

Biometrie en groei

Normale en afwijkende groei en puberteit bij kinderen

Bijscholing jeugdartsen AJN

Eelco Draaisma

08-12-2022

Disclosures spreker – E. Draaisma

- | | |
|---|------|
| • (Potentiële) belangenverstrengeling | geen |
| • Voor deze bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven | geen |
| • Sponsoring of onderzoeksgeld | geen |
| • Honorarium of andere financiële vergoeding, anders dan van AJN | geen |
| • Relevant aandeelhouderschap | geen |
| • Andere relaties, namelijk | geen |

Inhoud

- Groei
 - Normale groei bij kinderen
 - Kleine gestalte
 - Verdieping: groeihormoondeficiëntie, Turner, SHOX
 - Grote gestalte
 - Verdieping: Klinefelter, Marfan
- Puberteit
 - Normale puberteit bij meisjes
 - Normale puberteit bij jongens
 - Vroege puberteit
 - Late puberteit

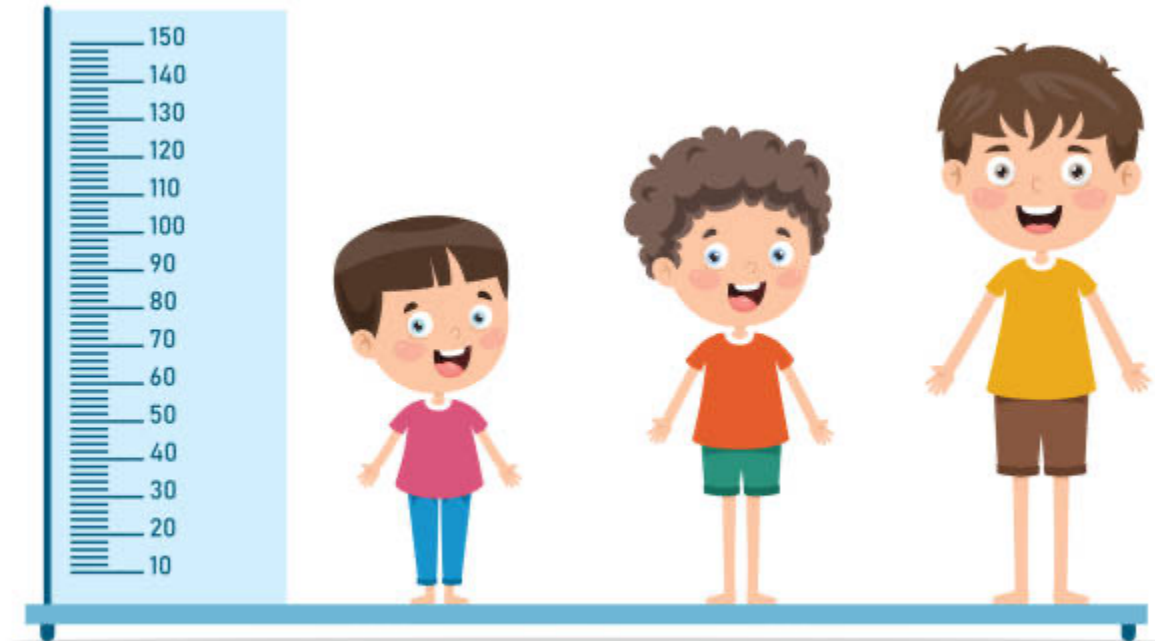
Leerdoelen

- Groei volgens ICP-model
- Onderscheid primaire / secundaire groeistoornis
- Herkennen pathologie a.d.h.v. groeicurven uit de praktijk
- Vroege puberteitsontwikkeling: centrale puberteit of adrenarche?
- Wat willen jullie leren/weten?

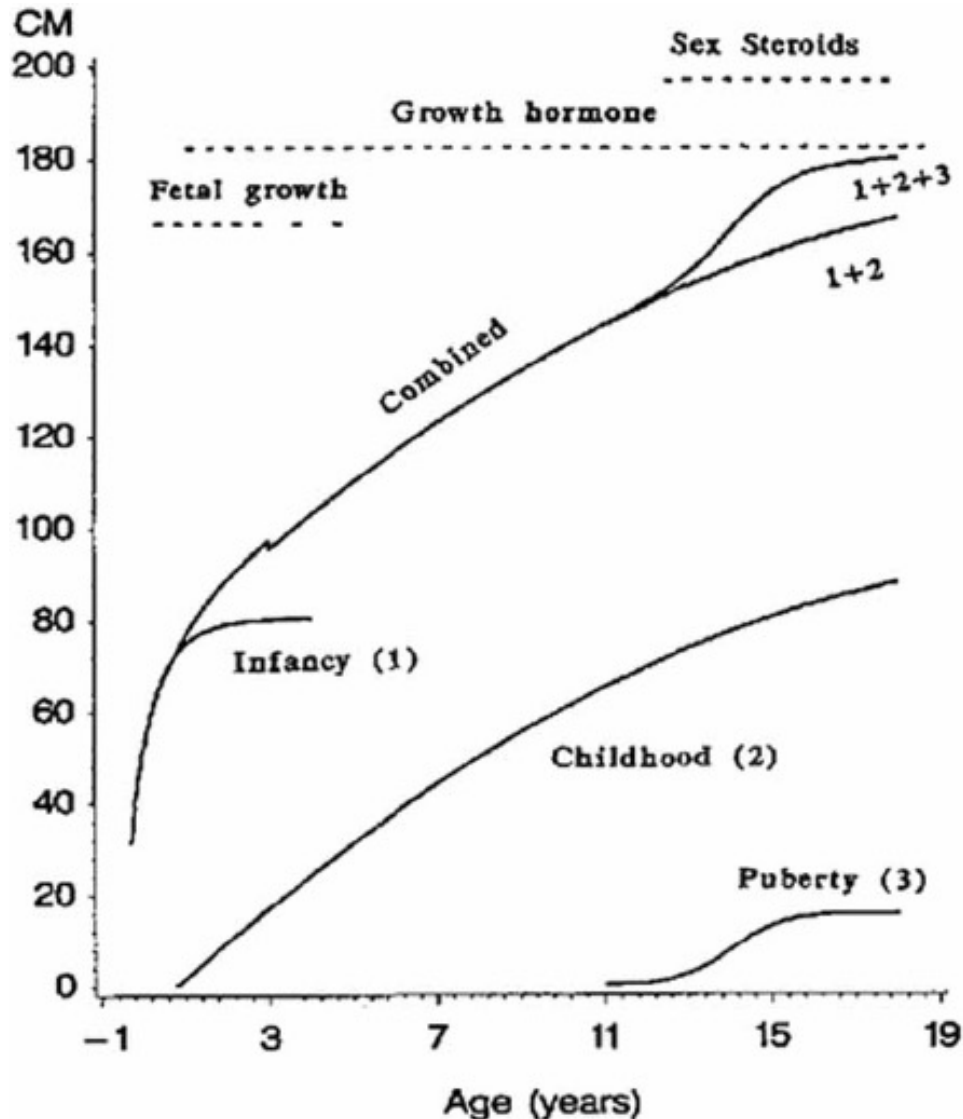
what
you will
learn.



Normale lengtegroei



Lengtegroei volgens het ICP-model (*Infancy – Childhood – Puberty*)



Infancy (leeftijd 0-2 jaar):

Lengtegroei vooral bepaald door schildklierhormoon en voeding.
Opzoeken van de eigen groeilijn.

Childhood (vanaf leeftijd 3 jaar t/m puberteit):

Grofweg gezegd dus 'groei tijdens de basisschoolleeftijd'.
Lineaire lengtegroei onder invloed van groeihormoon.

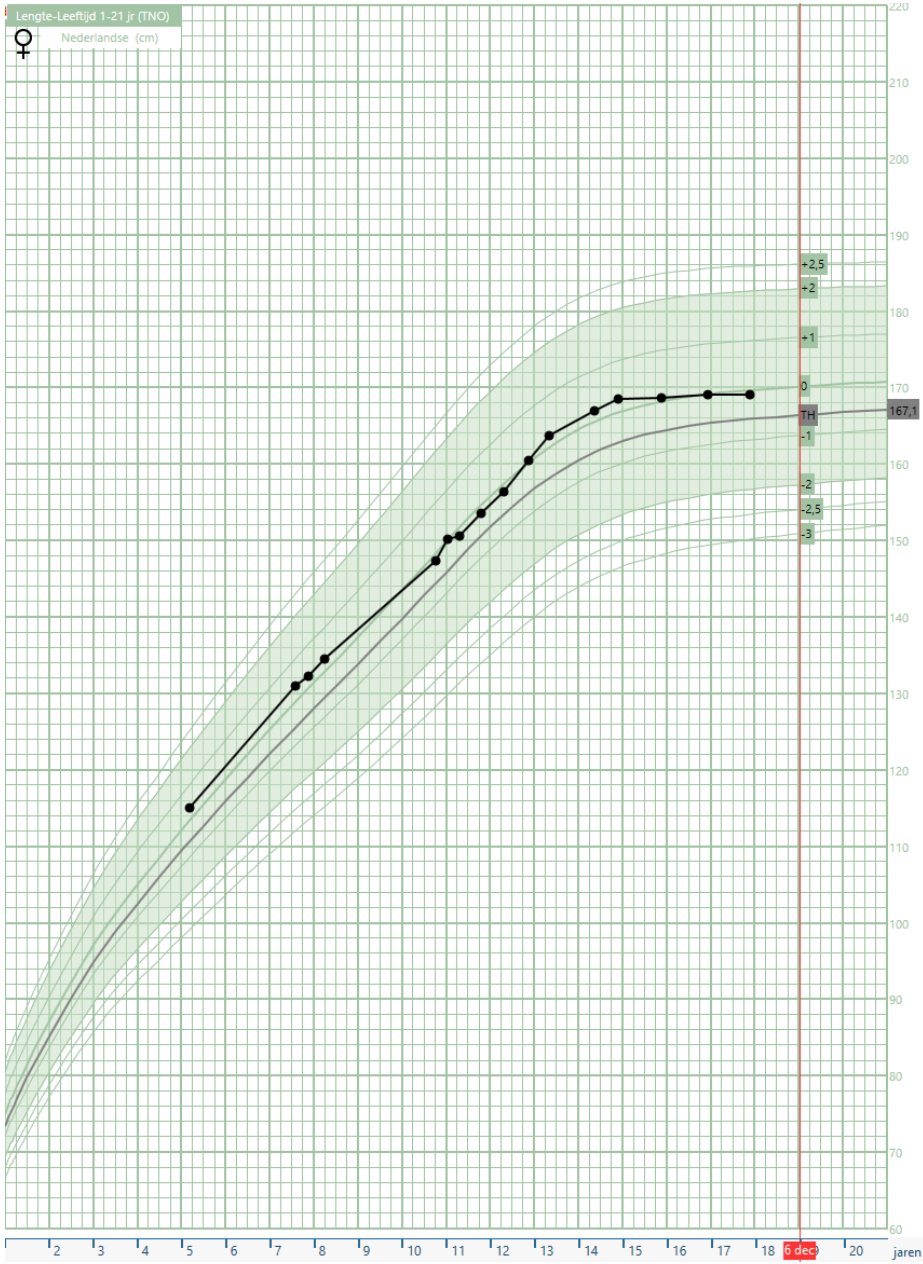
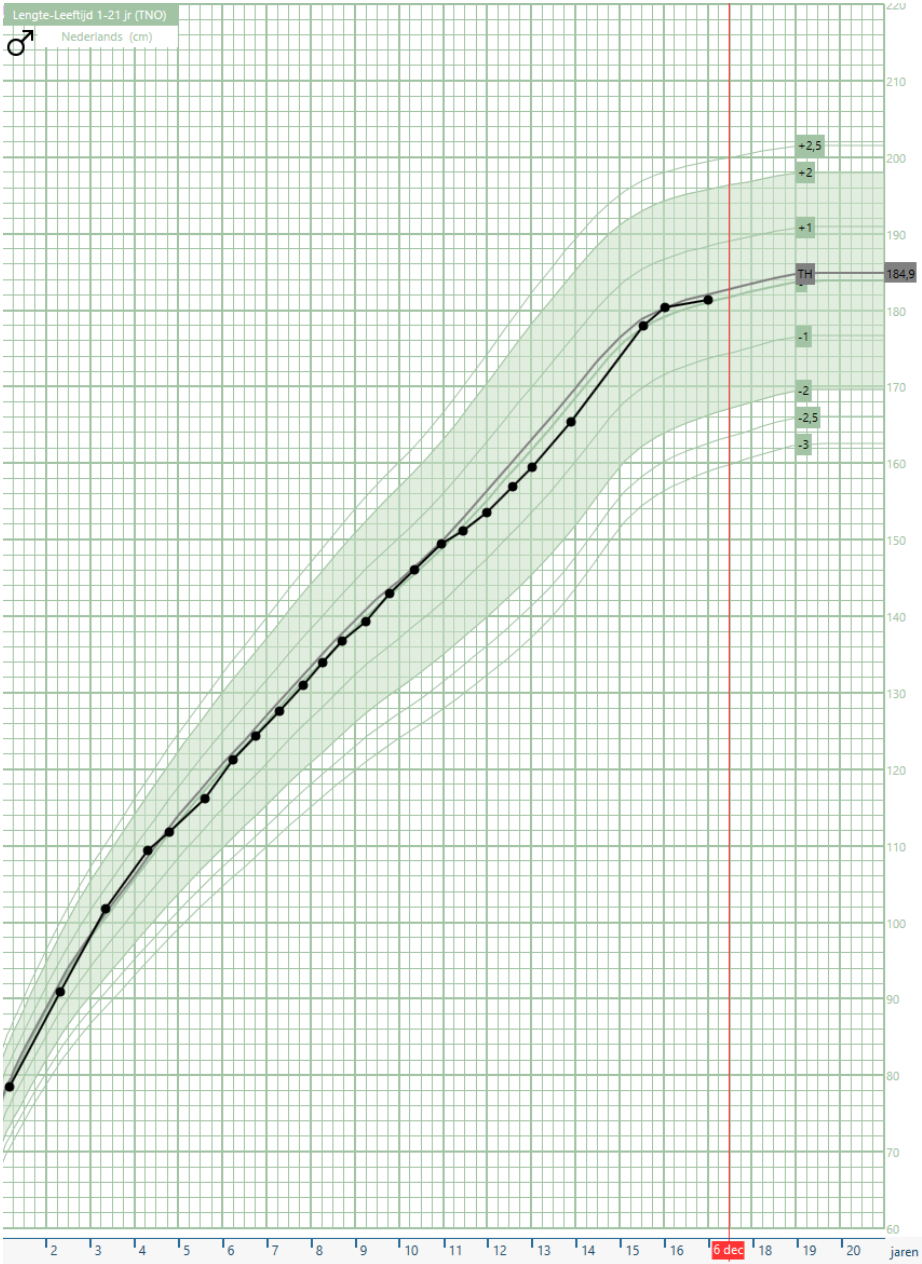
Puberty:

