zijn of kan de huid ingetrokken zijn. Okselklieren moeten worden opgezocht.

Bij het syndroom van Klinefelter (zie verder) is het risico op borstkanker 16 maal hoger dan normaal. Bij andere oorzaken van gynecomastie is er echter geen hoger risico.

Gynecomastie bij een prepuberale jongen ( $G_1$ ) of na de puberteit is nooit fysiologisch en vereist een grondige bevraging en/of verder onderzoek.

### d) De fysiopathologie

Oestradiol en oestrone worden geproduceerd door aromatisering uit respectievelijk testosteron en androstenedione, hoofdzakelijk in de bijnier en in mindere mate in de testes. Testosteron en oestrogenen binden zich aan het sex-binding globuline, een eiwit dat een veel grotere affiniteit heeft voor testosteron dan voor oestrogeen waardoor de vrije oestrogeenfractie relatief groter is dan de vrije testosteronfractie.

Een onevenwicht tussen de oestrogeen en testosteron secretie in een beperkte periode van de puberteit zou verantwoordelijk zijn voor de borstontwikkeling.

Elk (pathologisch) enzymatisch proces dat leidt tot een hogere productie van oestrogenen of tot een gedaalde afbraak en eliminatie van oestrogenen kan gynecomastie veroorzaken.

Medicatie die de binding tussen oestrogeen en het sex-binding globuline vermindert en daardoor een verhoogde vrije oestrogeen/testosteron ratio veroorzaakt, kan eveneens gynecomastie uitlokken.



## e) Oorzaken

In onderstaande tabellen wordt een overzicht gegeven van de mogelijke oorzaken van gynecomastie en hun relatieve frequentie (op de ganse mannelijke populatie, ongeacht de leeftijd).

Fysiologische oorzaken	Relatieve frequentie
• Neonataal	samen 25%
• Puberteit	
• Involutie van de gonaden op oudere leeftijd	
Pathologische oorzaken	
• Idiopathische vormen	25%
• Medicatie en drugs	10 à 20%
• Primair hypogonadisme	8%
• Secundair hypogonadisme	2%
• Leverziekte en herstel na ondervoeding	8%
• Tumoren: testiculair (Leydig- of Sertoliceel), bijnier, ectopisch (long, lever, nier)	3%
• Hyperthyroidie	1,5%
• Nierziekte en dialyse	1%
• Enzymedefecten, androgeenreceptordefecten, androgeenongevoeligheid, intersexualiteit,...	resterende %

Tabel 5: Oorzaken van gynecomastie. Bron: (26)

Omwille van het aandeel van medicatie in de ontwikkeling van gynecomastie wordt in tabel 6 een overzicht gegeven van de oorzakelijke producten.

Tabel 6: Lijst van medicatie die gynecomastie kan veroorzaken. Bron: (26)

Categorie	Medicatie
Hormonen	Alle androgenen en anabole steroïden HCG Oestrogenen en oestrogeenagonisten
Antiandrogenen en inhibitoren van de androgeensynthese	Cyproterone (Androcur®) Flutamide (Flutamide®, Flutaplex®)
Antibiotica	Isoniazide (Nicotibine®) Ketoconazole (Nizoral®) Metronidazole (Flagyl®)
Medicatie voor maagulcera	Cimetidine (Tagamet®) Omeprazole (Logastric®, Losec®) Ranitidine (Zantac®)
Chemotherapie	
Cardiovasculair	Amiodarone (Cordarone®) Captopril (Capoten®) Digitoxine (Digitaline Nativelle®) Enalapril (Renitec®)

	Methyldopa (Aldomet®)
	Nifedipine (Adalat®)
	Verapamil (Isoptine®)
Psychoactieve agentia	Diazepam (Valium®)
	Haloperidol (Haldol®)
	Phenothiazines
	Tricyclische antidepressiva
Drugs	Alcohol
	Amfetamines
	Heroïne
	Marijuana
Andere	Phenytoïne (Diphantoïne®)
	Penicillamine

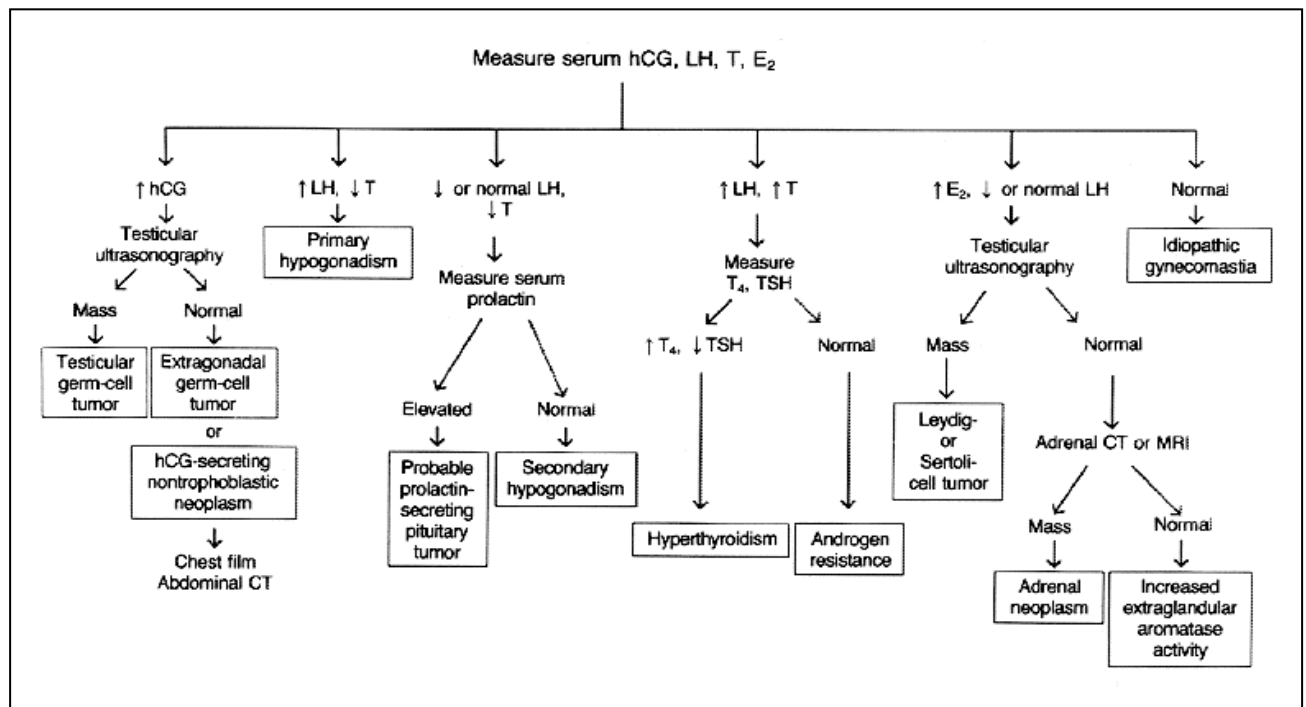
## f) De diagnose

Een klinisch onderzoek waarbij men een normaal ontwikkelende puberteit kan vaststellen en de typische palpatie van een regelmatige subareolaire, eerder consistente en beweeglijke schijf, maakt de diagnose van een fysiologische pubertaire gynecomastie zeer waarschijnlijk.

De palpatie van de teelbal laat toe een tumor te voelen.

Het bevragen van medicatie- of middelengebruik draagt bij tot het opsporen van iatrogene oorzaken. (Cave hartpatiëntjes en digitoxine).

Bij niet regresseren van de gynecomastie of bij klinische tekens die een pathologische oorzaak doen vermoeden is een uitgebreider diagnostisch bilan noodzakelijk bestaande uit biochemisch onderzoek en beeldvorming. Figuur 18 vat deze laatste diagnostische stappen samen.



Figuur 18: De interpretatie van de serumhormoonspiegels in het kader van gynecomastie. Bron: (26)

g) **De behandeling** (26)

Het beleid bij een fysiologische pubertaire gynecomastie bestaat uit het geven van uitleg en uit geruststelling wegens de spontane regressie.

Bij de pathologische vormen zal een oorzakelijke behandeling worden ingesteld.

Chirurgische verwijdering is zinvol bij Klinefelter patiënten of in het geval van idiopathische vormen om esthetische redenen. Rond de medicamenteuze behandeling heerst nog controverse.

Oestrogeenremmende medicatie werd bij kinderen en jongeren nog niet uitgetest.

## **II. Afwijkingen van de groei en pubertaire ontwikkeling**

## **A. Groei**

### 1. Te klein

#### **a) Familiaal kleine gestalte / Familial Short Stature**

##### (1) Omschrijving

Ouders geven via de genen een zeker groeipotentieel door aan hun kinderen. Niettegenstaande de natuurlijke trend van 'regression to the mean' zal de gestalte van kinderen van kleine ouders eerder klein zijn.

Kinderen met een familiaal kleine gestalte (FKG) situeren zich op de groeicurve op of onder de  $P_3$ , doch ze vertonen een normale groeisnelheid waardoor hun curve zich parallel aan de 3<sup>e</sup> centiellijn aftekent. Deze kinderen hebben kleine ouders en hun volwassen gestalte valt binnen het doellengtegebied berekend uit de gestalte van de ouders.

##### (2) Het belang van FKG

FKG vertegenwoordigt geen pathologie in zoverre de kleine gestalte van de ouders niet het gevolg is van een genetisch bepaalde groeistoornis. De FKG moet onderscheiden worden van pathologische oorzaken van kleine gestalte waarvoor een behandeling wenselijk kan zijn.

##### (3) De diagnose

De diagnose baseert zich op een goede anamnese en inspectie van het kind.

Uit de **anamnese** blijkt een normaal zwangerschapsverloop en bevalling met correct geboortegewicht. Beide ouders hebben een kleine gestalte.

De **groei** van het kind kent een normaal verloop. Er is een normale groeisnelheid. Er zijn geen tekens die wijzen op dysmorfisme, organisch noch psychisch lijden.

De volwassen gestalte valt binnen het doellengtegebied.

De **botleeftijd** is in overeenstemming met de kalenderleeftijd en de start en het verloop van de puberteit zijn normaal.

De **hormonale status** is normaal.

##### (4) De behandeling

Een behandeling met groeihormoon is niet aangewezen gezien de erg beperkte lengtewinst die hiermee kan worden bereikt (27) (28) (29).

## **b) Constitutionele achterstand in groei en pubertaire ontwikkeling / Constitutional delay in growth and puberty**

### **(1) Klinisch beeld**

Kinderen met een constitutionele achterstand in groei en pubertaire ontwikkeling (CAGP) vertonen aanvankelijk een normale groei maar kennen dan gedurende een zekere tijd een groeivertraging. Een CAGP doet zich vooral voor bij jongens en in mindere mate bij meisjes: ♀/♂ = 2/8

### **(2) Het belang van CAGP**

Zoals de familiaal kleine gestalte is de constitutionele achterstand in groei en pubertaire ontwikkeling een variant van het normale. Het zou de meest frequente vorm zijn van kleine gestalte (30). Het moet echter onderscheiden worden van pathologische oorzaken van kleine gestalte en verlate puberteit. De prognose van CAGP is goed, zowel op het vlak van de eindlengte als voor de pubertaire ontwikkeling.

### **(3) De diagnose**

Uit de **anamnese** blijkt vaak dat een familielid, meestal de vader, als kind eveneens een kleine gestalte en een laattijdige pubertaire ontwikkeling vertoonde met echter een normale volwassen gestalte.

Studie van de **groeicurve** toont de eerder typische groeivertraging op kleuterleeftijd of later.

De **botleeftijd** loopt achter op de kalenderleeftijd en een hormonaal bilan levert geen afwijkende resultaten.

### **(4) De behandeling**

De kern van de behandeling bestaat uit het correct informeren van de jongere en zijn/haar ouders naast het emotioneel begeleiden om de gevolgen op de psychosociale ontplooiing van de betrokkene te vrijwaren. Wanneer de puberteit echter te lang op zich laat wachten kan men vanaf ± 14 jaar een behandeling overwegen waarbij men door toediening van gonadale steroïden de pubertaire ontwikkeling en de groeispuurt aanwakkert. Voor jongens komt dit neer op 25 mg testoviron depot/14 dagen of, nu recent ook, orale capsules in opbouwende dosis, gedurende 3 à 6 maanden. Aan meisjes wordt ethinylestradiol (50ng/kg/dag) dagelijks gegeven. De behandeling wordt gestaakt zo gauw de groeiversnelling wordt geobjectiveerd. Dan neemt de eigen hypothalamo-hypofysaire as over.

Zie ook het hoofdstuk II.B.3.a Fysiologisch vertraagde pubertaire ontwikkeling.

## c) Intra-uteriene groeivertraging / Intrauterine growth retardation

### (1) Omschrijving

Kinderen met een intra-uteriene groeivertraging (IUGV), ook wel dysmature kinderen, 'small for dates', 'low birthweight infants' of 'small for gestational age' genoemd, worden geboren met een lichaamsgewicht onder de 2500 gram. Het geboortegewicht is lager dan wat volgens de zwangerschapsduur mag worden verwacht. Zowel geboortegewicht, de lengte als de hoofdomtrek van de pasgeborene worden vergeleken met prenatale groeicurves die bestaan vanaf de 26<sup>e</sup> zwangerschapsweek. Men spreekt van een groeiachterstand wanneer de lengte en/of het gewicht onder de derde percentiel vallen. In die zin onderscheiden dysmature kinderen zich van prematuren, waarbij enkel de zwangerschapsduur te kort is doch lengte en gewicht in overeenstemming zijn met de zwangerschapsduur. Prematuriteit en dysmaturiteit kunnen uiteraard ook samengaan.

### (2) De etiologie

De oorzaken van deze groeivertraging kunnen zeer divers zijn en worden samengevat in tabel 7.

---

<b>Factoren geassocieerd met een intrauteriene groeivertraging</b>	
<b>Foetale factoren</b>	Chromosomale afwijkingen (v.b. trisomies) Chronische foetale infecties (v.b. cytomegalovirus, congenital rubella, syphilis,...) Congenitale afwijkingen, syndromen Bestraling Meerling zwangerschap Pancreas aplasie Insuline deficiëntie Deficiëntie van insulin-like growth factor 1
<b>Placentaire factoren</b>	Ontoereikende placenta (in gewicht en/of cellulariteit) Ontoereikende placentaire uitwisseling Villieuze placentitis Placenta infarct Tumor Tweeling transfusie syndroom
<b>Maternele factoren</b>	Eclampsie Hypertensie en/of nierziekte Hypoxemie Ondervoeding door chronische ziekte Sikkelcel anemie Drugs (narcotica, alcohol, sigaretten, cocaïne, antimetaboliëten)

---

Tabel 7: Oorzaken van intra-uteriene groeivertraging. Bron: (31)

### (3) Het klinisch beeld

Het geboortegewicht evenals de lengte vallen onder de 3<sup>e</sup> centiellijn. Globaal genomen zullen 80 % van de small for dates een inhaalgroei (= catch-up) vertonen tijdens de eerste levensmaanden naar hun genetisch potentieel, om vervolgens aan een normale snelheid verder te groeien. De kinderen die er niet in slagen tijdens de eerste drie levensjaren hun achterstand in te halen, zullen verder onder de P<sub>3</sub> blijven groeien (32). Opmerkelijk is dat deze kinderen meer kans lopen om vroeger in puberteit te gaan en bijgevolg ook op jongere leeftijd te stoppen met groeien. Op die manier boeten ze nog enkele centimeters meer in op hun volwassen eindlengte.

#### (4) De diagnose

Kinderen met een IUGV zijn te identificeren met een **zwangerschapsanamnese** en de studie van de **groei- en gewichtscurve** van de twee eerste levensjaren.

#### (5) Het beleid

Verwijzing is aangewezen wanneer:

- Het kind geen catch-up groei heeft vertoond (op voorwaarde dat het kind niet eerder werd verwezen of niet wordt opgevolgd).
- Het kind slechter gaat groeien, m.a.w. de groeicurve naar onder afbuigt.
- De kleine gestalte samen gaat met dysmorfe kenmerken of dysproporties.

Het doel van de verwijzing is na te gaan of er geen andere oorzaken zijn voor de groeivertraging.

Moeten worden gepland:

Bloedname: voor de evaluatie van de orgaanfuncties (lever en nieren), schildklierfunctie, groeihormoon.

RX van de linker pols voor de bepaling van de botleeftijd.

#### (6) De behandeling

Gesprekken met de ouders en het kind moeten toelaten de noden van alle partijen in te schatten. Een behandeling met groeihormoon is controversieel en de afweging zal individueel moeten worden gemaakt (32) (33) (34) (35).

Onderzoek toont aan dat zowel een continue laag gedoseerde als een discontinue hoog gedoseerde behandeling met groeihormoon een effectieve en veilige aanpak is voor niet-GH-deficiënte kinderen met IUGV (36).



## d) Prematuriteit

### (1) Omschrijving

Volgens de definitie van de WHO zijn baby's prematuur wanneer ze zijn geboren voor de 37<sup>e</sup> zwangerschapsweek, geteld vanaf de eerste dag van de laatste regels. Het is evident dat prematuren een lager geboortegewicht hebben, vergeleken met a term geboren kinderen. In strikte zin kan men stellen dat gewicht, lengte en hoofdomtrek normaal zijn volgens de zwangerschapsduur.

### (2) De etiologie

Er bestaan diverse oorzaken van een premature geboorte. Ze worden in tabel 8 samengevat.

---

<b>Mogelijke oorzaken van voortijdige geboorte</b>	
<b>Bij het kind zelf</b>	Foetaal lijden Meerlingen
<b>De placenta</b>	Dysfunctie van de placenta Placenta praevia Loslating van de placenta
<b>Bij de moeder</b>	Pre-eclampsie / Eclampsie Chronische ziekte bij de moeder Infecties Druggebruik
<b>Andere oorzaken</b>	Prematuur breken van de vliezen Polyhydramnios Iatrogeen

---

Tabel 8: Oorzaken van prematuriteit. Bron: (31)

### (3) Het klinisch beeld

Prematuur geboren kinderen maken in hun eerste levensweken een erg moeilijke periode door. Omdat ze op veel vlakken onrijp zijn, kunnen er talrijke problemen ontstaan: cardiovasculair, pulmonaal (bronchopumonale dysplasie), neurologisch en gastro-intestinaal. Hierdoor kan de groei volledig stilvallen. Wanneer de problemen worden opgevangen, behandeld en onder controle zijn, kan het kind de groeiachterstand inhalen. Naargelang de restletsels zullen premature kinderen een catch-up groei vertonen binnen de eerste 2 à 3 levensjaren waardoor de gestalte binnen de normale variatie kan vallen. Chronisch lijden zal de groei echter hypothekeren waardoor de gestalte klein blijft.

### (4) De diagnose

Zoals voor de kinderen met een intrauteriene groeivertraging leveren de **zwangerschapsanamnese**, de **perinatale geschiedenis** en de **groeigegevens** van de eerste drie levensjaren de nodige informatie.

### (5) Het beleid

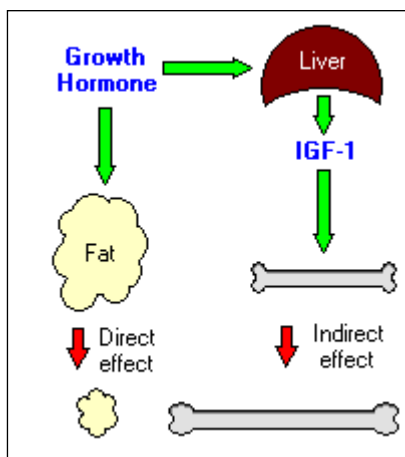
Het verwijlsbeleid voor premature kinderen is hetzelfde als voor kinderen met een intrauteriene groeivertraging.

## e) Groeihormondeficiëntie

De secretie van groeihormoon situeert zich op een continuüm tussen normaliteit en abnormaliteit. De diagnose van groeihormondeficiëntie (GHD) wordt gesteld door arbitrair de grens te stellen tussen wat een laagnormale en een pathologisch lage secretie is. De constitutionele vertraging in groei en pubertaire ontwikkeling situeert zich etiologisch vermoedelijk op dit continuüm.

### (1) Groeihormoon

Groeihormoon reguleert niet alleen het groeiproces maar stuurt eveneens het eiwit-, vet- en koolhydratenmetabolisme. Groeihormoon grijpt op directe wijze in op de cellen via receptoren. Het werkt eveneens op indirecte wijze in via mediators zoals Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1). Figuur 19 presenteert dit schematisch. Het groeibevorderende effect van groeihormoon is hoofdzakelijk indirect.



Groeihormoon stimuleert de lever tot de secretie van IGF-1, een hormoon dat op zijn beurt chondrocyten in de groeikraakbeenschijven aanzet tot proliferatie en differentiatie, resulterend in de groei van de lange beenderen.

Dit is een indirect effect.

Groeihormoon bindt zich rechtstreeks op de GH-receptoren van vetcellen. GH bevordert de afbraak van triglyceriden en remt de opname en opstapeling in de cellen van circulerende lipiden.

Dit is een voorbeeld van het direct effect van GH.

Figuur 19: De werking van groeihormoon

Bron: [arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/index.html](http://arbl.cvmbs.colostate.edu/hbooks/pathphys/endocrine/index.html)

### (2) De prevalentie

De prevalentiecijfers in de literatuur variëren naargelang de diagnostische entiteiten die in deze cijfers zijn opgenomen, namelijk de idiopathische geïsoleerde vormen van GHD tot de GHD die kadert in een meervoudige hypofysaire hormonale deficiëntie.

GHD komt voor bij 1 op de 3480 à 30000 kinderen. Een onderzoek van de 'Belgian Study Group for Paediatric Endocrinology' tijdens de jaren 1986 tot 2001 levert een geschatte prevalentie in België van 1/5600. De oorzaak was voor 40% idiopathisch, 20% congenitaal en 35% verworven.

GHD kan kaderen in een multipel hypofysair hormonaal defect. De ratio geïsoleerde GHD op een multipel hormonaal defect is 60/40.

GHD wordt vaker gezien bij jongens dan bij meisjes, in een verhouding  $\sigma/\text{♀} = 2,5/1$  (37). Indien men enkel op de congenitale GHD focust, ligt de verhouding  $\sigma/\text{♀}$  op 4/1 (38)

### (3) De etiologie

Groeihormoon wordt geproduceerd en vrijgezet door de hypofyse. Stoornissen in de embryogenese van de hypofyse, een verworven schade of een defect in de hormoonproductie kunnen resulteren in een gebrek aan groeihormoon.

Tabel 9: Mogelijke oorzaken van groeihormoontekort. Bron: (39)

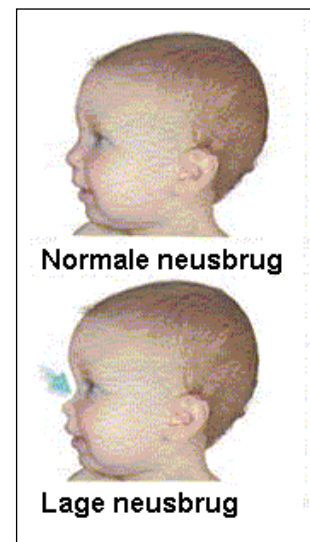
Etiologie	
<b>Ontwikkelingsdefecten met agenesie van de hypofyse en/of defecten van de sella tursica</b>	Anencefalie Midfaciale defecten: GHD is dan geassocieerd met oculair hypertelorisme, oculair coloboma, midfaciale hypoplasie, gespleten lip en gespleten verhemelte, een enkele centrale incisief. Septo-optische dysplasie ...
<b>Gendefecten</b>	Defect in het gen voor groeihormoon of het GHRH. Er zijn autosomaal dominante en recessieve mutaties en deleties evenals X-gebonden defecten
<b>Verworven</b>	
<b>Trauma</b>	Perinataal, stuitbevalling (door cervicale knik), hypoxie (GH-producerende cellen van de hypofyse zijn zeer O <sub>2</sub> -gevoelig) Schedelfracturen Mishandeling
<b>Tumoren /chirurgie</b>	Craniopharygeoom, glioma, germinoma
<b>Bestraling</b>	Op de sella tursica
<b>Infecties</b>	Encefalitis
<b>Ongevoeligheid aan groeihormoon</b>	Een autosomaal recessief defect aan de GH-receptoren.

#### (4) Klinisch beeld

Het klinisch beeld van GHD zal variëren naarmate het om een geïsoleerd GH-tekort gaat dan wel dat er meerdere hypofysaire hormonen ontbreken. De beschrijving die hieronder wordt gegeven heeft betrekking op een geïsoleerd GH-defect.

Het klinisch beeld wordt bepaald door het moment waarop het GH-tekort optreedt en door de mate van insufficiëntie.

- Een kleine gestalte < -2,5 SD wanneer het defect reeds op jonge leeftijd aanwezig is. Bij een latere start van het GH-tekort kan de gestalte van het kind aanvankelijk nog binnen de grenzen van het normale vallen om later progressief af te buigen.
- Een daling van de groeisnelheid zichtbaar op de curve 'jaarlijkse toename in gestalte'.
- Bij een aangeboren defect zijn er een aantal neonatale problemen: apnee, cyanose, hypoglycemie, langduriger icterus.
- Kinderen met GHD hebben een typische fysionomie: de kinderen hebben een rond en/of breed gezicht met een prominent voorhoofd en een zadelvormige ingedrukte neusbrug ('babyface'). Eventueel is er oculair hypertelorisme en wat uitpuilende ogen. Het hoofdhaar is dun en fijn. De tanden komen later door, worden later gewisseld en er is vaak sprake van 'crowding' van de tanden. Door de korte nek en de smalle larynx is er een hoge stem die aanhoudt na de puberteit.



Door een toename van het subcutane vet, vooral ter hoogte van de romp geven deze kinderen een 'pafferige' indruk. Een micropenis is bij jongens quasi de handtekening van GHD.

- De lichaamsverhoudingen zijn normaal doch patiëntjes hebben kleine handen en voeten.
- De intelligentie is normaal.
- De seksuele rijping is verlaat of blijft uit.
- Wanneer tumorontwikkeling aan de oorzaak ligt van het uitvallen van de groeihormoonproductie, treden neurologische tekens op de voorgrond. Zoals hoofdpijn, visusdaling, braken,...
- Wanneer multipole hormonen deficiënt zijn, zullen de respectieve tekorten de kliniek beïnvloeden: met bvb. expressie van hypothyroidie en bijnierfalen.

### (5) De diagnose

Een grondige **anamnese** naar familiale (gezins- of familieleden met groeistoornissen) en perinatale antecedenten (cfr supra: perinatale gezondheidsproblemen). Traumata, infecties, tumoren en respectieve behandeling moeten worden bevestigd. De postnatale hypoglycemie en een langdurige hyperbilirubinemie zijn kenmerkend voor alle vormen van GHD.

Studie van de **groeicurve en de groeisnelheid**: er is een kleine gestalte en de groeisnelheid vermindert.

**Inspectie** van het kind is een essentieel onderdeel van het klinisch onderzoek. De morfologische kenmerken die hoger worden beschreven kunnen actief worden opgezocht bij het kind dat een groeivertraging en/of een kleine gestalte vertoont.

Bij het bepalen van **botmaturatie** stelt men vast dat de botleeftijd achter loopt op de kalenderleeftijd. De mate van discrepantie wordt bepaald door de ernst en de duur van het GH-tekort.

**Bloedonderzoek** met dosage van Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1) en IGF-binding proteïne (IGFBP) en een GH-provocatietest. Een bredere evaluatie van de hypofysaire functie is noodzakelijk. Hypothyroidie dient te worden uitgesloten.

Omdat groeihormoon 's nachts wordt geproduceerd in twee à drie piekmomenten is een dosage van de natuurlijke productie praktisch niet haalbaar. Men voert daarom een GH-provocatietest uit waarbij een geprovoceerde hypoglycemie de productie van GH zal uitlokken. Dit gebeurt onder nauwgezette controle van de glycemie.

Omwille van het risico dat men ten onrechte de diagnose van GHD zou stellen, moet een test steeds worden herhaald waarbij een week tussen de twee testafnamen moet worden gerespecteerd.

Tabel 10: Het principe van de GH-provocatietest

---

#### De glucagon-tolerantietest

Glucagon wordt toegediend <sup>TM</sup> de glycemie stijgt <sup>TM</sup> insuline productie wordt uitgelokt <sup>TM</sup> de glycemie daalt <sup>TM</sup> de cortisolproductie stijgt <sup>TM</sup> dit stimuleert de productie en vrijzetting van groeihormoon in de hypofyse

#### De insulinetolerantietest

Insuline wordt toegediend <sup>TM</sup> de glycemie daalt <sup>TM</sup> de cortisolproductie stijgt <sup>TM</sup> dit stimuleert de productie en vrijzetting van groeihormoon in de hypofyse

**Er is een normale respons indien de GH-titer boven de 10 ng / ml stijgt.**

---

Tabel 11: Het concreet verloop van de GH-stimulatietesten.

---

De test wordt 's morgens gepland omwille van de noodzaak van nuchter onderzoek.  
Een veneuze catheter wordt aangebracht om frequente bloednames te vergemakkelijken.  
Het testverloop duurt 3 uur.

Tijd 0 – 15 min – 30 min – 45 min – 60 min – 90 min – 120 min – 150 min – 180 min

↑   ↑   ↑   ↑   ↑   ↑   ↑   ↑   ↑

glucagon

bloednamen

hypoglycemie

Op tijd 0 wordt glucagon IM ingespoten. Gedurende het eerste uur wordt om het kwartier bloed genomen. Vanaf het tweede uur wordt alle 30 minuten bloed genomen. De hypoglycemie doet zich ongeveer rond de 120<sup>e</sup> minuut voor en men verwacht in het 3<sup>e</sup> testuur de stijging van GH.

In het geval van de Insuline-tolerantietest wordt insuline via de catheter IV toegediend en zal het kind zich na 10 minuten hypoglycemisch voelen. Een nauwgezette controle en bijsturing van de glycemie is noodzakelijk om complicaties te voorkomen. Deze test duurt 120 minuten.

---

De glucagontest wordt in de pediatrie steeds eerst gepland omdat het een betere screening oplevert dan de insulinetest.

Op de bloedstalen wordt cortisol, insuline en groeihormoon gedoseerd.

Een prepubertaire GH-provocatietest moet door 'priming' vooraf worden gegaan. 'Priming' is de toediening van een lage dosis geslachtshormonen gedurende enkele dagen voor de test. Dit heeft tot doel GH-tekort te differentiëren van een constitutionele achterstand in groei en pubertaire ontwikkeling waar er een fysiologisch lage secretie van GH is. Door het primen zal de GH-respons bij de provocatietest normaal zijn voor deze laatste groep.

Tabel 12: Priming

---

Voor meisjes: 50 µg ethinyloestradiol gedurende 3 dagen voor de test

Voor jongens: 50 mg testovironeunantaat éénmalig IM 72 uur voor de test

---

**Beeldvorming** (magnetische resonantie) van de sella tursica is noodzakelijk wanneer het GH-tekort door de GH-stimulatietest wordt bevestigd met als doel een centrale oorzaak op te sporen.

## (6) De behandeling

### (a) Het doel

Zonder behandeling kan een volwassen gestalte tot 120 cm beperkt blijven. Met een behandeling wil men komen tot een normalisatie van de groeisnelheid met het oog op een normale volwassen gestalte. Het heeft de voorkeur een maximaal effect bereikt te hebben voor de start van de puberteit (40).

### (b) Groeihormoonbehandeling

Groeihormoon wordt dagelijks 's avonds toegediend d.m.v. een subcutane injectie met een injectiepen. De dosis is 25 µg/kg/dag. Het product wordt in vials geleverd waarbij het groeihormoonpoeder voor gebruik met een oplosmiddel moet worden vermengd.

De nevenwerkingen bij kinderen zijn minimaal. Het kan hier gaan over benigne intracraniale hypertensie, gewrichtspijn en oedeem. Het volstaat de dosis te verlagen of korte tijd de behandeling te staken. Er is geen evidentie dat GH-behandeling het risico op leukemie, recidief van hersentumor, diabetes of het afschuiven van de femurkop-epifyse zou verhogen.

Er moet in een 3 à 6 maandelijks follow-up worden voorzien om de respons op de behandeling te evalueren aan de hand van de verworven gestalte en de normalisatie van de groeisnelheid. Ter beoordeling van de therapietrouw en omwille van de veiligheid worden de IGF-1 en IGFBP-3 titers gevolgd (40). De toediening van groeihormoon veroorzaakt een stijging van de IGF-1 titer. Een overdosage kan leiden tot acromegalie.

*(c) De duur*

Een behandeling met groeihormoon kan worden volgehouden tot het beëindigen van de groei of m.a.w. tot de groeikraakbeenschijven zijn gesloten of tot de patiënt vindt dat de bereikte gestalte aanvaardbaar is. Groeihormoondeficiëntie kan op volwassen leeftijd blijven bestaan of kan ophouden. In dit laatste geval moet er niet verder worden behandeld.

Groeihormoon speelt bij de volwassene een belangrijke rol in de calcificatie van het bot en heeft op die manier een belangrijk anti-osteoporotisch effect. Het speelt eveneens een rol in het vetmetabolisme en het cardiovasculair risico.

Wanneer de GHD aanhoudt is verdere behandeling aangewezen.

*(d) R.I.Z.I.V.*

Wegens de hoge kostprijs van groeihormoon is de terugbetaling ervan streng geregeld. Op basis van een afbuigende groeicurve, de resultaten van de GH-provocatietests en een uitgebreid medisch verslag opgesteld door één van de universitaire centra, wordt akkoord gegeven voor een financiële tussenkomst. Er werd overeen gekomen dat GHD bij kinderen in aanmerking komt voor terugbetaling. Voor volwassenen moet er naast GH minstens nog één ander hypofysair hormoon deficiënt zijn om een levenslange behandeling te rechtvaardigen. De modaliteiten van deze behandeling –continu of episodisch- zijn nog in onderzoek.

Andere indicaties voor behandeling met groeihormoon zijn:

- Turner syndroom
- Chronische nierinsufficiëntie
- Intra-uteriene groeivertraging
- Prader Willi syndroom

(41)

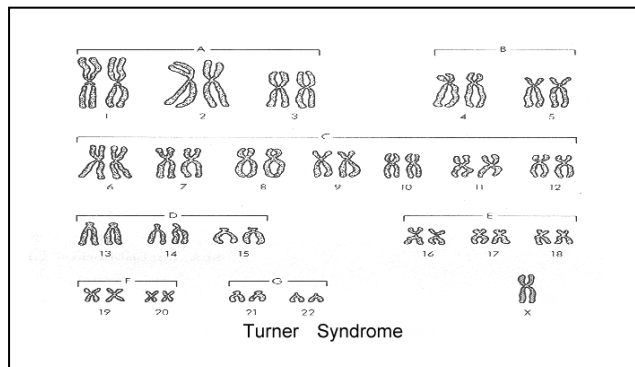
## f) Syndroom van Turner

### (1) Omschrijving

Het Turner syndroom is gekenmerkt door de afwezigheid van een X-chromosoom. Het karyotype is 45, X. In plaats van een volledige afwezigheid kan er echter ook sprake zijn van een abnormaliteit aan het tweede X-chromosoom of van mozaïcisme, waarbij er cellijnen met 45,X naast cellijnen met 46,XX of 46 XY bestaan. Dit heeft voor gevolg dat de klinische expressie zeer uiteenlopend kan zijn.

Het syndroom van Turner is vooral gekenmerkt door de kleine gestalte en de gonadale dysgenesie.

De aanwezigheid van één X chromosoom is het gevolg van non-dysjunctie tijdens de meiose in een ouderlijke gameet of bij de eerste embryonale delingen. In dit laatste geval zal er eerder sprake zijn van mozaïcisme.



Figuur 20: Karyotype bij Turnersyndroom

Bron: [www.bioweb.uncc.edu/biol1110/turner's.gif](http://www.bioweb.uncc.edu/biol1110/turner's.gif)

### (2) De prevalentie

De prevalentie van het Turner syndroom is bij benadering 1 op 2500 levend geboren meisjes (42) (in de literatuur varieert de prevalentie tussen 1/2000 à 1/5000 meisjes (43)).

Ongeveer 3% van alle vrouwelijke foetussen zouden een chromosomale afwijking hebben overeenkomstig het Turner syndroom. Slechts 1% van die zwangerschappen ontwikkelt zich tot de geboorte. Zo is het syndroom van Turner verantwoordelijk voor 7 à 10% van alle spontane zwangerschapsonderbrekingen.

### (3) Klinisch beeld (44-46)

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de dysmorphe tekens en de congenitale malformaties die men in min of meer uitgesproken mate kan aantreffen.