Groeiversnelling in de puberteit.

Begint bij meisjes meteen bij de start van puberteit (Tanner M2).
Bij jongens pas groeisput halverwege de puberteit (testisvolume 8-10 ml). Bij jongens vaak een wat duidelijkere pre-pubertaire groeivertraging.

De gecombineerde curve in het plaatje hiernaast laat zien hoe deze 3 groeifasen achtereenvolgens leiden tot het normale groeipatroon van gezonde kinderen.

Praktijkvoorbeelden van normale lengtegroeicurve

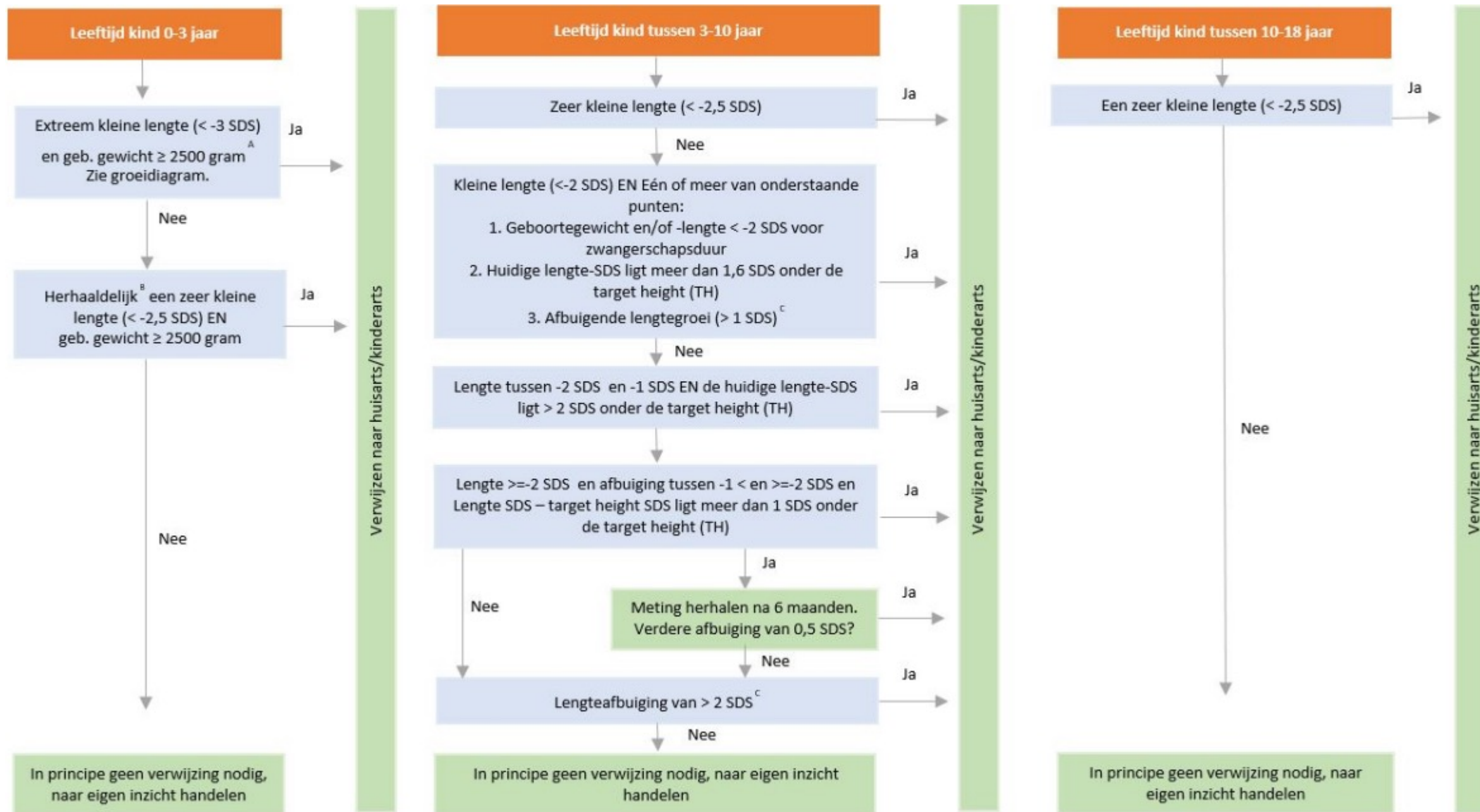


Kleine gestalte



'Zij zijn groot en ik is klein,
en da's niet eerlijk'

Beslisschema JGZ voor verwijzen bij kleine lengte of trage groei



Groeistoornissen: **kleine gestalte**

(1)

Primaire groeistoornissen

(= probleem in epifysairschijven)

- jong en linear onder target height range
- skeletleeftijd conform kalenderleeftijd
- disproportie (verhoogde Z/L-ratio)



- skeletdysplasieën
- monogenetische afwijkingen (bv. SHOX, Leri-Weill dyschondrosteosis)

(2)

Secundaire groeistoornissen

(= probleem buiten epifysairschijven)

- progressieve afbuiging / afname groeisnelheid
- skeletleeftijd loopt achter op kalenderleeftijd
- proportionele lichaamsverhoudingen



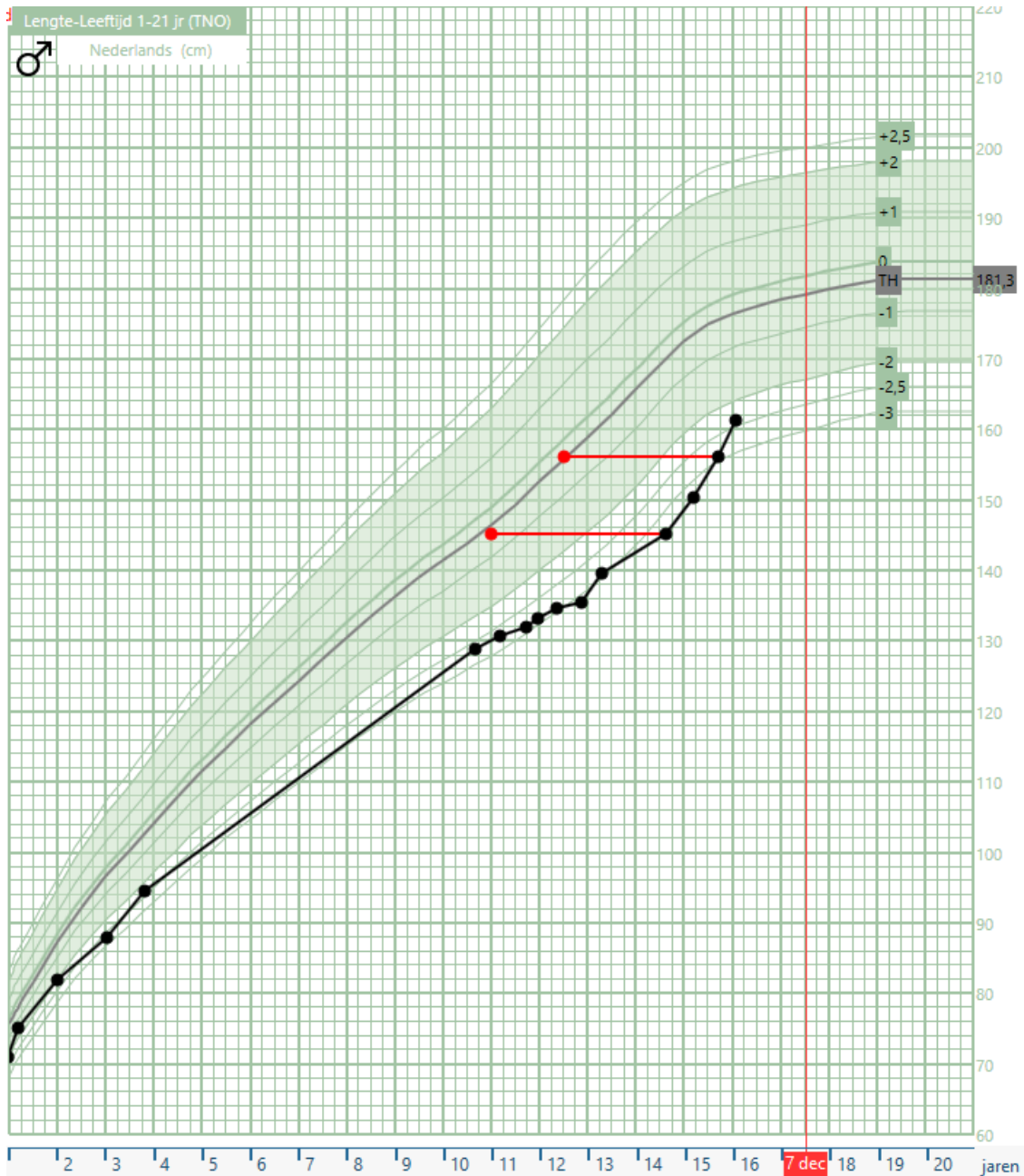
- groeihormooninsufficiëntie (deficiëntie, resistentie, neurosecretore dysfunctie)
- hypothyreoïdie
- hypercortisolisme (waarbij botleeftijd vaak ouder)
- chronische ziekte (coeliakie, IBD, CF) en/of anemie
- emotionele deprivatie

(3)

Overig / mengbeelden

- familiair / constitutioneel
- *constitutional delay in growth and puberty* (CDGP, 'trage rijping')
- SGA met onvoldoende inhaalgroei
- syndromen:
 - Silver Russel, foetaal alcoholyndroom (in combinatie met SGA)
 - Turner
 - Noonan (vaak – maar niet altijd – probleem met groeihormoon)





Jongen van 16 jaar oud

Kleine lengte

- LO g.b. (geen dysmorfieën, normale BMI)
- Consensuslab* kleine lengte geen bijzonderheden
- Achterlopende botleeftijd
- Groeihormoon stimulatie test (clonidine) normaal
- Genpanel groeistoornissen geen afwijkingen
- Normale puberteit, prima pubertaire groeiversnelling
- Diagnose: CDGP ('trage rijping')