Tabel 13: Klinische kenmerken bij Turner syndroom. De percentages tussen haakjes geven de frequentie van voorkomen bij Turnerpatiënten. Bron: (46) (45) (42)

Dysmorphe kenmerken	
Ogen	Antimongoloïde oogstand (fig.25), ptose, epicantus Complicaties: strabisme, myopie, amblyopie, nystagmus, gestoord kleurensicht.
Oren	Wat lagere inplant van de oren (fig.24). Door een anatomische distorsie van de eustachiusbuis ontwikkelt zich een chronische otitis media (80%). Versnelde veroudering van de middenoorbeentjes met ernstige gehoorsdaling tot gevolg.
Mond	Hoog ogivaal verhemelte met micrognatie en retrognatie (kleine onderkaak). Crowding en malocclusie van de tanden en cariës door een slechte glazuurkwaliteit.
Hoofd & hals	Een driehoekig gelaat, midfaciale hypoplasie. Een lage en onregelmatige haargrens in de nek uitlopend op een drietal punten (fig.27). De "webbed neck" of gordijnhuid: huidflappen die min of meer uitgesproken tussen schedelbasis en schouders gespannen zijn (fig.24).
Thorax	Een brede, afgeplatte thorax met wijd uitstaande tepels die hypoplastisch en geïnverteerd kunnen zijn (fig.26). Pectus excavatus (fig.23).

Bot en Locomotorisch stelsel	<p>Congenitale heupdislocatie bij 5 à 10% van de kinderen.</p> <p>Cubitus valgus met beperkte mogelijkheid tot uitstrekken van de armen als gevolg van een abnormale ontwikkeling van de ulnaire kop (fig.28). Een gelijkaardige dysplasie kan zich voordoen aan de mediale tibiale en femorale condylen, resulterend in genu valga of t.h.v. de pols met een bajonet-misvorming tot gevolg (Madelung misvorming fig.29).</p> <p>Bij adolescenten ziet men vaker kyphoscoliose.</p> <p>Op volwassen leeftijd treedt osteoporose op de voorgrond.</p>
Handen	<p>Een korte 4<sup>e</sup> metacarpaal (fig.22).</p> <p>Hypoplastische en dysplastische nagels (hyperconvex en opgekruld).</p> <p>Fusie van middenhandsbeentjes.</p>
Voeten	<p>Een brede platte voet met naar binnen gedeveerde tenen en naar analogie met de hand is er een korte 4<sup>e</sup> metatarsaal.</p>
Huid	<p>Lymfoedeem t.h.v. handen, voeten (fig.21) en nek (verdwijnt meestal rond de leeftijd van 2 jaar).</p> <p>Talrijke naevi en seborroische dermatitis. Vitiligo en alopecie komen voor in het kader van auto-immune aandoeningen.</p> <p>Turnerpatiënten hebben een verhoogde neiging tot keloidvorming waardoor esthetische ingrepen tot een minimum moeten worden beperkt.</p>
<b>Orgaanmalformaties Cardiovasculair</b>	
Cardiaal	<p>Coarctatio Aortae (15-30%), gecorreleerd met de webbed neck en vaak geassocieerd met hypertensie.</p> <p>Bicuspede aortaklep (33%)</p> <p>Voorbeschiktheid voor aorta aneurysma omwille van de coarctatie, de aortaklep afwijkingen en de hypertensie.</p> <p>Prolaps van de mitraalklep (25%).</p> <p>Pulmonaal stenose.</p>
Vasculair	<p>Vasculaire dysplasie.</p> <p>Intestinale telangiëctasieën waardoor intestinale bloeding kan optreden.</p> <p>Hemangiomen, veneuze ectasieën, lymfangiëctasie met chyleuze opstapeling in de thorax.</p> <p>Oedeem van handen en voeten, vermindert na 2<sup>e</sup> levensjaar</p> <p>Kystisch hygroma in de nek.</p>
Andere	<p>Multipele renale arteries</p> <p>Idiopathische hypertensie</p>
<b>Genito-urinair</b>	
	<p>Dubbel nierkelkensysteem of afwezigheid van een nier (20%)</p> <p>Malrotatie (15%).</p> <p>Hoefijzernier (10%).</p> <p>Hydronefrose (6-10%).</p> <p>Verhoogd risico op urinaire infecties.</p>
<b>Endocrien</b>	
Kleine gestalte	<p>De gemiddelde lengte bij de geboorte is minder dan 48 cm. Tijdens de kinderjaren wijkt de groei progressief verder af van de groei in de normale populatie.</p> <p>Er is geen groeisput en de gemiddelde volwassen gestalte bereikt onbehandeld 143 tot 147 cm.</p> <p>Een zekere mate van dysproportie met relatief korte benen (fig.26).</p> <p>De oorzaak van de kleine gestalte en de skeletdysplasie is nog onbekend maar is vermoedelijk gevolg van een primair botdefect. Hoewel het moleculaire defect nog niet is geïdentificeerd, vermoedt men toch een gendeletie op het X-chromosoom. Een partiële ongevoeligheid voor groeihormoon zou ook ten dele verantwoordelijk kunnen zijn.</p>
Gonadale dysgenesie	<p>Men stelt bij patiënten een grote variatie vast in de ovariële functie. Hoewel het grootste aantal patiënten niet spontaan in puberteit zal gaan, ziet men toch dat dit bij 20 tot 25% van de patiënten in mindere of meerdere mate wel het geval is. Door versneld gonadaal functieverlies zal de menopauze jong ingaan. Omdat de bijnierfunctie niet is verstoord, zal de beharing in de pubis- en de okselstreek normaal zijn.</p> <p>De graad van gonadale dysgenesie bepaalt de mate van (in)fertiliteit</p>



---

### Auto-immune aandoeningen

---

Schildklier	Hypothyroidie (20-30% op kinderleeftijd tot 50% bij volwassenen). Schildklierantistoffen zijn aanwezig bij 50 à 60 % van de patiënten. Verhoogde kans op Hashimoto thyroiditis en op de ziekte van Graves (hyperthyroïdie).
Diabetes mellitus	25 tot 60 % van de patiënten hebben een gestoorde glucosetolerantie met milde insulineresistentie.
Gastro-intestinaal	Ziekte van Crohn, colitis ulcerosa.

---

### Leermoeilijkheden

---

Er is een normale intelligentie maar een hogere prevalentie aan leerstoornissen, geheugen- en aandachtsstoornissen.

Moeilijkheden in ruimtelijke oriëntatie.

NLD (Niet-verbale leerstoornis).

Sociale vaardigheden kunnen beperkt zijn.

---



Bij de geboorte is het lymfoedeem aan handen en voeten het meest opvallend. Dit oedeem onderscheidt zich van cardiaal oedeem door het feit dat het zich tot handen en voeten beperkt met typische insnoeringen aan de teenbases en de enkel. Dit oedeem is ook malser bij palpatie en is het gevolg van een onderontwikkeld lymfatisch systeem.

Figuur 21: Lymfoedeem van de voetjes bij een neonatus. Bron: [www.emedicine.com/ped/topic2330.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic2330.htm)

Er is een correlatie tussen de cytogenetica en het fenotype.

De meest ernstige afwijkingen en hoogste incidentie aan cardiale en renale problemen komen voor bij het 45,X genotype ( $\pm$  48% van de meisjes met TS).

Bij mozaïcisme 45,X/46,XX ( $\pm$  11% van meisjes met TS) is de fenotypische expressie het minst afwijkend, de gemiddelde gestalte het grootste en stelt men een spontane pubertaire ontwikkeling vast, uitlopend op menarche in 40 % van deze meisjes. Bij een klein aantal van deze vrouwen zal de ovariële functie aanhouden, resulterend in een normale fertiliteit.

Bij mozaïcisme 45,X/46,XY ( $\pm$  6% van meisjes met TS) bestaat er een verhoogd risico op het ontwikkelen van een gonadoblastoma en een minderheid vertoont masculinisatie.

Bij structurele abnormaliteiten op het 2<sup>e</sup> X-chromosoom is het fenotype variabel en afhankelijk van de lokatie van het defect of de omvang van de abnormaliteit (42).

De kleine gestalte is quasi een constante (80 à 100 %) bij meisjes met het syndroom van Turner. De grootste Turnermeisjes (P<sub>97</sub> op de Turner groeicurven) hebben een gestalte die rond de P<sub>25</sub> van de Vlaamse populatie schommelt. Deze kinderen zullen ongeveer tot hun 8 jaar binnen de normale curven evolueren.

Door een achterstand in de botmaturing zal de groei pas stoppen rond de leeftijd van 18 à 19 jaar.

De groei van Turnerpatiënten wordt bij voorkeur gevolgd op Turner-specifieke groeicurven.



Figuur 22: Korte metacarpaal4



Figuur 23: Pectus excavatum

bron: [www.healthcentral.com/mhc/top/000418.cfm](http://www.healthcentral.com/mhc/top/000418.cfm)



Figuur 24: Webbed neck; gordijnhuid; lage oorinplant

bron: [www.turner-syndrome-us.org](http://www.turner-syndrome-us.org)



Figuur 25: De antimongoloïde oogstand (downslanting)



Figuur 26: Afgeplatte thorax, wijd uitstaande tepels, dysproportionele lichaamsbouw



Figuur 27: Onregelmatige haargrens



Figuur 28: Cubitus valgus



Figuur 29: Madelung misvorming van de pols



Figuur 30: RX: Madelung misvorming

Bron: cas.bellarmino.edu

[www.emedicine.com/orthoped/topic513.htm](http://www.emedicine.com/orthoped/topic513.htm)

[www.ortho-u.net/images/madlng2.jpg](http://www.ortho-u.net/images/madlng2.jpg)

#### (4) De diagnose

Met het oog op een zo vroeg mogelijke diagnosestelling is een **gerichte inspectie** naar klinische tekens van Turnersyndroom **bij meisjes met een gestalte onder de P<sub>25</sub>** uiterst belangrijk.

De diagnose wordt echter laattijdig gesteld (47) (48) door de grote fenotypische variatie (46). In een patiëntenreeks van Sävendahl en Davenport stelt men vast dat nog bij 1/5 van de patiënten de diagnose pas op de leeftijd van 12 jaar wordt gesteld. Waar lymfoedeem een sleutelsymptoom is in de diagnose bij baby's en jonge kinderen (46), zal de kleine gestalte het meest opvallende zijn op kinderleeftijd en het achterblijven van de pubertaire ontwikkeling bij adolescenten. Het syndroom van Turner is sterk gecorreleerd met een gestalte onder het doellengtegebied(13).

De zekerheid wordt gegeven door een **karyotypering** waaruit de afwezigheid van een X-chromosoom of de abberantie ervan blijkt. Hiervoor worden witte bloedcellen onderzocht. Wanneer mozaïcisme wordt vermoed zal onderzoek op huid of bindweefsel noodzakelijk zijn.

**De botleeftijd** wordt bepaald voor een eindlengtevoorspelling doch niet ter bevestiging van de diagnose.

#### (5) De behandeling

Het doel van een behandeling is dubbel: het optimaliseren van de volwassen eindgestalte en het bewerkstelligen van secundaire geslachtskenmerken.

Wisselende regimes met groeihormoon, anabole steroïden en oestrogeen/progesteron werden toegepast. Omwille van de verschillen in timing, dosis, frequentie van toediening en leeftijd waarop behandeling wordt gestart, is vergelijking van het effect tussen de verschillende regimes erg moeilijk. Wat hieronder volgt is de aanbeveling zoals die door de British Society of Paediatric Endocrinology and Diabetes werd geformuleerd (49).

##### (a) De gestalte

Om de volwassen eindgestalte van meisjes met het syndroom van Turner te verbeteren, wordt een behandeling met groeihormoon gestart.

Studies geven een lengtewinst aan die varieert tussen de 2,6 à 10,6 cm met een gemiddelde winst van 5,7 cm.

Er zijn verschillende factoren die een gunstiger eindgestalte voorspellen:

- **De leeftijd.** Hoe jonger bij de aanvang van een behandeling, hoe beter het eindresultaat.

- **De duur van de behandeling.** Hoe langer een behandeling kan worden aangehouden, hoe groter de volwassen eindgestalte.
- **De dosis.** De respons is rechtstreeks gecorreleerd met de dosis.
- **De frequentie van de injecties.** De beste respons wordt verkregen bij dagelijkse injecties. Meerdere toedieningen per dag blijken daarentegen geen winst op te leveren (50).
- **De gestalte bij aanvang.** Men stelt vast dat grotere meisjes door een behandeling een grotere eindgestalte zullen verwerven doch dat kleinere meisjes het grootste voordeel hebben aan de behandeling. Bij hen is het verschil tussen de bereikte eindgestalte met de behandeling en de voorspelde eindgestalte zonder behandeling het grootst.
- **Midparental height.** Turnerpatiëntjes van grote ouders bereiken een grotere eindgestalte. Hieruit blijkt de genetische invloed.
- **Botleeftijd.** Hoe jonger de botleeftijd, hoe groter het effect van de behandeling.
- **De therapietrouw.** Een regelmatig volgehouden behandeling geeft uiteraard de beste resultaten.

Dit alles vertaalt zich in de volgende aanbevelingen voor behandeling:

- De behandeling start bij voorkeur vóór de leeftijd van 8 jaar. Idealiter start men rond de 4 à 5 jaar omdat kinderen zich vanaf die leeftijd een realistische voorstelling kunnen maken van hun gestalte en dan kunnen gaan lijden onder hun kleine gestalte (51).
- De dosis is 0,50 µg/kg/dag
- 7 Injecties/week
- De behandeling stopt bij het sluiten van de groeikraakbeenschijven rond de leeftijd van 15,5 jaar of wanneer de groeisnelheid onder de 1 cm/jaar valt.

#### *(b) Pubertaire ontwikkeling*

De toediening van oestrogenen versnelt de botmaturatie en stuurt aan op het sluiten van de groeikraakbeenschijven. Daarom mag de behandeling niet te vroeg worden opgestart en stelt men voor te wachten tot 14 jaar.

Er wordt behandeld volgens een opbouwschema:

- Priming gedurende het eerste jaar: 50 µg ethinyloestradiol (EE) / kg / dag
- Het 2<sup>e</sup> jaar: 10 ng EE / kg / dag
- Het 3<sup>e</sup> jaar worden progestagenen toegevoegd aan het vorige schema om een dervingsbloeding te verkrijgen onder vorm van Dufaston® 10 dagen / maand.
- Vanaf het 4<sup>e</sup> behandelingsjaar kan een laag gedoseerde contraceptieve pil worden gebruikt.

De hormonale substitutie is voor volwassenen belangrijk ter preventie van osteoporose en ter reductie van het risico op atherosclerose.

#### *(c) Follow-up*

Omdat groeihormoon wordt toegediend bovenop een normale productie ervan -Turnerpatiënten hebben geen GHD- kunnen een aantal nevenwerkingen worden verwacht.

Er is een verhoogd risico op diabetes. Dit effect is reversibel na het stoppen van de behandeling.

De opvolging van Turnerpatiënten is bovendien belangrijk omwille van de geassocieerde pathologie zoals thyroiditis en een gestoord calciummetabolisme.

Tijdens de behandeling met groeihormoon zijn er driemaandelijks controles tijdens dewelke IGF-1-titers en de glycemie worden gecontroleerd.

De follow-up van Turnerpatiënten houdt verder nog in:

- 2 x/jaar controle van de schildkliertesten
- om de 2 jaar een densitometrie en ORL-controle (audiometrie)
- Controle van de geassocieerde cardiovasculaire-, gastro-intestinale- en nefropathie

Door het grote risico op chromosomale abnormaliteiten en congenitale malformaties worden spontane zwangerschappen afgeraden.

Zwangerschap is mogelijk dankzij ovumdonatie (52).

### (6) De prognose

Het syndroom van Turner gaat globaal genomen gepaard met een drievoudig verhoogd mortaliteitsrisico en een levensverwachting die ruim een 10-tal jaar korter is. Het is vooral het cardiovasculair lijden dat verantwoordelijk is voor deze uitkomst. Een levenslange medische begeleiding is aan te raden.

## g) Hypothyroïdie

### (1) Omschrijving

Hypothyroïdie wijst op een onvoldoende werking van de schildklier. Deze gebrekkige werking kan aangeboren zijn of kan zich in de loop van het leven ontwikkelen. Zo wordt de congenitale hypothyroïdie onderscheiden van de verworven vorm.

### (2) De schildklier

De schildklier is een vlindervormig orgaan dat zich anterieur van de trachea situeert ter hoogte van de derde tracheale ring (niveau 5<sup>e</sup> tot 7<sup>e</sup> nekwerfel).

Embryonaal ontstaat de schildklier door proliferatie van epitheelcellen van de pharyngeale vloer die vervolgens caudaal migreren om in de 7<sup>e</sup> gestatieweek hun definitieve plaats te bereiken. De migrerende cellen blijven in contact met de pharynx door de ductus thyroglossus. Wanneer de migratie voleindigd is, verdwijnt dit kanaal. Op dit traject kan soms nog ectopisch weefsel achter blijven.

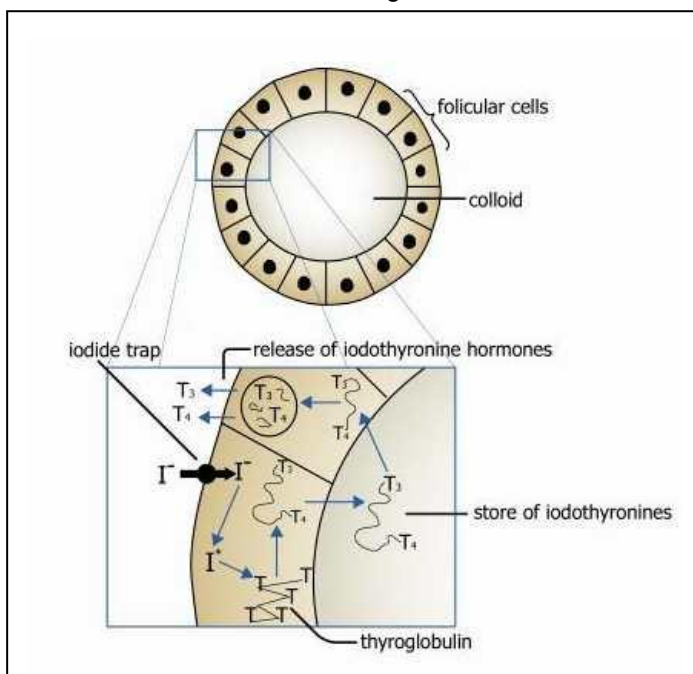
De schildklier produceert 3 hormonen: triiodothyronine (T3), thyroxine (T4) en calcitonine. Calcitonine is betrokken in het calciummetabolisme en zal hier verder niet worden besproken.

De schildklier is opgebouwd uit follikels gevuld met een substantie die colloïd wordt genoemd (fig.31). In deze substantie worden de voorlopers van T3 en T4 opgeslagen.

### (3) De schildklierhormonen T3 en T4

#### (a) De synthese

Het jodium uit de voeding is een essentieel element in de productie van schildklierhormoon.



Via een pomp wordt jodium actief vanuit het bloed in de follikelcel van de schildklier opgenomen.

Het opgenomen jodium wordt door een peroxidase-enzyme geactiveerd waarop het zich vervolgens bindt aan een eiwit genaamd thyroglobuline. De binding van één enkel jodium dan wel een jodium-paar levert respectievelijk monoiodothyronine en diiodothyronine. In een tweede tijd gaan deze iodothyronines zich aan elkaar koppelen om triiodothyronine (**T3**) en tetraiodothyronine (**thyroxine = T4**) op te leveren. De iodothyronines worden als colloïd in de follikels opgeslagen.

T3 en T4 worden in het bloed vrijgezet waar ze zich voor het overgrote deel aan een eiwit, genaamd **thyroxine binding globuline (TBG)**, hechten. Het gebonden hormoon is inactief. In de perifere weefsels wordt T4 voor een deel in T3 omgezet dat enkele keren actiever is dan T4 maar wel een korter halfleven heeft.

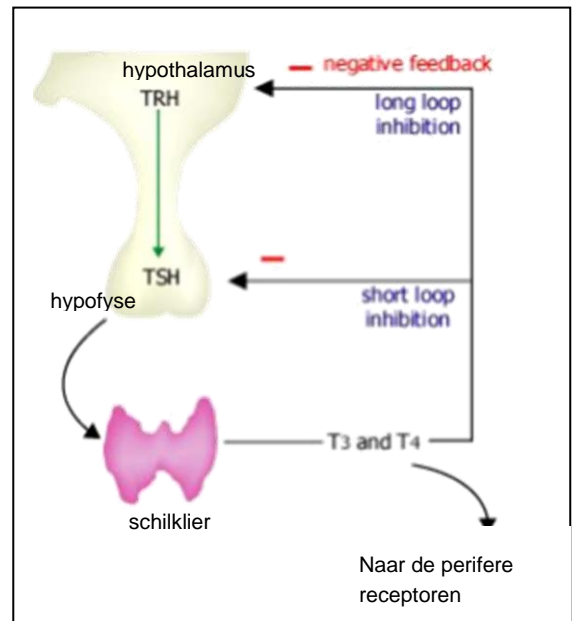
Figuur 31: Schematische voorstelling van de synthese en de vrijzetting van schildklierhormonen

Bron: [www.endocrinesurgeon.co.uk/endocrinology.html](http://www.endocrinesurgeon.co.uk/endocrinology.html)

Iodothyronines worden vanaf de 10<sup>e</sup> à 12<sup>e</sup> zwangerschapsweek geproduceerd.

(b) De regulatie

Het **TSH (thyroïd stimulerend hormoon)** dat in de hypofyse wordt geproduceerd, regelt alle stappen in de synthese en de vrijzetting van T3 en T4. De TSH-vrijzetting op haar beurt, wordt gecontroleerd door **TRH (thyroid releasing hormone)** uit de hypothalamus. De regulatie loopt volgens de principes van een klassiek feed-back-systeem dat in figuur 32 schematisch wordt voorgesteld. Het circulerend T3 en T4 heeft een remmende werking op de vrijzetting van TRH en TSH waardoor een ongeremde productie van schildklierhormoon wordt voorkomen.



Figuur 32: De hormonale regulatie van de schildklier  
Bron: [www.endocrinesurgeon.co.uk/endocrinology.html](http://www.endocrinesurgeon.co.uk/endocrinology.html)

(c) De werking

In de embryonale periode is schildklierhormoon essentieel voor de regulatie van de genexpressie, de differentiatie van het centraal zenuwstelsel en het behoud van de spiermassa.

Onderstaande tabel vat de werking van T3 en T4 samen. Vanuit dit overzicht kunnen de effecten en symptomen bij een onvoldoende of overdadige werking worden begrepen.

Tabel 14: Overzicht van de effecten van de schildklierhormonen T3 en T4.

De werking	Het effect
Regulering van het niveau van het basaal metabolisme in quasi alle lichaamscellen	Met een toename van T3, T4 stijgt de lichaamstemperatuur en daalt de warmtetolerantie. Bij dalende T3-, T4-waarden daalt de lichaamstemperatuur en daalt de koudetolerantie.
Regulering van het vetmetabolisme	T3 en T4 versterken de vetafbraak. Bij sterk verhoogde waarden krijgt men een verlies van lichaamsvet en gewichtsdeling. Lage hormoonwaarden veroorzaken het omgekeerde.
Regulering van het koolhydratenmetabolisme	Alle aspecten van het suikermetabolisme worden door het schildklierhormoon aangestuurd.
Regulering van het eiwitmetabolisme	Zowel eiwitafbraak als eiwitsynthese worden bevorderd. Bij hoge T3 en T4-waarden zal de afbraak de synthese overtreffen waardoor spiermassa wegsmelt en het lichaamsgewicht daalt.
Werkning op het cardiovasculair systeem	Schildklierhormonen versterken het catecholamine-effect op het hart, leidend tot een tachycardie bij te hoge waarden en een fysiologische reactie van verhoogde huiddoorbloeding om de gestegen lichaamstemperatuur te corrigeren.
Werkning op het bot	T3 en T4 reguleren zowel de opbouw als afbraak van het bot. Met toenemende waarden zal de botresorptie de opbouw overtreffen waardoor hypercalcemie kan ontstaan en het risico op fracturen toeneemt.

#### (4) De prevalentie van hypothyroïdie

Congenitale hypothyroïdie kent een wereldwijde prevalentie van 1/3300 à 1/4000 geboorten. Er zijn echter raciale verschillen met een hoge prevalentie bij Zuid-Amerikanen en Indianen (1/2000) en een lage prevalentie onder zwarten (1/20000) (53) (54).

Naargelang de gebruikte criteria voor de verworven hypothyroïdie blijkt dat tot 1/10 jonge vrouwen lijdt aan een min of meer uitgesproken vorm van auto-immuun schildklierlijden die evenwel niet steeds tot een manifeste hypothyroïdie leidt maar wel een verhoogd risico vertegenwoordigt (53).

Zowel voor de aangeboren als de verworven hypothyroïdie is er een vrouwelijk overwicht van 2/1.

#### (5) De oorzaken

Tabel 15 geeft een opsomming van de mogelijke oorzaken van hypothyroïdie. Hoewel het onderscheid tussen de aangeboren en verworven vormen naar etiologie duidelijk te maken is, zal dit in de klinische praktijk niet steeds vanzelfsprekend zijn. Aangeboren partiële defecten kunnen gedurende zekere tijd geen of slechts subtiele en aspecifieke symptomen veroorzaken. Een manifeste hypothyroïdie zal hier slechts na verloop van tijd ontwikkelen omdat een compensatoire TSH-toename tijdelijk een relatieve insufficiëntie corrigeert.

Tabel 15: Oorzaken van hypothyroïdie (53)

Congenitale hypothyroïdie	Verworven hypothyroïdie
<p><b>Oorzaken in de schildklier</b></p> <p>Een dysgenese tijdens de embryonale ontwikkeling. Dit kan resulteren in een volledige aplasie, een partiële aplasie of een ectopische schildklierontwikkeling. Dysgenese is verantwoordelijk voor 75% van de gevallen van congenitale hypothyroïdie.</p> <p>Defecten in de synthese van T3 en T4 (autosomaal recessieve overdracht) die zich op elk niveau van de hormonogenese kunnen situeren. (10%)</p>	<p><b>Een auto-immune</b> (Hashimoto) thyroïditis is de meest frequente oorzaak van een verworven hypothyroïdie. In het kader van syndromen (Down, Turner, Klinefelter, diabetes mellitus type 1) is het risico op auto-immune vormen merkbaar gestegen.</p>
<p><b>Oorzaken in hypothalamus en/of hypofyse</b></p> <p>Hypothalamische en hypofysaire defecten met respectievelijk een gebrekkige TRH- en TSH-productie en/of vrijzetting.</p>	<p><b>Een subacute thyroïditis</b> is zeldzaam bij kinderen. Het gaat om een pijnlijk gezwollen schildklier, meestal na een virale infectie, die initieel op autonome wijze meer T3 en T4 vrijzet, gevolgd door een euthyroïde fase om te eindigen in een hypothyroïde status.</p>
<p><b>Perifere weerstandigheid (uiterst zeldzaam)</b></p> <p>Ongevoeligheid van de perifere receptoren aan T3 en T4. Ongevoeligheid van de perifere receptoren aan TRH en/of TSH.</p>	<p><b>De endemische goiter</b> door een tekort aan jodium in de voeding. Dit komt voor in streken met hooggebergte door een tekort aan jodiumhoudend voedsel zoals zeevruchten.</p>
<p><b>Maternele oorzaken</b></p> <p>Medicatie tijdens de zwangerschap (thyreostatica, radio-actief jodium, amiodarone) of maternele TSH-inhiberende antistoffen die via de placenta het kind bereiken.</p>	<p><b>Medicatiegebruik</b> : jodium, lithium, thyreostatica, amiodarone.</p>
	<p><b>Thyroidectomie.</b></p>
	<p><b>Bestraling</b> van de schildklier.</p>

#### (6) Screening



Een besluit van de Vlaamse regering van 6 mei 1997 regelt de erkenning en de subsidievoorwaarden van centra voor opsporing van aangeboren metabole aandoeningen.

Er zijn momenteel 3 centra erkend voor de Vlaamse gemeenschap:

- A.Z. St Jan, Brugge
- U.Z. Gent
- Provinciaal centrum voor de opsporing van metabole aandoeningen (PCMA), Wilrijk

Voor de Franse gemeenschap zijn dit:

- UCL St Luc, Woluwe
- Ulg C.H.U. Sart Tilman
- ULB, Centre de dépistage néonatal

De opsporing van congenitale hypothyroïdie en metabole aandoeningen is gratis maar niet verplicht.

#### **Methode:**

Bloed wordt aangeprikt via de hiel of een ader en vervolgens opgevangen op een absorberend kaartje dat binnen de 24 uur naar het screeningscentrum moet worden doorgestuurd.

De analyse wordt uitgevoerd op kleine schijfjes die uit het ingedroogde bloed worden geponst.

Op het bloedstaal wordt een dosage van TSH uitgevoerd. Een gestegen TSH-waarde wijst op hypothyroïdie. Er bestaan richtlijnen met betrekking tot de interpretatie en de te nemen maatregelen in functie van de TSH-waarde\*(54).

Voor een betrouwbare kwantitatieve bloedanalyse wordt het bloed best tussen de 3<sup>e</sup> en de 5<sup>e</sup> levensdag geprikt (geboortedag = dag 0). Op jongere leeftijd is de TSH-waarde nog hoog zonder dat dit van pathologische betekenis is.

Voor premature, dysmature en zieke neonati wacht men tot er voldoende eiwitname is. Dit is niet ter wille van een betrouwbare screening voor hypothyroïdie, maar wel voor een correcte phenylalaninebepaling. Indien de voeding niet op gang komt, moet de hielprik toch op de 5<sup>e</sup> dag plaats vinden om, ondermeer, de opsporing van hypothyroïdie zo vlug mogelijk te realiseren.

Niettegenstaande de screening blijft het belangrijk om in het kader van de CLB-onderzoeken alert te zijn voor hypothyroïdie en dit om volgende redenen:

- Er zijn steeds baby's die door de mazen van de screening vallen zoals neonati die in een neonatale intensieve zorgen eenheid verbleven, baby's van illegalen en bij polyklinische bevallingen.
- Om deze vormen van congenitale hypothyroïdie op te sporen die slechts tot expressie komen wanneer de schildklier niet meer tegemoet kan komen aan de groeibehoefden.
- Om de verworven hypothyroïdie op te sporen.
- Hypothyroïdie door een defect t.h.v. de hypothalamus wordt niet gedetecteerd door een hoge TSH-titer in het bloed van de hielprik.

---

* TSH (mE/L)	< 15	: normaal
	> 15 - 50	<: controle bloedkaartje
	> 50 - 100	<: controle op serum in radio-isotopen lab voor TSH en vrij T4
	> 100	: dringend behandelen met substitutie en verder onderzoeken

Bron: (119)

## (7) Het klinisch beeld

Hoewel de symptomen van een congenitale hypothyroïdie van bij de geboorte manifest aanwezig kunnen zijn, moet men er toch rekening mee houden dat de expressie ook eerder subtiel kan zijn. Hetzelfde geldt voor de verworven vormen die zich gradueel ontwikkelen. In het geval van een auto-immune Hashimoto thyroiditis kan de hypothyroïdie in 5 à 10 % van de gevallen, vooraf worden gegaan door een transiënte hyperthyroïdie (thyreotoxicosis) met symptomen als tremor, gewichtsverlies en warmte-intolerantie. In de onderstaande kaders worden de klinische tekens en de symptomen samengebracht.

Tabel 16: Symptomen en klinische tekens bij congenitale hypothyroïdie. Bron: (53;55;56)

---

### **Congenitale hypothyroidie**

---

- Verlengde zwangerschapsduur
- Relatief hoog geboortegewicht
- Vertraagde meconiumevacuatie; constipatie
- Langdurige icterus
- Problemen met de voeding; moeilijk drinken
- Weinig actieve, apathische baby
- Een luidruchtige ademhaling
- Een hees gehuil door myxoedeem van de stembanden
- Navelbreuk (fig. 33)
- Goitre
- Mentale retardatie bij gebrek aan behandeling

### **Bevindingen bij het klinisch onderzoek:**

- Een koude en droge huid; hypothermie
  - Myxoedeem van de oogleden, de handen, het scrotum en de tong (waardoor protrusie uit de mond) (fig. 34)
  - Hypotonie
  - Bradycardie
  - Grote fontanellen
  - Een verlengde relaxatiefase van de diepe peesreflexen; de achillespees lijkt het meest gevoelig aan dit effect
  - Op RX thorax is een brede hartschaduw zichtbaar door aanwezig pericardvocht.
-



Figuur 33: Umbilicale hernia (navelbreuk)

Bron: e-medicine Journal



Figuur 34: Myxoedeem van de tong

Tabel 17: Symptomen en klinische tekens bij verworven hypothyroidie. Bron: (53;55;56)

---

#### Verworven hypothyroidie

---

- Groeivertraging is een erg belangrijk klinisch teken
- Gewichtstoename niettegenstaande een verminderde eetlust. Obesitas is bij kinderen minder typisch dan de groeivertraging
- Moeheid, lethargie
- Asymptomatische goitre
- Dysfagie; drukingsgevoel in de keel
- Heesheid
- Droge huid
- Koude-intolerantie
- Constipatie
- Obstructieve slaapapnee
- Vertraagde tandontwikkeling
- Een pseudo-pubertas praecox\* en galactorree, beiden reversiebel onder de gepaste behandeling met schildklierhormoon

#### Bevindingen bij het klinisch onderzoek:

- Bradycardie
  - Droge koude huid
  - Vertraagde botmaturing (in tegenstelling tot een echte pubertas praecox)
  - Immature verhouding van de bovenste t.o.v. de onderste ledematen
- 

\* Hypothese: het hypothalamische TRH stimuleert in de hypofyse niet alleen TSH maar ook de productie van prolactine. Door een gebrek aan negatieve feed-back van T4 en T3 is er een toename van TRH en bijgevolg ook TSH en prolactine (galactorree). Door de hoge prolactinewaarden ontstaat er een perifere weerstand aan LH en FSH. Dit lokt op zijn beurt een vrijzetting van hypothalamisch GnRH uit en vervolgens van LH en FSH uit de hypofyse, de trigger voor de vroegtijdige pubertaire ontwikkeling.

## (8) De diagnose

De **symptomen**, elementen uit de **anamnese** en bevindingen van het **klinisch onderzoek** moeten hypothyroïdie doen vermoeden.

Het is uiterst belangrijk een congenitale hypothyroïdie vroeg op te sporen. Uitstel van behandeling gaat gepaard met toenemend risico op vertraagde mentale ontwikkeling (zeker vanaf de leeftijd van 6 weken).

Bij de vormen van hypothyroïdie die later manifest worden is de groeivertraging een sleutelkenmerk. In het geval van pubertas praecox is hypothyroïdie een belangrijke differentiële diagnose.

Zekerheid wordt geleverd door **bloedonderzoek** met dosage van TSH en T4.

Tabel 18 geeft een overzicht van mogelijke testresultaten

Tabel 18: Testresultaten in de differentiaal diagnose van hypothyroïdie. Bron: (57)

	T4-totaal	Vrij T4	TSH	TBG	SK-antistoffen
<b>Primaire hypothyroïdie (oorzaak in de schildklier)</b>	Laag	Laag	Hoog	Normaal	+ in geval van auto-immune oorzaken
<b>Gecompenseerde hypothyroïdie</b>	Normaal tot verlaagd	Normaal tot verlaagd	Hoog	Normaal	
<b>Secundaire /tertiaire hypothyroïdie (oorzaak in de hypothalamus/hypofyse)</b>	Laag	Laag	Laag tot normaal	normaal	
<b>Deficiëntie van TBG</b>	Laag	Normaal	Normaal	Afwezig tot laag	
<b>Hashimoto thyroïditis</b>	Variabele resultaten afhankelijk van de fase : de initiële thyreotoxische of de hypothyroïde fase				

Een aangeboren deficiëntie (X-gebonden of autosomaal recessief) aan Thyroid Binding Globuline heeft geen pathologische gevolgen en behoeft geen behandeling. De prevalentie van 1/3000 geboorten is vergelijkbaar met die van de congenitale hypothyroïdie. Een normale concentratie aan vrij T4 en de afwezigheid van TBG laten toe te differentiëren van een hypothyroïdie.

Een geïsoleerd tekort aan TSH in de hypofyse is uiterst zeldzaam. Meestal zal een TSH-tekort kaderen in een multipole hypofysaire hormonendeficiëntie.

**Beeldvorming** (radio-isotopenscan met Tc <sup>99m</sup> of <sup>123</sup>) kan bijdragen tot het stellen van een etiologische diagnose zoals agenesie, dysgenesie van de schildklier en ectopisch schildklierweefsel.

## (9) De behandeling

### (a) Het doel

Het doel van de behandeling is de volledige normalisering van de schildklierfunctie. Hierbij wordt een regressie tot verdwijning van alle symptomen beoogd inclusief de pubertas praecox, galactorree en de vertraagde botmaturing. Het goitervolume neemt sterk af, echter zonder altijd volledige te normaliseren.

### (b) De behandeling

De behandeling van hypothyroïdie bestaat uit substitutie met Levothyroxine (Elthyron®), Euthyrox®, L-Thyroxine®). In het kader van een endemisch jodiumtekort dient men eveneens jodium supplementen toe.

De dosis moet worden aangepast in functie van de graad van hypothyroïdie en zal worden gestuurd door dosages van TSH en T4.

Levothyroxine heeft een halfwaardetijd van 6 dagen. Dosisaanpassingen zullen bijgevolg slechts na een maand een nieuwe 'steady state' opleveren en een meetbaar effect hebben.

Sojavoeding zou de opname van levothyroxine verminderen waardoor iets hogere dosissen vereist zijn.

In het geval van agenesie en dysgenesie van de schildklier is een levenslange substitutie vereist. Bij auto-immune hypothyroïdie kan men, na het voleindigen van de puberteit, proberen de behandeling te staken gedurende 6 maanden. Wanneer men dit overweegt, moeten 3-maandelijkse dosages van T4 en TSH worden ingelast om tijdig herstel vast te stellen. In ongeveer 20% van de gevallen blijkt verder behandelen overbodig.

#### *(c) De follow-up*

De behandeling wordt gestuurd door een maandelijks dosage van T4 en TSH tot normalisering van de waarden. Waar de initiële TSH-waarden erg hoog waren of in het geval van een volledige agenesie van de schildklier kan onder correcte substitutie de TSH-waarde hoog-normaal blijven.

Eens een correcte substitutie bereikt is, zijn 3-maandelijkse controles aangewezen tot de leeftijd van 3 jaar. Een nauwkeurig opvolgen van lengte en gewicht en een nauwkeurige evaluatie van de neuromotore ontwikkeling van het kind documenteren eveneens het effect van de behandeling.

Vanaf de leeftijd van 3 jaar volstaat een 6-maandelijkse bloedname. Levenslange follow-up blijft noodzakelijk.

#### *(d) Preventie*

Endemische goiters kunnen worden voorkomen door suppletie van jodiumzouten in de voeding.

Maternale behandelingen met radio-actief jodium of andere thyreostatische middelen moeten worden vermeden tijdens de zwangerschap.

### (10) De prognose

De prognose van een congenitale hypothyroïdie is goed in zoverre de diagnose vroeg (= minstens in de eerste 6 levensweken) werd gesteld. In dit geval zal de mentale ontwikkeling er niet of slechts in beperkte mate onder lijden. De impact van de hypothyroïdie op de neurologische ontwikkeling zal mee worden bepaald door de mate waarin de hormoonproductie deficiënt was in de embryonale, prenatale en neonatale periode.

Men moet ermee rekening houden dat deze kinderen, zelfs bij vroege en adequate behandeling hoger risico lopen op geheugen- en aandachtsstoornissen, leesmoeilijkheden (vooral begrijpend lezen), taalontwikkelingsproblemen, visuospatiële moeilijkheden en het verwerven van de fijn-motore functies.

Naargelang de achterstand op het vlak van de botmaturing groter is en de tijd om tot een optimale behandeling te komen langer, zal de volwassen eindlengte meer moeten inboeten.

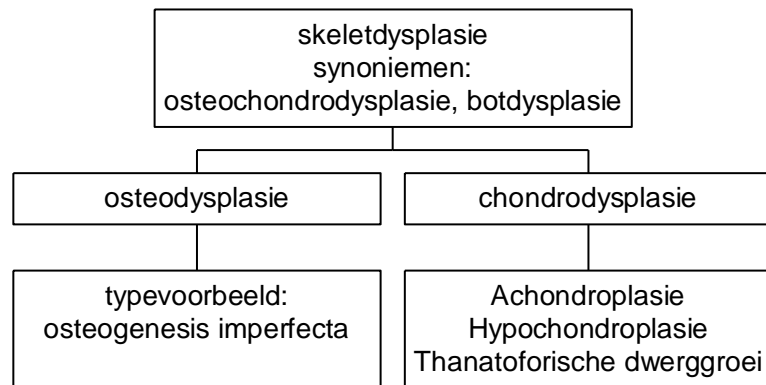
Kinderen met een verworven hypothyroïdie, bij wie de behandeling minstens 5 jaar voor de aanvang van de puberteit is geoptimaliseerd, zullen vermoedelijk een eindlengte bereiken overeenkomstig hun genetisch potentieel.

## h) **Achondroplasie**(58-61)

### (1) Omschrijving

Achondroplasie is de meest frequente vorm van gedisproportioneerde kleine gestalte. Het klinisch beeld wordt beheerst door skeletabnormaliteiten en is vooral gekenmerkt door de proximale (rhizomelische) verkorting van de ledematen (micromelia) bij een quasi normale romplengte met een typische gelaatsmorfologie (62).

Achondroplasie is een skeletdysplasie die behoort tot de chondrodysplastische aandoeningen (fig. 35). Binnen deze groep moet het worden onderscheiden van de hypochondroplasie en thanatoforische dwerggroei.



Figuur 35: Skeletdysplasieën. Bron (61)

Bij **hypochondroplasie** zijn de klinische tekens minder uitgesproken: hoewel de ledematen verkort zijn, kunnen hoofdometrek en gelaatsmorfologie quasi normaal zijn.

De **thanatoforische dysplasie** is daarentegen een lethale vorm (intra-uterien of kort na de geboorte) met ernstige skelet- en neurologische afwijkingen en respiratoire insufficiëntie.

Hoewel achondroplasie een autosomaal dominante aandoening is, gaat het in 75% van de gevallen om een nieuwe mutatie in het gen voor de fibroblast-groefactor-receptor-3. De plaats van de mutatie lijkt gecorreleerd te zijn met het fenotype.

### (2) Prevalentie

Voor de globale, heterogene groep van skeletdysplasieën is de prevalentie 1/4000 geboorten.

De prevalentie van achondroplasie situeert zich tussen de 1/15000 à 1/77000 geboorten en is hiermee de meest frequente skeletdysplasie. Achondroplasie komt evenveel voor bij jongens als meisjes (58;59;63;64). Skeletdysplasieën met een minder uitgesproken fenotype komen vermoedelijk frequenter voor maar zijn ondergerapporteerd.

### (3) Het klinisch beeld

Tabel 19: De klinische expressie van achondroplasie. Bron: (58-60;62;63) (65)

<b>Musculoskeletale kenmerken</b>	
• Ledematen	Kleine gestalte door een globale verkorting van de ledematen met een meer uitgesproken verkorting van de proximale beenderen van humerus en femur. Er is geen volledige extensie en supinatie mogelijk in het ellebooggewricht. Genu varum (O-benen) en tibia vara door de verhoudingsgewijs langere fibulae. Korte en brede 'drietand-vormige' handen (fig.36).
• Hoofd	Een groot hoofd ( $P_{90-97}$ ) met een hoog en prominent voorhoofd (fig.37). Hypoplastische maxilla met een hypoplastisch midfacies en een ingedrukte neusbrug (= zadelneus) (fig.38,39 en 40). Korte eustachiusbuis met middenoorinfecties tot gevolg. Prognatie en dentale malocclusie.
• Wervelzuil	Dorsale kyfose en progressief toenemende lumbale lordose en scoliose (fig.39). Vernauwing van het spinaal kanaal (fig.41) en vernauwing van de interpediculaire ruimten. De lengte van de romp is quasi normaal.
<b>Neurologische kenmerken</b>	
	De baby's zijn hypotoon en verwerven met vertraging de neuromotore mijlpalen. De meeste kinderen stappen slechts volledig zelfstandig op 2 à 3 jarige leeftijd. Rond deze leeftijd is de tonus genormaliseerd. Hydrocefalie is mogelijk door een te nauw foramen ovale. Uitvalsverschijnselen in geval van zenuwcompressie. De intelligentie is normaal.
<b>Complicaties</b>	
	Door herhaalde middenoorontstekingen kan er zich een chronische sereuze otitis media ontwikkelen met geleidingsdoofheid tot gevolg. Met het ouder worden is er een progressieve vernauwing van de interpediculaire wervelruimten en stijgt de kans op spinale stenose. Dit kan leiden tot uitvalsverschijnselen en blaasdysfunctie. Obesitas komt frequent voor. Strabisme. Slaapapnee door spinale compressie t.h.v. het smalle foramen magnum.
<b>Prognose</b>	
	De levensverwachting is normaal. De gemiddelde volwassen eindgestalte van een man is 131 cm. Voor een vrouw is dit 124 cm.



Figuur 36: "Drietand" handen



Figuur 37: Prominent voorhoofd en hypoplastisch midfacies



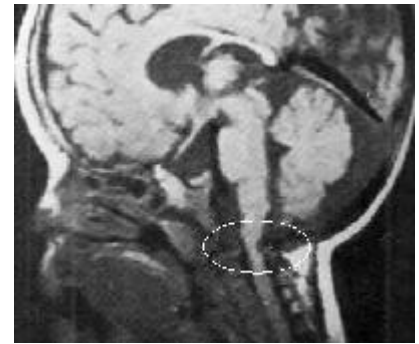
Figuur 38: Zadelneus



Figuur 39: De lichaamsverhoudingen en de hyperlordose .



Figuur 40: Hypoplastisch midfacies



Figuur 41: Cervicomedullaire compressie

Bron: [www.emedicine.com/ped/topic625.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic625.htm) en [www.emedicine.com/orthoped/topic4.htm](http://www.emedicine.com/orthoped/topic4.htm)

#### (4) De diagnose

Sommige dysplasieën zijn dermate ernstig dat de diagnose prenataal of bij de geboorte kan worden gesteld. Een klassieke achondroplasie zal bij de geboorte door de klinische tekens herkend worden.

Bij hypochondroplasie is dit niet het geval en kunnen dysproporties pas in de loop van de kindertijd of in de puberteit opvallen. De afwezigheid van een pubertaire groeispurt, vooral door het falen van de groei van femur en tibia, kan zelfs een eerste klinisch teken zijn (64).

De diagnose baseert zich enerzijds op het typisch klinisch beeld (cfr. tabel 19) maar de radiografische studie van het skelet is essentieel.

Volgende radiografische beelden zijn noodzakelijk voor de diagnose:

- Thorax voor-achterwaartse en profielopname
- Bekkenopname, voor-achterwaarts
- Voor-achterwaartse opname van de dijbenen en de knieën
- Voor-achterwaartse opname van de handen
- Lateraal beeld van de schedel
- Laterale opname van de lumbale werverzuil

De meest typische kenmerken worden hier opgesomd:

- Korte wervelpedikels, progresserende spinale stenose, eerder klein foramen magnum.
- Rechthoekige vorm van het bekken met smalle iliacale vleugels en een “champagneglas”-voorkomen van de bekkenbodem. De femurhals is kort en er is een afgevlakt, horizontaal acetabulum (fig.42).
- Misvorming van de distale femorale epifyse en proximale femorale radioluscentie (fig. 43).
- Genu vara door de relatief langere fibula dan tibia (fig. 44).





Figuur 42: RX korte femurhals; vlak acetabulum



Figuur 43: RX misvorming distale femorale epifyse



Figuur 44: Relatief langere fibula

Bron RX: [www.stevensorenson.com/residents6/index.htm](http://www.stevensorenson.com/residents6/index.htm)

Voor de opvolging van patiënten met achondroplasia wordt verder gebruik gemaakt van echografie en magnetische resonantie voor respectievelijk de controle van een ontwikkelende hydrocefalie en de evaluatie van de doormeter van het spinale kanaal.

### (5) De behandeling

Achondroplasia als dusdanig is niet te behandelen.

De mogelijke complicaties moeten echter wel worden voorkomen en/of tijdig behandeld.

Voor wat de kleine gestalte betreft zijn de resultaten over het effect van een behandeling met groeihormoon tegenstrijdig. Deze behandeling wordt niet aangeraden noch toegepast omwille van het tijdelijke en beperkte effect en het risico op een nefaste invloed van groeihormoon op de botontwikkeling en de orthopedische problemen die hiermee gepaard gaan.

Er kan botverlengende chirurgie worden toegepast. Door ingrepen op tibiae en femora kan tot 15 cm beenlengte worden gewonnen en kan een gestalte worden bereikt die een integratie in de maatschappij vergemakkelijkt (een gestalte van 140 cm laat toe gebruik te maken van niet-geadapteerde materialen zoals deurklinken, liftknoppen, afwasbakken,...).

Daarnaast vormen de pijn of de misvormingen cosmetische en functionele indicaties voor heelkundig ingrijpen.

Heelkundige correctie van spinale stenose en hydrocefalie zijn aangewezen wanneer nodig.

Adenoïdectomie en tonsillectomie kunnen aangewezen zijn ter preventie van ernstige geleidingsdoofheid.

### (6) De opvolging (62)

Talrijke aspecten van het lichamelijk en emotioneel functioneren van kinderen en jongeren met achondroplasie vragen een bijzondere supervisie. De belangrijkste punten worden hieronder opgesomd.

- De evaluatie van het emotioneel welbevinden en de sociale integratie.
- Het meten van de hoofdomtrek bij elk opvolgonderzoek om een te snelle toename op te sporen. De hoofdomtrek van achondroplasiepatiënten varieert meestal rond de P90, P97. Het naar boven kruisen van percentiellijnen kan wijzen op een zich ontwikkelende hydrocefalie.
- Controle van de peesreflexen ter detectie van uitvalsverschijnselen.
- Controle van het gewicht en het bespreken van een dieet bij neiging tot obesitas.
- Jaarlijkse audiometrie voor de vroegdetectie van geleidingsdoofheid.
- Orthodontische correctie bij 'crowding' of malocclusie.
- Orthopedische begeleiding en behandeling in het kader van hyperlordose, spinale stenose, beenverlengende ingrepen of andere gewrichtsproblemen.

### (7) Adviezen(62)

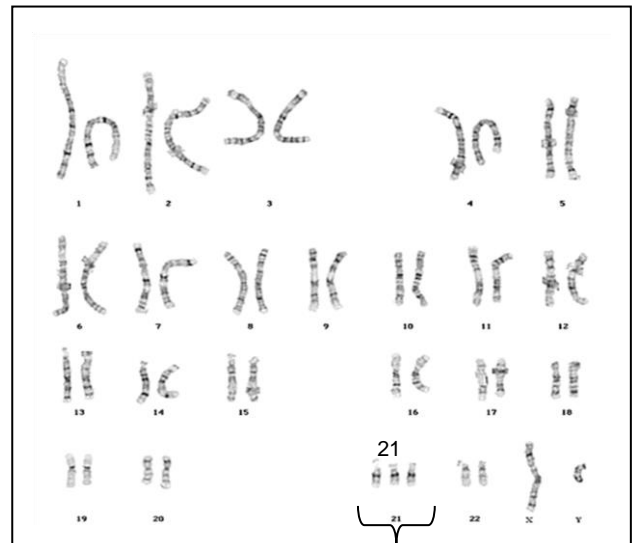
Omdat kinderen met achondroplasie over een normale intelligentie beschikken, zullen ze veelal in het regulier onderwijs school lopen. Voor een optimale ontplooiing zowel thuis als op school, kunnen een aantal adviezen worden geformuleerd, anticiperend op problemen of ongemakken die zich kunnen voordoen.

- De adviezen en de begeleiding hebben als doel het kind en de jongere met achondroplasie tot maximale en volledige zelfstandigheid te brengen. Om die reden moet er voor een aantal technische aanpassingen worden gezorgd, zoals:
  - Het aanpassen van de zithoogte van een stoel; voetsteunen om te voorkomen dat de voeten los bengelen en eventueel een kussen in de rug voor aangepaste steun.
  - Het aanpassen van de sanitaire installaties, vooral de toilethoogte.
  - Aanpassingen aan de deuren: zware deuren en hoge klinken vermijden.
  - Aanpassen van de hoogte van het bord in de klas.
- De kleding, hoewel kleiner in snit, moet niettemin worden aangepast aan de leeftijd met aangepaste sluitingen.
- Overbelasting van gewrichten door schokken en springen moet worden vermeden.
- Leerkrachten en ouders moeten eensgezind samenwerken aan het verwerven van een maximale onafhankelijkheid door het kind. De kinderen moet mondig worden gemaakt zodat ze vrijuit kunnen praten over hun kleine gestalte en de impact ervan. Ze moeten ook hulp durven en kunnen vragen wanneer dit nodig is.

## i) Syndroom van Down

### (1) Omschrijving

Het syndroom van Down wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van een extra chromosoom 21 (fig.45). Meestal zal er een extra chromosoom zijn in alle cellen. In 2 à 4 % van de gevallen is er sprake van mozaïcisme waarbij er naast de trisomie-cel een normale cel (46,XX of 46,XY) aanwezig is (66).



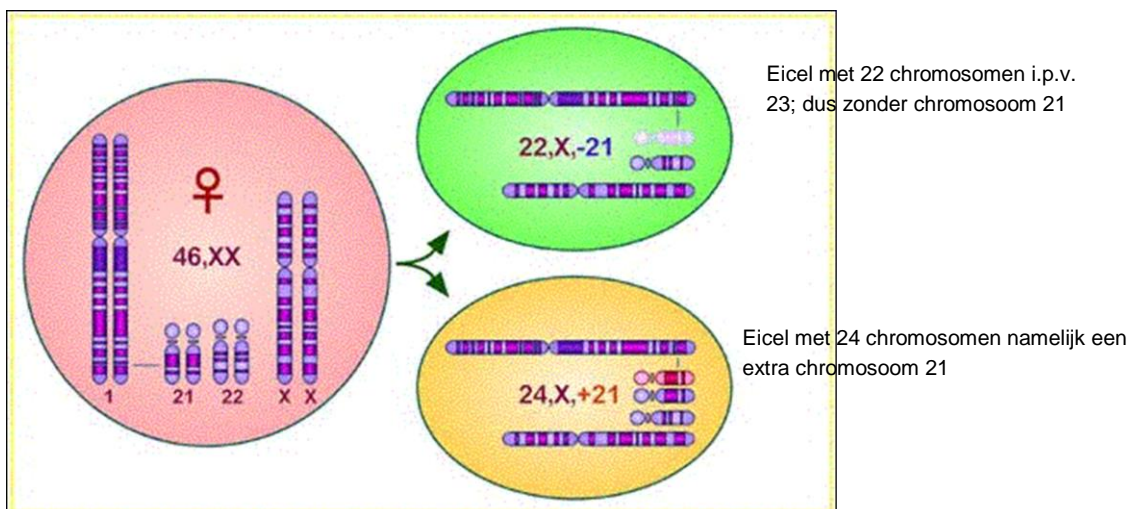
Figuur 45: Karyotype bij het syndroom van Down

Bron: <http://members.aol.com/chrominfo/tri21.htm>

### (2) Oorzaken

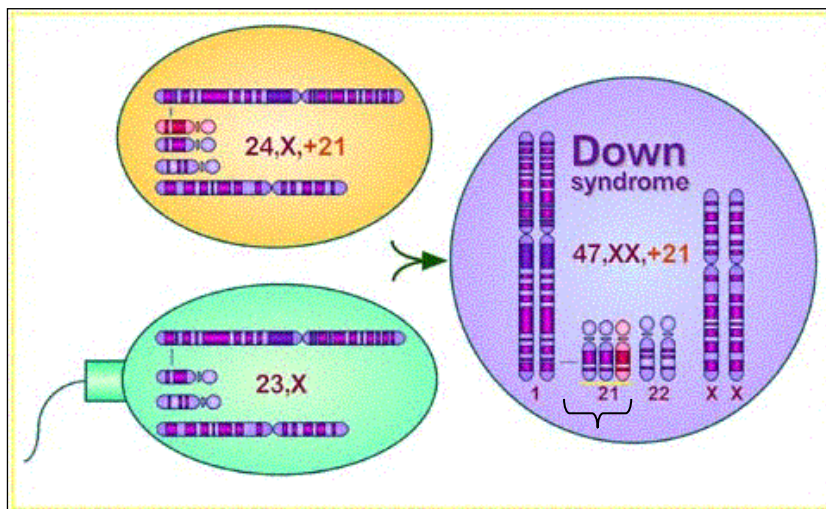
#### (a) Non-disjunctie

De meest frequente oorzaak van een trisomie 21 is de **non-disjunctie tijdens de meiose** (67). Waar er tijdens de meiose van elk chromosomenpaar één chromosoom in de eicel, respectievelijk zaadcel terecht komt, zal het chromosomenpaar 21 zich niet opdelen en zal één nieuwgevormde cel 2 chromosomen 21 bevatten en de andere cel geen enkel chromosoom 21 (fig.46)



Figuur 46: Non-dysjunctie van het chromosoom 21. Bron: [www.tokyo-med.ac.jp](http://www.tokyo-med.ac.jp)

Bij de bevruchting zal een cel met 24 chromosomen versmelten met een normale cel (23 chromosomen) waardoor een cel ontstaat met 47 chromosomen waarvan 3 maal een 21<sup>e</sup> chromosoom. In 75% van deze gevallen treedt er miskraam op (fig.47).



Figuur 47: Versmelting van ei- en zaadcel tot een cel met trisomie 21. Bron: [www.tokyo-med.ac.jp](http://www.tokyo-med.ac.jp)

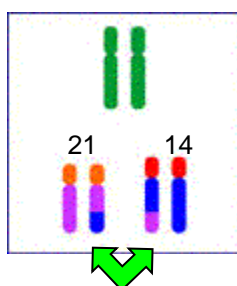
In het andere geval zal de gameet met 22 chromosomen met een normale gameet versmelten en een cel opleveren met 45 chromosomen waarvan slechts één chromosoom 21. Het gemis van een chromosoom 21 is niet leefbaar en zal tot een miskraam leiden.

(b) *Translocatie*

In 3 à 5 % van de gevallen zal de trisomie te wijten zijn aan een **translocatie** (67).

Translocatie betekent dat een volledig chromosoom 21 of een deel ervan zich vasthaakt aan een ander chromosoom. Meestal is dit chromosoom 14 maar het kunnen ook de chromosomen 13, 15 of 22 zijn. Bij translocatie van een volledig chromosoom, zullen er slechts 45 chromosomen zijn doch ze vertegenwoordigen het volledige chromosomale materiaal. In dit geval spreekt men van een ongebalanceerde translocatie. In figuur 49 wordt dit voorgesteld.

Men spreekt van een reciproke of gebalanceerde translocatie wanneer een deel van het chromosoom 21 zich hecht aan chromosoom 14 en het respectieve deel van chromosoom 14 zich hecht aan het resterende deel van chromosoom 21 (fig.48). Het individu heeft in dit geval 46 chromosomen doch met een herschikking van het chromosomaal materiaal.

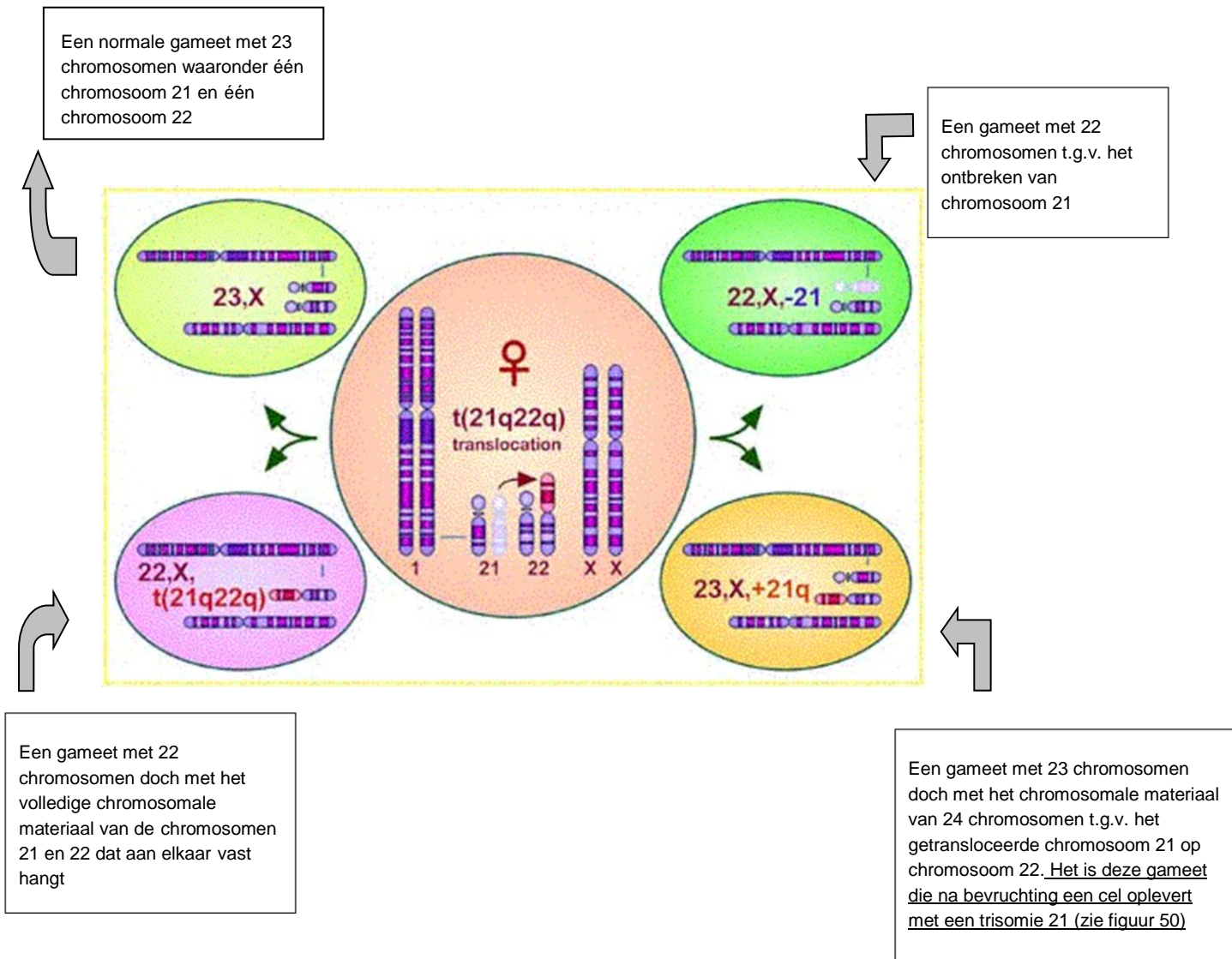


Figuur 48: Een gebalanceerde translocatie

Bron: [www.tokyo-med.ac.jp](http://www.tokyo-med.ac.jp)

In  $\frac{3}{4}$  van de gevallen waar een translocatie aan de basis ligt van een trisomie 21, is deze de novo ontstaan. In het andere geval gaat het om een vooraf bestaande translocatie bij één van de ouders die al dan niet gebalanceerd is.

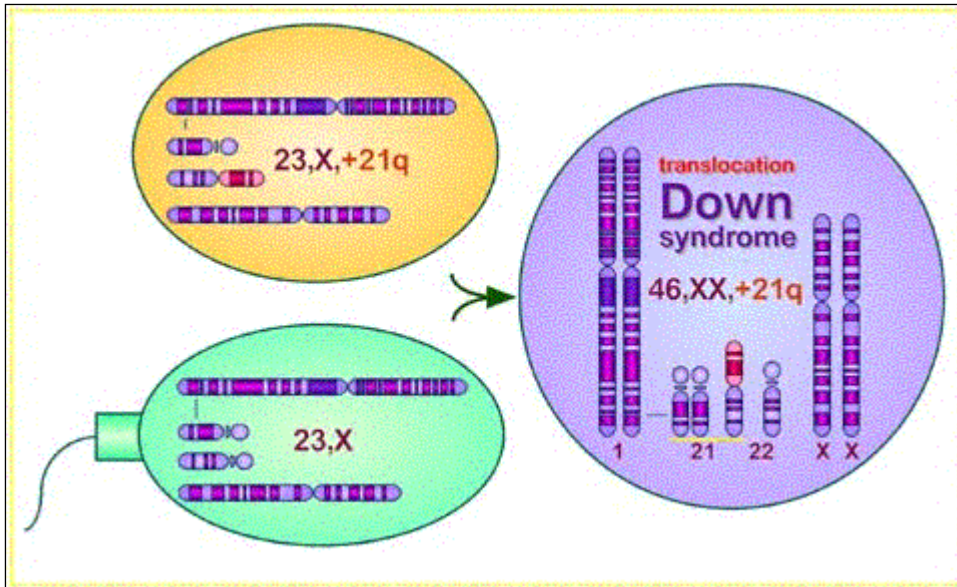
Een trisomie van 1/3 van het "distale deel" van chromosoom 21 volstaat om een syndroom van Down te veroorzaken.



Figuur 49: De 4 mogelijke gameten die na meiose kunnen worden opgeleverd in het geval van een volledige translocatie van chromosoom 21 op chromosoom 22. Bron: [www.tokyo-med.ac.jp](http://www.tokyo-med.ac.jp)

Bij een gebalanceerde translocatie zal de meiose eveneens een onevenwichtige verdeling van het chromosomaal materiaal opleveren en aanleiding kunnen geven tot de conceptie van een cel met trisomie 21.

Figuur 50 toont wat er gebeurt wanneer een gameet met een extra, getransloceerd chromosoom 21 versmelt met een normale gameet.



Figuur 50: De bevruchting van twee gameten waarvan er één met een extra getransloceerd chromosoom 21.

Bron: [www.tokyo-med.ac.jp](http://www.tokyo-med.ac.jp)

### (3) De prevalentie

De prevalentie van het syndroom van Down is 1 op 800 levend geboren kinderen. Er zijn geen raciale verschillen te melden. Er zou een zeer discreet mannelijk overwicht zijn van 1,15/1 voor wat betreft de nondysjunctie (68).

De incidentie van trisomie 21 stijgt met de leeftijd van de moeder. Onder de leeftijd van 30 jaar is de kans kleiner dan 1/1000. Vanaf een maternele leeftijd van 35 jaar stijgt het risico aanzienlijk. Dit wordt samengevat in tabel 20.

Maternele leeftijd in jaren	Frequentie van foetussen met het syndroom van Down t.o.v. normale foetussen op 16 weken zwangerschap	Frequentie van levend geboren babies met het syndroom van Down t.o.v. normale geboorten
15 - 19	----	1 / 1250
20 - 24	----	1 / 1400
25 - 29	----	1 / 1100
30 - 31	----	1 / 900
32	----	1 / 750
33	1 / 420	1 / 625
34	1 / 325	1 / 500
35	1 / 250	1 / 350
36	1 / 200	1 / 275
37	1 / 150	1 / 225
38	1 / 120	1 / 175
39	1 / 100	1 / 140
40	1 / 75	1 / 100
41	1 / 60	1 / 85
42	1 / 45	1 / 65
43	1 / 35	1 / 50
44	1 / 30	1 / 40
45 en ouder	1 / 20	1 / 25

Tabel 20: De kans op trisomie 21 in functie van de maternele leeftijd.

Bron: Hook E. JAMA 249: 2034-2038, 1983

#### (4) Het klinisch beeld

De uiterlijke kenmerken en de klinische manifestatie van het syndroom van Down kunnen zeer divers zijn. Met het oog op een zekere ordening en een handig gebruik in de klinische praktijk werd ervoor geopteerd om het klinische beeld te beschrijven aan de hand van de uiterlijk zichtbare kenmerken, de geassocieerde orgaanmalformaties en de tekens die kunnen worden vastgesteld bij een klinisch onderzoek.

Tabel 21: De uiterlijk zichtbare kenmerken van het syndroom van Down

---

De uiterlijke kenmerken
<ul style="list-style-type: none"><li>• Voorachterwaartse afvlakking van het hoofd (brachycefalie), microcefalie.</li><li>• Prognatie (fig. 56).</li><li>• Lage inplant van de oren en opgekrulde oorschelpen (fig. 51).</li><li>• De mond wordt vaak open gehouden met protrusie van de tong (fig. 54), brede en gekerfde tong (fig. 58). Hierdoor ontstaat speekselvloed en irritatie van de mondhoeken door maceratie van de huid (cheilitis).</li><li>• Vlakke neusbrug door een hypoplasie van het neusbeen.</li><li>• Agenesie of malformatie van de tanden.</li><li>• Overvloedige huid in de nek.</li><li>• Mongoloïde oogstand (upslanting), Brushfield spots (=witte vlekken op de iris).</li><li>• Korte brede handen, displastische pink (clinodactylie fig. 52), een doorlopende handplooi (fig.53).</li><li>• Brede ruimte tussen de eerste en de tweede teen (fig. 57).</li><li>• Korte thorax en verminderde tepelafstand.</li></ul>

---



Figuur 51: Opgekrulde oorschelp



Figuur 52: Clinodactylie



Figuur 53: Doorlopende dwarse handplooi



Figuur 54: Hypotone baby met protrusie van de tong

Figuur 55: Kind met mozaïcisme

Figuur 56: Prognathie



Figuur 57: Brede ruimte tussen teen I en II

Figuur 58: Brede gekerfde tong

Bron van alle foto's: [www.emedicine.com/PED/topic615.htm](http://www.emedicine.com/PED/topic615.htm)



---

## Orgaanmalformaties - symptomen

---

<b>Neurologie</b>	Epilepsie. Toegenomen risico op de ziekte van Alzheimer. Verhoogd risico op autisme, ADHD en gedragsproblemen. Gilles de la Tourette en depressie kunnen optreden vanaf de adolescentie.
<b>Respiratoir</b>	Pulmonale hypoplasie met toegenomen vasculaire weerstand (al dan niet t.g.v. een congenitaal hartdefect). Cor Pulmonale. Acute en chronische luchtwegobstructie; apnee; verhoogd risico op luchtweginfecties.
<b>Cardiovasculair</b>	Volledig A-V-kanaal; ASD; VSD; tetralogie van Fallot; klepmalformaties; patente Ductus Arteriosus. Pulmonale hypertensie bij gebrek aan gepaste behandeling. Versnelde degeneratie van de bloedvaten.
<b>Gastro-intestinaal</b>	Duodenale atresie; imperforatie van de anus; ziekte van Hirshprung; annulaire pancreas; divertikel van Meckel; pyloorstenose; oesofagale atresie; gastro-oesofagale reflux. Voedings- en verteringsproblemen, braken, constipatie, failure to thrive. Coeliakie.
<b>Genito-urinaire</b>	Hypospadias; Cryptorchidie; Micropenis en microscrotum. Mannen zijn zelden fertiel. Vrouwen menstrueren normaal doch er is een gedaalde fertiliteit. Renale malformaties.
<b>Hematologie</b>	Transiënte myelodysplasie in de eerste levenweken (pseudoleukemie) met een 100% spontane regressie. Verhoogd risico op acute myeloïde en acute lymfatische leukemie.
<b>Immunologie</b>	Verhoogd risico op infecties in het algemeen. Verhoogde kans op auto-immune aandoeningen zoals thyroïditis, diabetes mellitus, alopecia aerata, reumatoïde artritis, auto-immune hemolytische anemie.
<b>Endocrinologie</b>	Hypothyroïdie (vooral vanaf de leeftijd van 10 jaar); hyperthyroïdie; diabetes; hypoparathyroïdie.
<b>Huid</b>	Een droge eczematieuze huid. Goedaardige tumoren van de zweetklieren. Versnelde veroudering van de huid. Verhoogd risico op zonnebrand.
<b>Visus</b>	Congenitale nystagmus, cataract en glaucoom. Strabisme en refractiestoornissen. Blefaritis en conjunctivitis t.g.v. gestenoseerde traankanaaltjes.
<b>Groei</b>	Kleine gestalte; obesitas.
<b>Tanden</b>	Vertraagde en verstoorde tanderuptie. 100% Malocclusie door de prognatie en soms t.g.v. een kruisbeet.
<b>ORL</b>	Agenesie van de frontale en sfenoidale sinussen en hypoplasie van de maxillaire sinus. Chronische sereuse otitis media en gehoördaling ten gevolge van een gebrekkige drainage van de Eustachiusbuis. Purulente rhinitis en sinusitis. Obstructieve slaapapnee.
<b>Locomotorisch</b>	Bekkendysplasie; heupdyslocatie, scoliose, patella(sub)luxatie. Atlanto-axiale en/of atlanto-occipitale instabiliteit door laxiteit van de transversale ligamenten, met mogelijk compressie van het spinaal kanaal. Dit kan nekpijn veroorzaken, verminderde blaascontrole en gevoelsstoornissen.