* o.a. bloedbeeld, nierfunctie, schildklierfunctie, coeliakie, IGF-1

Indicatiegebieden groeihormoonbehandeling bij kinderen in Nederland

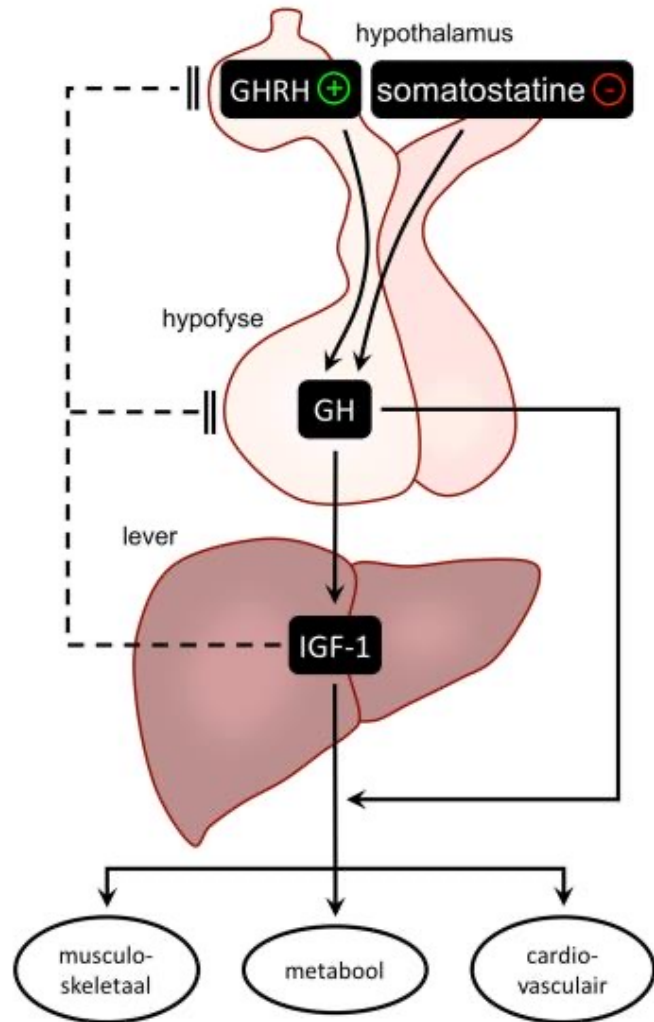
De aandoeningen zijn:

- Groeihormoondeficiëntie
- Turner Syndroom (sinds 1992)
- Chronische nierinsufficiëntie (sinds 1995)
- Prader-Willi Syndroom (sinds 2002)
- Te kleine lengte na SGA geboorte (te klein voor zwangerschapsduur) (sinds 2005)
- Zeldzame aandoening (minder dan 1 op 150.000 inwoners) waarvan de werkzaamheid van GH wetenschappelijk is bewezen

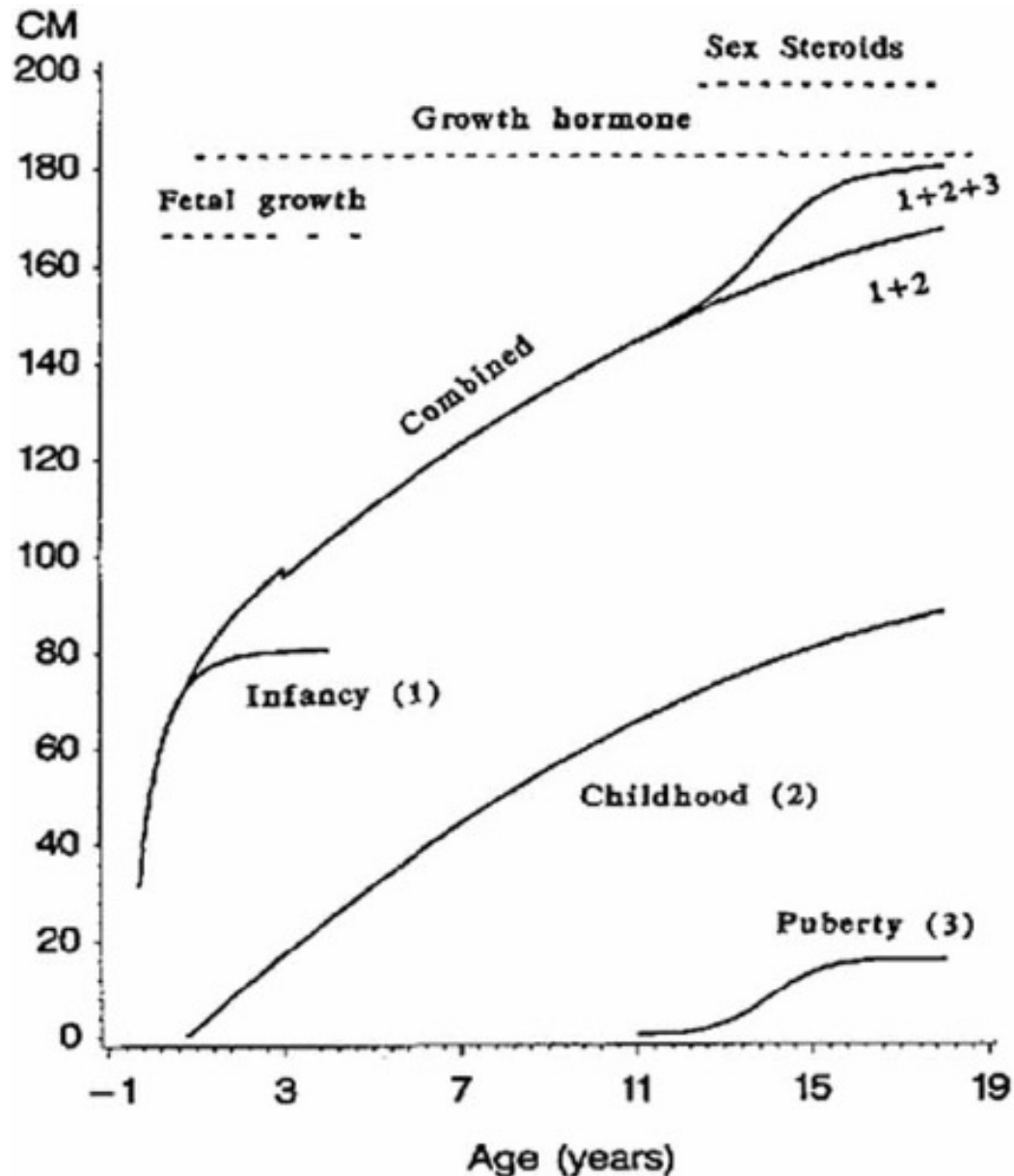
Daarnaast heeft het CVZ de behandeling met somatropine geaccordeerd in geval van een ernstige groeistoornis door:

- Neurosecretoire dysfunctie
- Groeihormoonresistentie of biologische inactiviteit groeihormoon
- Groeistoornis na stamceltransfusie
- SHOX haploinsufficiëntie

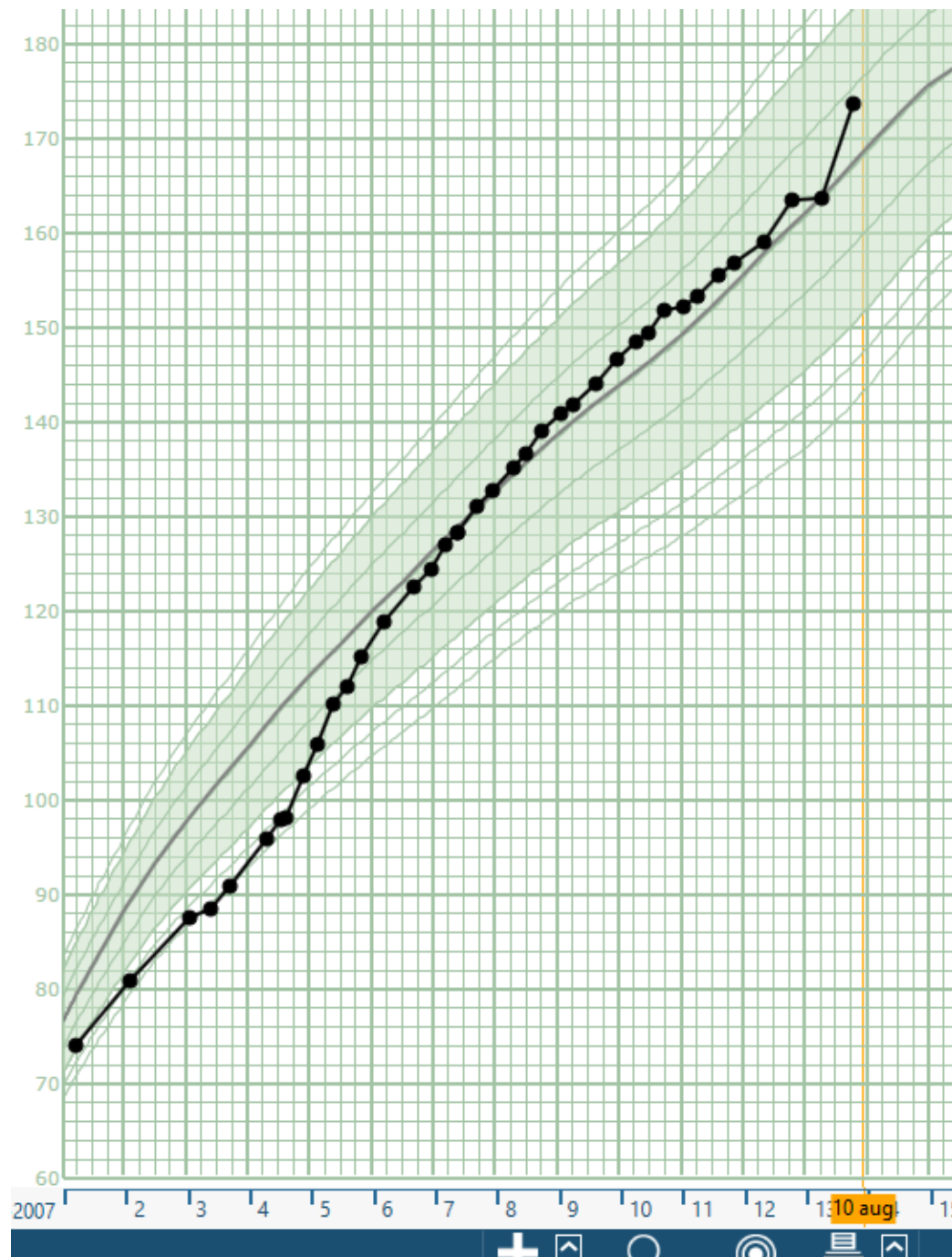
De groeihormoon / IGF-1 as



- Groei volgens het ICP-model
 - *infancy*: groei door voeding en schildklierhormoon
 - *childhood*: lineaire groeisnelheid door groeihormoon (en FT4)
 - *puberty*: groeiversnelling door geslachtssteroiden
- Dus groeihormoonproblemen worden meestal progressief duidelijk vanaf de leeftijd van ± 3 jaar
- Groeihormoonproblemen o.a.
 - (partiële) deficiëntie
 - resistentie (bio-inactief groeihormoon)



- Wanneer GH-stimulatietest?
 - progressieve afbuiging lengtegroei
 - (sterk) achterlopende skeletleeftijd
 - geen hypothyreoïdie of chronische ziekte
 - laag IGF-1 (in ieder geval indien < -2 SD)
- Voor diagnose deficiëntie: altijd 2 testen
 - (1) clonidine
 - (2) arginine
- Vergeet niet te 'primen' met geslachtssteroiden
 - bij meisjes > 8 jaar
 - bij jongens > 9 jaar
- Valkuil: groeihormoonresistentie
 - hoge groeihormoon-piek ($> 30-60$ mU/L), maar laag IGF-1 (< -2 SD)
 - dan IGF-1 generatie-test (via academie)



Jongen van 13 jaar oud.