---

Tabel 22: Orgaanmalformaties geassocieerd met het syndroom van Down. Bron: (66-71)

Tabel 23: Klinische tekens bij het syndroom van Down. Bron: (66-71)

---

Tekens bij het klinisch onderzoek
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hypotonie bij de geboorte, als baby en als peuter met gevolgen voor de ontwikkeling van zowel de grove als de fijne motoriek; zwakke mororeflex; hyperlaxiteit van de gewrichten.</li><li>• Vertraging in het verwerven van de motorische mijlpalen. Dit verbetert met de leeftijd.</li><li>• Grote fontanellen die verlaat sluiten.</li><li>• Vertraging in de taal- en spraakontwikkeling.</li><li>• Gehoordaling.</li><li>• Navelbreuk.</li><li>• Diastase van de muscoli recti.</li><li>• Matige tot ernstige mentale retardatie.</li></ul>

---

### (5) De diagnose

De diagnose bij de geboorte wordt gesteld aan de hand van het voorkomen van verschillende **uiterlijke kenmerken**. De klinische diagnose zal worden bevestigd door een **karyotypering**. In het geval van translocatie zal de karyotypering uitgebreid worden tot de ouders en familie met het oog op genetische advisering.

Bijkomende beeldvorming, echocardiografie en abdominale echografie, zullen worden gepland om de geassocieerde malformaties te kennen en de gepaste zorg te kunnen toedienen.

### (6) Prenatale diagnostiek (72)

Er kan aan prenatale diagnostiek worden gedaan wanneer hiervoor indicaties zijn zoals:

- Een maternele leeftijd > 35 jaar
- Een eerder geboren kind met trisomie 21
- Een gekende gebalanceerde translocatie bij één van de ouders
- Ultrasonische tekens die een trisomie doen vermoeden zoals een dikke nekplooi rond de 11<sup>e</sup>-12<sup>e</sup> zwangerschapsweek
- Verstoorde serummarkers (alfa-foetoproteïne, HCG en oestriol)

**De maternele serum screening of de “triple test”** laat niet toe een diagnose te stellen maar geeft een idee over de kans dat een vrouw zwanger is van een baby met het syndroom van Down.

Het risico wordt berekend aan de hand van 3 markers.

- **Alfa-foetoproteïne (AFP)** wordt door het vruchtvlies en in de lever van de foetus geproduceerd. Een deel van het AFP wordt teruggevonden in de maternele circulatie. Bij het syndroom van Down is de titer AFP hoger dan verwacht.
- **Oestriol** wordt geproduceerd door de placenta op basis van elementen uit de foetale lever en bijnier. De oestrioltiter is lager dan verwacht bij Down syndroom.
- **Humaan Chorionic Gonadotropine (HCG)** is een placentair product. De beta-fractie is gedaald bij een zwangerschap van een baby met het syndroom van Down.

De waarde van de drie markers wordt geïnterpreteerd in het kader van de zwangerschapsduur. Een wiskundige berekening levert een cijfer op dat aangeeft hoeveel maal groter het risico is dan het mediane risico (= 1) op een kind met het syndroom van Down.

De serumscreeningstest levert 5 à 8 % vals-positieve resultaten en 35 à 40% vals negatieve resultaten.

Het **effect van de maternale leeftijd** op het risico om een kind te hebben met het syndroom van Down werd in tabel 20 voorgesteld.

Normale waarden bij de serumscreening laten toe het risico dat met een bepaalde leeftijd overeen stemt met viervoud te verkleinen.

Wanneer de waarden van de serumscreening een syndroom van Down doen vermoeden, moet het risico, corresponderend met de leeftijd, met viervoud worden verhoogd.\*

**De vlokentest en de vruchtwaterpunctie** zijn invasieve technieken die toelaten een precieze diagnose te stellen door middel van karyotypering en/of chromosomaal DNA-onderzoek. Het doel van de prenatale diagnose is de mogelijkheid te bieden de zwangerschap te onderbreken.

Vooraleer te besluiten tot deze techniek moeten de risico's op een kind met het syndroom van Down worden afgewogen tegenover het risico op een miskraam die de techniek veroorzaakt.

Er is een consensus dat de grens tussen een hoog en een laag risico op het syndroom van Down gesteld wordt op 1/250. Deze keuze heeft te maken met het risico op miskraam veroorzaakt door het toepassen van de test.

**Een vlokentest** wordt uitgevoerd tussen de 10<sup>e</sup> en 12<sup>e</sup> zwangerschapsweek. Hierbij wordt transvaginaal of door de buikwand een biopsie van de placenta genomen. Hierin worden foetale cellen teruggevonden waarop onderzoek zal plaatsvinden. Het risico op miskraam wordt tussen de 2 à 5% geraamd.

**Een vruchtwaterpunctie** wordt iets later in de zwangerschap uitgevoerd namelijk rond de 16<sup>e</sup> zwangerschapsweek (14<sup>e</sup> en 18<sup>e</sup> week) omwille van de noodzaak aan een kritische hoeveelheid vruchtwater. Onder echografische controle wordt via de buikwand de vruchtzak aangeprikt en wordt een hoeveelheid vruchtwater gepreleveerd. De foetale cellen die hierin voorkomen worden dan onderzocht. Het risico op miskraam veroorzaakt door de ingreep is 0,5 à 1%.

## (7) Zorg en opvolging (70) (67)

**Bij de geboorte** moeten geassocieerde aandoeningen actief worden opgespoord:

- Echografisch, respectievelijk radiografisch nazicht van het hart en het maag-darmstelsel ter detectie van congenitale anomalieën waarvoor dringende interventie is vereist.
- Oftalmologische controle ter detectie van congenitaal cataract en nystagmus.
- Controle van het gehoor.
- Controle van de schildklierfunctie.

### **Begeleiding bij voedingsproblemen.**

Omwille van de hypotonie van de pasgeborene, mogelijk cardiaal lijden en gastro-oesofagale reflux moet er in een begeleiding en advies worden voorzien met betrekking tot de gepaste voedingskeuze (borstvoeding of geadapteerde melk) en voedingstechniek.

Voedingsadvies blijft op oudere leeftijd belangrijk wegens de neiging tot obesitas.

---

\* Het viervoud is gebaseerd op klinische studies en wordt actueel als standaard genomen.

Een jaarlijkse **visuscontrole** is vereist ter detectie van amblyopie, strabisme, refractiestoornissen, verworven cataract, nystagmus etc.

**Een gehooronderzoek** aangepast aan de leeftijd moet 6-maandelijks worden uitgevoerd tot de leeftijd van 3 jaar. Nadien volstaat een jaarlijkse controle. Een gepaste behandeling moet worden ingesteld voor acute middenoorontstekingen ter preventie van een chronische sereuze otitis met gehoordaling tot gevolg.

**De groei** moet nauwkeurig worden opgevolgd en uitgezet op een Down-specifieke curve. Afwijkingen van het verwachte groeipatroon moeten nader worden onderzocht.

Een **controle van de schilkklierfunctie** moet op de leeftijd van 6 maanden, 1 jaar en vervolgens jaarlijks worden herhaald.

Tenzij er contra-indicaties zijn moeten de kinderen nauwkeurig worden **gevaccineerd**. Door de verhoogde gevoeligheid aan infecties wordt een pneumococcenvaccin geadviseerd.

Rond 3 à 5-jarige leeftijd wordt een **RX-cervicale wervelzuil** genomen om een eventuele atlanto-axiale of atlanto-occipitale instabiliteit te beoordelen. Onderzoek moet zeker plaatsvinden wanneer kinderen actief gaan sporten of wanneer er uitvalsverschijnselen optreden.

Een zorgvuldige **tandhygiëne, verzorging** en correctie van cariës en malocclusie wordt voorgesteld.

**Huidproblemen** dienen regelmatig besproken en behandeld te worden.

Nachtelijk ronken en rusteloos slapen kunnen tekens zijn van **slaapapnee**.

Voor de neuromotore **ontwikkeling**, de taalontwikkeling en het verwerven van sociale vaardigheden moet in een professionele en aangepaste omkadering worden voorzien.

**Het gezin** met een kind met het syndroom van Down moet thuis worden begeleid en voldoende worden geïnformeerd over de beschikbare diensten.

Op de volgende website: [www.downsyndroom.be](http://www.downsyndroom.be) kan men adressen van contactpersonen, opvangzinnen en thuisbegeleidingsdiensten vinden.

## (8) De prognose (73)

Uit onderzoek dat in de Verenigde Staten werd gevoerd, blijkt dat de levensverwachting van mensen met het syndroom van Down bijna is verdubbeld, van een leeftijd bij overlijden van 25 jaar in 1983 tot 49 jaar in 1997.

Globaal genomen waren de meest frequent gemelde doodsoorzaken: congenitaal hartlijden, dementie en hypothyroïdie. Daarnaast zijn er aspiratiepneumonie en luchtweginfecties, virale hepatitis, epilepsie, leukemie, malnutritie, obesitas en intestinale obstructie.

De doodsoorzaken variëren uiteraard in functie van de leeftijd.

Congenitaal hartlijden is een bijzonder frequente doodsoorzaak bij jongeren van 20-29 jaar. Daarentegen zijn aspiratie, pneumonie en influenza doodsoorzaken waarvan de incidentie toeneemt met de leeftijd. Kinderen onder de leeftijd van 10 jaar maken drie maal meer kans dan hun leeftijdsgenoten om te overlijden aan leukemie.

Een verklaring voor de toegenomen levensverwachting werd gezocht in de vooruitgang op het vlak van medische behandelingen, in het bijzonder de cardiale chirurgie, maar ook in het de-institutionaliseren van kinderen en het ondersteunen van het kind in het gezin.

## j) Chronisch orgaanlijden

Het correct functioneren van alle orgaansystemen is een noodzakelijke voorwaarde voor een normale en harmonische groei en ontwikkeling.

Bij het stagneren van de groei moet men bedacht zijn op orgaanfalen. Wanneer een groeivertraging wordt vastgesteld, kunnen gegevens uit de anamnese en het klinisch onderzoek eerste aanwijzingen geven in de richting van orgaanlijden.

Tabel 24: Overzicht van orgaanfalen als oorzaak van een vertraging in de groei en ontwikkeling

Orgaansysteem	Aandoening	Klinische aanwijzingen
<b>Hart</b>	Kleplijden of vaatafwijkingen	De diagnose van ernstig invaliderend lijden wordt meestal op jonge leeftijd gesteld. Vragen naar fysieke prestaties, uithouding, syncopes. Observatie en auscultatie van het kind.
<b>Longen</b>	Chronisch zuurstoftekort door obstructief of restrictief lijden: mucoviscidose, CARA in ernstige graad, ...	Eventuele beperking van fysieke prestaties; nachtelijk hoesten, recidiverende infecties, wheezing, dyspnee.
<b>Maag en darmen</b>	Malabsorptie door bvb. Coeliakie, ziekte van Crohn of intolerantie aan bepaalde voedingsstoffen.	Stagnatie of afname van het gewicht met als gevolg een stagnatie van de groei en het afbuigen naar een lagere percentiellijn. Dof en stroef haar. Opgezet abdomen in contrast met de magere ledematen. Diarree.
<b>Nieren</b>	Congenitale nefropathie, hydronefrose, tubulaire acidose.	Proteinurie, anemie, oedeem.
<b>Metabolisme</b>	Metabole stoornissen; diabetes, vit D. tekort,...	

## k) Psychosociale deprivatie (Psychosocial Short Stature)

Vertraagde groei en/of kleine gestalte die zich kan voordoen ten gevolge van lichamelijke en emotionele verwaarlozing wordt in de literatuur beschreven als 'psychosocial short stature'(PSS) of 'deprivation dwarfism'. De vertraagde groei en ontwikkeling zouden het gevolg zijn van een verstoorde relatie tussen het kind en zijn/haar verzorger(s) (74).

Er worden verschillende etiologische categorieën onderscheiden volgens de leeftijd waarop de groeivertraging optreedt, de relatie met de ouder/verzorger, het eet- en gedragspatroon en de endocrinologische bevindingen. Deze categorisering staat ter discussie en verschilt naargelang de (Amerikaanse of Britse) school. Pathognomonisch aan PSS is dat in alle gevallen, waarbij het kind uit de verwaarlozende context wordt verwijderd en in een verzorgend milieu wordt gebracht, een inhaalgroei wordt vastgesteld (74-77).

De pathogenese van PSS is nog onduidelijk. Men vermoedt dat naast voedingsfactoren, er ook endocrinologische mechanismen spelen. Een subgroep van kinderen presenteert een omkeerbare groeihormoondeficiëntie. Brengt men deze kinderen in een zorgend milieu, dan wordt een herstel van de groeihormoonproductie opgemeten. Andere kinderen met PSS tonen na onttrekking uit de depriverende context, een toename van een initieel normale groeihormoonproductie (74;77).

De diagnose is een uitsluitingsdiagnose en wordt gesteld door de interpretatie van de resultaten van een volledig internistisch en radiografisch bilan, in het licht van gedragsstoornissen (eetstoornissen, depressie,

angststoornissen...), de familiale situatie en eventuele lichamelijke letsels van mishandeling. Een multidisciplinaire benadering is noodzakelijk, zowel voor de diagnose als voor de behandeling (76).

## I) Medicatiegebruik

Inname van bepaalde medicatie kan invloed hebben op het groeipatroon van kinderen. Het gebruik van inhalatiecorticoïden evenals van methylfenidaathydrochloride (Rilatine®, Concerta®) onder schoolgaande kinderen neemt toe. Hieronder worden kort een aantal wetenschappelijke bevindingen weergegeven.

### (1) Inhalatiesteroïden

Door het gunstig effect van inhalatiesteroïden op de symptoomcontrole en op de longweefselschade bij astma, is deze behandeling aanbevolen voor kinderen met chronisch astma. Niettegenstaande het grote voordeel, moeten mogelijke nadelen worden onderzocht. Eén van de risico's van het gebruik van inhalatiesteroïden is de nadelige invloed op de hypothalamo-hypofysaire as, de bijnier en daaruit voortvloeiend, op de groei.

Naar aanleiding van verschillende wetenschappelijke publicaties met tegenstrijdige conclusies, werd in 2000 een meta-analyse gepubliceerd die zich baseert op 5 geselecteerde RCT's (randomized controlled clinical trials) (78).

De conclusie was dat het gebruik van een **matige dosis** inhalatiesteroïden (4 studies met beclomethasone 328 – 400 µg/dag, 1 studie met fluticasone 200 µg/dag) een **significante daling** van de lineaire groeisnelheid veroorzaakt bij kinderen met mild tot matig astma.

De auteurs maken enkele kanttekeningen bij de analyse:

- Men is ervan uit gegaan dat de behandeling een **lineair** effect heeft op de groei, terwijl uit onderzoek blijkt dat dit effect in werkelijkheid niet lineair is. Deze onderzoeken suggereren met name dat het groeivertragend effect van inhalatiesteroïden zich concentreert tijdens de eerste 3 maanden van de behandeling. Zou dit het geval zijn, dan zijn de gevolgen op de groei van een lange-termijn behandeling minder significant.
- Onderzoek suggereert eveneens dat de invloed van een behandeling op de (laat)pubertaire groeisnelheid minder groot is dan op de prepubertaire groeisnelheid. Vanuit de meta-analyse kan hierover geen uitspraak worden gedaan, omdat de leeftijd van de bestudeerde populatie in de geselecteerde publicaties, varieert tussen 6 en 16 jaar. De volwassen eindgestalte is in geen enkel van de publicaties als uitkomstparameter opgenomen.
- In de meta-analyse werden geen trials opgenomen die het effect van een langdurige behandeling (langer dan 54 weken) met inhalatiesteroïden op de groei bestuderen. Er zijn geen RCT's bekend die het lange-termijn effect onderzoeken.

Uit cohorte-onderzoek\* blijkt geen lange-termijn effect na een 5 jaar durende behandeling. Bij cohorte-onderzoek moet men in de besluitvorming evenwel rekening houden met enkele versturende factoren: het gebrek aan een controle groep (vb. gezonde kinderen of astmapatiënten zonder inhalatiesteroïden), de variabiliteit in de voorgeschreven dosis van inhalatiesteroïden, de a priori selectie van kinderen en het feit dat een aantal kinderen uitvallen die aanvankelijk in het onderzoek waren opgenomen.

- In de 5 opgenomen RCT's van de meta-analyse, was de uitval aan deelnemers groter in de controlegroep (niet-astma patiënten) dan in de groep behandelde astmapatiënten. Het is mogelijk dat door

---

\* De cohorte is in dit geval een geselecteerde groep kinderen die in behandeling is voor astma. De groei van deze kinderen wordt over een aantal jaren gevolgd.

uitval van de minst gezonde kinderen in de controlegroep, en dus exclusie van de laagste groeisnelheden, de discrepantie met de groep van behandelde astmapatiënten toenam.

In een recenter overzichtsartikel wordt op de hoger genoemde knelpunten dieper ingegaan (79).

- Een eerste stelling is dat de waargenomen groeivertraging bij kinderen met astma doorgaans te wijten is aan een verlate pubertaire groeispuurt maar dat uiteindelijk een normale volwassen eindlengte wordt bereikt (80). Uit gestaltemetingen bij militairen in Israël en Zweden, blijkt er geen tot nauwelijks verschil te zijn tussen de gestalte van 17 – 18 jarigen mét en zonder astma. Bij de meest recent onderzochte cohorte (Zweden 1996) is het gemiddelde gestalteverschil tussen beide groepen, 0.7 cm in het nadeel van de astmatici.
- In het overzichtsartikel wordt een afzonderlijke analyse gemaakt van onderzoek naar het effect van inhalatiesteroïden op korte termijn (<6m) , op middellange termijn (6-24m) en op lange termijn (>2j).
  - Het korte termijn effect, gemeten d.m.v. knemometrie (dagelijkse meting van het onderbeen), is moeilijk te interpreteren gezien de grote intra- en intersubject variabiliteit van de techniek van de knemometrie zelf. Bovendien blijkt de groei van het onderbeen zwak te correleren met de globale groei.
  - Op middellange termijn blijkt er geen nadelige invloed te zijn op de groei bij kinderen die met 200 µg beclomethasone/dag worden behandeld. Een vergelijkbaar effect ziet men bij een behandeling met 100 µg fluticasone/dag.
  - Uit lange termijn onderzoek blijkt het effect van inhalatiesteroïden op de groei van eerder korte duur te zijn en beperkt het zich tot het eerste jaar van de behandeling.

De auteurs concluderen dat de invloed van inhalatiesteroïden op de groei **dosis-afhankelijk** is en dat matige dosissen slechts een **kortdurende en beperkte daling** van de groeisnelheid veroorzaken. Niettegenstaande deze conclusie verdienen kinderen die met inhalatiesteroïden worden behandeld een nauwkeurige opvolging van de groei. Bij een langdurig verminderde groeisnelheid is een controle van de bijnierfunctie noodzakelijk (79) (81).

## (2) Methylfenidaathydrochloride (MFH)

In de wetenschappelijke literatuur heerst enige controverse rond de invloed van ADHD en de behandeling ervan op het groeipatroon van kinderen en adolescenten. Een aantal wetenschappelijke publicaties wijst op een markante groeivertraging en op onvoldoende gewichtstoename bij behandelde kinderen vergeleken met gezonde controlegroepen (82). In andere publicaties wordt een minimale invloed beschreven van MFH op de groei en gewichtstoename van kinderen (83).

Een significant effect van een behandeling met MFH op het gewicht van kinderen en jongeren zou het grootste zijn in het eerste jaar van de behandeling terwijl het 'groeiremmend' effect zich pas in de volgende 2 à 3 jaar manifesteert (84). Het groei- en gewichtsremmend effect zou dosis-afhankelijk zijn en meestal van voorbijgaande aard (85). Deze publicaties suggereren dat de groeivertraging het gevolg is van het gewichtsverlies (of onvoldoende gewichtstoename) dat geïnduceerd wordt door de medicatie.

Bovenstaande stelling wordt aangevochten in een publicatie waarin de resultaten van een onderzoek worden voorgesteld, dat zowel de invloed van ADHD als de invloed van de behandeling afzonderlijk, evalueert en correleert met het geslacht (83). Men stelt een minimaal effect vast van ADHD op de absolute gestalte van zowel meisjes als jongens. Men registreerde geen verlate of vertraagde pubertaire ontwikkeling bij al dan niet behandelde jongeren, noch een significante invloed van de behandeling op het gewicht. Uit deze bevindingen blijkt geen evidentie dat de (minimale) groeivertraging gecorreleerd is met de

medicamenteuze behandeling of met een eventueel gewichtsverlies. ADHD, noch de behandeling heeft een nadelig effect op de volwassen eindgestalte.

Het mechanisme van de groeivertraging bij ADHD is nog onbekend maar men vermoedt dat een dysregulatie van de neurotransmissie van catecholamines een verstoorde neuro-endocriene werking veroorzaakt (86).

### **m) Ander syndromen geassocieerd met kleine gestalte**

Talrijke aandoeningen en syndromen gaan gepaard met een kleine gestalte en/of een groeiachterstand/groeivertraging. In het kader van de standaardontwikkeling voor CLB leidt het ons te ver om een uitgebreide lijst syndromen te beschrijven.

In het geval van syndromaal lijden gaat de kleine gestalte of de groeivertraging doorgaans gepaard met andere min of meer opvallende kenmerken als mentale retardatie, dysmorphe kenmerken en orgaanmalformaties.

Enkele syndromen die in dit kader kunnen worden opgesomd zijn:

- Noonan syndroom (incidentie 1/1000 à 1/2500 geboorten)
- Neurofibromatose (incidentie 1/2500)
- Laron syndroom (ongevoeligheid van receptoren aan GH, uiterst zeldzaam: slechts 250 gevallen beschreven)
- Williams-Beuren syndroom (incidentie 1/20000 à 1/50000)
- Foetaal alcohol syndroom (incidentie in VS 0,2 tot 1,5/1000) bron: [www.cdc.gov/ncbddd/fas/fasask.htm](http://www.cdc.gov/ncbddd/fas/fasask.htm)
- Cornelia de Lange syndroom (incidentie 1/10000 à 1/50000)
- Velocardiofaciaal syndroom (incidentie 1/4000 à 1/5000)
- Aarskog syndroom
- Prader-Willi syndroom (incidentie 1/30000)

Meer informatie en klinische kenmerken kunnen worden opgezocht op volgende website:

[www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)



## 2. Te groot

### a) Constitutioneel grote gestalte / Familial tall stature

#### (1) Omschrijving

Een constitutioneel of familiaal grote gestalte (CGG) is een variant van het normale die voorkomt bij 3% van de algemene bevolking (87).

Kinderen met een CGG hebben een gestalte die boven de P<sub>97</sub> valt en ze hebben vaak een ouder die ook erg groot is waaruit de genetische invloed blijkt. De P<sub>97</sub>-grens is arbitrair vastgelegd (16).

#### (2) Klinisch beeld

De gestalte van het kind valt, zoals gezegd, boven de P<sub>97</sub>. De gemiddelde geboortelengte ligt op of hoger dan de P<sub>75</sub>. In de eerste 2 à 3 levensjaren groeien de kinderen sneller waardoor hun individuele groeilijn centiellijnen kruist om uit te komen boven de P<sub>97</sub>.

Nadien loopt de groeilijn evenwijdig aan de hoogste centiellijn hoewel een discrete progressieve verwijdering van de P<sub>97</sub>-lijn ook mogelijk is omdat grote kinderen ook een groeisnelheid hebben die boven het gemiddelde ligt.

Bij inspectie en onderzoek van het kind worden geen afwijkingen gevonden. Er is geen dysmorphie noch dysproportie.

#### (3) Het belang van de diagnose CGG

Het belang van een CGG situeert zich in het differentiëren van pathologische vormen van grote gestalte. Een correcte differentieel diagnose moet dus worden gesteld.

Kinderen met een grote gestalte kunnen hinder ondervinden omdat ze voorwerp zijn van spot of uitsluiting of omdat ze niet kunnen voldoen aan onrealistische verwachtingen die volwassenen aan grotere kinderen stellen. Er zijn ook praktische nadelen zoals het aanschaffen van geschikte kleding, de partner- en de beroepskeuze.

#### (4) De diagnose

De diagnose CGG is een uitsluitingsdiagnose.

##### (a) Hoe?

**Grondige inspectie en klinisch onderzoek** zullen pathologische vormen van grote gestalte moeten uitsluiten. De studie van de groeicurve in het licht van een familiale anamnese draagt in belangrijke mate bij en laat toe het doellengtegebied\* te berekenen. Kinderen met een CGG vallen in principe binnen het doellengtegebied.

**Een botleeftijd-bepaling** is zinvol voor een juiste appreciatie van de grote gestalte (16). Bij kinderen met een CGG stelt men een lichte voorsprong vast van de botleeftijd op de kalenderleeftijd zonder dat die evenwel 2 SD van de mediaan overschrijdt. Voor wat oudere kinderen komt dit maximaal neer op een botleeftijd die niet meer dan 2 jaar de kalenderleeftijd overschrijdt.

---

\* doellengtegebied jongen=  $((\text{gestalte vader} + \text{gestalte moeder} + 13) / 2) \pm 10 \text{ cm}$   
doellengtegebied meisje=  $((\text{gestalte vader} + \text{gestalte moeder} - 13) / 2) \pm 9 \text{ cm}$

*(b) Wanneer?*

Een **verwijzing** voor botleeftijd bepaling heeft best plaats **rond de leeftijd van 8 jaar**. Enerzijds omdat vanaf die leeftijd de eindlengtevoorspelling aan betrouwbaarheid wint en anderzijds omdat een behandeling vanaf de leeftijd van 9 à 9,5 jaar (mid-pubertair) kan worden gestart met het oog op optimale resultaten.

**(5) De behandeling**

*(a) Wanneer behandelen?*

Indien de eindlengtevoorspelling bij een jongen boven de 200 cm valt en bij een meisje boven de 185 cm kan een behandeling worden overwogen die de groei beperkt. Hoe jonger de botleeftijd bij de start van de behandeling, hoe groter het groeibeperkend effect.

*(b) Het effect*

Afhankelijk van de gebruikte voorspellingsmethode is het gemiddelde resultaat van een behandeling bij jongens 0, 7 cm lengtebeperking en bij meisjes 2,4 cm<sup>\*</sup>(87).

*(c) Hoe behandelen?*

Het principe is dat men tot een vroegtijdiger sluiten van de groeikraakbeenschijven komt door het kunstmatig induceren van de puberteit: mannelijke, respectievelijk vrouwelijke hormonen worden in suprafysiologische dosissen toegediend.

**Voor meisjes:**

Na een opklimschema wordt een continue dosis van 200 µg ethinylestradiol per dag gegeven met 12 à 14 dagen per cyclus 10 mg medroxyprogesterone om endometriumhyperplasie te voorkomen.

**Voor jongens:**

Eén IM injectie van een testosteroone-ester (bvb. Sustanon®) 250 mg per week of 500 mg om de 14 dagen of een orale kuur met testosteroone volgens een opbouwschema.

De behandeling wordt volgehouden tot de volledige sluiting van de groeikraakbeenschijven. Een zesmaandelijks radiografie van de linker hand en pols maakt controle mogelijk. Bij een botleeftijd  $\geq 16,5$  jaar voor meisjes of  $\geq 18$  jaar voor jongens is volledige sluiting gerealiseerd.

## **b) Klinefelter syndroom**

Zie hoofdstuk II.B.3.d. Omdat de gestoorde pubertaire ontwikkeling een cruciaal klinisch kenmerk is, wordt deze aandoening onder de 'afwijkende pubertaire ontwikkelingen' besproken.

---

\* uitersten bij jongens tussen - 4,7 cm en 15,8 cm / uitersten bij meisjes tussen -2,6 en 6,2 cm  
Een negatief cijfer betekent dat men groter is geworden dan aanvankelijk voorspeld

## c) Marfan Syndroom

### (1) Omschrijving

Het Marfan syndroom is een autosomaal dominante erfelijke bindweefselziekte gekenmerkt door een gestoorde structurele integriteit van, hoofdzakelijk, het locomotorisch stelsel, het cardiovasculair stelsel en de ogen (88).

Het Marfan Syndroom kent een grote klinische variabiliteit en situeert zich vermoedelijk op het uiteinde van een fenotypisch continuüm met op het andere uiteinde individuen met één of ander 'marfanoid' kenmerk en tussenin een variatie van andere bindweefselstoornissen (89).

### (2) Oorzaak

De oorzaak van het syndroom van Marfan is een mutatie in het fibrilline-1-gen (FBN1) dat gelokaliseerd is op chromosoom 15.

Dit gen codeert voor een glycoproteïne, fibrilline-1, dat een belangrijke bouwsteen is van de microfibrillen van het bindweefsel, in het bijzonder van elastine. Hierdoor is de kwaliteit van het bindweefsel verstoord in de wand van bloedvaten, van het skelet en de gewrichten en van het ligament dat de lens ophangt. Ook andere weefsels kunnen zijn aangetast.

Van alle Marfanpatiënten hebben  $\frac{3}{4}$  een ouder die eveneens is aangetast. In  $\frac{1}{4}$  van de gevallen gaat het om een mutatie.

### (3) De prevalentie

De gepubliceerde prevalentiecijfers variëren tussen de 7/100000 à 17/100000. De meeste bronnen houden het bij een prevalentie van 1/10000 (90-92) (93).

Het syndroom is gelijk verdeeld over de geslachten en rassen.

### (4) De diagnose

De diagnose kan zowel prenataal, bij de geboorte als tijdens de volwassenheid worden gesteld.

De diagnose van het Marfan syndroom is bijzonder moeilijk omwille van de grote fenotypische variabiliteit. DNA-onderzoek van het gemuteerde gen laat niet toe tot een zekerheidsdiagnose te komen omdat er talrijke mutaties in het fibrilline-1 gen zijn teruggevonden. Zo is eveneens het opsporen van het abnormale fibrilline in celculturen te omslachtig voor een systematische diagnostiek.

Tot op heden wordt de diagnose gesteld door zorgvuldig klinisch onderzoek aangevuld met beeldvorming en volgens zeer strikte herziene diagnostische criteria, gekend als de "Gent-criteria" (94).

Omdat de criteria hetzij klinische tekens of diagnostische entiteiten vertegenwoordigen, worden ze onder het hoofdstuk "Klinisch beeld" beschreven.

Naast deze criteria wegen de familiale en genetische voorgeschiedenis door in de diagnostiek:

- Het hebben van een ouder, kind, broer of zus die voldoet aan de diagnostische criteria.
- De bewezen aanwezigheid van het gemuteerde gen bij een ouder, kind, broer of zus.

De diagnose van Marfan wordt gesteld wanneer aan een aantal majeure en mineure criteria wordt voldaan (zie tabel 25):

- zonder familiale voorgeschiedenis dienen er majeure criteria te zijn in minstens twee verschillende orgaansystemen en mineure criteria in een derde orgaansysteem.

De diagnose kan reeds prenataal worden vermoed aan de hand van echografische waarnemingen die wijzen op aortadilatatie, kleplijden of duidelijke skeletafwijkingen. De prognose is dan ook eerder slecht door

een snelle evolutie naar een aorta dissecans en een mogelijk ruptuur.

Meestal wordt de diagnose pas op latere leeftijd vermoed door de combinatie van de grote gestalte, de typische morfologie gecombineerd met een gestoorde hartauscultatie. Vooral de musculoskeletale afwijkingen zoals de disproportie, scoliose en thoraxdeformatie worden met de tijd opvallender. Nader onderzoek door middel van beeldvorming en het actief opsporen van afwijkingen in andere orgaansystemen kan dan tot een diagnose leiden.

## (5) Het klinisch beeld

Het syndroom van Marfan manifesteert zich hoofdzakelijk in het cardiovasculair, oculair en musculoskeletaal systeem. De onderstaande tabel deelt de klinische tekens in volgens de majeure en mineure diagnostische criteria. Tussen de haakjes wordt de relatieve frequentie bij Marfan patiënten aangegeven.

Tabel 25: Klinische kenmerken van het Marfansyndroom

Systeem	Majeur criterium	Mineur criterium
<b>Skelet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Een pectus excavatum of pectus carinatum waarvoor heelkunde noodzakelijk kan zijn (fig.59)</li> <li>Er is een disproportionele grote gestalte met een verhouding bovenste/onderste lichaamshelft van 0.83 tot 0.93 of m.a.w. een relatief korte romp met lange ledematen (fig. 60)</li> <li>Een verhouding armspan/gestalte = 1.05 (fig.60)</li> <li>Een positief polsteken (Walker teken, fig.61) en een positief duimteken (Steinberg teken, fig. 62) zijn blijken van de bijzonder lange vingers (arachnodactylie, fig. 66)</li> <li>Een scoliose &gt; 20° (fig. 60)</li> <li>Een beperkte extensie van de elleboog &lt; 170°</li> <li>Protrusio acetabuli, zichtbaar op RX (50%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Een pectus excavatum of pectus carinatum zonder noodzaak van heelkunde</li> <li>Laxiteit van de gewrichten (fig. 63-64)</li> <li>Hoog ogivaal gehemelte</li> <li>Malocclusie en crowding van de tanden</li> <li>Typisch facies: lang en smal gelaat, diepliggende ogen in antimongoloïde oogstand en retrognatie</li> <li>Scoliose &lt; 20° (60%)</li> </ul>
<b>Oog</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ectopia lentis of lensdislocatie (50%)</li> </ul> <p>Kan aanwezig zijn bij de geboorte of zich later in het leven ontwikkelen. De luxatie doet zich meestal superotemporaal voor (fig.67)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Een afgevlakte cornea</li> <li>Cataract voor de leeftijd van 50</li> <li>Glaucoom voor de leeftijd van 50</li> <li>Een toegenomen axiale doormeter van de oogbol</li> <li>Myopie en amblyopie</li> <li>Een verminderd vermogen tot myosis t.g.v. een hypoplastische iris of hypoplastische ciliaire spiertjes</li> <li>Retinaloslating</li> </ul>
<b>Cardiovasculair</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dilatatie van de aorta, net distaal van de klep</li> </ul> <p>Komt voor bij 70 à 80 % van de patiënten; vaker bij mannen dan bij vrouwen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Deze dilatatie kan leiden tot een aorta dissecans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prolaps van de mitraalklep (55 à 69%)</li> <li>Dilatatie van de proximale arteria pulmonalis zonder pulmonaal stenose of enige andere oorzaak.</li> <li>Calcificatie van de mitraalklepring</li> <li>Dilatatie van de aorta descendens of de aorta abdominalis</li> </ul>
<b>Long</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Spontane pneumothorax door apicale bullae (5 %)</li> </ul>
<b>Dura</b>	Durale ectasie vast te stellen met CT-scan of NMR (65 à 92 %). Het is een ballonvormige verwijding van de durazak al dan niet gepaard gaande met	

met compressie van de zenuwwortel. Deze verwijding doet zich meestal lumbosacraal voor. Door volumetoename van de ectasie kunnen er uitvalsverschijnselen optreden (fig. 65)

**Huid en aanhangsels**

- Atrofische striae zonder bruuske gewichtsveranderingen
- Recidiverende herniae of littekenherniae



Figuur 59: Pectus excavatum

Bron: [www.emedicine.com/ped/topic1372.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1372.htm)



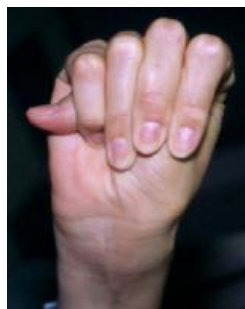
Figuur 60: Kyphoscoliose en grote armspan

Bron: [www.emedicine.com/ped/topic1372.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1372.htm)



Figuur 61: Walker teken  
= positief polsteken

Bron: [www.emedicine.com/ped/topic1372.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1372.htm)



Figuur 62: Steinbergteken  
= positief duimteken

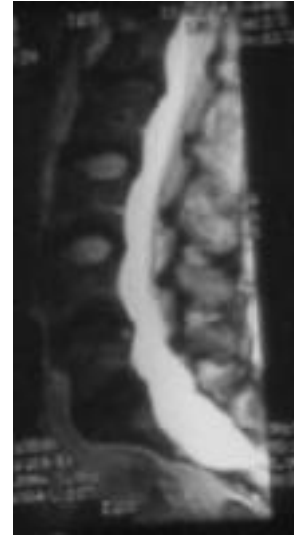


Figuur 63: Hyperlaxiteit van de gewrichten



Figuur 64: Hyperlaxe gewrichten

Bron: [www.emedicine.com/ped/topic1372.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1372.htm)



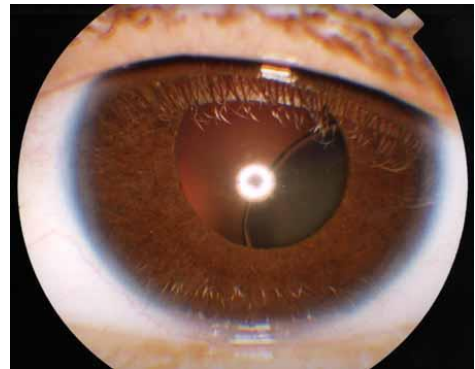
Figuur 65: Durale ectasie

Bron: [www.emedicine.com/ped/topic1372.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1372.htm)



Figuur 66: Arachnodactylie

Bron: [www.emedicine.com/ped/topic1372.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1372.htm)

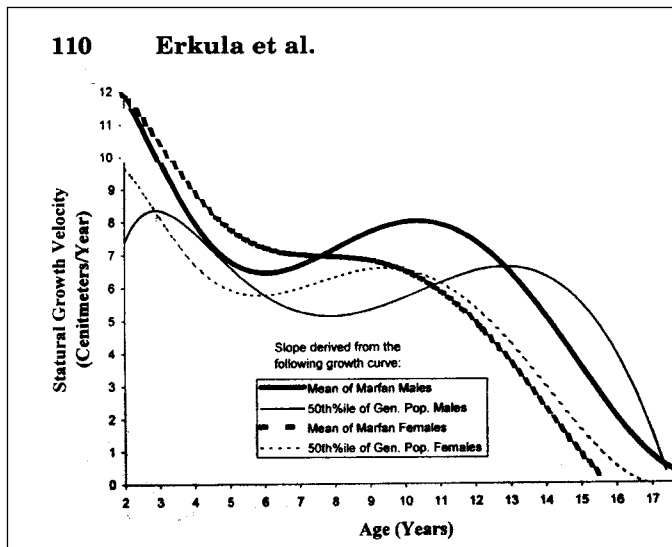


Figuur 67: Lensluxatie

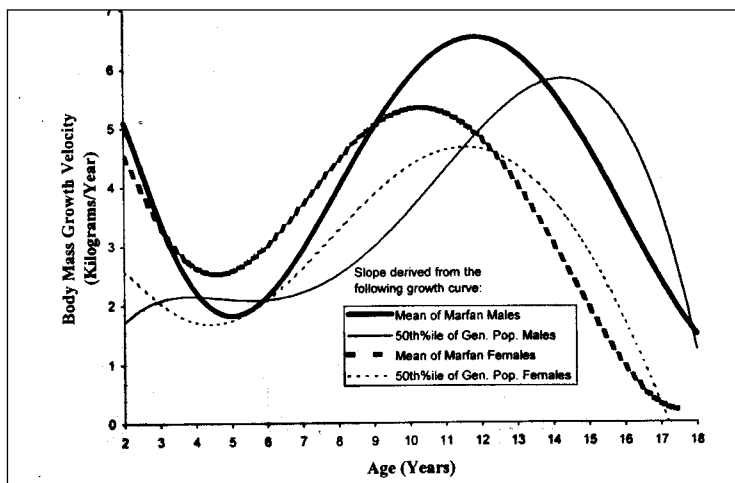
Bron: [www.medstudents.com.br](http://www.medstudents.com.br)

De grote gestalte en de morfologie zijn klinische kenmerken die de CLB-arts of de verpleegkundige aan het syndroom van Marfan kunnen doen denken.

- Voor wat de grote gestalte betreft, kan worden gezegd dat deze de resultante is van een snelle groei die reeds vóór de geboorte begint, gecombineerd met een langduriger groeien. Het voorspellen van het groeipatroon bij kinderen met het Marfan syndroom is bijzonder moeilijk omdat hun mediane gestalte boven de P97 valt van de globale populatie. Uit een groeistudie bij Marfanpatiënten blijkt dat jongens op 9 jaar en meisjes op 6 jaar 75% van hun eindlengte hebben bereikt.
- De gewichtsevolutie, relatief aan de grotere gestalte, verloopt vergelijkbaar met de globale populatie.
- De duidelijk hogere groeisnelheid, vergeleken met de globale populatie, situeert zich hoofdzakelijk in de eerste 10 levensjaren. De groeisput in het kader van de pubertaire ontwikkeling doet zich een tweetal jaar eerder voor dan in de globale populatie. Dit betekent echter niet dat de groeikraakbeenschijven eerder sluiten. De groeipeik komt vroeger en is breder (zie figuren 68 en 69).



Figuur 68: Groeisnelheid van Marfan patiënten vergeleken met de globale populatie  
Bron:(95)



Figuur 69: Snelheid van BMI-veranderingen van Marfan patiënten vergeleken met de globale populatie  
Bron:(95)

Het accuraat volgen van de groei bij Marfan patiënten is bijzonder belangrijk wanneer er behandelingen worden gepland om de eindlengte te beïnvloeden. Voorbeelden hiervan zijn heelkundige ingrepen voor scoliose of een hormoonbehandeling voor een grote gestalte. Bovendien moet men ook afwijkingen van het verwachte groeipatroon kunnen opmerken die het gevolg kunnen zijn van pathologie en die al dan niet te wijten zijn aan het syndroom zelf.

Om deze redenen is het gebruik van Marfan-specifieke groeicurven sterk aan te bevelen (95).

## (6) Oppuntstelling

Beeldvorming neemt een belangrijke plaats in in de diagnostiek en in het bepalen van de ernst van de geassocieerde afwijkingen.

Door middel van verschillende **echografische technieken** kan de mate van cardiovasculair lijden worden geëvalueerd:

- Kleplijden en eventuele regurgitatie over de respectieve hartkleppen
- De ventrikel- en atriale functie
- De morfologie met eventuele dilatatie van de aorta, distaal van de klep, de ascenderende aorta en descenderende aorta

**NMR en CT-scan** dragen bij in het visualiseren van:

- Een chronische dissectie van de aorta
- Een durale ectasie t.h.v. de lumbosacrale wervelzuil

Een **aortografie** in geval van een aorta dissecans.

## (7) Zorg en opvolging

Kinderen met het syndroom van Marfan of kinderen waarbij de diagnose wordt vermoed, moeten regelmatig aan medische controles worden onderworpen om de geassocieerde pathologie tijdig te herkennen en gepast te behandelen.

Globaal genomen zijn er 4 grote aandachtspunten:

- De **groei** van het kind.
- Het **locomotorisch stelsel** met bijzondere aandacht voor de laxiteit van de gewrichten, de misvorming van het sternum, scoliose en tekens van durale ectasie. Door de groei worden misvormingen vaak meer uitgesproken en hebben ze met de tijd een functionele weerslag.
- Het **cardiovasculair systeem** ter detectie en opvolging van kleplijden, aortadilatatie en geassocieerd lijden.
- De **visus** ter detectie en opvolging van lensluxatie en refractiestoornissen.

De opvolging die aan kinderen met Marfansyndroom moet worden gegeven, werd door de American Academy of Pediatrics voorgesteld (91). De essentie ervan wordt in een overzichtstabel samengevat.

Tabel 26: Follow-up die Marfan patiënten moeten krijgen in functie van de leeftijd.

Bron: American Academy of Pediatrics (91)

	leeftijd							
	Babyleeftijd 1 m -1 j			Peuter-en kleuterleeftijd 1-5 j		Lagere schoolleeftijd 5-13 j		Adolescenten, 13-21 j
	neonatus	1-6 m	6-12 m	1-3 j	3-5 j	5-10 j	10-13 j	13-21 j
<b><u>Klinisch onderzoek</u></b>								
<b>Hart</b>	○	○	○	○	○	○	○	○



Echocardiogram	• æ			•	•	•	•	•
Visus	○	○	○	○	○	○	○	○
Skelet								
Wervelzuil	•	•	•	•	•	•	•	•
Gewrichten	•	•	•	•	•	•	•	•
Sternum	•	•	•	•	•	•	•	•
<u>Metingen</u>								
Lengte/gestalte	•	•	•	•	•	•	• §	• §
Bovenste/onderste segment	•	•	•	•	•	•	•	•
Urine/bloed aminozuren	• †							
Botleeftijd							• ¶	• ¶
Bloeddruk					•	•	•	•
<u>Begeleiding</u>								
Bespreek de diagnose	•	S	S	S	S	S	S	S
Onderzoek gezinsleden	• #							
Adviseer zelfhulpgroepen	•	•	•	•	•	•	•	•
Bespreek de genetica	•	•	S				• β	• β
Bespreek psychosociale aspecten	•	•	•	•	•	•	•	•
Bespreek de levensstijl				• ^	• ±	•	•	•
Gezinsplanning							• ¶¶	

- betekent dat een interventie moet plaatsgrijpen; O = objectief d.m.v. standaardonderzoek; S = subjectief d.m.v. een gesprek.

æ Uit te voeren bij de neonatus of gedurende het eerste levensjaar. Jaarlijks vanaf 3-jarige leeftijd.

§ Te evalueren in het kader van de pubertaire status.

‡ Eénmalig bij het eerste contact.

¶ De discordantie tussen de botleeftijd en de kalenderleeftijd moet worden beoordeeld met het oog op eventuele hormoontherapie voor grote gestalte.

# Eénmalig uit te voeren in een gezin.

ß Te bespreken met de jongere en de ouders.

^ Licht ouders in over de aard van de toe te laten sportactiviteiten en geef concrete suggesties.

± Stimuleer het gebruik van oogbescherming. Bespreek oogbehandelingen en eventueel kinesitherapie.

∥ Overloop de symptomen van potentieel levensbedreigende situaties zoals aorta dissecans, pneumothorax en retina loslating. Bespreek eveneens de moeilijkheden die patiënten ondervinden bij het leven met een chronische ziekte.

¶¶ Bespreek het genetisch risico en de risico's van zwangerschap.

---

Er moet bijzondere aandacht worden besteed aan de psychosociale impact van het syndroom en in het bijzonder de weerslag van de lichamelijke beperkingen en de angst van chronisch lijden op het dagelijks functioneren.

Uit onderzoek blijkt dat het hebben van de aandoening een zware last betekent voor het dagelijks functioneren van patiënten zowel op school als op het werk en in de vrije tijd (96). Een aanzienlijk deel van volwassen Marfanpatiënten lijdt bovendien aan depressie als gevolg van de lichamelijke beperkingen en pijn die ze ondervinden en de negatieve weerslag hiervan op hun professionele en familiale leven (97).

Men kan contacten adviseren met gelijkgetroffen gezinnen via zelfhulpgroepen ([www.zelfhulp.be](http://www.zelfhulp.be)). Met jongeren moet het genetisch risico op herhaling van het syndroom worden besproken.

Er moet concreet worden stilgestaan bij de levensstijl van Marfanpatiënten.

Volgende sportadviezen kunnen worden geformuleerd:

- Bevorder niet-competitieve isokinetische\* activiteiten. Kies sporten waarbij men kan rusten wanneer men zich moe voelt, waarbij plots stoppen en accelereren niet vereist zijn en waarbij het risico op kwetsuren door vallen of stoten minimaal is. Voorbeelden zijn wandelen, fietsen, joggen en tennisen aan een rustig tempo. Fietsen op een hometrainer moet met lage weerstand.
- Hou de inspanning aeroob\* (pols < 100 à 110/min)
- Vermijd isometrische\* krachtinspanningen zoals gewichtheffen, beklimmen van steile hellingen. Deze activiteiten verhogen de bloeddruk. Dit is tegenaangewezen bij aortadilatatie.
- Verkies meerdere korte sportmomenten per week boven een éénmalige en langduriger activiteit.
- Test de limieten van de fysieke mogelijkheden niet uit. Dit is bijzonder moeilijk voor kinderen tijdens sport en spel op school.
- Contactsport (basket, voetbal, ijshockey, boksen, worstelen, squash...) moet worden vermeden omwille van het risico op oogletsel en de weerslag op de aorta.

---

\* isokinetische kracht is een spiercontractie bij een constante snelheid (vb. rustig lopen)

\* praten blijft mogelijk tijdens de inspanning

\* isometrische kracht is een krachtontwikkeling zonder beweging van de spier

- Activiteiten die gepaard gaan met plotse veranderingen in atmosferische druk moeten worden vermeden zoals duiken, diepzeeduiken, vliegen met een toestel zonder drukaanpassing in de cabine, omwille van het verhoogde risico op een pneumothorax.

Omwille van de grote klinische variatie van het syndroom zal een sportadvies steeds geïndividualiseerd zijn.

## (8) De behandeling

### **Medicatie**

- Beta-blokkers vertragen de uitzetting van de aorta en de progressie naar ruptuur of aorta dissecans zowel bij volwassenen als bij kinderen en jongeren. Er is nog geen overeenstemming over de leeftijd waarop deze behandeling ideaal moet worden opgestart. Sommigen starten reeds op kinderleeftijd, bij andere patiënten wordt er behandeld vanaf een kritische aortadiameter.
- Anticoagulantia worden toegediend na het plaatsen van een kunstklep voor ernstig kleplijden.
- Endocarditispreventie moet worden toegepast bij heelkundige en dentale ingrepen.
- Induceren van de puberteit door middel van hormonen in het geval van een te grote gestalte.

### **Counseling**

- Psychologische begeleiding voor de getroffen kinderen/jongeren en hun ouders.
- Genetisch advies.

### **Heelkunde**

- Geplande cardiovasculaire chirurgie voor ernstig kleplijden en aorta-aneurysma. Urgente chirurgie in het geval van een aorta dissecans en ruptuur.
- Corrigerende ingrepen voor scoliose van een ernstige graad, bij pijn en/of neurologische uitval.
- Een correctie van de pectus excavatum verbetert de longfunctie.
- Pleurodesis voor recidiverende pneumothorax..
- Lasertherapie voor retinaloslating of retinascheur.
- Verwijdering van de ooglens verhoogt het risico op een retinaloslating en wordt dus beperkt tot enkele indicaties.

## (9) De prognose

De prognose wordt bepaald door de ernst van de cardiovasculaire en locomotore complicaties. Mits goede begeleiding schommelt de gemiddelde levensverwachting rond de 70 jaar.

De prognose is minder gunstig wanneer de geassocieerde deformaties op jonge leeftijd reeds zeer uitgesproken zijn.

#### **d) Andere syndromen geassocieerd met grote gestalte**

Talrijke aandoeningen en syndromen gaan gepaard met een grote gestalte en/of groeiversnelling. In het kader van de standaardontwikkeling voor CLB leidt het ons te ver om een uitgebreide lijst syndromen te beschrijven. In het geval van syndromaal lijden gaat de grote gestalte gepaard met andere min of meer opvallende kenmerken als mentale retardatie, dysmorphe kenmerken en orgaanmalformaties.

Enkele syndromen die in dit kader kunnen worden opgesomd zijn:

- Fragiele-X syndroom (incidentie 1/3500 à 1/ 8900 jongens en 1/9000 meisjes)
- McCune-Albright syndroom (zeldzaam, preciese incidentie niet gekend)
- Beckwith-Wiedeman syndroom (incidentie 1/15000)
- Marshall-Smith syndroom (zeldzaam)
- Weaver syndroom (zeldzaam)
- Adrenogenaal syndroom (congenitale bijnierhyperplasie incidentie: 1/15000)

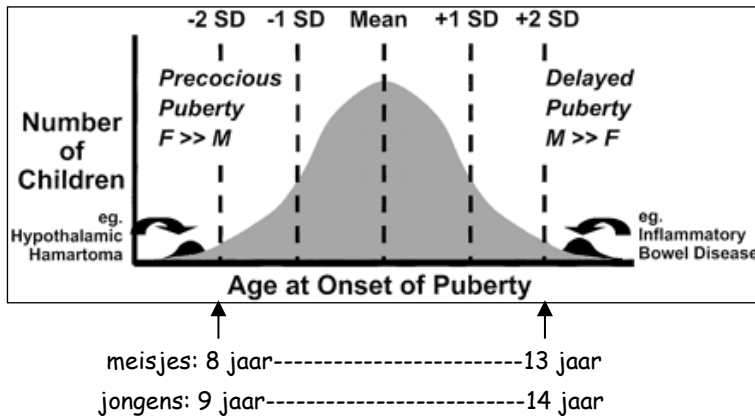
Meer informatie en klinische kenmerken kunnen worden opgezocht op de website:

[www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)

## B. Puberteit

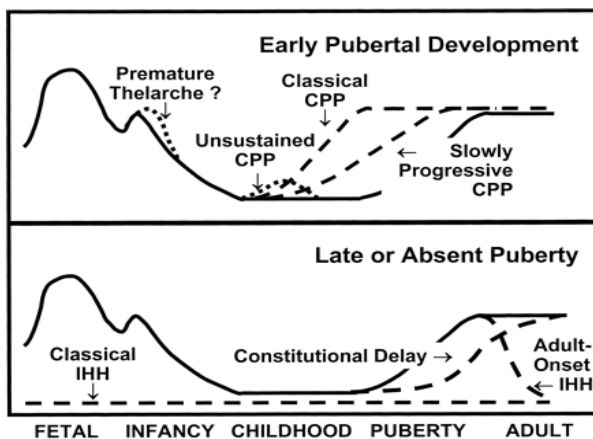
### 1. Inleiding

Om vast te leggen wat een normaal ontwikkelingstijdstip is voor de puberteit zal men zich laten leiden door statistieken die de tijdsdistributie van het begin en het einde van de puberteit aangeven. Wat als een te vroege of een verlate pubertaire ontwikkeling moet worden beschouwd, werd arbitrair vastgelegd op 2 à 2,5 SD respectievelijk onder en boven de mediaan (98)(fig.70).



Figuur 70: Gaussiaanse spreiding van het tijdstip waarop de puberteit aanvangt. Bron: (98)

Het frequent pulsatief vrijzetten van GnRH (cfr. hoofdstuk I.B.1) initieert de puberteit. Onderstaande figuur toont de evolutie van de GnRH-secretie. Dit levert een theoretische achtergrond voor de diagnostische tests die later in dit hoofdstuk worden besproken.



Figuur 71: De normale GnRH secretie en de varianten ervan van foetus tot volwassenheid. Bron: (98)

CPP = centrale pubertas praecox

IHH = insufficiënte hypothalamo-hypofysaire as

## 2. Te vroege puberteit

### a) Volledig beeld van vervroegde puberteit: Pubertas Praecox

#### (1) Omschrijving

Men spreekt van pubertas praecox of een te vroege ontwikkeling van de puberteit wanneer een meisje borstontwikkeling en pubisbehaarung vertoont (B<sub>2</sub> en P<sub>2</sub>) op een leeftijd jonger dan 8 jaar of wanneer de menarche optreedt voor de leeftijd van 10 jaar.

Voor een jongen betekent het dat een testiculaire volume groter of gelijk aan 4 ml samen voorkomt met een G<sub>2</sub>-score voor de leeftijd van 9 jaar.

#### (2) De incidentie

De incidentie van een vroegtijdige puberteit wordt geschat tussen de 1/5000 à 1/10000 kinderen (99).

Bij meisjes treedt een idiopathische vroegtijdige ontwikkeling van de puberteit frequenter op dan bij jongens. De verhouding ♀/♂ is 10/1.

Een vroegtijdige puberteit is bij meisjes in ruim 90 % van de gevallen idiopathisch. Bij jongens daarentegen is de oorzaak bijna steeds organisch.

Wanneer de oorzaak in het centraal zenuwstelsel ligt, is de verdeling ♀/♂ = 1.

#### (3) De oorzaak

Fysiopathologisch onderscheidt men een centrale pubertas praecox en een pseudo pubertas praecox.

Tabel 27: Oorzaken van een vroegtijdige pubertaire ontwikkeling. Bron: (22)

Centrale pubertas praecox	Pseudo pubertas praecox
De hypothalamo-hypofysaire as is vroegtijdig ontwaakt en geactiveerd met een frequente pulsatie vrijzetting van LH. Dit wakkert de gonaden aan die respectievelijk oestrogenen en testosteron gaan produceren.	De hypothalamo-hypofysaire as is nog in de prepubertaire 'slaap'-fase. De hypofyse produceert nog LH-pulsen met langdurige intervallen. Er is een perifere productie van vrouwelijke of mannelijke geslachtshormonen. Deze zullen door een negatieve feed-back de hypothalamus en hypofyse onderdrukken.
etiologie	
Elk hersenlijden kan de hypothalamo-hypofysaire as 'triggeren': <ul style="list-style-type: none"><li>• Infecties: meningitis, encefalitis</li><li>• Overdruk: door tumoren, hydrocefalie (geblokeerde drain), spina bifida</li><li>• Malformaties: microcefalie, anomalieën van de hypothalamo-hypofysaire structuren</li></ul>	Hormoonproducerende tumoren in de bijnieren, ovaria, testes. Deze tumoren kunnen vrouwelijke of mannelijke geslachtshormonen produceren maar eveneens GnRH of HCG. Teratomen en andere ectopische tumoren (hepatoblastoma) Congenitale adrenale hyperplasie In het kader van syndromen: McCune-Albright syndroom (polyostotische fibreuze dysplasie, pubertas praecox, café au lait vlekken, hyperthyroïdie en Cushing syndroom)
Een langdurige onbehandelde hypothyroïdie	
Idiopathisch	

#### (4) Klinisch beeld

Beginnende borstontwikkeling, B<sub>2</sub> en/of een beginnende pubisbehaving, P<sub>2</sub> bij meisjes jonger dan 8 jaar. Na de progressie door de verschillende stadia zal dit resulteren in een vroegtijdige menarche.

Bij jongens is er volumetoename van de testes gelijk of groter dan 4ml en een G<sub>2</sub> stadium voor de leeftijd van 9 jaar.

Bij een centrale pubertas praecox zal de ontwikkelingssequens dezelfde zijn als bij een normale pubertaire ontwikkeling.

Bij een pseudo pubertas praecox kan echter een afwijkend patroon worden gezien zoals bvb. bij jongens die pubisbehaving en penisgroei vertonen zonder toename van het testikelvolume of bij meisjes waarbij de menarche optreedt bij een minimale borstontwikkeling. Ingeval de hormoonproductie in een tumor heterosexueel is, kan bij meisjes masculinisatie optreden (bvb. bijnierhyperplasie of testosteroone producerende tumor) of bij jongens feminisatie (bvb. een oestrogeenproducerende tumor in de bijnier).

Door de versnelde botmaturatie en groeispuurt op jonge leeftijd zullen de kinderen aanvankelijk groter zijn dan hun leeftijdsgenoten. Het vroegtijdig sluiten van de epifysen leidt, zonder behandeling, tot een ondermaatse volwassen eindgestalte.

Globaal kan men stellen dat hoe jonger de leeftijd waarop de centrale pubertas praecox begint, des te fulminanter het verloop. Bij een latere start zal de puberteit zich langzamer ontrollen.

Uit follow-up onderzoek heeft men onderscheid kunnen maken tussen een snelle en trage progressie van de pubertaire ontwikkeling waaruit bleek dat in gevallen van idiopathische vroegtijdige puberteit met een trage progressie de volwassen eindgestalte weinig of niet in het gedrang komt (100) (101).

#### (5) Diagnose

**Bij inspectie en klinisch onderzoek** stelt men minstens een score B<sub>2</sub> en/of P<sub>2</sub> vast bij een meisje jonger dan 8 jaar of minstens een T<sub>4ml</sub>G<sub>2</sub>-score bij een jongen onder de 9 jaar. Omdat de groeispuurt bij meisjes erg vroeg in de puberteit plaats heeft, vaak vóór de B<sub>2</sub> -fase, is het goed om de groeicurve te bestuderen om te kunnen vaststellen of het groeipatroon van het meisje percentiellijnen kruist. Rekening houdend met het tijdsinterval tussen de metingen binnen de CLB en eventuele meetfouten zal een vroege groeispuurt gemakkelijk aan de aandacht ontsnappen.

Door bepaling van de **botmaturatie** door een RX van de linker hand gaat men na of de botleeftijd voorloopt op de kalenderleeftijd. Naargelang de duur van het vroegtijdig puberen, kan de botleeftijd 1 tot 3 jaar vooruitlopen.

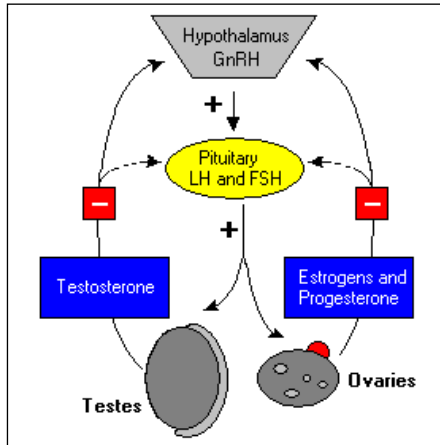
**Bloedonderzoek** met dosage van de geslachtshormonen en een LHRH-stimulatietest. De bloedname dient 's ochtends te gebeuren omwille van diurne hormoonschommelingen. Volgende dosages zijn noodzakelijk:

- ⇒ **Oestradiol:** is erg laag tot ondetecteerbaar in vroege fasen (B<sub>2</sub>, vroeg B<sub>3</sub>) van een centrale ('normale') puberteit
- ⇒ **Testosteron:** is reeds meetbaar in vroege fasen van de puberteit.
- ⇒ **Bijnierhormonen:** androsteendion, 17OH-progesteron, dehydro-epiandrosteronsulfaat (DHEAS)
- ⇒ **Prolactine.**
- ⇒ **HCG.**
- ⇒ **LH en FSH-dosage na LH-Releasing Hormone-stimulatie.** Door het toedienen van het LHRH wil men een respons van de hypofyse uitlokken.

In de prepubertaire fase kan FSH méér dan LH worden gestimuleerd. Eens een centrale puberteit is gestart, zal LH sterker kunnen worden gestimuleerd dan FSH.

In het geval van een centrale pubertas praecox is de hypothalamo-hypofysaire as al min of meer geruime tijd ontwaakt en heeft de cyclus zich ontwikkeld zoals in figuur 72 is aangegeven. Na toediening van LHRH zal een hypofysair antwoord worden opgemeten onder vorm van een gestegen LH- en FSH-titer.

Bij een pseudo of perifere pubertas praecox heeft de hypothalamo-hypofysaire as nog geen activiteit ontwikkeld en wordt ze bovendien onderdrukt door de negatieve feed-back van perifeer geproduceerd oestrogeen of testosteron. De toediening van LHRH zal dan geen hypofysair antwoord kunnen uitlokken en er wordt geen LH noch een FSH-respons opgemeten.



Figuur 72: De hypothalamo-hypofysaire-gonadale cyclus bij een normale / centrale pubertaire ontwikkeling

Bron: [www.endocinesurgeon.co.uk](http://www.endocinesurgeon.co.uk)

Tabel 28: Principe van de LHRH-stimulatietest

De test wordt in de vroege ochtend gepland omwille van de diurne variaties in hormoonniveaus.

Voor tijd 0 wordt bloed genomen voor de verschillende hormoonniveaus die in de tekst zijn aangegeven. Gedurende 1,5 uur wordt regelmatig bloed genomen nadat LHRH intraveneus werd ingespoten.

Tijd 0	-----15 min-----	-----30 min-----	-----60 min-----	-----90 min
↑	↑	↑	↑	↑
	bloed	bloed	bloed	bloed

LH / FSH respons ⊕ = centrale pubertas praecox

LH / FSH respons ⊖ = pseudo pubertas praecox

Omdat er bij de LHRH-stimulatietest vals negatieve testresultaten kunnen optreden (de test is niet 100 % sensitief), kan de sensitiviteit fors worden opgedreven door de resultaten van de stimulatietest bij meisjes te combineren met een echografie van de ovaria en de uterus.

**Beeldvorming** met echografie van de ovaria en de uterus bij meisjes. In geval van een centrale vroegtijdige puberteit zullen de ovaria en in een tweede fase de baarmoeder significant in volume zijn toegenomen. Nucleaire magnetische resonantie ter exploratie van de hypothalamo-hypofysaire streek is noodzakelijk voor de detectie van tumoren of andere anomalieën. Een fysiologische vergroting van de hypofyse kan worden gedifferentieerd van tumoren of andere anomalieën in deze streek.



## (6) Behandeling

### *(a) Waarom behandelen*

Er zijn verschillende redenen om een vroegtijdige pubertaire ontwikkeling te behandelen.

- Om tot een aanvaardbare volwassen eindgestalte te groeien die zo dicht mogelijk het genetisch potentieel benadert.
- Om sociale en emotionele redenen. Uit onderzoek blijkt dat kinderen met pubertas praecox lijden onder hun fysieke verschijning en zich onzekerder gedragen dan hun leeftijdsgenoten zonder vroegtijdige puberteit (99).
- Bij de niet-idiopathische/organische vormen is het uiterst belangrijk de oorzaak te behandelen omwille van de rechtstreekse implicaties op de levensverwachting.

### *(b) Doel van de behandeling*

Het doel van een behandeling is het bekomen van een regressie of stabilisatie van de pubertaire geslachtskenmerken samen met een stabilisatie van de botmaturatie waardoor de groeisnelheid naar prepubertaire waarden terugvalt en de volwassen eindgestalte zo dicht mogelijk binnen het doellengtegebied valt.

### *(c) Hoe behandelen?*

Het is vanzelfsprekend een oorzakelijke behandeling bij niet-idiopathische pubertas praecox in te stellen.

De idiopathische vroegtijdige puberteit wordt behandeld met een LHRH-agonist. Dit is een LHRH-analoog dat zich krachtiger en langduriger bindt aan de LHRH-receptoren van de hypofyse. Hierdoor kunnen de natuurlijke (doch pathologisch vroege) pulsatiele vrijzettingen van LHRH door de hypothalamus, de hypofyse niet meer aanzetten tot vrijzetting van LH en FSH en zal de hypofysaire-gonadale as uitdoven.

De LHRH-agonist kan worden toegediend onder vorm van een neusspray 3 maal daags. Dit is een kortwerkende vorm die van het patiëntje een zeer goede therapietrouw vergt om een aanhoudende suppressie van de hypofyse te bereiken.

Er is eveneens een inspuitsbare langwerkende vorm die elke 3 à 4 weken intramusculair moet worden toegediend. Het preciese interval zal worden bepaald door het al dan niet ontsnappen van de hypofyse aan de suppressie na de klassieke 4 weken interval.

Het effect van de behandeling is het grootst voor kinderen waarbij de centrale vroegtijdige puberteit zich op jonge leeftijd ontwikkelt en wanneer de behandeling vroeg na de start van de pubertaire ontwikkeling kan beginnen.

De behandeling kan enkele centimeters toevoegen aan de volwassen eindlengte, vergeleken met de voorspelde eindlengte zonder behandeling. Oudere kinderen met een centrale pubertas praecox zouden, op het vlak van de eindgestalte, minder winst hebben bij een behandeling (102).

Er wordt behandeld tot de leeftijd van de normale puberteit wordt bereikt. In overleg met de patiënt kan bvb. in het 3<sup>e</sup> trimester van het 6<sup>e</sup> leerjaar worden gestopt met de behandeling. Hierdoor zal de puberteit zich weer ontwikkelen in een tempo dat iets sneller is dan normaal kan worden verwacht ( $\pm$  9 maanden na het stoppen van de therapie zal een meisje menstrueren).

De behandeling kent geen nevenwerkingen. Soms wordt na de 1<sup>e</sup> injectie toch wat bloedverlies gerapporteerd door meisjes die voor de behandeling bijna aan de menarche toe waren.

*(d) Follow-up*

Tijdens de behandeling wordt een 3-maandelijkse follow-up georganiseerd voor een klinische controle van de pubertaire status, controle van de biochemie, hormonen en de groeisnelheid.

Om de 6 maanden wordt de botleeftijd bepaald.

Op het einde van de behandeling worden een botdensitometrie en een echografie van de uterus uitgevoerd. De echografie van de uterus wordt nadien jaarlijks herhaald. Meisjes worden gevolgd tot de eindgestalte is bereikt en ze spontaan en regelmatig menstrueren.

De behandeling is bijzonder duur (1 injectie kost ± € 124) en is slechts terugbetaald onder de volgende voorwaarden:

- B2 bij meisjes jonger dan 8 jaar en/of een menarche voor de leeftijd van 10.
- Jongens met een centrale puberteit voor de leeftijd van 9 jaar.

## **b) Geïsoleerde tekens van vervroegde puberteit**

### **(1) Premature thelarche**

Premature thelarche is een geïsoleerde borstontwikkeling die optreedt voor de leeftijd van 8 jaar. Minieme borstontwikkeling kan voorkomen bij zuigelingen als effect van de moederlijke oestrogenen maar dit regresseert spontaan en is volledig verdwenen voor de leeftijd van 2 jaar (103).

Treedt thelarche op na de leeftijd van 2 jaar dan zal het zelden of niet spontaan regresseren. Deze meisjes moeten een volledig diagnostisch bilan krijgen voor een pubertas praecox omdat op klinische basis de premature thelarche niet kan worden onderscheiden van een volledige vroegtijdige pubertaire ontwikkeling. Er gaan zelfs stemmen op om te stellen dat de premature thelarche een traag evoluerende pubertas praecox is omdat bij deze meisjes de menarcheleeftijd globaal gezien jonger is en de eindlengte iets kleiner dan kon worden verwacht (104) (105) (106) (107).

Het diagnostisch bilan toont een niet-detecteerbare oestrogenentiter, een prepubertair antwoord op de LHRH-stimulatietest, echografisch normale ovaria en uterus voor de leeftijd, geen vulvaire tekens van oestrogenenimpregnatie en een botleeftijd die overeen stemt met de kalenderleeftijd.

De prevalentie schommelt rond de 3 à 4 op 100 aanmeldingen voor pubertas praecox.

### **(2) Premature adrenarche**

De premature adrenarche verwijst naar een vroege 'rijping' van de bijnier met als gevolg een stijging van bijnierandrogenen resulterend in het verschijnen van schaamhaar bij meisjes voor de leeftijd van 8 jaar en bij jongens voor 9 jaar (=pubarche), al dan niet geassocieerd met okselhaar, een vette huid met acné en een volwassen transpiratiegeur (23). Niettegenstaande een lichte toename van de groeisnelheid en de botmaturatie komt de eindlengte niet in het gedrang. Er zijn geen tekens van virilisatie, er is geen groei van de clitoris of de penis en het testiculair volume is niet toegenomen.

Premature adrenarche komt vaker voor bij meisjes dan bij jongens in een verhouding ♀ / ♂ = 10/1 en met stijgende frequentie tussen de 3 en de 8 jaar. Een pubarche die na de leeftijd van 7 jaar ontstaat kent een tragere progressie.

Een premature adrenarche is niet zo onschuldig omwille van de gevolgen op lange termijn. Zo stelt men vast dat meisjes een duidelijk verhoogd risico hebben op ovariële disfuncties zoals het polycystisch ovarium syndroom (PCO) en functionele ovariële androgenemie. De premature adrenarche is eveneens gerelateerd met hyperinsulinemie, een gestoord lipidenmetabolisme, obesitas en type 2 diabetes mellitus.

Om deze redenen en om de differentiatie te kunnen maken met een vroegtijdige pubertaire ontwikkeling en androgeen-producerende tumoren moet een volledig diagnostisch bilan worden georganiseerd.

In het geval van een benigne premature adrenarche is er een niet detecteerbare oestrogenentiter en de testosteronwaarden zijn prepuberaal evenals het antwoord op de LHRH-stimulatietest. De waarde van DHEAS is licht gestegen en de perifere weefsels vertonen een verhoogde gevoeligheid aan DHEAS.

Hoewel een volledig diagnostisch bilan en de follow-up van een aantal kinderen geen pathologie kan aantonen, is een nauwkeurige opvolging van deze kinderen noodzakelijk omwille van de mogelijke complicaties op lange termijn.

Tabel 29: Differentiële diagnose van de premature adrenarche. Bron: (23)

	<b>Gonadarche</b>	<b>Groei</b>	<b>Botleeftijd</b>	<b>Androgenen</b>	<b>Gonadotrope steroiden</b>
<b>Idiopathische premature pubarche</b>	Afwezig	Normaal	Normaal (= kalenderleeftijd)	Normaal, DHEAS niet gestegen	Prepuberaal
<b>Premature adrenarche</b>	Afwezig	Normaal of lichte acceleratie	Gecorreleerd met de lengteleeftijd*	Vroeg puberaal, DHEAS matig tot duidelijk gestegen	Prepuberaal
<b>Pubertas praecox</b>	Aanwezig	Progressieve acceleratie	Progressieve acceleratie (botleeftijd vooruit op kalenderleeftijd)	Normaal voor de leeftijd	Vroeg puberaal
<b>Late congenitale adrenale hyperplasie</b>	Afwezig, evt clitoris- of penisontwikkeling	Matig tot duidelijke acceleratie	Matige tot duidelijke voorsprong	Matig tot duidelijk gestegen	Prepuberaal
<b>Viriliserende tumoren</b>	Afwezig, duidelijke en progressieve clitoris of penisontwikkeling	Duidelijke acceleratie	Sterke toename /voorsprong	Duidelijk gestegen	Prepuberaal
<b>Iatrogeen</b>	Afwezig, duidelijke en progressieve clitoris of penisontwikkeling	Duidelijke acceleratie	Sterke toename /voorsprong	Duidelijk gestegen	Prepuberaal

### (3) Premature menarche

Het begrip premature menarche verwijst naar het voorkomen van menses zonder andere tekens van pubertaire ontwikkeling. Dit betekent dat er borstontwikkeling noch pubisbehaarings is en dat hormonale parameters wijzen op een prepubertaire status met uitzondering van eventueel een licht verhoogde oestradiolwaarde. Niettegenstaande het fenomeen benigne kan zijn, dienen andere mogelijke oorzaken te worden uitgesloten.