Diagnostiek tussen leeftijd 3 en 4 jaar:

- IGFBP-3 < -2 SD
- skeletleeftijd 2 jaar en 8 maanden
- clonidinetest GH-piek 13,2 mU/L
- argininetest GH-piek 8,4 mU/L

Diagnose: groeihormoondeficiëntie

MRI-hypofyse: ectopische neurohypofyse, klein volume
adenohypofyse

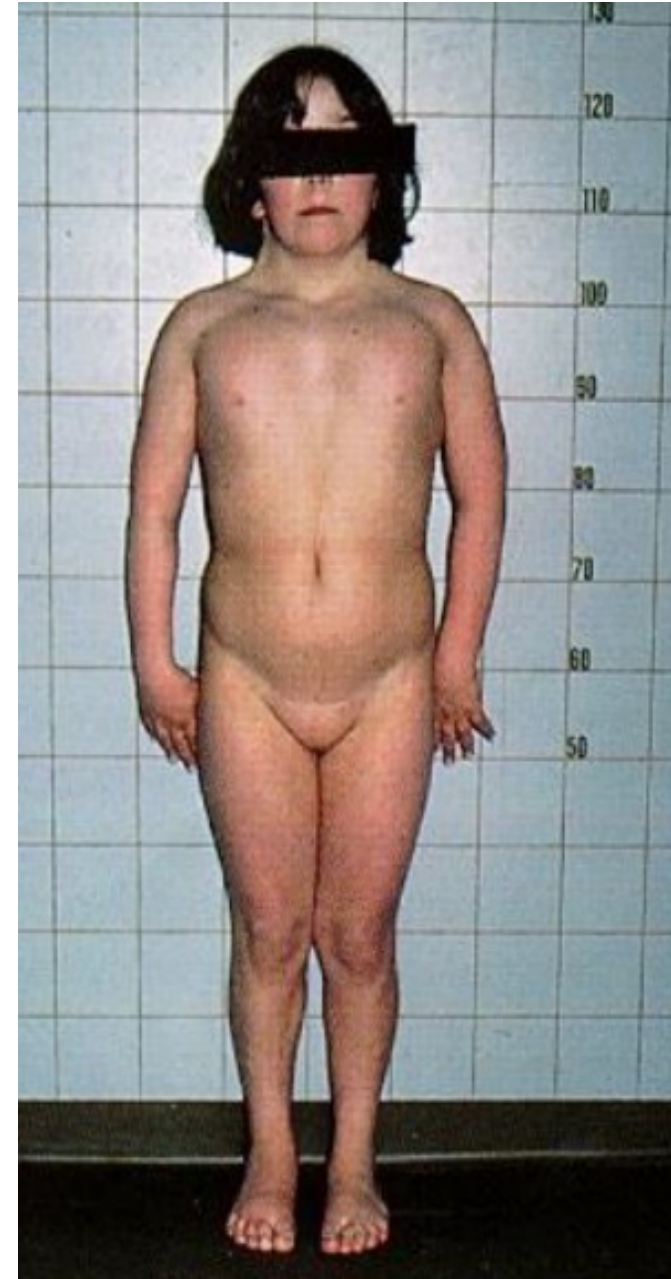
Geen uitval andere assen

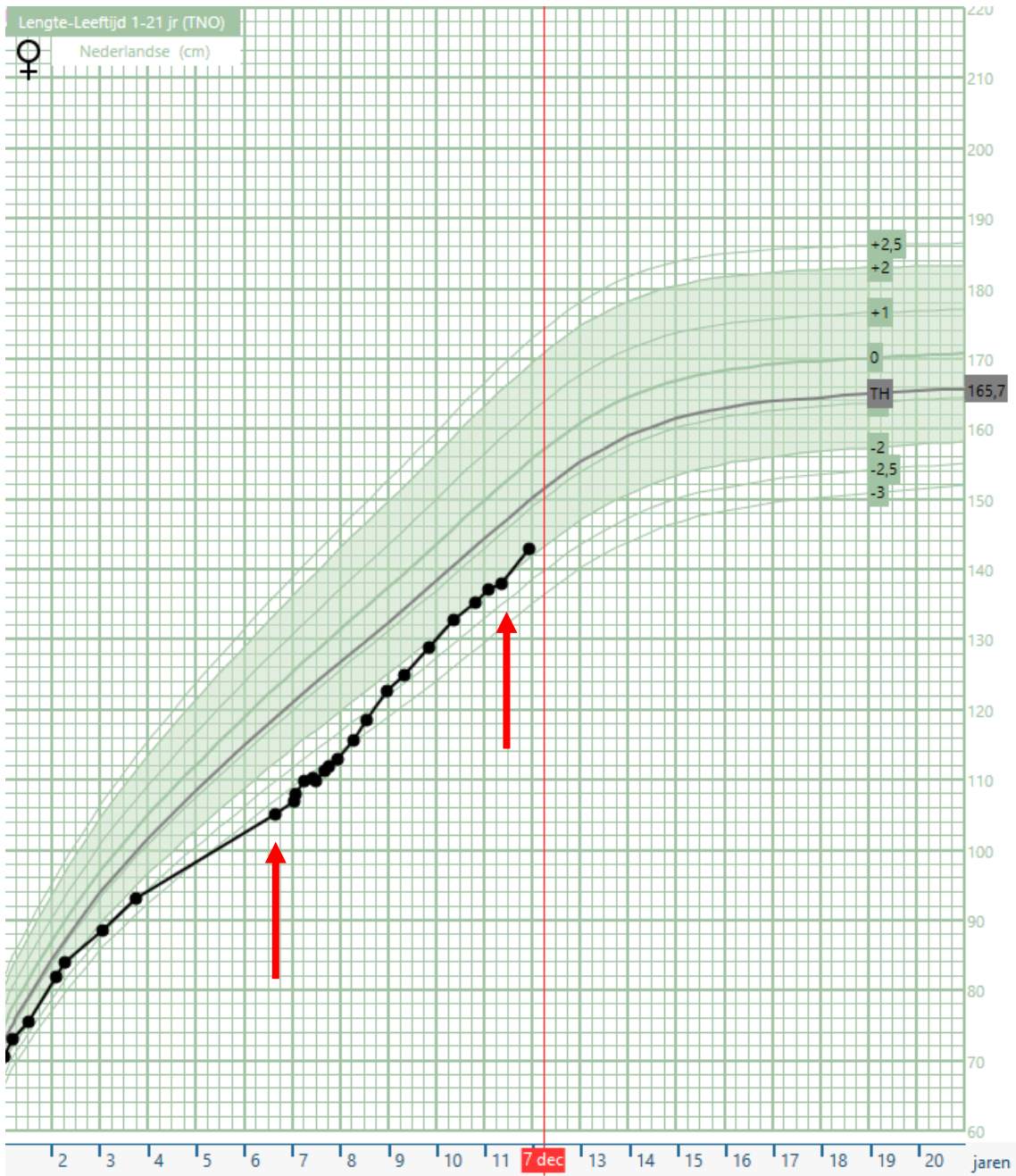
Start behandeling met groeihormoon

NB geen IGFBP-3 meer bepalen, IGF-1 volstaat

Turner syndroom

- 45,X0 (of mozaïek)
- Gonadale dysgenesie, geen spontane puberteit, infertiliteit
- Webbed neck (korte, brede nek)
- Lymfoedeem handen/voeten
- Brede thorax met wijd uiteen staande tepels
- Cubitus valgus
- Lage oorinplant
- Korte metacarpale 4/5
- Associatie met auto-immuun ziekten (o.a. coeliakie, Hashimoto, vitiligo)
- Bij lengte $<-1,5$ SDS: indicatie voor groeihormoon
- Inductie puberteit met Cetura of oestradiol-pleisters





Meisje van 12 jaar oud

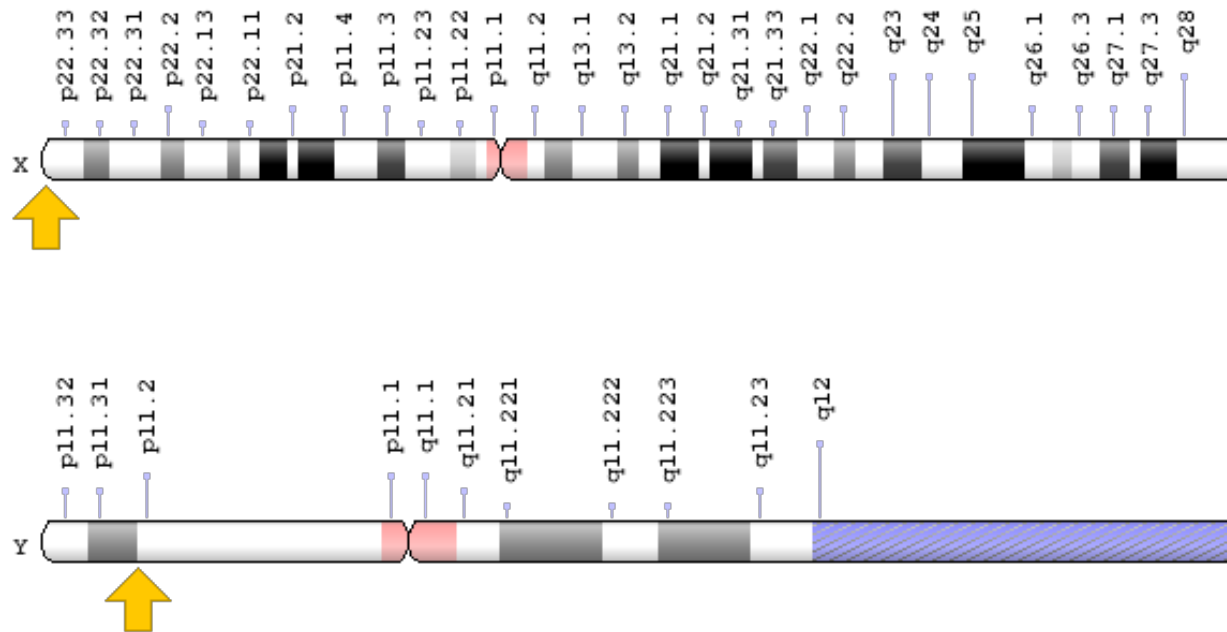
Kleine lengte, leeftijd 6 jaar
diagnose mozaïek Turner
syndroom (SNP-array)

Pijl 1: start groeihormoon
(inhaalgroei)

Pijl 2: start inductie puberteit
(pubertaire groeiversnelling)

SHOX

short stature homeobox-containing gene on the X-chromosome

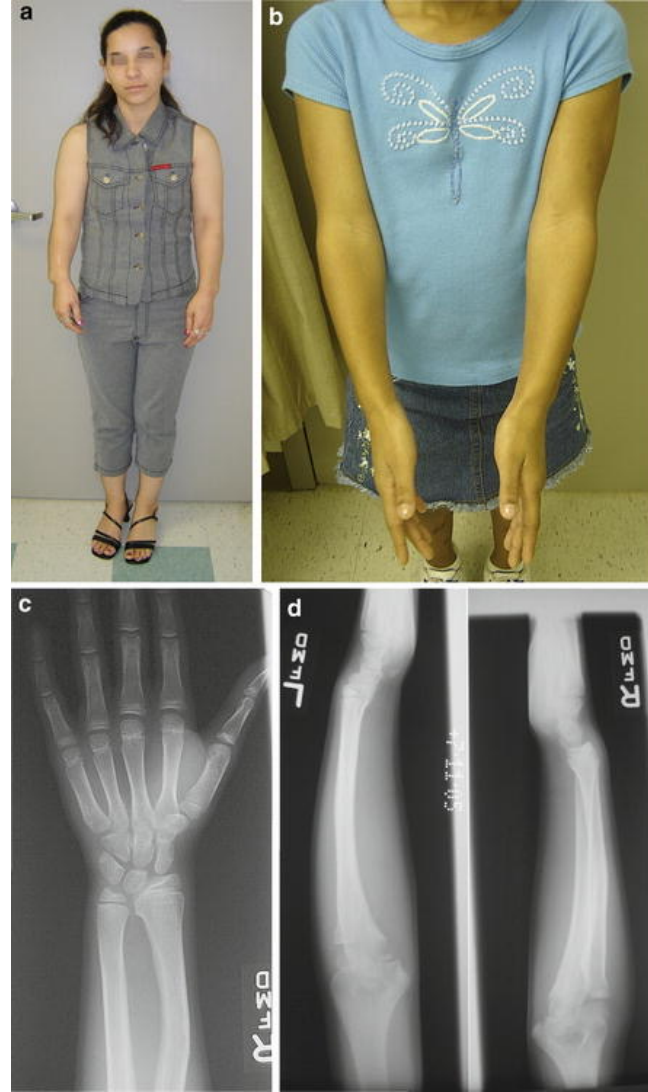


- Groeiregulatie-gen, in de pseudo-autosomale regio van de geslachtschromosomen (X en Y)
- Autosomaal dominant overervingspatroon
- Breed klinisch spectrum
 - heterozygote deletie (haplo-insufficiëntie)
 - geïsoleerde kleine lengte
 - Leri-Weill dyschondrosteosis
 - kleine lengte bij Turner syndroom
 - homozygote deletie
 - Langer mesomele dysplasie

Het SHOX-spectrum



‘Gewoon klein’



- Leri-Weill dyschondrosteosis:
- korte onderarmen en -benen
 - standsafwijking pols (Madelungse deformiteit)



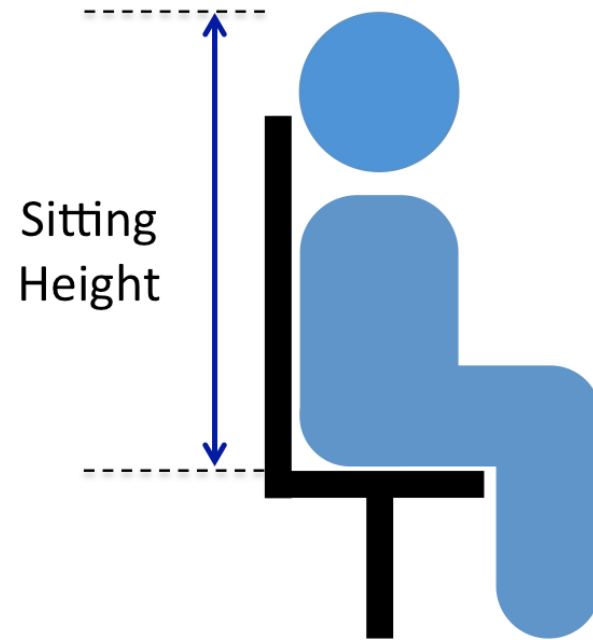
Langer mesomele dysplasie

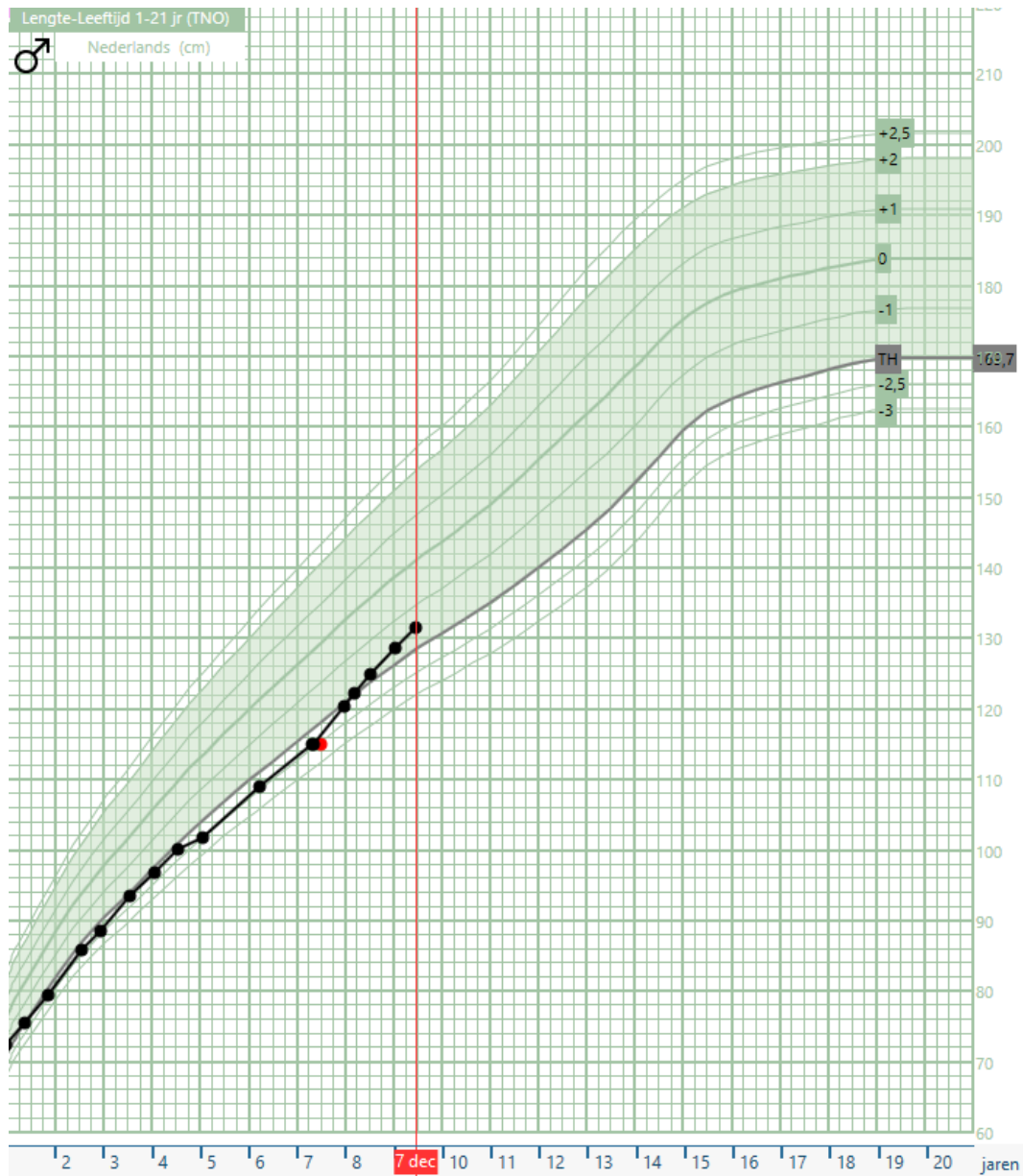
Proportioneel of disproportioneel?

Belangrijkste verhouding is de zithoogte/lengte ratio

Zithoogte meten en delen door de lichaamslengte

Een hoge ratio ($> +2$ SDS) betekent dat de benen naar verhouding kort zijn, wat past bij een primaire groeistoornis





Jongen van 9,5 jaar oud

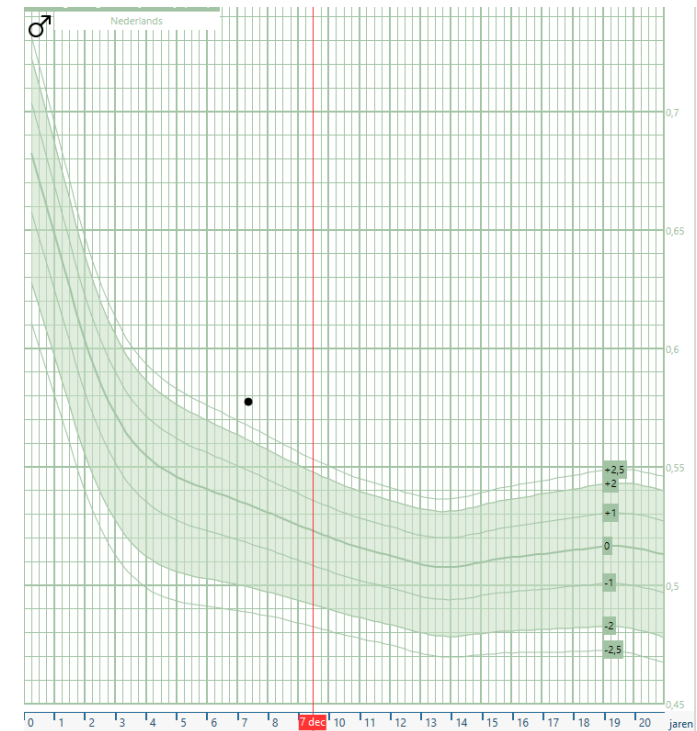
Leeftijd 7 jaar:

- Kleine lengte (groeit precies op de target height)
- Maar target height is wel opvallend klein
- Z/L ratio +3,4 SDS (zie curve hieronder)
- Skeletleeftijd conform kalenderleeftijd

Genpanel Leiden: SHOX haploinsufficiëntie (LWD)

NB moeder heeft de novo SHOX-mutatie

Start groeihormoonbehandeling



Steeds vaker ingezet: het Leidse groeipanel

Inherited Disease Panel

Gene panel Growth Disorders*, version 1, 18-2-2018



HGNC approved gene symbol	Transcript	OMIM gene ID	median depth	% covered >10x	% covered >20x	% covered >30x	% covered >50x
<i>ACAN</i> **	NM_013227	155760	165	100	100	100	100
<i>COMP</i>	NM_000095	600310	95	100	100	99	98
<i>FGFR3</i> **	NM_000142	134934	128	100	100	100	100
<i>GH1</i> **	NM_000515	139250	156	100	100	100	100
<i>GHR</i> **	NM_000163	600946	182	100	100	100	100
<i>GHRH</i> **	NM_001184731	139190	88	100	100	100	100
<i>GHRHR</i> **	NM_000823	139191	106	100	100	100	100
<i>GHSR</i> **	NM_198407	601898	238	100	100	100	100
<i>IGF1</i> **	NM_000618	147440	107	100	100	100	100
<i>IGF1R</i> **	NM_000875	147370	142	100	100	100	100
<i>IGFALS</i> **	NM_004970	601489	***	100	100	100	100
<i>IGFBP3</i> **	NM_001013398	146732	***	100	100	100	100
<i>NPR2</i> **	NM_003995	108961	195	100	100	100	100
<i>PAPSS2</i> **	NM_001015880	603005	133	100	100	100	100
<i>SHOX</i> **	NM_000451	312865	***	100	100	100	100
<i>STAT5B</i> **	NM_012448	604260	145	100	100	100	98

* See also exome sequencing for the larger panel

** Core genes (if necessary additional Sanger sequencing will be performed for 100% coverage)

*** For these genes Sanger sequencing is performed

MLPA for *SHOX*, *GH1*, *LHX4*, *POU1F1*, *HESX1*, *PROP1*, *GHRHR*, *LHX3*, *GHR*, *JAK2*, *IGF1*, *STAT5B*, *IGFR1*, *IGFBP3* and *IGFALS* is included in the gene panel Growth Disorders

Wanneer inzetten?

Laagdrempelig bij

- disproportionele kleine lengte (verhoogde Z/L ratio)
- kleine lengte + dysmorfieën (Madelungse deformiteit)

Overwegen bij

- lengte onder target height range vanaf jonge leeftijd
- opvallend lage target height

NB zithoogte-lengteratio altijd corrigeren voor de skeletleeftijd

Kleine gestalte - leerpunten

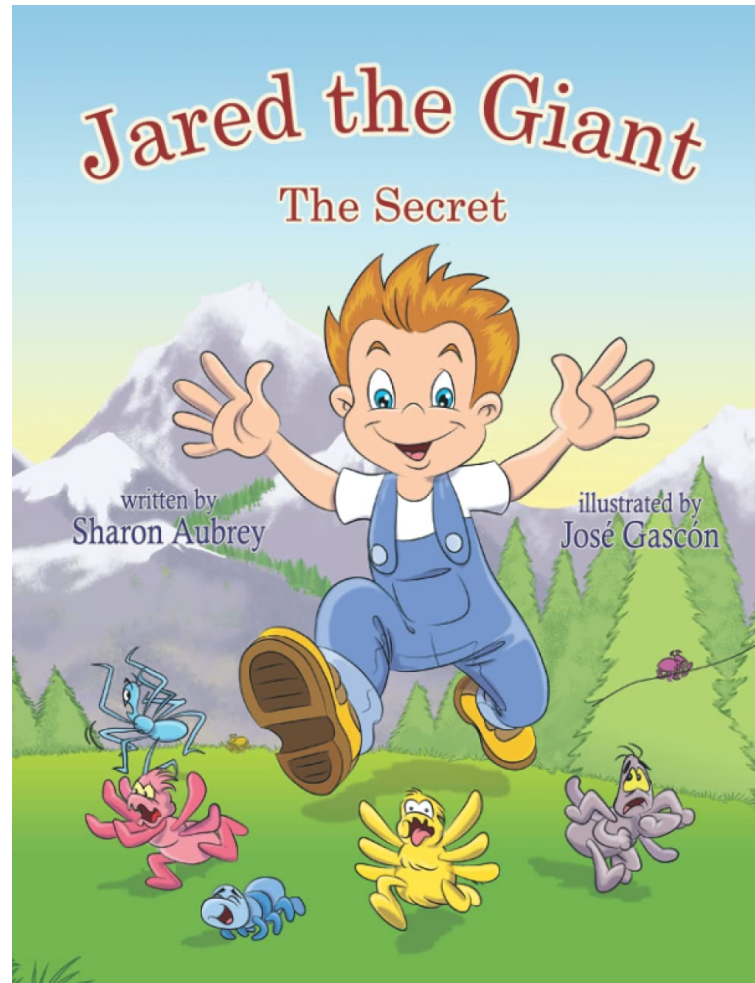
- Onderscheid primaire / secundaire groeistoornis
 - groeipatroon (lineair klein versus progressieve afbuiging)
 - skeetleeftijd (conform versus achter op kalenderleeftijd)
 - lichaamsverhouding (disproportioneel versus proportioneel)
- Bij elke patiënt met kleine lengte: zithoogte/lengte-ratio meten (en corrigeren voor botleeftijd)
- Lastig: ook een proportioneel kleine patiënt kan een SHOX-genmutatie hebben
- Genpanel groeistoornissen (of alleen SHOX-diagnostiek) wordt steeds vaker ingezet