Een volledig lichamelijk en gynecologisch onderzoek moet worden uitgevoerd.

In de meeste gevallen ontwikkelt de puberteit zich op normale wijze op een later tijdstip.

In het kader van een McCune-Albright syndroom zal de premature menarche snel worden gevolgd door de ontwikkeling van andere secundaire geslachtskenmerken.

---

\* de lengteleeftijd is de leeftijd waarvoor de gestalte zich op P50 situeert. Vertrekkende van een gegeven gestalte op de groeicurve extrapoleert men naar de P50 (horizontaal) en kan men de corresponderende leeftijd op de x-as aflezen.

### 3. Te late puberteit

#### a) Constitutioneel vertraagde pubertaire ontwikkeling

##### (1) Omschrijving

Men spreekt van een fysiologische vertraging van de pubertaire ontwikkeling wanneer bij meisjes op de leeftijd van 13 jaar en bij jongens op 14 jaar de puberteitskenmerken uitblijven zonder dat enige pathologie aan de grondslag ligt. Concreet betekent dit dat er op de aangegeven leeftijden nog geen stadium B<sub>2</sub> voor een meisje of een stadium G<sub>2</sub> T<sub>4ml</sub> voor een jongen kan worden genoteerd. Het gaat per definitie om een tijdelijke situatie die zich kan voordoen bij jongeren met zowel een grote als een kleinere prepuberale lengtegroei.

Omdat de pubertaire groeisput uitblijft, zullen deze tieners binnen de klasgroep achterblijven in lengtegroei. Kinderen met een genetisch kleine gestalte zullen hiervan des te meer last ondervinden en consulteren bijgevolg meer/snel voor dit probleem. De categorie 'constitutionele achterstand in groei en pubertaire ontwikkeling' die naar een dubbel probleem verwijst, zou een onderdeel van deze entiteit kunnen zijn.

##### (2) De prevalentie

Van alle tieners maakt 2,5% een verlate pubertaire ontwikkeling door (108). Hiervan zal de vertraging in ruim 95% van de gevallen van fysiologische aard zijn terwijl de resterende gevallen pathologisch zijn. De verhouding ♂/♀ = 4 à 5 / 1.

##### (3) De oorzaak

Er blijkt een vertraagde aanwakking te zijn van de hypothalamo-hypofysaire-gonadale as.

##### (4) Het klinisch beeld

Het belangrijkste kenmerk van de jongeren is de afwezigheid van enig uiterlijk kenmerk van pubertaire ontwikkeling.

Bij de meeste jongeren kan men een groeivertraging opmerken die tussen de 4 en de 12 jaar optreedt. Toch blijkt de volwassen eindlengte niet in het gedrang te komen. De groeivertraging wordt gecompenseerd door de langere prepuberale groeitijd voor de puberale groeisput. Deze groeivertraging zou het gevolg zijn van een relatief tekort aan groeihormoon door een tijdelijk gebrek aan GH-“releasing” hormoon. Eens de puberteit op gang is, corrigeert dit relatief tekort zich volledig.

Vanaf 12-jarige leeftijd is er een verminderde groei van het bovenste lichaamssegment.

Men ziet een latere doorbraak van de definitieve tanden.

##### (5) De diagnose

De diagnose van een fysiologisch vertraagde pubertaire ontwikkeling is een uitsluitingsdiagnose. Mogelijke oorzaken van een pathologisch uitblijven van de puberteit moeten worden uitgesloten.

Bij **klinisch onderzoek** is het sleuterkenmerk de Tanner-score B<sub>1</sub> of G<sub>1</sub>T<sub>3ml</sub> vanaf 13 jaar respectievelijk 14 jaar. Een goede observatie van de lichaamsproporties en de morfologie is belangrijk om congenitale en syndromale oorzaken op te sporen zoals bvb. de syndromen van Klinefelter en Turner.

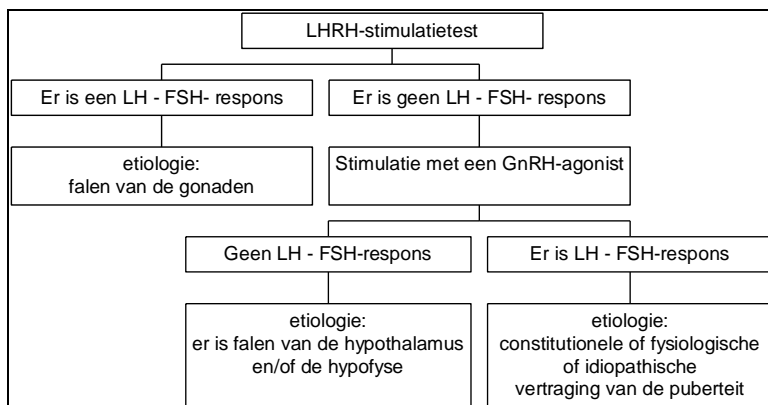
Uit de **anamnese** blijkt het familiaal voorkomen van een verlate puberteit. Bij moeder was er een late menarcheleeftijd en/of vader is laat gaan puberen.

Bij **studie van de groeicurve** ziet men een progressieve afbuiging van de lengtegroei.

De **botleeftijd** loopt achter op de kalenderleeftijd (wat een langere groeitijd mogelijk maakt) en er is een verminderde botmineralisatie.

De **LHRH-stimulatietest** geeft geen tot een zwakke LH-respons. Dit laat toe om gonadale dysgenese uit te sluiten waarbij zeer hoge basale LH- en FSH-waarden worden gevonden.

Om de fysiologisch laatijdige puberteit te onderscheiden van centraal hypothalamo-hypofysair falen kan men de LHRH-stimulatietest laten voorafgaan door meerdere LHRH-toedieningen of een stimulatietest uitvoeren met gonadotrofine-“releasing”-hormoon agonisten. Bij falen van de hypothalamus en/of de hypofyse zal er geen LH-respons opgemeten worden terwijl bij de fysiologische vertraging duidelijk verhoogde LH-waarden worden aangetroffen. Een samenvatting van deze denkstappen worden in onderstaande figuur voorgesteld.



Figuur 73: Differentiële diagnose van verlate puberteit met de LHRH-stimulatietest

## (6) De behandeling

Er zijn twee argumenten om een constitutioneel verlate puberteit te behandelen. Enerzijds is er het argument van de psychologische impact die vooral voor jongens groot blijkt te zijn maar anderzijds is er een significant lagere botdensiteit zowel op kinder- als volwassen leeftijd.

In een aantal gevallen zal de behandeling ook bijdragen tot een precieze diagnosestelling.

Voor meisjes:

Dagelijkse dosis van 50 µg ethinyloestradiol/kg/dag per os.

Voor jongens:

25 à 50 mg testosteron-esters 2x per maand IM of orale testosteroone.

Door de lage dosissen wordt de eindlengte niet benadeeld en zal er borstontwikkeling plaatsgrijpen bij meisjes en penisgroei en beharing bij jongens. Testisgroei wordt echter niet door de behandeling gerealiseerd.

Na een aantal maanden wordt de behandeling gestaakt. De hypothalamus en hypofyse zijn in die periode geprikkeld en de productie van het eigen oestrogeen of testosteroone kwam op gang. Na het staken van de behandeling ontvouwt de puberteit zich verder.

Een goede follow-up van de puberteitskenmerken en de groei is evenwel noodzakelijk. Als er stagnatie blijkt, moet verder naar pathologie worden gezocht.

(108)

## b) Pubertas Tardas

### (1) Omschrijving

Analoog aan de constitutioneel vertraagde pubertaire ontwikkeling gaat het hier om jongens en meisjes die respectievelijk op 14 en 13 jaar niet minstens een Tanner-stadium G<sub>2</sub>T<sub>4ml</sub> of B<sub>2</sub> vertonen (108). Hoewel er idiopathische vormen bestaan, zal een "echte" verlate en zelfs afwezige puberteit doorgaans verklaard kunnen worden door pathologie.

### (2) Prevalentie

Vertrekkend van de prevalentiecijfers van de constitutionele verlate puberteit zal 0,1% van deze tieners een pathologisch verlate puberteit vertonen of helemaal geen spontane puberteit ontwikkelen.

### (3) De oorzaak

Elk centraal proces waarbij **de hypothalamus en/of de hypofyse** zijn betrokken, kan een invloed hebben op de start en het ontrollen van de puberteit. Deze invloed kan prikkelend/stimulerend zijn en resulteren in een te vroege puberteit, maar er kan eveneens een remmende invloed vanuit gaan waardoor de pubertaire ontwikkeling vertraagt of volledig achterwege blijft.

Pathologie van de **gonaden** waardoor er geen of ondermaats oestrogenen en testosteron wordt geproduceerd en vrijgezet maakt een tweede categorie uit.

De onderstaande tabel geeft een overzicht van de oorzaken en kadert dit in het fysiologisch proces.

Tabel 30: Etiologie en fysiologie van pubertas tardas (22) en (109)

<b>Een centraal pathologisch proces met weerslag op de hypothalamus en/of de hypofyse</b>	<b>⇒ Levert een hypogonadotroop hypogonadisme*</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tumoren</li><li>• Bestraling van de regio of chemotherapie voor tumoren</li><li>• Sequellen van infecties</li><li>• Congenitale pathologie: vb. syndroom van Kallmann (afwezigheid van het gen om LHRH aan te maken; gaat gepaard met anosmie)</li><li>• Syndromen met mentale retardatie: vb. Prader Willi, Laurence-Moon, Bardet-Biedl</li></ul>	Door de afwezige initiatie van de puberteit vanuit de hypothalamo-hypofysaire as worden er geen gonadotropine-relaase-hormonen vrijgezet en kan de hypofyse op haar beurt geen LH noch FSH produceren. De overigens intacte en potente gonaden krijgen bijgevolg geen impuls om oestrogeen, progesteron of testosteron te produceren.
<b>Dysfunctionele of dysgenetische gonaden</b>	<b>⇒ Levert een hypergonadotroop hypogonadisme*</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Gonadale dysgenesie: syndroom van Turner, syndroom van Klinefelter</li><li>• Congenitale anorchie</li><li>• Cryptorchidie</li><li>• Tumoren in de gonaden</li></ul>	Door de afwezige of gebrekkige respons van de ovaria of testes op de stimuli van de hypothalamo-hypofyse, ontbreekt de negatieve feed-back van de gonaden. Dit leidt tot toenemende productie van GnRH, LH en FSH.

\* De term hypogonadisme verwijst naar het niet ontwikkeld zijn van de gonaden (ovaria of testes)

De term hypogonadotroop verwijst naar de afwezigheid of ondermaatse productie van GnRH en/of LH en FSH.

\* De term hypergonadotroop verwijst naar de ongeremde productie van zowel GnRH als LH en FSH, waarvan de gestegen titers kunnen worden opgemeten.

- 
- Behandeling van tumoren met chemotherapie of bestraling van de gonaden
  - Traumata, torsio, infecties (bof, mazelen), chirurgie van de gonaden, auto-immune processen
  - Androgeen receptor defecten:
    - Testiculair feminisatiesyndroom: door afwezigheid van testosteronreceptoren zijn weefsels ongevoelig voor de productie van testosteron resulterend in een vrouwelijk fenotype bij een mannelijk genotype
    - Reifenstein syndroom: er is een partieel receptordefect en bijgevolg een mannelijk fenotype of intersexualiteit.
  - Enzymedeficiënties
- 

Chronische ziekte, hypothyroïdie en ernstige exogene obesitas kunnen eveneens aanleiding geven tot een verlate puberteit waarbij normale of lage waarden van serumgonadotrofines worden opgemeten (44) (25).

#### (4) Diagnose (108) (110) (44)

De **anamnese** kan relevante antecedenten opleveren over eventuele centrale of gonadale schade. Een gestoorde neuromotore ontwikkeling, taalontwikkeling, gedragsproblemen of problemen in de schoolse vordering zijn relevant in het kader van syndromale oorzaken.

Bij het **klinisch onderzoek** moet speciale aandacht worden besteed aan dysmorphe kenmerken.

Het **groei patroon** kan gestoord zijn, zowel in de richting van overgroei (vb. Klinefelter syndroom) als naar een te kleine gestalte of groeivertraging (vb. Turner syndroom, Prader Willi syndroom). In het kader van een syndroom zal een samenloop van klinische kenmerken bijdragen tot de diagnose.

De bepaling van de **botleeftijd** kan zinvol zijn om het groeipotentieel van kinderen en jongeren te beoordelen.

De **LHRH-stimulatietest** zal verschillende resultaten opleveren afhankelijk van het niveau van de pathologie: een duidelijke LH-FSH-respons wijst op een perifeer gonadaal lijden, terwijl een afwezige LH-FSH-respons wijst op een centraal falen of op idiopatische vormen van verlate puberteit.

**Beeldvorming** van de sella tursica levert informatie over anatomische anomalieën van de hypothalamo-hypofysaire streek.

Naargelang de bevindingen kan **genetisch onderzoek** noodzakelijk zijn.

#### (5) De behandeling (108) (44;110)

Waar mogelijk zal de behandeling etiologisch zijn.

Wanneer een irreversibel tekort aan hormoonproductie blijkt uit het diagnostisch onderzoek of na stoppen van een proeftherapie voor een eerder vermoedde constitutionele verlate puberteit, zal er levenslang substitutie worden toegediend die progressief wordt opgebouwd. De hormonale substitutie zal volgens de genderbeleving van het individu worden aangepast.

Meisjes krijgen ethynylestradiol 50 ng/kg/dag per os gedurende het eerste jaar, stijgend naar 100 ng/kg in het tweede behandelingsjaar. Vanaf het derde jaar wordt medroxyprogesterone-acetaat, 10 dagen per maand, toegevoegd om een dervingsbloeding uit te lokken.

Jongens klimmen op van 25 mg testosterone/maand over 50 mg naar 100 mg/maand. Hierdoor zal de penis groeien en een mannelijk beharingspatroon optreden maar het testisvolume verandert niet. Om dit laatste te



realiseren wordt Humegon®\* toegediend. Bij anorchie kunnen, indien gewenst, prothesen worden ingeplant.

### c) Turner syndroom

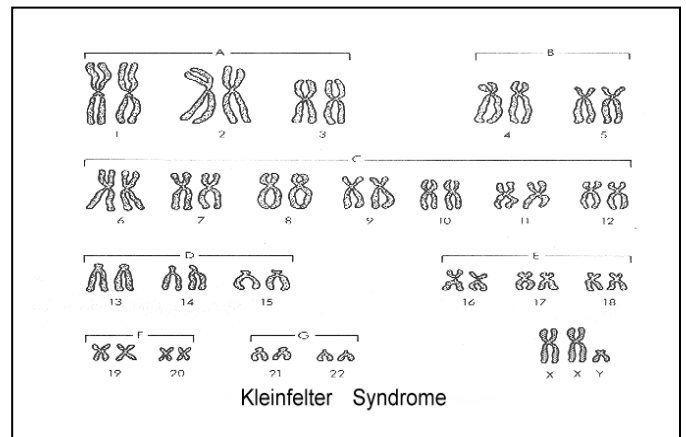
Zie hoofdstuk II.A.1.f. Omdat de kleine gestalte een kernsymptoom is in de diagnose vóór de pubertaire leeftijd, wordt het bij de 'te kleine gestalte' besproken.

### d) Klinefelter syndroom

#### (1) Omschrijving

Het Klinefelter syndroom is de meest frekwente chromosomale oorzaak van mannelijk hypogonadisme en infertiliteit.

Het syndroom is gekenmerkt door een 47,XXY karyotype zoals dit in figuur 74 wordt geïllustreerd. Er zijn ook varianten waarbij één of meerdere additionele X en/of Y chromosomen aanwezig zijn. Mozaïcisme (46,XY/47XXY) met verschillende cellijnen naast elkaar behoort eveneens tot de mogelijkheden (111;112).



Figuur 74: Karyotype bij Klinefelter syndroom

Bron: [www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/library/onlinebio/kleinflt.gif](http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/library/onlinebio/kleinflt.gif)

#### (2) De prevalentie

De prevalentie van het Klinefelter syndroom schommelt tussen de 1/500 à 1/1000 mannelijke borelingen.

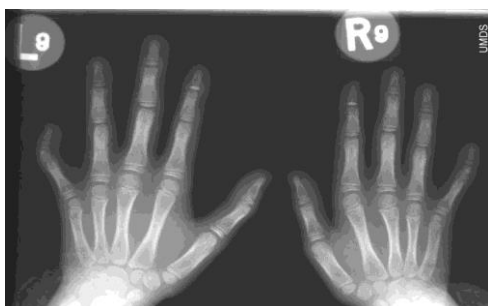
#### (3) Klinisch beeld

Tabel 31: Klinische kenmerken van jongens met het syndroom van Klinefelter. Bron: (111-113)

<b>Dysmorfe kenmerken</b>	
Gestalte	Grote gestalte met een toename van de groeisnelheid op lagere-school-leeftijd. Lange armen en benen (fig. 78). Bij 49,XXXXY ziet men een kleine gestalte.
Handen	Clinodactylie: een mediane deviatie van de pink naar de ringvinger (fig.75).
<b>Ontwikkeling</b>	
Taal	Vertraagde taal- en spraakontwikkeling. Lees- en leerproblemen, dyslexie en moeilijk schools vorderen.
Intelligentie	Bij jongens met 47,XXY is er een normale intelligentie. Het geheugen is normaal doch er is een moeilijkere inprenting en het concentratievermogen is gedaald. Bij toename van het aantal X en Y chromosomen is er een lichte tot ernstige mentale retardatie.

\* menselijke menopausale gonadotropines

Karakter	Het zijn eerder passieve, stille en verlegen kinderen die willen behagen. Wanneer ze in de klas iets niet verstaan zullen ze geen uitleg durven vragen waardoor ze afhaken en gaan dagdromen. Er kunnen zich gedragsproblemen ontwikkelen zoals ADHD, buien van agressie (naarmate er meer X en/of Y chromosomen zijn).
Emotioneel	Depressie. Laag zelfwaardegevoel. Verstoorde genderidentificatie kan zich voordoen.
Neuromotoor	De motorische mijlpalen worden later bereikt.
<b>Orgaanmalformaties</b>	
<b>Endocrien</b>	
Testes en penis	Kleine testes, vast-aanvoelend (< 2ml) en kleine penis (fig.77). De zaadbuisjes blijven onderontwikkeld, het blijven niet-gekanaliseerde strengen.
Puberteit	Afwezigheid of verlate ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken. De penis groeit wel doch de testikels blijven erg klein. Spaarzame lichaamsbehaarung met een normale pubisbehaarung (fig. 77). Vrouwelijke vetverdeling.
Fertiliteit	Infertiliteit door atrofie van de tubuli seminiferi en bijgevolg azoöspermie. Jongens met mozaïcisme (46,XY/47,XXY) kunnen laag normaal tot fertiel zijn.
Gynecomastie	De gynecomastie kan zich laat in de puberteit ontwikkelen en is niet van voorbijgaande aard. Het risico op borstkanker schommelt rond de 7,5% (fig. 76).
<b>Cardiovasculair</b>	
Cardiaal	Mitraalklepprolaps (bij 55% van de jongens)
Vasculair	Varices (bij 20 à 40 %) met verhoogd risico op veneuze ulcera
<b>Tanden</b>	
Taurodontisme	Een verbreding van de tanden, vooral de achterste molaren, door een proportionele toename van de pulpa. Het is een radiografische vaststelling die klinisch niet steeds opvallend is. Het komt voor bij 40% van de jongens (de normale incidentie is 1 %).
<b>Auto-immune pathologie</b>	
	Diabetes Mellitus type 1. Lupus erythematodes. Thyroiditis.
<b>Bot</b>	
	Osteoporose.



Figuur 75: Clinodactylie van de linker hand



Figuur 76: Gynecomastie



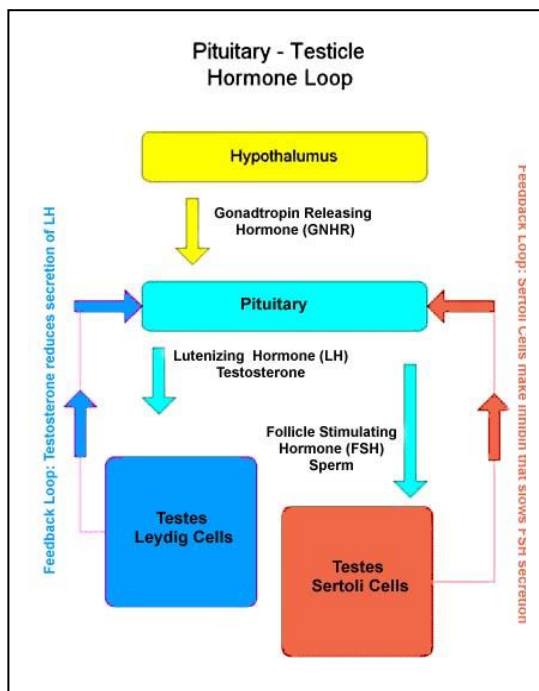
Figuur 77: Onderontwikkelde genitalia en een vrouwelijk patroon van pubisbehaving bij een Klinefelter patiënt

Bron foto's: [www.emedicine.com/ped/topic1252.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1252.htm)



Figuur 78: Magere gestalte met lange armen en benen

#### (4) De fysiopathologie



Figuur 79: De hypothalamo-hypofysaire-testiculaire as

Bij het Klinefelter syndroom is er sprake van een **hypergonadotroop hypogonadisme**.

Wanneer in normale omstandigheden prepubertair de hypothalamo-hypofysaire as activeert en respectievelijk Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH), Follikel Stimulerend Hormoon (FSH) en Lutheïniserend Hormoon (LH) produceert, worden de Leydigcellen in de testes geprikkeld om testosteron te produceren. De negatieve feedback die uitgaat van testosteron en inhibine op de hypothalamus en de hypofyse, houdt het systeem in evenwicht.

Door de afwezigheid of ondermaatse productie van testosteron en inhibine, heeft er geen negatieve terugkoppeling plaats naar de hypothalamo-hypofysaire as, wordt de vrijzetting van GnRH, LH en FSH niet afgeremd met een overproductie van gonadotrope hormonen tot gevolg.

## (5) De diagnose

De diagnose wordt vaak laattijdig of niet gesteld omwille van de grote variatie in klinisch voorkomen (114). De diagnose wordt gesteld op adolescentenleeftijd naar aanleiding van het achterblijven van de pubertaire ontwikkeling en de gynecomastie of bij de volwassene in het kader van een onvervulde kinderwens. Op jonge leeftijd kunnen de taal- en spraakontwikkelingsstoornissen of de leerstoornissen aanleiding geven tot een vermoeden en reden zijn voor verder onderzoek.

**De anamnese en het klinisch** onderzoek brengen elementen aan die aan het syndroom van Klinefelter kunnen doen denken: de spraak- en taalontwikkelingsvertraging, eventuele leerproblemen, het teruggetrokken of verlegen karakter gecombineerd met een relatief grote gestalte, tengere lichaamsbouw en lange ledematen. Bij onderzoek van de genitalia palpeert men kleine en eerder vaste testikels (<2ml) en ziet men een kleine penis. De pubertaire ontwikkeling blijft achterwege of stagneert en er ontwikkelt zich progressief een blijvende gynecomastie, dit in tegenstelling met de normale transiënte gynecomastie bij het begin van de puberteit.

**Een hormonaal bilan** toont lage testosteron-bloedspiegels en hoge titers LH, FSH en oestradiol.

**Karyotypering** geeft ultiem uitsluitsel over de diagnose. Ruim 80 % van de patiënten heeft een 47,XXY karyotype, ongeveer 10 % vertoont mozaïcismen zoals 46,XY/47XXY , 46,XY/48XXXY en 47,XXY/48,XXXY. In de resterende gevallen gaat het om varianten als 48,XXXXY , 48,XXYY , 49XXXYY , 49,XXXXXY of nog zeldzamer vertoont het additionele X-chromosoom structurele afwijkingen.

## (6) De behandeling

De behandeling richt zich in hoofdzaak op drie aspecten, namelijk de psychosociale problemen, het hypogonadisme en de gynecomastie.

Het organiseren van een gepaste therapie en begeleiding van de taalontwikkelingsstoornissen en de leerproblemen is fundamenteel voor een evenwichtige emotionele ontplooiing van het jonge kind.

De gynecomastie kan chirurgisch worden gecorrigeerd.

De toediening van testosteron zal niet alleen tot fenotypische verandering aanleiding geven, het verbetert eveneens de klachten van vermoeidheid, spierzwakte en emotionele labiliteit.

Er zijn 3 toedieningsmogelijkheden voor testosteron:

- Orale toediening van capsules testosteronundecanoaat (Undestor®, Testocaps®) tweemaal daags bij de maaltijd omwille van de vetoplosbaarheid. Deze toediening geeft variabele bloedspiegels door de wisselende absorptie uit het maag-darmstelsel.
- De intramusculaire toediening van een olieachtige oplossing. De uiteindelijke streefdosis schommelt rond de 200 mg alle 2 weken of 300 mg om de 3 weken. In het laatste geval zijn de piekwaarden hoger en de titerschommelingen groter tussen de eerste en de laatste dag van het interval.
- Een transdermale toediening via scrotale patches die 4 à 6 mg testosteron per 24 uur vrijgeven. Dit geeft een vrij constante bloedspiegel.

Een volledige virilisatie wordt over 3 à 4 jaar opgebouwd.

De behandeling wordt gestart rond 13 à 14 jaar.

Neveneffecten:

- benigne prostaathypertrofie
- verhoging van het hematocriet door een stimulatie van de erythropoïese in het beenmerg (113) (110)

Bij de keuze van de behandeling zal men rekening moeten houden met de genderidentificatie.

### (7) Follow-up

Een 4 tot 6-maandelijkse follow-up wordt voorgesteld om de compliantie en het effect van de behandeling te toetsen aan de testosterontiter

### **C. Het hoofd** (14;115)

Het regelmatig opmeten van de hoofdomtrek en het plotten op een percentielcurve laat toe om de grootte en dus de groei van het hoofd op te volgen en te interpreteren. Niet alleen de omtrek is een belangrijke parameter maar ook de inspectie van de vorm van het hoofd moet de klinische interpretatie ondersteunen.

Er bestaat een grote variatie in vorm van de schedel naargelang het ras. Maar ook binnen één bepaald ras is de variatie ruim.

Afwijkingen van de grootte en/of de vorm van de schedel kan het gevolg zijn van:

- Intrinsieke afwijkingen van het bot
  - Skeletdysplasie
  - Malformaties door onvolledig sluiten van de neurale buis
- Extrinsieke factoren
  - Deformatie
  - Disruptie
- Een abnormale vorm en/of volume van de hersenen.

Het regelmatig interpreteren van de schedelomtrek laat toe afwijkingen in de groei van de hersenen en de schedel tijdig op te merken en te remediëren waar mogelijk. Bovendien gaan macro- en microcefalie gepaard met een verhoogd risico op mentale handicap of ontwikkelingsachterstand.

#### 1. Interpretatie van de vorm van de schedel

##### **a) Deformatie**

Met deformatie wordt bedoeld dat, overigens normale weefsels, door mechanische krachten gaan vervormen.

Deformatie is de meest frequente oorzaak van een te grote, een te kleine schedelomtrek of van een vervormde schedel.

Zoals eerder reeds vermeld is de groei van de hersenmassa de stimulus voor schedelbeenderen om te groeien. Naarmate de hersenen minder sterk groeien zal de druk op de naden verminderen, de suturen vernauwen hetgeen zal leiden tot fusie van de naden. Een abnormaal kleine hersenmassa en het stoppen van de hersengroei geven dus aanleiding tot een vroegtijdig sluiten van de naden. Men spreekt dan van een **premature craniostenose**. De kleine hersenmassa veroorzaakt hier de kleine schedel en niet omgekeerd. De hersengroei zal namelijk niet worden afgeremd door een premature fusie van één of meerdere naden. De hersenen zullen vervolgens groeien in de richting waar ze de minste weerstand ondervinden met een misvormingen van de schedel en het gelaat tot gevolg.

Bij voortijdig sluiten van één of meerdere naden spreekt men van **craniosynostosis**. De meest frequente oorzaak is een langdurige intra-uteriene compressie van aanpalende beenranden tegen elkaar. In mindere mate kadert de craniosynostosis in een syndroom waarbij de schedelbasisbeenderen abnormaal groeien met een voortijdige fusie van de schedeldaknaden tot gevolg (vb. Crouzon Syndroom). Uiterst zelden is een genetisch defect verantwoordelijk voor een gestoorde integriteit van de suturen.

Afhankelijk van de naad die voortijdig sluit, ontwikkelt de schedel zich verschillend:

- Voortijdige sluiting van de sagittale naad levert een **scafocefalie** (fig. 80). De schedel kan niet meer in de breedte groeien en dus neemt de voor-achterwaartse doormeter toe.



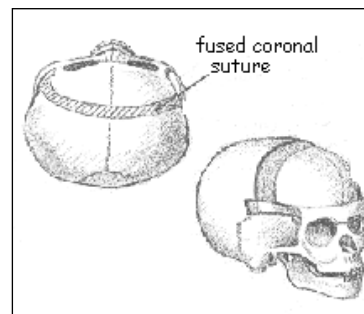
Figuur 80: Scafocefalie

Bron: [www.nvvn.org/voorlichting/CR\\_craniosynostosis.html](http://www.nvvn.org/voorlichting/CR_craniosynostosis.html)

- Bij voortijdige sluiting van de kroonnaad kan de schedel niet meer in voorachterwaartse richting groeien, wordt het hoofd breder en neemt de voor-achterwaartse doormeter niet/onvoldoende toe. Men spreekt dan van brachycefalie. Dit fenomeen kan zich uni- of bilateraal voordoen (fig. 81 en 82)



Figuur 81: Brachycefalie



Figuur 82: Brachycefalie (2)

Bron: [www.pedisurg.com/PtEduc/craniosynostosis.htm](http://www.pedisurg.com/PtEduc/craniosynostosis.htm)

- Het prematuur sluiten van de frontale naad leidt tot trigonocefalie (fig.83).



Figuur 83: Trigonocefalie

- Het vroegtijdig sluiten van de lambda naden veroorzaakt posterieure plagiocefalie (Fig. 84).

Figuur 84: Plagiocefalie



- Turricefalie of een torenhoofd ontstaat wanneer er een gecombineerde vroege fusie optreedt van de kroon, de lambda en de frontale naden (fig. 85).



Figuur 85: Turricefalie.

Bron: [www.choa.org/OurServices/Craniofacial/Conditions/Disorders/SkullDeformities/Craniosynostosis.asp](http://www.choa.org/OurServices/Craniofacial/Conditions/Disorders/SkullDeformities/Craniosynostosis.asp)

Deze afwijkingen moeten onderscheiden worden van het zijdelings afgeplatte hoofd of zijdelingse plagiocefalie bij de pasgeborene. Wanneer het foetaal hoofdje een lange tijd voor de geboorte indaalt, kan het hoofd volgens een diagonale as worden misvormd. Uitgesproken kan dit leiden tot gelaatsafwijkingen maar meestal verdwijnt de misvorming in de eerste levensweken of maanden omdat de misvormende krachten zijn verdwenen. Een vergelijkbaar mechanisme doet zich voor wanneer de rugligging de voorkeurshouding is en er zich een plagiocefalie voordoet.

### **b) Disruptie**

Craniotabes is een buitengewone verdunning van een deel van het schedeldak. Dit kan worden veroorzaakt door een gelokaliseerde druk (fibroom, vergroeiing, lidmaat van tweeling) op het betrokken bot. Een typisch klinisch teken is het 'ping-pong'-effect bij zachte druk op de schedel.

### **c) Dysplasie**

Dysplasie kadert meestal in een gegeneraliseerde skeletdysplasie met een beenderige overgroei en een verlate sluiting van de suturen en de fontanel en bijgevolg een macrocefalie.

De beenderige overgroei verloopt meestal traag. Wanneer het zich lokaliseert spreekt men van frontale of pariëtale bossing. Is de hyperplasie veralgemeend dan verdikken de schedelbeenderen progressief, wat aanleiding geeft tot een stenose van de beenderige zenuwkanalen met uitvalsverschijnselen tot gevolg.

Bij een vertraagde groei van de schedelbeenderen, vergeleken met de groei van de hersenmassa, ontstaan er brede fontanellen en suturen, zonder dat er evenwel tekens zijn van overdruk.

### **d) Malformatie**

Defecten als gevolg van een onvolledige sluiting van de neurale buis zijn ondermeer meningocoele, encefalocoele, afwezigheid van het schedeldak en anencefalie.



## 2. Interpretatie van de grootte van het hoofd

Uit het voorgaande mag blijken dat microcefalie en macrocefalie geen diagnostische entiteiten zijn maar uiterlijke kenmerken die meestal kaderen in een ruimer klinisch beeld.

In strikte zin spreekt men van microcefalie bij een hoofdomtrek  $< P3$  en van macrocefalie bij een hoofdomtrek  $> P97$ . Het spreekt evenwel voor zich dat men bij de interpretatie van de hoofdomtrek ook rekening moet houden met de lichaamsverhoudingen en de proportie van het hoofd ten aanzien van de gestalte. In dit geval kan men van een relatieve micro- en macrocefalie spreken.

De pathologische vormen van macrocefalie moeten worden onderscheiden van de **familiale benigne macrocefalie**. Hierbij neemt de hoofdomtrek progressief maar versneld toe tot boven P97 gedurende het eerste levensjaar waarna een stabilisatie volgt. Dit wordt veroorzaakt door toename van vocht in de subarachnoïdale ruimte als gevolg van een overtreffen van de liquorproductie op de resorptie. De kinderen zijn meestal hypotoon, vertonen een wat vertraagde motorische ontwikkeling en lopen risico op leerstoornissen.

Bij microcefalie spreekt men van primaire en secundaire vormen.

De primaire vormen kaderen in een syndroom of zijn genetisch bepaald.

Secundaire vormen kennen diverse oorzaken:

- Bestraling. De geassocieerde mentale retardatie is des te meer uitgesproken wanneer de blootstelling in het 1<sup>e</sup> trimester van de zwangerschap plaats had.
- Congenitale infecties: rubella, CMV, toxoplasmose
- Toxisch: alcohol, hydantoïne
- Meningitis en encefalitis
- Ondervoeding
- Metabole stoornissen bij de moeder tijdens de zwangerschap: diabetes mellitus, hyperfenylalaninemie
- Hypertermie: belangrijke koorts tijdens de eerste 4 à 6 weken van de zwangerschap
- Hypoxische ischemische encefalopathie

(116)

### **III. Een systematiek in het kijken naar dysmorphie**

(117)

(14)

#### ***A. Waarom een hoofdstuk dysmorphie in een standaard groei en pubertaire ontwikkeling?***

Lengte, gewicht, hoofdomtrek en pubertaire kenmerken zijn biometrische gegevens die een uitdrukking zijn van de morfologie van een mens. Wanneer een bijzondere biometrie (te groot, te klein, te zwaar, te licht,...) samen voorkomt met andere dysmorphe kenmerken dwingt dit tot nader informeren en onderzoeken van de gezondheidstoestand en het ontwikkelingspatroon van een kind. Dysmorphe kenmerken kunnen namelijk wijzen op een gestoorde embryonale of foetale ontwikkeling en in dit proces kunnen de hersenen betrokken zijn. Kinderen met majeure en/of mineure afwijkingen kunnen at risk zijn voor leerstoornissen of een mentale handicap.

Dezelfde redenering gaat ook op in omgekeerde zin. Wanneer een kind bij het CLB wordt aangemeld voor leer- of gedragsproblemen of het vermoeden van een vertraagde ontwikkeling, kan het actief opsporen van dysmorphe kenmerken samen met het ontwikkelingsonderzoek een ruimer kader tekenen rond het gemelde probleem. Dit laat vervolgens toe om gericht en goed gedocumenteerd door te verwijzen met al dan niet een indicatie voor genetisch onderzoek.