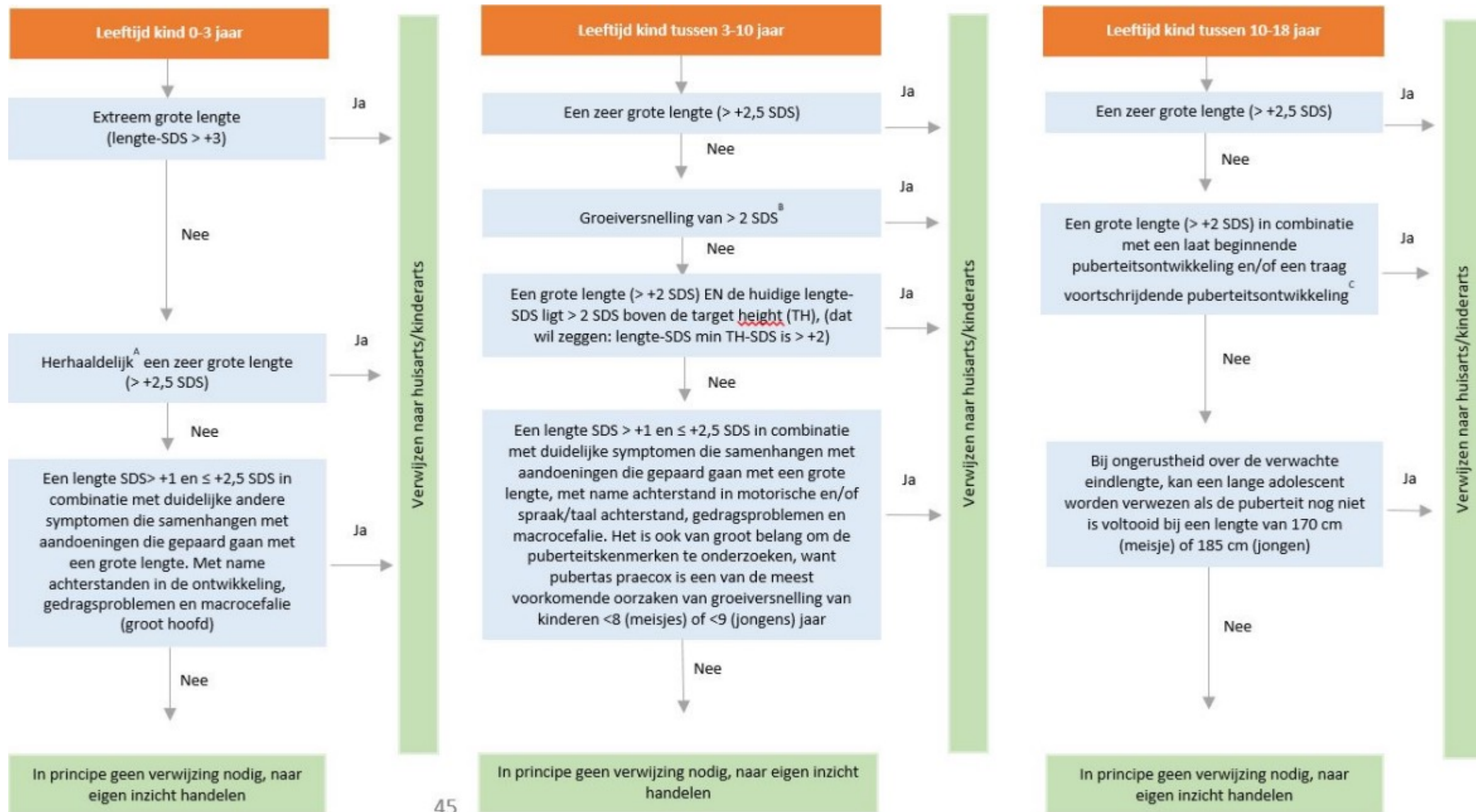


Even pauze?

Grote gestalte



Beslisschema JGZ voor verwijzen bij grote lengte of snelle groei



Groeistoornissen: **grote gestalte**

(1)

Primaire groeistoornissen

(= probleem in epifysairschijven)

- jong boven target height range
- skeletleeftijd conform kalenderleeftijd*



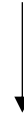
- Klinefelter syndroom (47,XXY) (1:500)
- Fragiele X syndroom (1:7.000)
- Marfan syndroom (1:10.000)
- Beckwith Wiedemann syndroom (1:13.000)
- Sotos syndroom (1:20.000)
- Ehlers-Danlos syndroom (1:20.000)
- 'nieuwe' genetische diagnoses
(duplicatie SHOX, activerende NPR2-mutatie)

(2)

Secundaire groeistoornissen

(= probleem buiten epifysairschijven)

- groeiversnelling
- skeletleeftijd loopt voor op kalenderleeftijd



- Centrale pubertas praecox (1:500)
- Hyperthyreoïdie (1:5.000)
- Pseudo pubertas praecox (late onset AGS) (1:10.000)
- Overproductie groeihormoon (zeer zeldzaam)

(3)

Overig

- familiair / constitutioneel



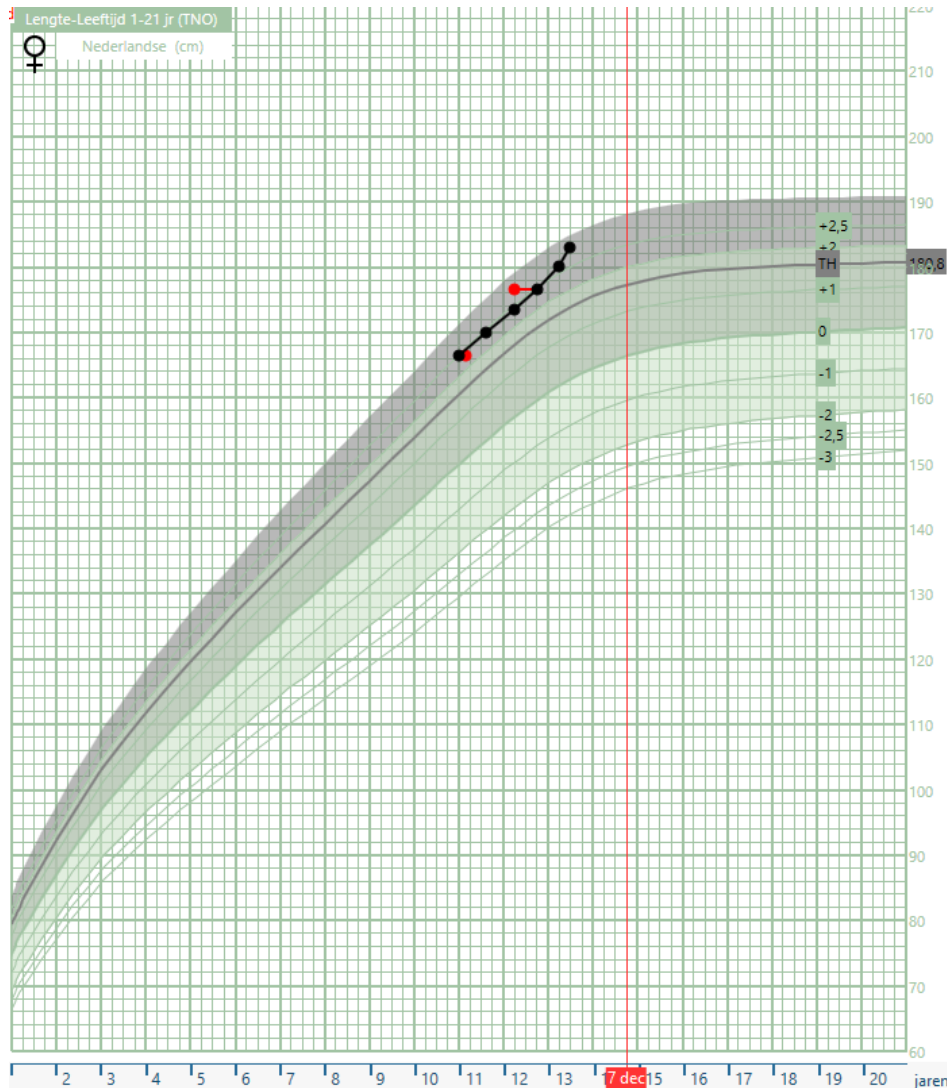
* NB bij primaire groeistoornissen met grote gestalte loopt de skeletleeftijd ook vaak voor

Grote gestalte: bijna altijd familiair / constitutioneel

Meisje van 14 jaar oud

Leeftijd 13 jaar

- Grote lengte, binnen target height range
- Relatief trage progressie puberteit met achterlopende skeletleeftijd
- Eindlengte prognose o.b.v. skeletleeftijd 189 cm
- Operatieve eindlengtebeperking (epifysiodese supra- en infragenuaal)



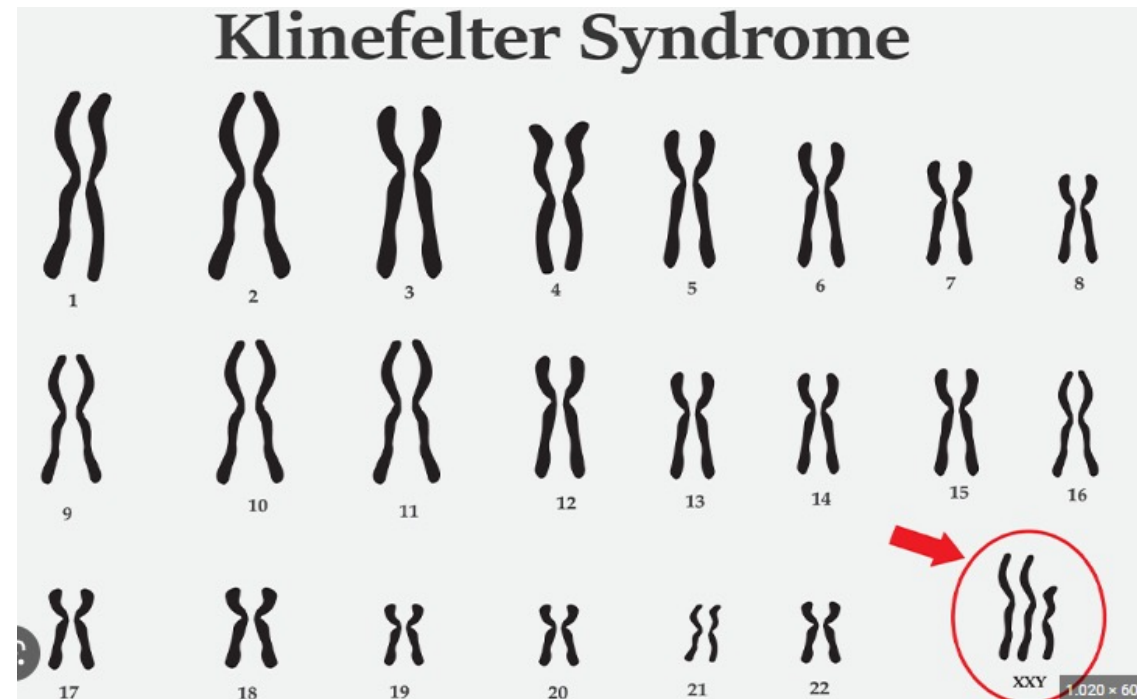
Eindlengteprognose (predicted adult height, PAH)

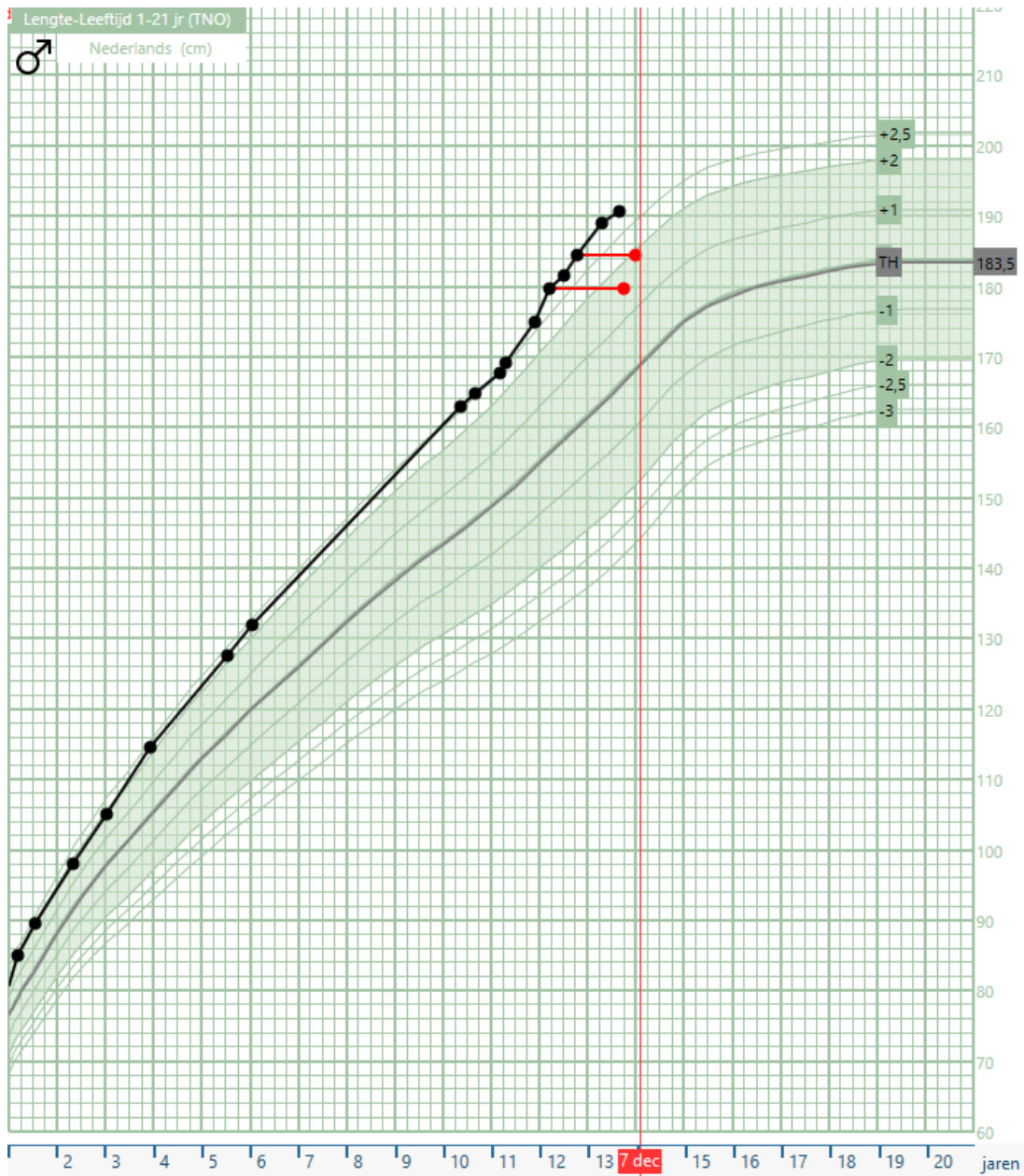


- Botleeftijd o.b.v. Greulich & Pyle
- % van de bereikte eindlente terugrekenen naar 100%
- Overweeg beperken van de eindlengte
 - Bij jongens met PAH >205 cm
 - Bij meisjes met PAH >185 cm
 - Enige optie is operatief, hormonale eindlengtebeperking wordt niet meer gedaan

Klinefelter syndroom

- Man met 47,XXY
- Vroeger karyogram, tegenwoordig SNP-array
- Grote lengte, groeiversnelling meest uitgesproken tussen 5-8 jaar
- Variabele mate van ontwikkelingsachterstand, vooral qua taal maar ook motorisch
- Klein genitaal, kleine harde testes, gynaecomastie, vrouwelijke habitus
- Slechts 10% voor de puberteit ontdekt





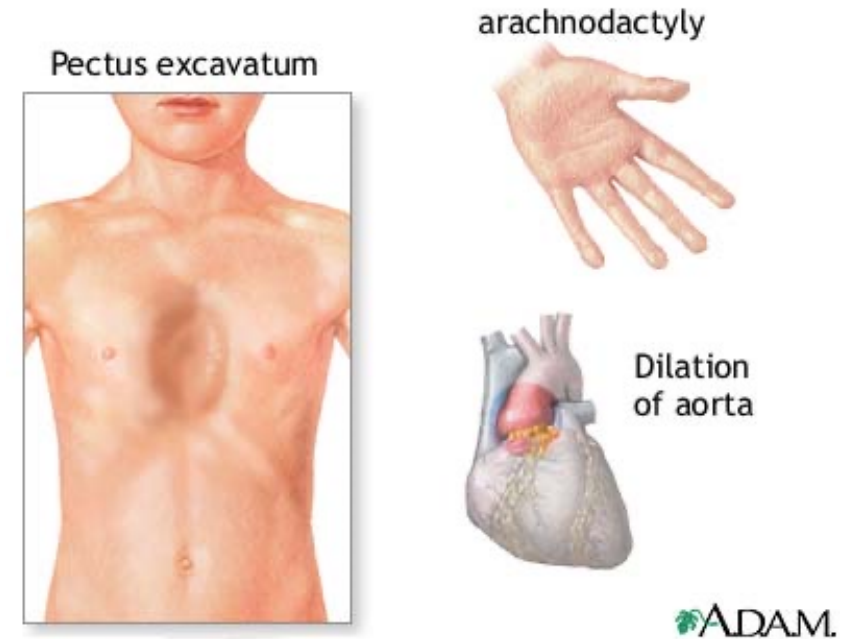
Jongen van 14 jaar oud

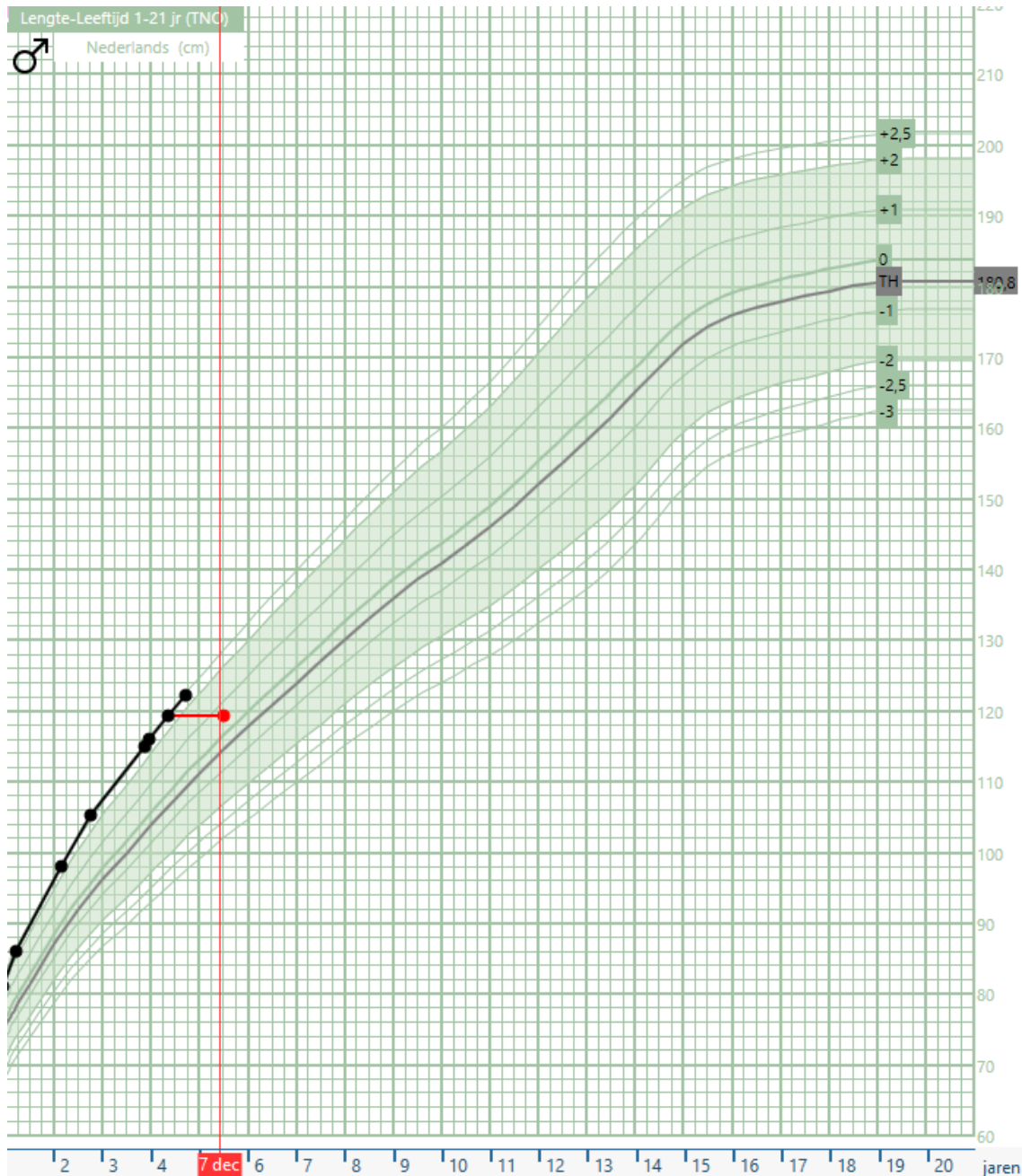
Leeftijd 11 jaar:

- ontwikkelingsachterstand (logopedie en fysiotherapie)
- IQ 85 (normaal basisonderwijs)
- grote lengte
- SNP-array, diagnose Klinefelter
- Leeftijd 12 jaar: start suppletie testosteron (Sustanon[®] i.m. of Tostran[®] gel)

Marfan syndroom

- Grote lengte
- Pectus excavatum (of carinatum)
- Hypermobiliteit
- Lange armen (umbilicus sign)
- Lange vingers, arachnodactylie, wrist sign)
- Veel en ernstige co-morbiditeit
 - aneurysma / dissectio aortae
 - lensluxatie
 - scoliose





Jongens van 5,5 jaar oud

Leeftijd 4 jaar:

- Grote lengte
- Lange vingers en tenen
- Hypermobiliteit
- Pectus excavatum

Klinische genetica:

- Hoog palatum
- In familie geen grote lengte
- Pathogene mutatie in FBN1-gen
- Diagnose Marfan

Grote gestalte - leerpunten

- Bijna altijd familiair en/of constitutioneel
- Voor het beperken van de eindlengte is operatief ingrijpen (knie-epifysiodese) de enige optie
- Gedegen anamnese en lichamelijk onderzoek: focus op eerder en frequenter opsporen van Klinefelter en Marfan



Even pauze?

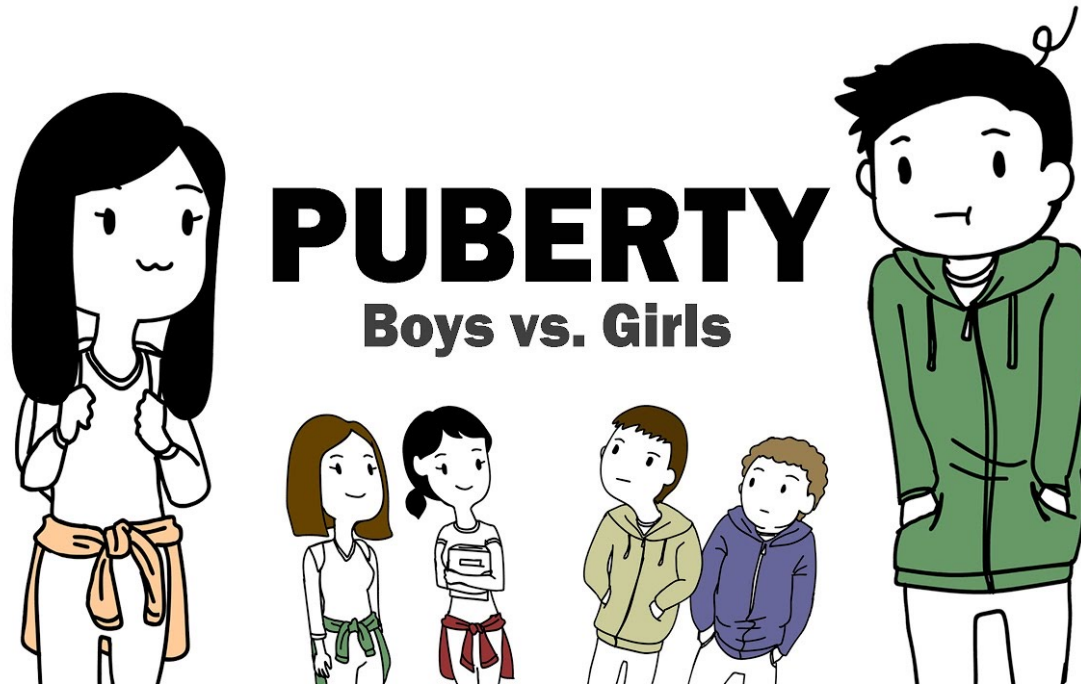
Puberteit

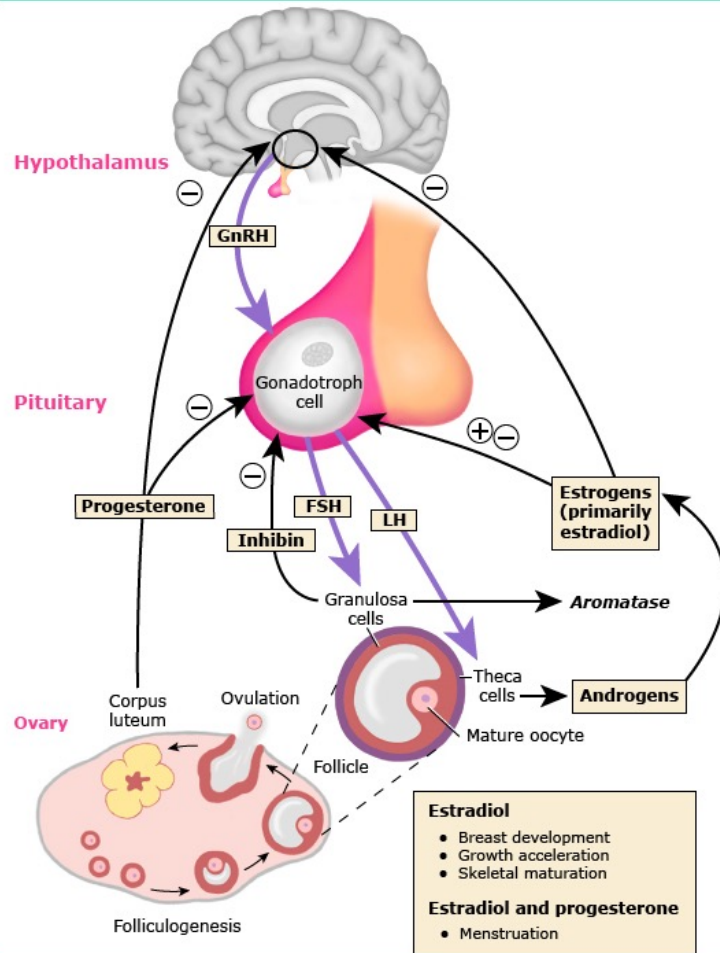
Normaal / vroeg / laat



Normale (centrale) puberteit

De hypothalame – hypofysaire – gonadale as





Puberty is marked by an increase in the pulsatile secretion of GnRH from the hypothalamus. GnRH stimulates the secretion of FSH and LH from the gonadotroph cells in the anterior pituitary gland. In girls, FSH stimulates the growth of ovarian follicles and, in conjunction with LH, stimulates production of estradiol by the ovaries. Early in puberty, estradiol stimulates breast development and growth of the skeleton, leading to pubertal growth acceleration. Later in puberty, the interplay between pituitary secretion of FSH and LH and secretion of estradiol by ovarian follicles leads to ovulation and menstrual cycles. The skeletal maturation induced by estradiol eventually results in fusion of the growth plates and cessation of growth.