Door de plaats van de jeugdgezondheidszorg binnen de CLB-structuur bevindt ze zich in de unieke situatie om de informatie uit de schoolse biotoop van het kind te integreren met de informatie die wordt verkregen uit de systematische algemene, gerichte en selectieve medische onderzoeken.

De interpretatie van morfologische kenmerken en het klinisch gevolg dat eraan moet worden gegeven is af te wegen in het licht van bijkomende informatie, namelijk de associatie met ontwikkelingsproblemen en in het bijzonder de intelligentie en andere cognitieve problemen en het mogelijk familiaal voorkomen ervan. Elk aspect wordt hieronder verder toegelicht.

## B. De kliniek

### 1. Morfologie

#### a) Gestalte

Voor de interpretatie van de gestalte en de groei wordt verwezen naar de hoofdstukken onder II.A van dit document (Deel 1) en naar de concrete richtlijnen voor de CLB-praktijk.

#### b) Gewicht

Voor de interpretatie van het gewicht wordt verwezen naar de standaard Gewicht. Hierin wordt aangegeven dat overgewicht een expressie kan zijn van overerfbare monogenische aandoeningen als het Prader-Willi syndroom, Bardet-Biedl syndroom, het Alström en Cohen syndroom.

#### c) Pubertaire kenmerken

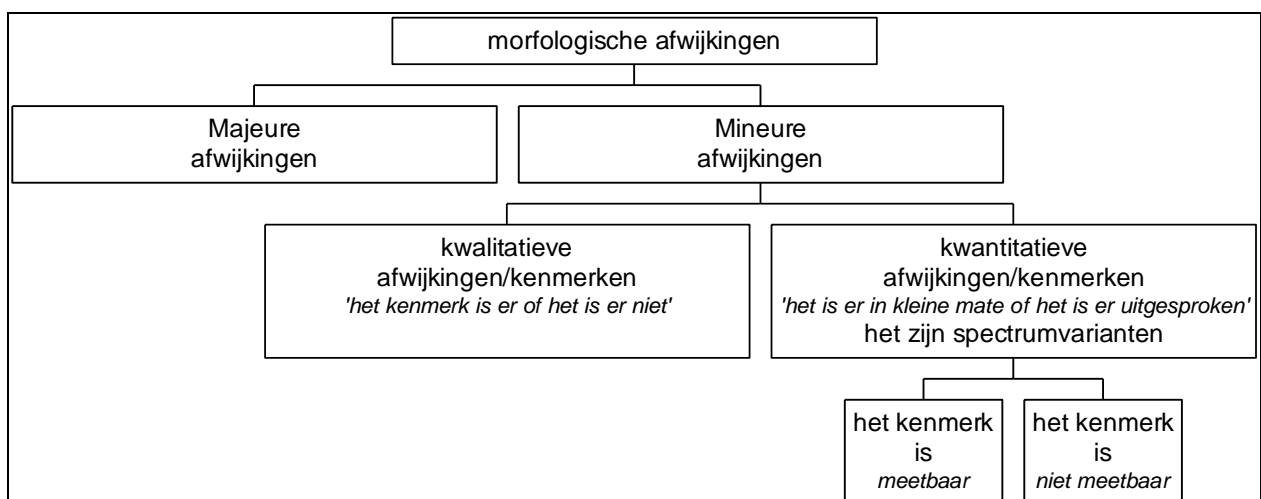
Voor de interpretatie hiervan wordt verwezen naar de hoofdstukken onder II.B van dit document (Deel 1) en naar de concrete richtlijnen voor de CLB-praktijk.

#### d) Dysmorfe kenmerken

##### (1) Een indeling

Dysmorfe kenmerken kunnen worden ingedeeld naar hun omvang en impact op het functioneren van een persoon. We houden ons hier aan een indeling die werd voorgesteld door Prof. Dr. Koen Devriendt (117) omdat ze in de klinische praktijk bruikbaar is en eveneens houvast biedt bij het uitstippelen van een vervolgbeleid.

Onderstaande figuur stelt de indeling schematisch voor.



Figuur 86: Indeling van morfologische kenmerken

**Majeure afwijkingen** veroorzaken opvallende functionele of esthetische hinder.

Voorbeelden zijn: schisis, klompvoet, spina bifida, cardiopathie, een abnormale hoofdomtrek...

Eén majeure afwijking hoeft niet perse met een ontwikkelingsprobleem samen te gaan. Bij twee majeure afwijkingen moet steeds naar één gezamenlijke verklaring worden gezocht. Vanaf twee of meer majeure

afwijkingen is de kans op een ontwikkelingsstoornis van het centraal zenuwstelsel groter en dus ook de kans op een mentale ontwikkelingsachterstand.

Bij de **mineure afwijkingen** is er geen sprake van functionele noch van ernstige esthetische hinder. Men maakt er verder onderscheid tussen kwalitatieve en kwantitatieve kenmerken.

**Kwalitatieve kenmerken** zijn ontwikkelingsstoornissen die bij minder dan 5% van de bevolking voorkomen. Het kenmerk is er of is er niet en kan bij gewone inspectie worden opgemerkt.

Voorbeelden zijn: preauriculaire putjes, dwarse handpalmlijn (wordt in +/- 4% van de normale bevolking aangetroffen unilateraal, 1% bilateraal), extra tepel (aanwezig in ongeveer 5% van de normale bevolking).

**De kwantitatieve kenmerken** komen ook in de normale bevolking voor maar hier gaat het om uiterste expressies. Hiervan zijn sommige kenmerken meetbaar en anderen niet.

Meetbare kenmerken kunnen worden uitgezet op curves. Voorbeelden hiervan zijn:

de afstand tussen de ogen (met hypertelorisme en hypotelorisme), lengte van de oren (kleine dysplastische oren bij het velo-cardio-faciaal syndroom, grote oren bij Fragiele X), afstand tussen beide tepels (is vergroot bij bv bij Noonan en Turner syndroom), lengte van de penis, lengte van het filtrum\* (bv lang filtrum bij Williams syndroom), vinger- en handlengte (arachnodactylie bij Marfan syndroom).

Andere kenmerken zijn niet meetbaar maar kunnen wel worden beschreven. Voorbeelden zijn een prominent voorhoofd, een prominente metopische naad, neerwaartse (downslanting) of opwaartse oogstand (upslanting), lange wimpers, synophris (doorlopende wenkbrauwen die op de middellijn in elkaar overgaan)

Er zijn kenmerken typisch voor bepaalde aandoeningen en syndromen:

Café-au-lait vlekjes (meer dan 5) zijn pathognomonisch voor neurofibromatose.

Een velo-pharyngeale insufficiëntie (hypernasale spraak, of, bij anamnese nasale reflux van melk als baby) moet steeds doen denken aan het velo-cardio-faciaal syndroom.

Witte haarlok of iris-heterochromie, kenmerkend voor het Waardenburg syndroom.

Ear pits gaan frequenter gepaard met renale afwijkingen.

Macro-orchidie = zeer sterk verdacht voor fragiele-X syndroom, micro-orchidie is zeer suggestief voor Klinefelter syndroom. Beide kunnen pas tijdens of vooral na de puberteit goed beoordeeld worden!

Het thema wordt hier verder uitgewerkt volgens een systematiek die hanteerbaar is bij het klinisch onderzoek.

## (2) De observaties

Hier worden enkel fenomenen beschreven die relevant zijn in het kader van syndromen of het gericht kijken naar dysmorphe kenmerken.

Bij de voorstelling van de dysmorphe kenmerken stellen we voor om een zekere systematiek aan te houden.

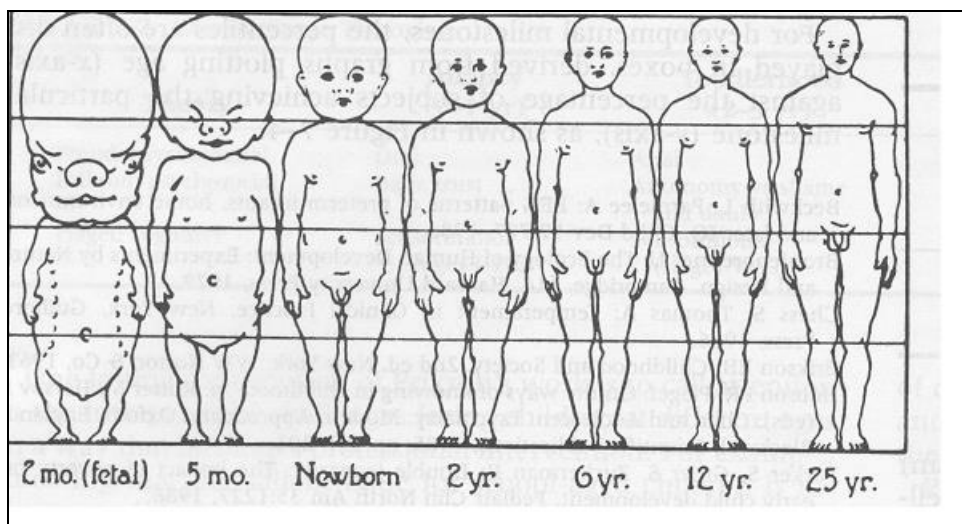
De kenmerken worden voorgesteld 'van boven naar onder', m.a.w. van kruin naar voeten en van een 'globale indruk' naar het detail.

### (a) Lichaamsproporties

De verhouding van de verschillende lichaamssegmenten verandert in de loop van de ontwikkeling van een baby tot volwassenheid.

---

\* het filtrum is het gootje tussen de neus en de bovenlip



Figuur 87 : Evolutie van de lichaamsverhoudingen. Bron:(118)

De verhouding van het bovenste op het onderste segment bedraagt 1,7 bij de geboorte, 1,3 op 3-jarige leeftijd en evolueert naar 1 rond 7 à 10 jaar.

Het onderste segment wordt gemeten vanaf de bovenrand van het schaambeentot op de grond. Het bovenste segment wordt berekend door het onderste segment van de totale lengte af te trekken.(15)

De armspan valt tussen (gestalte + 2 cm) en (gestalte – 2 cm). Een armspan bij kinderen die de gestalte met meer dan 5 cm overstijgt of die meer dan 5 cm kleiner is, moet als pathologisch en dus disproportioneel worden beschouwd (16).

Bij volwassenen geldt dat de verhouding span/totale lengte minder is dan 1,05. Voor een persoon van 150 cm betekent dat een verschil van 7,5 cm. Per 10 cm grotere gestalte kan er telkens 0,5 cm bijkomen.

Samenvattend kan worden gezegd dat een spanwijdte kleiner dan de totale gestalte wijst op pathologie van de extremiteiten en dat een spanwijdte groter dan de totale gestalte wijst op spondylaire pathologie.

*(b) Hoofd*

Een hoofdomtrek > +2SD = macrocefalie.

Een hoofdomtrek < -2SD = microcefalie

Als houvast bij het onderzoek kan gelden:

	4,5 jaar	
	P3	P97
<b>Meisjes</b>	48 cm	53 cm
<b>Jongens</b>	49 cm	54 cm

16 jaar		
P3	P50	P97
52,2 cm	54,3 cm	56,4 cm

Bron: (117)

Let ook op de 'relatieve' macro- en microcefalie waarbij men verwijst naar een discrepantie tussen de percentiellijnen voor gestalte/gewicht en voor de hoofdomtrek.

Wanneer macro- of microcefalie wordt vastgesteld, is het zinvol om de ouders te zien om met hun hoofdomtrek rekening te houden bij de interpretatie ervan. Men moet rekening houden met het feit dat syndromen familiaal kunnen voorkomen.

Micro- en macrocefalie geven aanleiding tot een aantal morfologische kenmerken van het gelaat.

#### Microcefalie:

- Een vliedend voorhoofd, deels door de kleine voor-achterwaartse doormeter
- Lage haargrens
- Een indruk van grote oren in verhouding tot de kleine schedel
- Dicht bij elkaar staande ogen
- Als baby zijn ze vaak hypertoon

#### Macrocefalie:

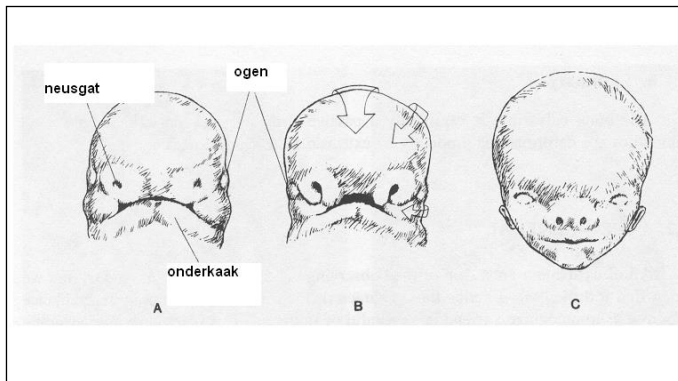
- Een prominent voorhoofd: frontal bossing
- Hierdoor indruk van diepliggende ogen
- Als baby zijn ze vaak hypotoon

#### (c) Beharing

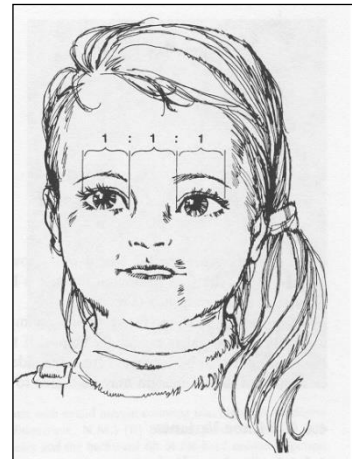
- Een lage voorste haarlijn, vooral duidelijk t.h.v. de slapen; een puntvormige uitloper van die voorste haarlijn op de middellijn (widow's peak).
- Lage en in pieken verlopende posterieure haarlijn; een 'upsweap' van de haren in de nek of het voorhoofd; mannelijk kaalheidspatroon.
- Dubbele kruin.
- Synophris (wenkbrauwen die op de middellijn in elkaar overgaan); lange en warrig in elkaar verstrengelde wimpers.
- Harige oren.
- Geïsoleerde haarplukken op de ellebogen en op de rug.
- Hypertrichosis = overtollige haargroei gelijk waar op het lichaam.
- Hirsutisme = overtollige haargroei op plaatsen die onder controle staan van androgene hormonen zoals gelaat, borst, schouders en de onderste buikregio.
- Alopecia veralgemeend of in plekken.
- Voortijdige vergrijzing van het haar; witte haarlok (Waardenburg syndroom).

#### (d) Ogen

- **De afstand** tussen beide inner canthi =  $\pm$  de breedte van een oog.  
Ogen die te ver uiteen staan = **hypertelorisme**, geeft de indruk van een 'foetaal gezicht'. Het kan geassocieerd zijn met strabisme en amblyopie. Het komt voor bij meerdere syndromen.  
Ogen die te dicht bijeen staan = **hypotelorisme** van de ogen; hierbij moet actief gekeken worden naar fusies van snijtanden en pathologie van het CZS. Uitgesproken hypotelorisme kan resulteren in de fusie van beide ogen (cyclopie) en is steeds geassocieerd met majeure anomalieën van de hersenen en de olfactore zenuwbaan.



Figuur 88: Embryogenese van de ogen  
Bron: (14)



Figuur 89: Normen voor de oogafstand

Ogen ontwikkelen zich verschuivend van lateraal naar mediaan. Wanneer dit migratieproces wordt verstoord zal de finale positie van de ogen afwijkend zijn.



Figuur 90: Hypertelorisme

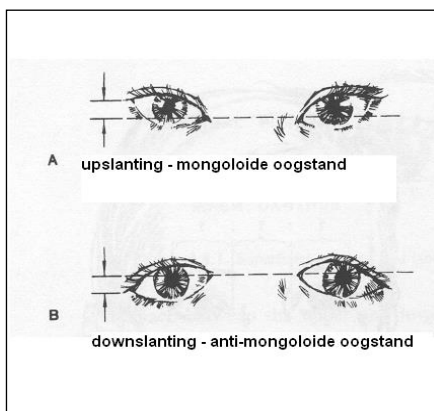


Figuur 91: Hypertelorisme

Bron: [www.scielo.br/img/fbpe/gmb/v21n1/ms1940f2.gif](http://www.scielo.br/img/fbpe/gmb/v21n1/ms1940f2.gif)

[www.craniofacial.net](http://www.craniofacial.net)

- **De stand van de ogen.** Een denkbeeldige horizontale lijn moet ongeveer dwars door de binnenste en buitenste canthi lopen. Men spreekt van 'upslanted eyes' (= mongoloïde oogstand) als de buitenste canthi zich > 2 mm hoger bevinden dan de binnenste canthi. In het omgekeerde geval spreekt men van 'downslanted eyes' (= anti-mongoloïde oogstand).



Figuur 92: De oogstand. Bron: (14)

- **Oogleden.** Normaal is de sclera niet zichtbaar tussen de iris en het bovenste ooglid. De sclera kan echter wel zichtbaar worden bij retractie van het bovenste ooglid of bij proöptose.  
**Ptose van het ooglid.** Unilaterale ptose kent een familiaal voorkomen. Bilaterale ptose is suggestief voor een gegeneraliseerde neuromusculaire aandoening (vb. ziekte van Steinert). Bij bilaterale ptose wordt het hoofd wat achterwaarts getild om nog voldoende zicht vanonder de oogleden toe te laten. De onvoldoende tonus van de m. levator palpebrae maakt dat wimpers niet opwaarts gekruld zijn maar recht zijn of zelfs afhangen.
- Door een lage neusbrug hebben jonge kinderen soms een opvallende **epicathusplooi** waardoor de binnenste canthus gedeeltelijk wordt bedekt. Dit kan een valse indruk van 'sheel zien' en van **hypertelorisme** geven. Door groei van de neusrug verdwijnt die plooi na 18 maanden. Een persisterende plooi wijst op een trage ontwikkeling van het midden-massief met uitzondering voor Aziatische types. Onderscheid moet worden gemaakt met een **telecanthus** waarbij de binnenste canthi naar lateraal zijn verplaatst.



Figuur 93: Telecanthus met blepharospasme. Bron: [www.mrcophth.com/ptosis/ptosiscommoncases.html](http://www.mrcophth.com/ptosis/ptosiscommoncases.html)

- Men spreekt van **amandelvormige ogen** wanneer de curvatuur van het bovenste en onderste ooglid quasi identiek zijn (normaal is curvatuur van het bovenste ooglid duidelijker dan van het onderste). Dit komt voor bij een zekere graad van microphthalmie en is een kenmerk bij het Prader Willi syndroom.



Figuur 94: Amandelvormige ogen bij Prader Willi Syndroom

Bron: [www.specialchild.com](http://www.specialchild.com) [www.prader-willi-syndrom.at](http://www.prader-willi-syndrom.at)

- **Exoftamie** (uitpuilende ogen), kan worden veroorzaakt door ondiepe oogkassen t.g.v. premature sluiting van schedelnaaden of het kan het gevolg zijn van oedeem of hyperplasie van het intra-orbitaal weefsel.  
**Enoftamie** (diepliggende ogen) kan een 'trompe l'oeil' effect zijn bij frontal bossing maar kan ook gevolg zijn van hypoplasie van het intra-orbitale weefsel (nutritioneel of andere oorzaken).
- De palpebrale fissuur verwijst naar de opening tussen bovenste en onderste ooglid. Een te nauwe fissuur of een asymmetrie tussen beide ogen kan voorkomen (zie ook fig.93).



- Kenmerken van de oogbol:
  - Blauwe sclerae
  - Afwijkingen van de pupil: een eccentriche pupil (= corectopia), een druppelvormige pupil (teken van synechieën), pupil in de vorm van een 'sleutelgat' (= coloboma van de iris)



Figuur 95: Coloboma iridis. Bron: [www.lf2.cuni.cz](http://www.lf2.cuni.cz)

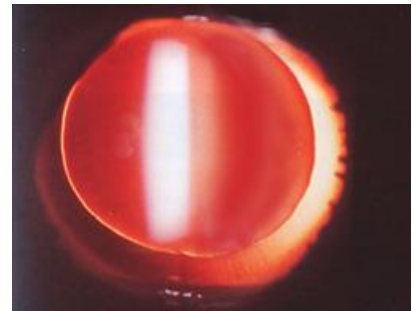
- Afwijkingen van de iris (deze pigmenteert zich in de loop van de eerste 6 à 10 levensmaanden): de linker en rechter iris hebben een verschillende kleur (=heterochromia iridis, bij Waardenburg syndroom), in één iris heeft een spie een andere kleur (=heterochromia iridum); brushfield spots (ronde witte, gedepigmenteerde vlekjes aan de buitenste rand van de iris); een epibulbair dermoid (=een witte uitsparing aan de rand van de iris); aniridie (volledig of gedeeltelijk afwezige iris waarbij dan een grote immobiele pupil zichtbaar is).



Figuur 96: Brushfield spots  
Bron: [www.indianpediatrics.net](http://www.indianpediatrics.net)



Figuur 97: Epibulbair dermoid  
[www.ophtalmic.hyperguides](http://www.ophtalmic.hyperguides)



Figuur 98: Aniridie  
[www.snof.org/maladies/aniridie.html](http://www.snof.org/maladies/aniridie.html)

- Anoftalmie: een volledige afwezigheid van de oogbol.  
Microftalmie: één oogbol is kleiner dan de andere.

(e) Neus

- Kort columella trekt de neustip naar onder en misvormt de neusgaten.



Figuur 99: Kort columella. Bron: [www.bodybeauty.com](http://www.bodybeauty.com)

- Een tubulaire of een cilinderneus wanneer de neusrug reeds breed is en er dus geen verbreding optreedt bij verloop van de basis naar de tip (bij velo-cardio-faciaal-syndroom).



Figuur 100: Tubulaire neus, tentvormige en dunne bovenlip, hier bij kind met velocardiofaciaal syndroom  
Bron: [www.immuneweb.xmc.edu.cn/images/19/19-4.htm](http://www.immuneweb.xmc.edu.cn/images/19/19-4.htm)

- Lage neusbrug.
- Anteversie van de neusgaten (stopcontact neus).

(f) Mond

- **Lippen.** Dunne, fijne (boven)lippen bij foetaal alcohol syndroom, velo-cardio-faciaal-syndroom  
Dikke volle lippen bij stapelingsziekten (waardoor stapeling in weke weefsels); ook typisch bij Williams-Beuren syndroom. Tentvormige bovenlip, vb. bij ziekte van Steinert (fig. 100).
- **Filtrum.** (het gootje dat tussen het collumellum en de lippen verloopt). Een kort filtrum is meestal geassocieerd met een lange neus; omgekeerd gaat een korte neus vaak samen met een lang filtrum. Het filtrum kan vlak zijn (bij foetaal alcohol syndroom).
- **Onderkaak.** Kleine onderkaak (micrognatie); grote onderkaak (macrognatie bij overgroei, FraX en hypofysetumoren met overproductie van GH).  
Prognatie en retrognatie. Een asymmetrisch ontwikkelde mandibula.
- **Tanden.** Crowding. Diasteem (brede spleet tussen mediane maxillaire incisieven). Hypodontie, oligodontie en hypoplastische of afwezige laterale maxillaire incisieven. Surnummaire tanden. Fusies van tanden, volledig of partieel.
- **Tong.** Diep gekloofde tong. Landkaarttong. Macro- en microglossie. Gepigmenteerde vlekken op de lippen en de tong (Peutz-Jeghers syndroom).



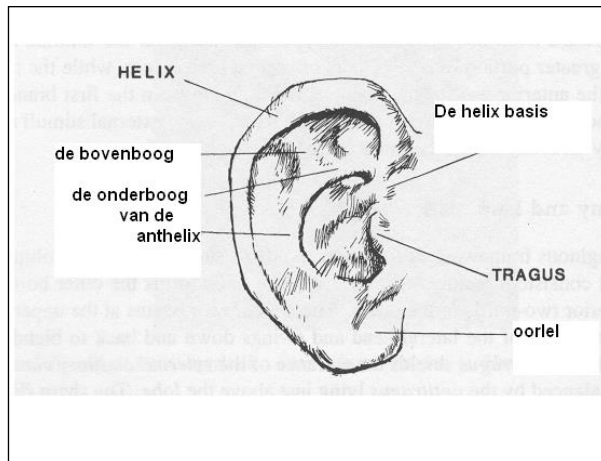
Figuur 101: Pigmentvlekken bij Peutz-Jeghers syndroom. Bron: [www.edu.rcsed.ac.uk/photoalbum/ph144.htm](http://www.edu.rcsed.ac.uk/photoalbum/ph144.htm)

- **Verhemelte.** Een smal en hoog verhemelte, door geen of onvoldoende druk van de tong (bvb. bij aanhoudend mondademen).

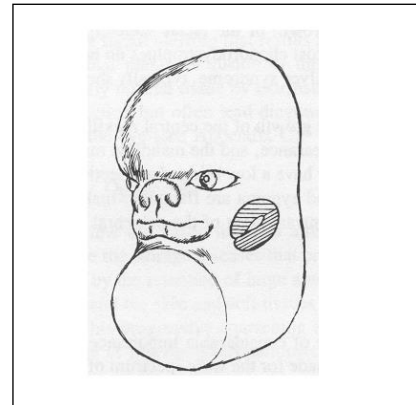
- **Schisis.** Uni- of bilaterale lipspleet al dan niet geassocieerd met een uni- of bilaterale verhemeltespleet. Er kan ook een mediane, posterieure verhemeltespleet voorkomen. Verhemeltespleten kunnen volledig open of submuceus zijn. Deze laatste hebben wel functionele last tot gevolg zowel voor eten als voor de spraak.

Velo-pharyngeale insufficiëntie (nasale spraak en anamnese van nasale reflux van melk als baby) moet steeds aan Velo-Cardio-Faciaal syndroom doen denken.

(g) Oren



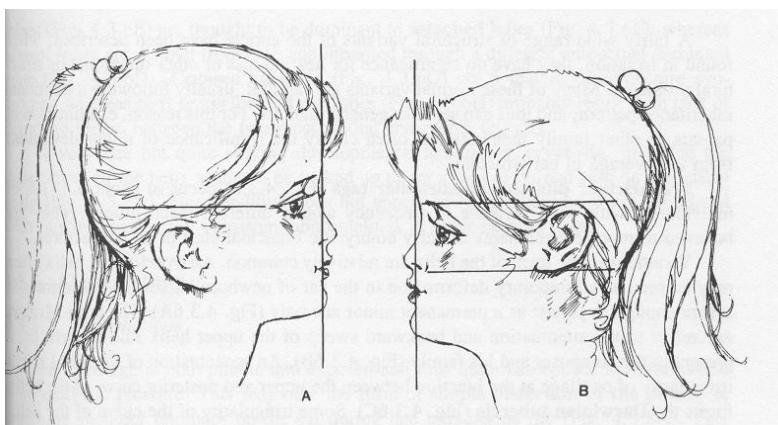
Figuur 102: Anatomische referenties van het oor



Figuur 103: Positie van het oor in de embryonale fase. Bron: (14)

Oren migreren tijdens hun ontwikkeling van caudaal naar craniaal terwijl ze ook een rotatie ondergaan van bijna 90°. Bij een vertraagde migratie ziet men een finaal verlaagde oorimplant en een nog aanwezige posterieure rotatie.

- De positie van het oor. Een lage oorimplant gaat vaak gepaard met een achterwaartse rotatie. Bij een normale oorhoogte zal een denkbeeldige horizontale lijn vertrekkend vanuit de buitenste ooghoek door het oor lopen. Men spreekt van een achterwaarts roteren wanneer de hoek gevormd tussen de verticale hoofdas en de lange ooraxis groter is dan 15°.



Figuur 104: Hoogte van de oorimplant: A = te laag; B = normaal. Bron: (14)

Een valse indruk van lage oorimplant kan worden opgewekt door een groot hoofd met frontal bossing of door een micrognathie.

- De grootte van het oor. Algemeen genomen kan men stellen dat het oor zich qua grootte situeert tussen de 2 horizontale lijnen vertrekkend vanuit de wenkbrauwboog en de onderrand van de neusvleugel (fig 104)
- Pre-auriculaire putjes (fig. 105) of vlezig ahangsels.



Figuur 105: Pre-auriculaire 'ear pit'

Bron : [www.emedicine.com/ent/topic200.htm](http://www.emedicine.com/ent/topic200.htm)

- Varianten in de morfologie van de oorschelp:
  - Te sterk opgekrulde helix
  - Te weinig opgekrulde helix
  - Uitgevlatte vouwen van de oorschelp. Door intra-uteriene compressie lijken alle vouwen er uit gestreken.
  - Indeuken van de helix of de oorlel; puntige helix
  - Korte oorlel; lange oorlel; gespleten oorlel
- Afstaande oren (= hypertelorisme van de oren), door de uitval van de tonus van één of meerdere spiergroepen (met een normaal aanwezig kraakbeen). Door de heelkundige esthetische correcties is dit een “verdwijnd” kenmerk.
  - Het volledige oor staat af.
  - Enkel een afstaande helix.
  - Enkel een afstaande oorlel.
- Asymmetrie tussen beide oren qua positie en/of grootte.

#### (h) Nek

- Observeer asymmetrie en gezwellen, vooral anterior van de M. Sternocleidomastoideus. Dit zijn vaak solide of cysteuze kieuwboogresten.
- Overvloedige huidplooiën in de nek, veelal gevolg van een aanhoudende anteflexie van het hoofd waarbij er, door stretching een overgroei van de huid ontstaat. Een gelijkaardig fenomeen kan zich voordoen vooraan in de hals door hypoplasie van de mandibula.
- Webbing of gordijnhuid van de nek, het gevolg van intra-uterien oedeem (bij Turner syndroom).
- Korte nek als gevolg van afwezigheid, malformatie of fusie van één of meerdere halswervels.
- Huidflappen (pterygia) tussen de mandibulaire basis en de sleutelbeenderen of het sternum. Dit is een expressie van bindweefselafwijkingen.

(i) Thorax

- Pectus excavatum; pectus carinatum (kippenborst).
- Surnummaire tepels kunnen in principe voorkomen op de ganse 'melklijn' lopend tot de lies. Meestal liggen de extra tepel(s) distaal van de normale positie.
- Wijd uit elkaar staande tepels (Turner, Noonan), vaak door de ontwikkeling van een platte, brede en eerder korte thorax.

(j) Armen en benen

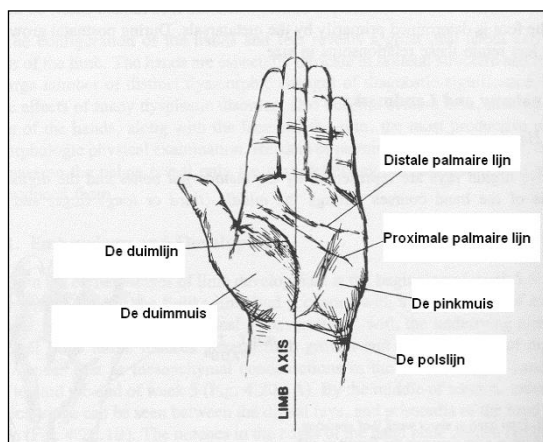
Bijzonder lange armen en benen waarbij de armspan ruim groter is dan de gestalte moet doen denken aan het Marfan syndroom.

Cubitus valgus. Wanneer de armen gestrekt naast het lichaam hangen met de handpalmen naar voor gericht maken de onderarmen een hoek van 5 à 15° met het lichaam. Bij het syndroom van Turner maar ook bij reumatische aandoeningen kan deze hoek groter zijn.



Figuur 106: Cubitus valgus. Bron: [www.worldortho.com/database/exam-trauma/et041.jpg](http://www.worldortho.com/database/exam-trauma/et041.jpg)

(k) Handen en voeten



Figuur 107: Anatomische referenties van de hand. Bron: (14)

- De centrale as van de hand loopt door de middelvinger. Wat zich voor deze as bevindt (aan de radiale zijde, duimzijde) wordt 'preaxiaal' genoemd; wat zich achter deze as bevindt (aan de ulnaire of de pinkzijde) wordt postaxiaal genoemd.  
De volaire zijde verwijst naar de handpalm of de voetzool. De hand is ongeveer 2 maal zo lang als ze breed is en de palm heeft eerder een vierhoekige vorm
- Bij inspectie van de hand kijkt men naar de palmzijde ter inspectie van de handlijnen; naar de dorsale zijde met gespreide vingers (ter detectie van syndactylie) en naar de dorsale zijde van de vuist ter inspectie van de dimpels en knokkels (korte 4<sup>e</sup> metacarpaal).

- Handpalmlijnen. Verschillende lijnpatronen zijn mogelijk. De dwarse handpalmlijn is niet pathognomonisch voor Down syndroom.
- Diepe groeven in de voetzolen zijn teken van weinig bewegen in de baarmoeder voor de geboorte.
- Afwijkingen van de vingers en tenen.
  - Clinodactylie = een mediane deviatie van de distale phalanx door hypoplasie van de middelste phalanx. Meestal van de 4<sup>e</sup> en/of de 5<sup>e</sup> vinger.
  - Camptodactylie = klauwstand van de vingers door flexiecontractuur van het proximale interphalangeale gewricht.
  - Arachnodactylie = lange smalle vingers (Marfan syndroom)



Figuur 108: Clinodactylie    Figuur 109: Arachnodactylie    Figuur 110: Duimteken    Figuur 111: Polsteken  
Bron: [www.emedicine.com/ped/topic/1372](http://www.emedicine.com/ped/topic/1372)

- Syndactylie = vergroeiing van vingers of tenen. De vergroeiing kan cutaan (webbing) of osseus zijn en zich tot een deel beperken of zich over de ganse lengte van vinger of teen uitstrekken. Syndactylie komt best tot uiting bij dorsale inspectie van een hand met gespreide vingers. Bij tenen doet het zich vaak voor tussen de 2<sup>e</sup> en de 3<sup>e</sup> teen.
- Een korte metacarpaal 3 of 4 of 5.
- Polydactylie = het voorkomen van één of (zeldzaam) meer extra vingers / tenen. Dit doet zich meestal postaxiaal voor maar kan ook preaxiaal (Bardet Biedl syndroom).
- Afwezigheid van één of meerdere vingers / tenen.
- “Zwanenhalsvingers” bij Aarskog syndroom.



Figuur 112: Zwanenhalsvingers bij Aarskog syndroom. Bron: [www.gmfmer.ch/Genetic\\_diseases/Aarskog\\_syndrome](http://www.gmfmer.ch/Genetic_diseases/Aarskog_syndrome)

### (1) Huid

- Een overdreven elasticiteit van de huid wordt het gemakkelijkst opgespoord t.h.v. het voorhoofd of van de elleboog m.a.w. op plaatsen waar weinig onderhuids vet aanwezig is en de huid los op het bot ligt (kan wijzen op Ehlers Danlos syndroom).
- Striae op de niet-courante plaatsen, namelijk op voorarmen of op het scheenbeen (Ehlers Danlos).
- 'Mongolian blue spot' is een blauwe verkleuring van de huid, vlindervormig t.h.v. het sacrum, die zich soms uitbreidt over de rug en in zeldzame gevallen reikt tot schouders en nek of naar de lies en de dijstreek. Dit fenomeen mag niet worden verward met ecchymosen en hematomen en het heeft geen pathologische betekenis.
- Café-au-lait-vlekken zijn gepigmenteerde vlekken van enkele millimeters tot enkele centimeters groot met duidelijke en regelmatige grenzen. Wanneer er méér dan 5 aanwezig zijn met een doormeter van meer dan 1 cm moet men denken aan Neurofibromatose tot het tegendeel is bewezen.
- Axillaire of inguinale sproeten zijn eveneens typisch voor neurofibromatose.
- Een wijnvlek in het gelaat die tot rond en boven het oog reikt (in de N. Trigemini zone) moet doen denken aan het Sturge Weber syndroom.
- Hypopigmentatiezones:
  - In vlakke strepen, geassocieerd met een verschillende beenlengte (= somatisch mozaïcisme)
  - In vlekken gecombineerd met peri-unguale fibromen (= Tubereuze sclerose van Bourneville)

## 2. De ontwikkeling en intelligentie

De aanwezigheid van morfologische afwijkingen wijst op een gestoorde foetale of embryonale ontwikkeling. Deze gestoorde genese kan zich beperken tot het zichtbare kenmerk maar de kans dat andere weefsels of systemen in de stoornis betrokken werden, is groter dan wanneer geen enkele afwijking zichtbaar is.

Bij kinderen met meerdere dysmorfe kenmerken is het steeds zinvol om via het CLB-team het cognitief, emotioneel en sociaal functioneren van het kind te bevragen op school. Dit laat toe het belang van de dysmorphie in een breder kader te plaatsen en tot een gepast beleid te besluiten.

## 3. De familiale anamnese

Wanneer meerdere dysmorfe kenmerken voorkomen al of niet geassocieerd met leer- of ontwikkelingsstoornissen is er nood aan een familiale anamnese.

Welk is relevante informatie om na te vragen?

- Men kan vragen naar erfelijke of aangeboren afwijkingen die in de familie voorkomen, in de mate dat mensen op de hoogte zijn dat iets erfelijk of aangeboren was.
- Navragen of dezelfde (ontwikkelings- of leer)stoornis en/of de majeure of mineure dysmorfe kenmerken als bij de indexpatiënt eveneens voorkomen bij familieleden in welke gradatie van ernst.
- Omdat erfelijke aandoeningen (vooral de autosomaal dominante) een zeer variabele expressie kennen, is het niet eenvoudig om te stellen welke informatie relevant is. Daarom is het aan te raden om alle familiale problemen te noteren.

Tot hoe ver in de familie moet men navragen?

- Broers, zussen en de ouders
- De grootouders aan beide zijden
- Tantes en nonkels aan beide zijden en hun respectievelijke kinderen.

In dit licht is het zinvol om kennis te hebben van enkele mechanismen van overerving:

- Multifactoriële overerving
- De X-gebonden overerving waarbij de moeder draagster is. (Duchenne, hemofilie..)
- Chromosomale afwijkingen (vb. een gebalanceerde translocatie)
- Non-penetrantie bij autosomaal dominante aandoeningen (Steinert, VCF,...)

Een negatieve familiale anamnese sluit genetische of erfelijke oorzaken niet uit. De moeder kan draagster zijn of het kan om een de novo afwijking gaan. Omgekeerd wijst het familiaal voorkomen van een probleem niet steeds naar een erfelijke aandoening (vb. foetaal alcohol syndroom)



## **C. Dysmorphie en doorverwijzing**

### **1. Bij majeure afwijkingen**

Wanneer een kind één majeure afwijking heeft dan gaat het meestal om een geïsoleerd probleem dat zelden expressie is van een onderliggend syndroom. Op de leeftijd dat een kind zich binnen het CLB presenteert, is een majeur probleem meestal reeds gekend en al dat niet gecorrigeerd of in behandeling. Moest dit uitzonderlijk niet het geval zijn, moet er worden doorverwezen.

Bij 2 of meerdere majeure afwijkingen moet steeds naar een samenhang worden gezocht. Deze kinderen zijn at risk voor een vertraagde ontwikkeling en moeten worden verwezen indien dit niet eerder gebeurde.

### **2. Bij mineure afwijkingen**

Als er sprake is van **1 of 2 mineure afwijkingen** dan kan dit normaal zijn. Het dysmorf kenmerk als geïsoleerd fenomeen dwingt niet tot doorverwijzing. Indien het kind echter is aangemeld voor leer-, gedrag- of ontwikkelingsstoornis dan is dit voldoende reden om de ouders te zien en de stoornis en eventuele aangeboren afwijkingen in een breder kader te plaatsen.

Zijn er **3 of 4 afwijkingen** kan men een onderlinge samenhang vermoeden onder vorm van een syndroom maar dit is niet noodzakelijk. Hier is het zinvol om via het CLB-team informatie te verzamelen over het gedrag in de klas en de schoolprestaties om leer- of ontwikkelingsproblemen actief op te sporen. Doen er zich problemen voor dan is dit een reden om de ouders te zien en de leerproblemen en de dysmorf kenmerken in een breder kader te plaatsen.

Indien er **5 of méér dysmorf kenmerken** zijn, is dit voldoende reden om actief naar de samenhang te gaan zoeken. In dit geval wordt een syndromaal lijden erg waarschijnlijk.

### **3. Gesprek met ouders**

De aanwezigheid van een dysmorf kenmerk wijst op een gestoorde embryonale of foetale ontwikkeling. Indien het kenmerk geïsoleerd voorkomt, geen functionele noch esthetische hinder veroorzaakt en het kind geen blijk geeft van een gestoorde ontwikkeling, is een gesprek noch een doorverwijzing noodzakelijk.

Bij meerdere dysmorf kenmerken gecombineerd met een ontwikkelingsachterstand, een leerstoornis of problematisch gedrag, moet er naar een gemeenschappelijke noemer worden gezocht. Een grondige anamnese naar zwangerschap, geboorte en ontwikkelingsmijlpalen evenals een familiale anamnese dringen zich dan op.

Verwijzen voor precieze diagnostiek al dan niet met genetisch onderzoek kan om meerdere redenen zinvol zijn:

- De kennis van een diagnose en informatie over de consequenties verhoogt de tolerantie ten aanzien van de kinderen en hun verzorgers.
- Het laat toe om gericht advies te geven met betrekking tot de te voorzien medische complicaties.
- Het gedrag van het getroffen kind kan beter worden vergeleken met andere kinderen.
- Men kan gericht hulp bieden bij de verwerking (evt. zelfhulpgroepen).
- Het herhalingsrisico kan worden onderzocht.

## **D. De interpretatie en het niveau van de diagnose**

Wanneer dysmorphe kenmerken worden vastgesteld, moet men er zich bewust van zijn dat dit fenotypische expressies zijn met een (op dat moment nog) onbekende oorzaak.

Talrijke aandoeningen krijgen een 'diagnostisch etiket' van verschillende betekenis of niveau:

- Indien de oorzaak gekend is, spreekt men van een **etiologische diagnose**  
Vb. een trisomie 21
- Van een groot aantal afwijkingen is de **pathogenese** wel gekend maar niet steeds de oorzakelijke trigger.  
Hier kan men onderscheid maken tussen:
  - Een **INTRINSIEKE** verstoring van de ontwikkeling (vaak genetisch of door inwerking van een teratogeen):
    - **Malformatie** verwijst naar een abnormale ontwikkeling van een orgaan of een deel ervan. Voorbeelden zijn een hartafwijking, een lipspleet, of een 6<sup>e</sup> vinger.
    - **Dysplasie** is een verstoorde organisatie van de cellen in een weefsel. Voorbeelden zijn skelet- of bindweefseldysplasieën (achondroplasie, Ehlers Danlos, Marfan)
  - Een **EXTRINSIEKE** verstoring van de ontwikkeling
    - Bij **disruptie** zal een aanvankelijk normaal ontwikkelend weefsel worden vernietigd door een insult als een bloeding of een infarct, bijvoorbeeld een dysruptie van een arm waardoor de verdere ontwikkeling van die arm wordt stopgezet en het kind met een armstomp wordt geboren.
    - **Deformatie** is een vervorming die optreedt door inwerking van een externe kracht. Dit doet zich eerder laat in de zwangerschap voor. (vb. klompvoet door een tekort aan plaats in utero).
- Talrijke 'diagnosen' verwijzen naar een verzameling **fenotypische kenmerken**. Zo beschrijft de diagnose autisme of ADHD een fenotype en geen oorzaak. Macrocefalie, bvb is een kenmerk en geen diagnose.

**Een syndroom** verwijst naar het samen voorkomen van meerdere kenmerken die allemaal naar dezelfde oorzaak zijn terug te brengen (syndroom van Down, syndroom van Steinert,...)

Bij **een sequence** heeft één oorzaak een reeks gevolgen die secundair zijn aan elkaar (domino-effect). De Potter sequence is hier een voorbeeld van waarbij, in dit geval, een genetisch defect oorzaak is van een bilaterale agenesie van de nieren met als gevolg oligohydramnios, tekort aan intra-uteriene ruimte, compressie van de foetus en deformaties als klompvoet, longhypoplasie en retrognatie. Een sequence kan ook een niet-genetische oorzaak hebben.

**Een associatie** verwijst naar kenmerken die statistisch vaker dan verwacht samen voorkomen maar waarvan de pathogenese niet duidelijk is. De VATER associatie verwijst naar afwijkingen van de vertebrae, anus, duim, slokdarm en nieren.

## Lijst van tabellen

Tabel 1: Voor- en nadelen van het gebruik van percentielen en standaarddeviaties. ....	6
Tabel 2: Endocriene klieren en de geproduceerde hormonen .....	14
Tabel 3: De hormonen van de hypothalamus en hun functie.....	16
Tabel 4: De hormonen van de hypofyse en hun functie.....	16
Tabel 5: Oorzaken van gynecomastie. Bron: (26).....	24
Tabel 6: Lijst van medicatie die gynecomastie kan veroorzaken. Bron: (26).....	24
Tabel 7: Oorzaken van intra-uteriene groeivertraging. Bron: (31) .....	30
Tabel 8: Oorzaken van prematuriteit. Bron: (31).....	32
Tabel 9: Mogelijke oorzaken van groeihormoontekort. Bron: (39) .....	34
Tabel 10: Het principe van de GH-provocatietest .....	35
Tabel 11: Het concreet verloop van de GH-stimulatietesten.....	36
Tabel 12: Priming .....	36
Tabel 13: Klinische kenmerken bij Turner syndroom. Bron: (46) (45) (42) .....	38
Tabel 14: Overzicht van de effecten van de schildklierhormonen T3 en T4. ....	46
Tabel 15: Oorzaken van hypothyroidie (69) .....	47
Tabel 32: Symptomen en klinische tekens bij congenitale hypothyroidie. Bron: (53;55;56).....	49
Tabel 33: Symptomen en klinische tekens bij verworven hypothyroidie. Bron: (53;55;56).....	50
Tabel 18: Testresultaten in de differentiaal diagnose van hypothyroidie. Bron: (73) .....	51
Tabel 19: De klinische expressie van achondroplasie. Bron: (74-76;78;79) (81) .....	54
Tabel 20: De kans op trisomie 21 in functie van de maternele leeftijd.....	61
Tabel 21: De uiterlijk zichtbare kenmerken van het syndroom van Down .....	62
Tabel 22: Orgaanmalformaties geassocieerd met het syndroom van Down. Bron: (66-71) .....	64
Tabel 23: Klinische tekens bij het syndroom van Down. Bron: (66-71).....	65
Tabel 24: Overzicht van orgaanfalen als oorzaak van een vertraging in de groei en ontwikkeling .....	68
Tabel 25: Klinische kenmerken van het Marfansyndroom .....	75
Tabel 26: Follow-up die Marfan patiënten moeten krijgen in functie van de leeftijd. (94) .....	79
Tabel 27: Oorzaken van een vroegtijdige pubertaire ontwikkeling. Bron: (22) .....	85
Tabel 28: Principe van de LHRH-stimulatietest .....	87
Tabel 29: Differentiële diagnose van de premature adrenarche. Bron: (23).....	91
Tabel 30: Etiologie en fysiologie van pubertas tardas (22) en (112).....	94
Tabel 34: Klinische kenmerken van jongens met het syndroom van Klinefelter. Bron: .....	96

## Lijst van figuren

Figuur 1: Een normale verdeling van de meetwaarden van lengte van 5 jarige jongetjes .....	3
Figuur 2: Variatie van de geboortelengte .....	5
Figuur 3: Variatie van de lengte op 12 jaar bij jongens bij jongens.....	4
Figuur 4: De dimensies op een groeicurve.....	5
Figuur 6: Overzicht endocriene klieren. ....	14
Figuur 7: Dwarsdoornede schedel .....	15
Figuur 8: De hypothalamische-hypofysaire as .....	15
Figuur 9: De hypothalamo-hypofysaire-bijnier as.....	18
Figuur 10: De hypothalamo-hypofysaire-schildklier as .....	17
Figuur 11: De hypothalamo-hypofysaire-gonadale as .....	18
Figuur 12: De hypothalamo-hypofysaire-groeihormoon-cyclus.....	18
Figuur 113: Stadia van borstontwikkeling.....	20
Figuur 14: Stadia van pubisbeharings bij het meisje .....	20
Figuur 15: Stadia van de ontwikkeling van de mannelijke genitalia .....	21
Figuur 16: Spreiding van de stadia van pubertaire ontwikkeling bij meisjes volgens Tanner (M= B) .....	22
Figuur 17: Spreiding van de stadia van pubertaire ontwikkeling bij jongens volgens Tanner .....	22
Figuur 18: De interpretatie van de serumhormoonspiegels in het kader van gynecomastie. ....	25
Figuur 19: De werking van groeihormoon .....	33
Figuur 20: Karyotype bij Turner syndroom.....	38
Figuur 21: Lymfoedeem van de voetjes bij een neonatus. ....	40
Figuur 22: Korte metacarpaal 4.....	42
Figuur 23: Pectus excavatus .....	41
Figuur 24: Webbed neck; gordijnhuid.....	42
Figuur 25: De antimongoloïde oogstand (downslanting) .....	41
Figuur 26: Afgeplatte thorax, wijd uitstaande tepels .....	42
Figuur 27: Onregelmatige haargrens dysproportionele lichaamsbouw.....	41
Figuur 28: Cubitus valgus.....	43
Figuur 29: Madelung misvorming van de pols.....	43
Figuur 30: RX: Madelung misvorming .....	42
Figuur 31: Schematische voorstelling van de synthese en de vrijzetting van schildklierhormonen .....	45
Figuur 32: De hormonale regulatie van de schildklier .....	46
Figuur 33: Umbilicale hernia (navelbreuk).....	51
Figuur 34: Myxoedeem van de tong .....	50
Figuur 35: Skeletdysplasieën. ....	53

Figuur 36: "Drietand" handen .....	55
Figuur 37: Prominent voorhoofd en hypoplastisch midfacies.....	55
Figuur 38: Zadelneus.....	54
Figuur 39: De lichaamsverhoudingen .....	56
Figuur 40: Hypoplastisch midfacies.....	56
Figuur 41: Cervicomedullaire compressie en de hyperlordose .	55
Figuur 42: RX korte femurhals; vlak acetabulum .....	57
Figuur 43: RX misvorming distale femorale epifyse.....	56
Figuur 44: Relatief langere fibula .....	56
Figuur 45: Karyotype bij het syndroom van Down .....	58
Figuur 46: Non-dysjunctie van het chromosoom 21. ....	58
Figuur 47: Versmelting van ei- en zaadcel tot een cel met trisomie 21. ....	59
Figuur 48: Een gebalanceerde translocatie .....	59
Figuur 49: De 4 mogelijke gameten die na meiose kunnen worden opgeleverd in het geval van een volledige translocatie van chromosoom 21 op chromosoom 22. ....	60
Figuur 50: De bevruchting van twee gameten waarvan er één met een extra getransloceerd chromosoom 21. ....	61
Figuur 51: Opgekrulde oorschelp .....	63
Figuur 52: Clinodactylie.....	62
Figuur 53: Doorlopende dwarse handplooï .....	63
Figuur 54: Hypotone baby met protrusie.....	64
Figuur 55: Kind met mozaïcisme .....	64
Figuur 56: Prognatie van de tong.....	63
Figuur 57: Brede ruimte tussen teen I en II.....	64
Figuur 58: Brede gekerfde tong .....	63
Figuur 59: Pectus excavatum.....	77
Figuur 60: Kyphoscoliose en grote armspan .....	76
Figuur 61: Walker teken .....	76
Figuur 62: Steinbergteken .....	76
Figuur 63: Hyperlaxiteit van de gewrichten = positief polsteken = positief duimteken .....	76
Figuur 64: Hyperlaxe gewrichten.....	78
Figuur 65: Durale ectasie .....	77
Figuur 66: Arachnodactylie .....	78
Figuur 67: Lensluxatie .....	77
Figuur 68: Groeisnelheid van Marfan patiënten vergeleken met de globale populatie.....	78
Figuur 69: Snelheid van BMI-veranderingen van Marfan patiënten vergeleken met de globale populatie .....	78

Figuur 70: Gaussiaanse spreiding van het tijdstip waarop de puberteit aanvangt.....	84
Figuur 71: De normale GnRH secretie en de varianten ervan van foetus tot volwassenheid. ....	84
Figuur 73: Differentiële diagnose van verlate puberteit met de LHRH-stimulatietest .....	93
Figuur 74: Karyotype bij Klinefelter syndroom.....	96
Figuur 75: Clinodactylie van de linker hand .....	98
Figuur 76: Gynecomastie.....	97
Figuur 77: Onderontwikkelde genitalia .....	99
Figuur 78: Magere gestalte met lange armen en benen en een vrouwelijk patroon van pubisbehaaring bij een Klinefelter patiënt .....	98
Figuur 79: De hypothalamo-hypofysaire-testiculaire as .....	98
Figuur 80: Scafocefalie .....	102
Figuur 81: Brachycefalie .....	103
Figuur 82: Brachycefalie (2) .....	102
Figuur 83: Trigonocéfalie.....	102
Figuur 84: Plagiocefalie .....	102
Figuur 85: Turricefalie.....	103
Figuur 86: Indeling van morfologische kenmerken .....	106
Figuur 87 : Evolutie van de lichaamsverhoudingen. ....	108
Figuur 88: Embryogenese van de ogen .....	111
Figuur 89: Normen voor de oogafstand .....	110
Figuur 90: Hypertelorisme .....	111
Figuur 91: Hypertelorisme .....	110
Figuur 92: De oogstand. ....	110
Figuur 93: Telecanthus met blepharospasme. ....	111
Figuur 94: Amandelvormige ogen bij Prader Willi Syndroom .....	111
Figuur 95: Coloboma iridis. ....	112
Figuur 96: Brushfield spots .....	113
Figuur 97: Epibulbair dermoid.....	113
Figuur 98: Aniridie.....	112
Figuur 99: Kort columella. ....	112
Figuur 100: Tubulaire neus, tentvormige en dunne bovenlip bij velocardiofaciaal syndroom .....	113
Figuur 101: Pigmentvlekken bij Peutz-Jeghers syndroom. ....	113
Figuur 102: Anatomische referenties van het oor.....	115
Figuur 103: Positie van het oor in de embryonale fase.....	114
Figuur 104: Hoogte van de oorimplant .....	114
Figuur 105: Pre-auriculaire 'ear pit' .....	115

Figuur 106: Cubitus valgus. ....	116
Figuur 107: Anatomische referenties van de hand. ....	116
Figuur 108: Clinodactylie.....	118
Figuur 109:Arachnodactylie.....	118
Figuur 110:Duumteken.....	118
Figuur 111:Polsteken .....	117
Figuur 112: Zwanenhalsvingers bij aarskog syndroom. ....	117

## Reference List

- (1) Karlberg J, Cheung YB, Luo ZC. An update on the update of growth charts. *Acta Paediatr* 1999; 88(8):797-802.
- (2) Cole T. Do growth chart centiles need a face lift? *BMJ* 1994; 308:641-642.
- (3) Expert concensus group of the Royal College of Paediatrics and Child Health. Growth reference charts for use in the United Kingdom. [www.rcpch.ac.uk/library/Recent\\_Publications/recent](http://www.rcpch.ac.uk/library/Recent_Publications/recent) . 2000. Ref Type: Electronic Citation
- (4) Freeman J, Cole T, Chinn S, Jones P, White E, Preece M. Cross sectional stature and weight reference curves for the UK, 1990. *Arch Dis Child* 1995; 73:17-24.
- (5) Cole T. A simple chart to identify non-familiar short stature. *Arch Dis Child* 2000; 82:173-176.
- (6) Wit J. De vierde landelijke groeistudie (1997). Presentatie nieuwe groeidiagrammen. Boerhaave Commissie ed. 1998.
- (7) Fredriks M, van Buuren S, Burgmeijer R, Verloove-Vanhorick S, Wit J. Groeidiagrammen. Handleiding bij het meten en wegen van kinderen en het invullen van groeidiagrammen. 3th ed. Leiden: TNO/LUMC Leiden, 2004.
- (8) De Muinck Keizer-Schrama S. Consensus 'diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen'. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1998; 142:2519-2525.
- (9) Drop S, De Waal W, De Muinck Keizer-Schrama S. Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev* 1998; 5:540-558.
- (10) Nakamoto J. Myths and variations in normal pubertal development. *Western Journal of Medicine* 2000; 172:182-185.
- (11) Kaplowitz P, Oberfield S. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics* 1999; 104:936-941.
- (12) Vogiatzi MG, Copeland KC. The Short Child. *Pediatrics in Review* 1998; 19(3):92-99.
- (13) van Buuren S, van Dommelen P, Zandwijken G, Grote F, Wit J, Verkerk P. Towards evidence based referral criteria for growth monitoring. *Arch Dis Child* 2004; 89:336-341.
- (14) Aase J. *Diagnostic Dysmorphology*. ISBN 0-306-43444-X. Plenum Publishing Corporation, 1990.
- (15) Needlman R. Assessment of growth. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B.Saunders Company, 2000: 57-61.



- (16) De Schepper J, Liebaers I. Diagnostiek van een te grote gestalte. *Percentiel* 1996; 1:36-38.
- (17) Tanner J, Whitehouse R, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. I. *Arch Dis Child* 1966; 41(219):454-471.
- (18) Tanner J, Whitehouse R, Takaishi M. Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity: British children, 1965. II. *Arch Dis Child* 1966; 41(220):613-635.
- (19) Hauspie R, Wachholder A. Clinical standards for growth velocity in height in Belgian boys and girls, aged 2 to 18 years. *International Journal of Anthropology* 1986; 1(4):339-348.
- (20) Hauspie R, Wachholder A. Clinical standards for growth in height in Belgian boys and girls, aged 2 to 18 years. *International Journal of Anthropology* 1986; 1(4):327-338.
- (21) Tanner J, Falkner F. *Human Growth* 2nd ed. Human Growth 1986; 3:106.
- (22) Garibaldi L. Physiology of puberty. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B.Saunders Company, 2000: 1687.
- (23) Ibàñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche. Normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21:671-696.
- (24) Blondell R, Foster M, Dave K. Disorders of Puberty. *American Family Physician* 1999; 60:209-224.
- (25) Gemengde werkgroep WVVH - VVVJ. Groei en pubertaire ontwikkeling bij 3 tot 18-jarigen. 1994. Ref Type: Report
- (26) Braunstein G. Gynecomastie. *N Engl J Med* 1993; 328:490-495.
- (27) Finkelstein B, Imperiale T, Speroff T, Marrero U, Radcliffe D, Cuttler L. Effect of growth hormone therapy on height in children with idiopathic short stature. *Archives of Pediatrics and Adolescent Health* 2002; 156(3):230-240.
- (28) McCaughey E, Mulligan J, Voss L, Betts P. Randomised trial of growth hormone in short normal girls. *The Lancet* 1998; 351:940-944.
- (29) Hindmarsh P, Brook C. Final height of short normal children treated with growth hormone. *The Lancet* 1996; 358:13-16.
- (30) De Luca F, Argente J, Cavallo L, Crowne E, Delamarre-Van de Waal H, De Sanctis C. Management of puberty in constitutional delay of growth and puberty. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2001; 14:953-957.
- (31) Stoll B, Kliegman RM. The high-risk infant. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B.Saunders Company, 2000: 474.

- (32) de Zegher F, Albertson-Wikland K, Wollmann H, Chatelain P, Chaussain J, Löfström A et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85:2816-2821.
- (33) Lanes R. Growth hormone treatment in patients with intrauterine growth retardation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85:1345-1346.
- (34) Brook C. Which children should receive growth hormone treatment. *Arch Dis Child* 2000; 83:176-178.
- (35) Sas T, De Waal W, Mulder P, Houdijk M, Jansen M, Reeser M et al. Growth hormone treatment in children with short stature born small for gestational age: 5-year results of a randomized, double blind, dose-respons trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84:3064-3070.
- (36) de Zegher F, Du Caju M, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M et al. Early, discontinuous, high dose growth hormone treatment to normalise height and weight of short children born small for gestational age: results over 6 years. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84:1558-1561.
- (37) Growth hormone deficiency. [www.icondata.com/health/pedbase/files/GROWTHHO.HTM](http://www.icondata.com/health/pedbase/files/GROWTHHO.HTM) . 1994.  
Ref Type: Electronic Citation
- (38) Thomas M, Massa G, Craen M, de Zegher F, Bourguignon J, Heinr C et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:67-72.
- (39) Parks J. Hypopituitarism. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2000: 1675-1680.
- (40) GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85:3990-3993.
- (41) Lifshitz F. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for growth hormone use in adults and children - 2003 Update. *Growth, Genetics and Hormones* 2003; 19(2).
- (42) Elsheikh M, Dunger DB, Conway GS, Wass JAH. Turner's Syndrome in Adulthood. *Endocr Rev* 2002; 23(1):120-140.
- (43) Gravholt CH. Epidemiological, endocrine and metabolic features in Turner syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 151(6):657-687.
- (44) Craen M. Groei en ontwikkeling. Postgraduate opleiding in de jeugdgezondheidszorg. 1999.  
Ref Type: Personal Communication

- (45) Saenger P. Turner's Syndrome. Current concepts. *New England Journal of Medicine* 1996; 335:1749-1754.
- (46) Sävendahl L, Davenport M. Delayed diagnosis of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr* 2000; 123(4):455-459.
- (47) Massa G, Vanderschueren-Lodeweyckx M. Age and height at diagnosis in Turner syndrome: influence of parental height. *Pediatrics* 1991; 88:1148-1152.
- (48) Partsch C, Raffenberg U. Screening for Turner's syndrome by chromosome analysis of all girls with short stature. *J Pediatr* 2002; 140(1):140.
- (49) The British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes. Efficacy of growth hormone therapy in Turner's syndrome. [bspe.shef.ac.uk/XONICE.html](http://bspe.shef.ac.uk/XONICE.html) . 16-7-2001.  
Ref Type: Electronic Citation
- (50) Sas T, De Muinck Keizer-Schrama S, Stijnen T, van Teunenbroek A, Waelkens J, Massa G et al. Final height in girls with Turner's Syndrome treated with once or twice daily growth hormone injections. *Arch Dis Child* 1999; 80:36-41.
- (51) Lagrou K, Xherouet-Heindricks D, Heinrichs C, Craen M, Chanoine J, Malvaux P et al. Age-related perception of stature, acceptance of therapy and psychosocial functioning in human growth hormone-treated girls with Turner's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83:1494-1501.
- (52) Pasquino A, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82(6):1810-1813.
- (53) Straight AM. Hypothyroidism. [www.emedicine.com/PEDtopic1141.htm](http://www.emedicine.com/PEDtopic1141.htm) 2001; 2(10).
- (54) American Academy of Pediatrics. Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines (RE9316). *Pediatrics* 1993; 91(6):1203-1209.
- (55) La Franchi S. Disorders of the thyroid gland. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B.Saunders Company, 2000: 1696.
- (56) Pantiouou S, Stanhope R, Uruena M, Preece M, Grant D. Growth prognosis and growth after menarche in primary hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1991; 66:838-840.
- (57) Brady D. Functional Disorders, Part I. *Dynamic Chiropractic* 2000; 18(7).
- (58) Park J, Wallerstein R. Achondroplasia. [www.icondata.com/health/pedbase/files](http://www.icondata.com/health/pedbase/files) . 2002.  
Ref Type: Electronic Citation
- (59) Pediatric database. Achondroplasia. [www.icondata.com/health/pedbase/files](http://www.icondata.com/health/pedbase/files) . 1997.  
Ref Type: Electronic Citation

- (60) Pediatric database. Hypochondroplasia. [www.icndata.com/health/pedbase/files](http://www.icndata.com/health/pedbase/files) . 1997.  
Ref Type: Electronic Citation
- (61) Horton W, Hecht J. The skeletal dysplasias. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. W.B.Saunders Company, 2000: 2113-2138.
- (62) American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Health supervision for children with achondroplasia. *Pediatrics* 1995; 95(3):443-451.
- (63) Chen H. Skeletal dysplasia. *eMedicine Journal* 2002; 3(4).
- (64) Brook CGD, de Vries BBA. Skeletal dysplasias. *Arch Dis Child* 1998; 79(3):285-289.
- (65) Parikh SN. Achondroplasia. [www.emedicine.com/orthoped/topic4.htm](http://www.emedicine.com/orthoped/topic4.htm) . 2002.  
Ref Type: Electronic Citation
- (66) Down Syndrome. [www.hon.ch/Dossier/MotherChild/birth\\_disorders/down\\_syndrome.html](http://www.hon.ch/Dossier/MotherChild/birth_disorders/down_syndrome.html) . 2002.  
Ref Type: Electronic Citation
- (67) Saenz R. Primary care of infants and young children with Down Syndrome. [www.aafp.org/afp/990115ap/381.html](http://www.aafp.org/afp/990115ap/381.html) . 1999.  
Ref Type: Electronic Citation
- (68) Chen H. Down Syndrome. [www.emedicine.com/PED/topic615.htm](http://www.emedicine.com/PED/topic615.htm) . 27-12-2001.  
Ref Type: Electronic Citation
- (69) Down Syndrome. [www.icndata.com/health/pedbase/files/DOWNSYND.HTM](http://www.icndata.com/health/pedbase/files/DOWNSYND.HTM) . 1994.  
Ref Type: Electronic Citation
- (70) Committee on Genetics. Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics* 2001; 107(2):442-449.
- (71) Glasson E, Bittles A, Petterson B, Sullivan S, Hussain R, Hallmeyer J et al. Increasing life expectancy in Down Syndrome: implications for counselling. [www.chg.ecu.edu.au/Events/WA\\_DS.pdf](http://www.chg.ecu.edu.au/Events/WA_DS.pdf) . 2001.  
Ref Type: Electronic Citation
- (72) Leshin L. Prenatal screening for Down Syndrome. [www.ds-health.com/prenatal.htm](http://www.ds-health.com/prenatal.htm) . 2001.  
Ref Type: Electronic Citation
- (73) Yang Q, Rasmussen S, Friedman J. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population based study. *The Lancet* 2002; 359:1019-1025.
- (74) Sirotiak A. Child Abuse & Neglect: Psychosocial Dwarfism. *eMedicine Journal* . 2004.  
Ref Type: Electronic Citation

- (75) Blizzard RM. BMI and segmental proportion in children with different subtypes of psychosocial short stature. *Growth, Genetics and Hormones* 2003; 19(2):21-23.
- (76) Gohlke BC, Frazer FL, Stanhope R. Body mass index and segmental proportion in children with different subtypes of psychosocial short stature. *European Journal of Pediatrics* 2002; 161(5):250-254.
- (77) Gohlke BC, Frazer FL, Stanhope R. Growth hormone secretion and long-term growth data in children with psychosocial short stature treated by different changes in environment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17(4):637-643.
- (78) Sharek PJ, Bergman DA. The Effect of Inhaled Steroids on the Linear Growth of Children With Asthma: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 106(1):e8.
- (79) Doull IJM. The effect of asthma and its treatment on growth. *Arch Dis Child* 2004; 89(1):60-63.
- (80) Moudiou T, Theophilatou D, Priftis K, Papadimitriou A. Growth of asthmatic children before long-term treatment with inhaled corticosteroids. *J Asthma* 2003; 40(6):667-671.
- (81) The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-Term Effects of Budesonide or Nedocromil in Children with Asthma. *N Engl J Med* 2000; 343(15):1054-1063.
- (82) Sund A, Zeiner P. Does extended medication with amphetamine or methylphenidate reduce growth in hyperactive children? *Nord J Psychiatry* 2002; 56(1):53-57.
- (83) Biederman J, Faraone SV, Monuteaux MC, Plunkett EA, Gifford J, Spencer T. Growth Deficits and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Revisited: Impact of Gender, Development, and Treatment. *Pediatrics* 2003; 111(5):1010-1016.
- (84) Mattes J, Gittelman R. Growth of hyperactive children on maintenance regimen of methylphenidate. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40(3):317-321.
- (85) Rapport M, Moffitt C. Attention deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate. A review of height/weight, cardiovascular, and somatic complaint side effects. *Clin Psychol Rev* 2002; 22(8):1107-1131.
- (86) Spencer T, Biederman J, Wilens T. Growth Deficits in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* 1998; 102(2):501-506.
- (87) De Waal W, De Muinck Keizer-Schrama S, Drop S. Hormonale behandeling van constitutioneel lange kinderen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 1998; 142:693-697.
- (88) Marfan Syndrome, Type1; MFS1. [www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim) . 2003.  
Ref Type: Electronic Citation
- (89) Pyeritz RE. The Marfan Syndrome. *Annu Rev Medicine* 2000; 51(1):481-510.

- (90) Kodolotsch Y, Raghunath M, Nienaber C. The Marfan syndrome: prevalence and natural history of cardiovascular manifestations. *Zeitschrift für Kardiologie* 1998; 87(3):150-160.
- (91) American Academy of Pediatrics. Health supervision for children with Marfan syndrome. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. *Pediatrics* 1996; 98(5):978-982.
- (92) Chen H. Marfan Syndrome. [www.emedicine.com/ped/topic1372.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1372.htm) . 2002.  
Ref Type: Electronic Citation
- (93) Francke U, Furthmayr H. Marfan's syndrome and other disorders of fibrillin. *N Engl J Med* 1994; 330(19):1384-1385.
- (94) De Paepe A, Devereux R, Dietz H, Hennekam R, Pyeritz RE. Revised diagnostic criteria for the Marfan Syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 62(4):417-426.
- (95) Erkula G, Jones KB, Sponseller PD, Dietz HC, Pyeritz RE. Growth and maturation in Marfan syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 109(2):100-115.
- (96) Van Tongerloo A, De Paepe A. Psychosocial adaptation in adolescents and young adults with Marfan syndrome: an exploratory study. *J Med Genet* 1998; 35(5):405-409.
- (97) Peters KF, Kong F, Horne R, Francomano CA, Biesecker BB. Living with Marfan syndrome I. Perceptions of the condition. *Clin Genet* 2001; 60(4):273-282.
- (98) Palmert M, Boepple P. Variation in timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001; 86(6):2364-2368.
- (99) Partsch C, Sippell W. Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Hum Reprod Update* 7, 292-302. 2001.  
Ref Type: Abstract
- (100) Klein K. Precocious puberty: who has it? who should be treated? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84:411-414.
- (101) Lazar L, Pertzalan A, Weintrob N, Phillip M, Kauli R. Sexual precocity in boys: accelerated versus slowly progressive puberty. Gonadotropin-suppressive therapy and final height. *Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001; 86:4127-4132.
- (102) Fontoura M, Brauner R, Prevot C, Rappaport R. Precocious puberty in girls: early diagnosis of a slowly progressive variant. *Arch Dis Child* 1989; 64:1170-1176.
- (103) Garibaldi L. Progression of premature thelarche to precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 127.
- (104) Salardi S, Cacciari E, Mainetti B, Mazzanti L, Pirazzoli P. Outcome of premature thelarche: relation to puberty and final height. *Arch Dis Child* 1998; 79:173-174.

- (105) Pasquino A, Pucarelli I, Passeri F, Segni M, Mancini M, Municchi G. Progression of premature thelarche to central precocious puberty. *J Pediatr* 1995; 126:11-14.
- (106) Stanhope R. Premature thelarche: clinical follow-up and indication for treatment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2000; 13(suppl 1):827-830.
- (107) Verrotti A, Ferrari M, Morgese G, Chiarelli F. Premature thelarche: a long term follow-up. *Gynecological Endocrinology* 1996; 10(4):241-247.
- (108) Du Caju M, Op De Beek L, Rooman R. Fysiologisch vertraagde puberteitsontwikkeling: een overzicht. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2002; 58:22-26.
- (109) Kemp S. Hypogonadism. [www.emedicine.com/ped/topic1118.htm](http://www.emedicine.com/ped/topic1118.htm) . 2004.  
Ref Type: Electronic Citation
- (110) ACCE clinical practice guidelines for the evaluation and treatment of hypogonadism in adult male patients.: 1996.
- (111) Chen H. Klinefelter Syndrome. *eMedicine Journal* 2001; 2(11).
- (112) Hypofunction of the testes. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B.Saunders Company, 2000: 1746.
- (113) De Nederlandse Klinefelter Vereniging. Klinefelter syndroom. [www.klinefelter.nl](http://www.klinefelter.nl) . 2002.  
Ref Type: Electronic Citation
- (114) Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *The Lancet* 2004; 364:273-83.
- (115) Haslem R. Congenital anomalies of the central nervous system. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B.Saunders Company, 2004: 1803-1813.
- (116) Congenital anomalies of the central nervous system. In: W.B.Saunders Company, editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2000: 1803.
- (117) Genetisch onderzoek bij kinderen met ontwikkelingsstoornissen. Centrum voor Menselijke Erfelijkheid, Leuven.: 2002.
- (118) Needlman R. Fetal growth and development. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B.Saunders Company, 2000: 27-30.
- (119) Gebruikte opsporingstechnieken voor hypothyroidie. [www.provant.be/welzijn/instellingen/pcma/lijstpcma.htm](http://www.provant.be/welzijn/instellingen/pcma/lijstpcma.htm) . 2002.  
Ref Type: Electronic Citation