GnRH: gonadotropin-releasing hormone; FSH: follicle-stimulating hormone; LH: luteinizing hormone.

Normale puberteit bij meisjes

Pulsatiele afgifte GnRH stimuleert hypofyse

Gonadotrofinen:

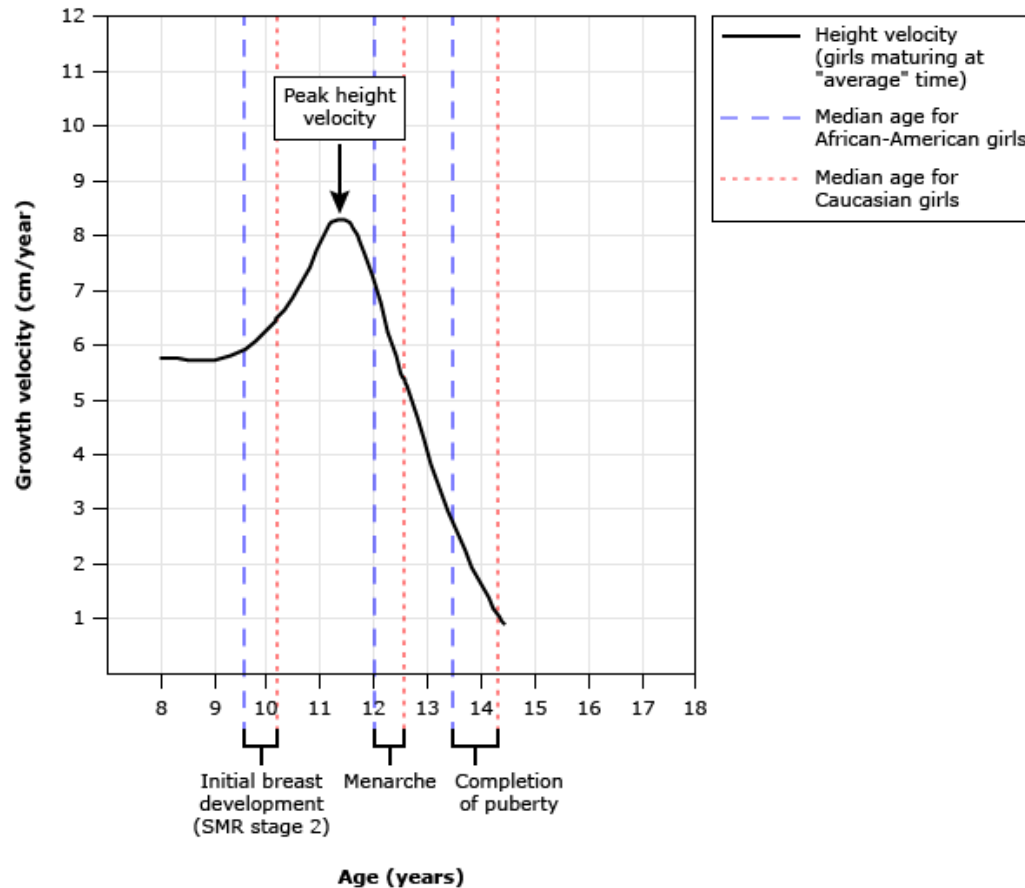
- FSH stimuleert ovaria (granulosacellen) → oestradiol
- LH stimuleert ovaria (thecacellen) → androgenen*

Geslachtssteroïden:

- Oestradiol
 - borstontwikkeling
 - groeiversnelling
 - menarche
 - skeletrijping (uiteindelijk sluiten groeischijven)
- Androgenen
 - haargroei
 - zweetlucht
 - pukkels

* en ook wel oestradiol

Sequence of puberty in girls



Sequence of events in girls with average timing of pubertal development in the United States. The median age for achieving each milestone is younger for African American girls (dashed vertical line) compared with Caucasian girls (dotted vertical line). The median length of time between the onset of puberty (breast Tanner stage 2) and menarche is 2.6 years, and the 95th percentile is 4.5 years.

SMR: sexual maturity rating (also known as Tanner stage).

Data from: Biro FM, Huang B, Lucky AW, et al. Pubertal correlates in black and white US girls. *J Pediatr* 2006; 148:234, and from: Tanner JM, Davies PS. *J Pediatr* 1985; 107:317.

UpToDate®

Normale puberteit bij meisjes

Start centrale puberteit = Tanner M2

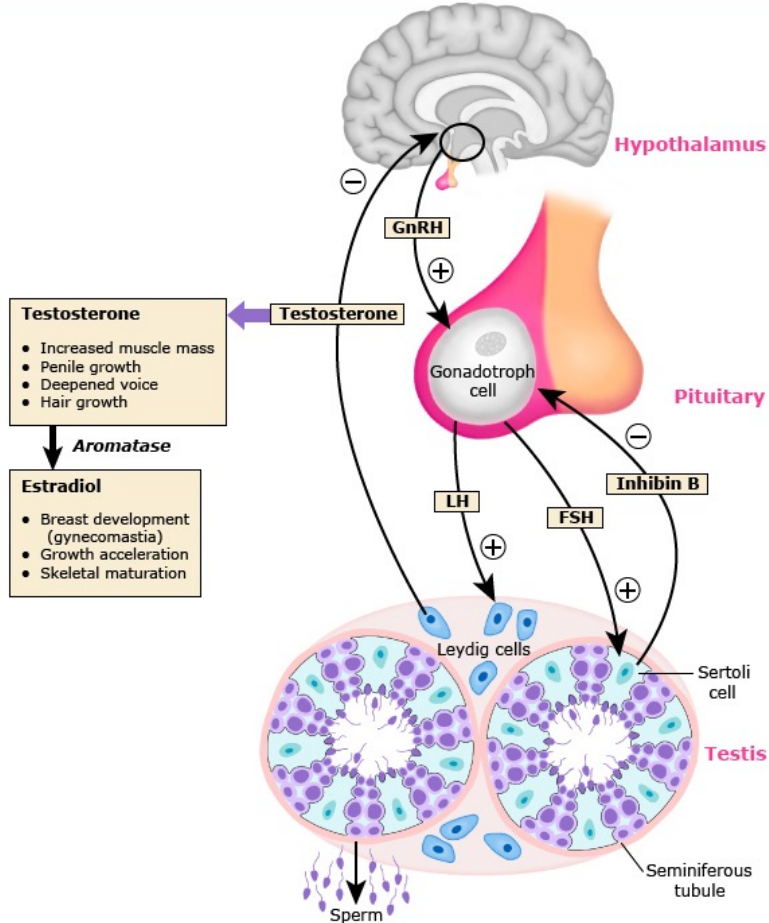
Gemiddeld rond leeftijd 10 jaar

Menarche gemiddeld 2-3 jaar later

Begin groeisput meteen bij begin borstontwikkeling

Na menarche snel einde puberteit (groei gemiddeld nog ruim 5 cm)

Ethische verschillen (o.a. Afrikaanse meisjes eerder)



Puberty is marked by an increase in the pulsatile secretion of GnRH from the hypothalamus. GnRH stimulates the secretion of FSH and LH from the gonadotroph cells of the anterior pituitary gland. In boys, FSH stimulates growth of seminiferous tubules, leading to an increase in testicular volume. FSH also stimulates the Sertoli cells of the testes to produce inhibin B, which inhibits secretion of FSH. LH stimulates the Leydig cells of the testes to produce testosterone, which induces growth of the penis, deepening of the voice, growth of facial and body hair, and increases in muscularity. The high local concentration of testosterone in the testes further stimulates growth of the seminiferous tubules. Some testosterone is converted to estradiol, which stimulates growth and skeletal maturation and frequently leads to some breast development (gynecomastia).

GnRH: gonadotropin-releasing hormone; LH: luteinizing hormone; FSH: follicle-stimulating hormone.

Normale puberteit bij jongens

Pulsatiele afgifte GnRH stimuleert hypofyse

Gonadotrofinen:

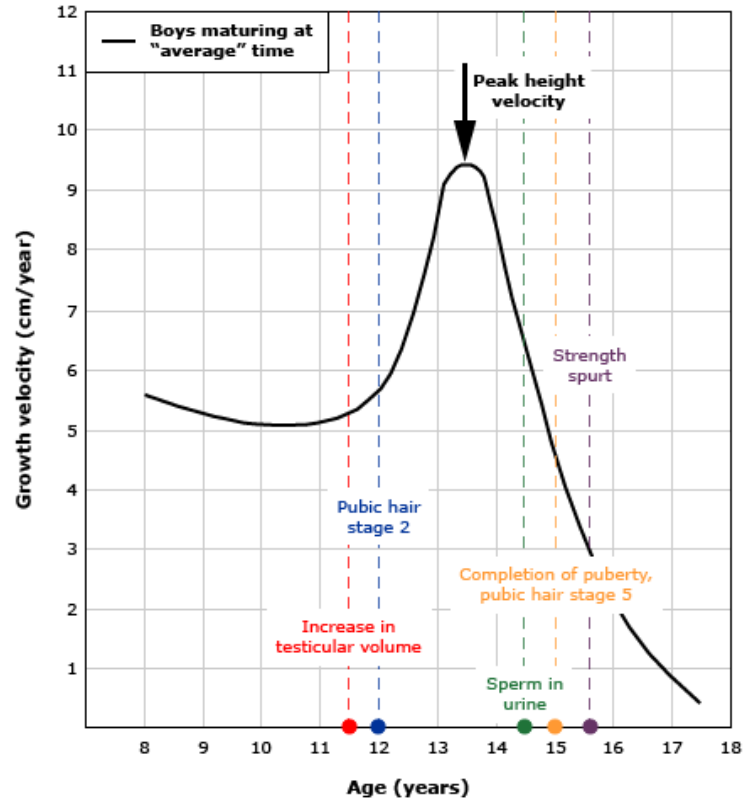
- FSH stimuleert Sertoli cellen en tubuli seminiferi → testisgroei en spermatogenese
- LH stimuleert Leydig cellen → testosteron

Geslachtssteroiden:

- Testosteron
 - penisgroei
 - baard in de keel, spiergroei
 - haargroei
- Omzetting van testosteron naar oestradiol (aromatase*)
 - groeiversnelling
 - skeletrijping (uiteindelijk sluiten groeischijven)
 - gynaecomastie

*voornamelijk in vetweefsel

Sequence of puberty in boys



Sequence of pubertal events in boys with average timing of pubertal development in the United States.

Data from:

1. Biro FM et al, Pubertal staging in boys. *J Pediatr* 1995; 127:100.
2. Karpati AM et al, Stature and pubertal stage assessment in American boys: the 1988-1994 Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Adolesc Health* 2002; 30:205-12.
3. Dore E et al. Gender differences in peak muscle performance during growth. *Int J Sports Med* 2005; 26:274.
4. Neu CM et al. Influence of puberty on muscle development at the forearm. *Amer J Physiol Endocrin Metab* 2002; 283:E103.
5. Tanner et al. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 1985; 107:317.

Normale puberteit bij jongens

Start centrale puberteit = testisvolume ≥ 4 ml

Gemiddeld rond leeftijd 11-12 jaar

Groeispurt komt later (midpubertair, testisvolume 8-10 ml)

Groei suddert langer door dan bij meisjes

Centrale pubertas praecox

Before age

8

in girls



Before age

9

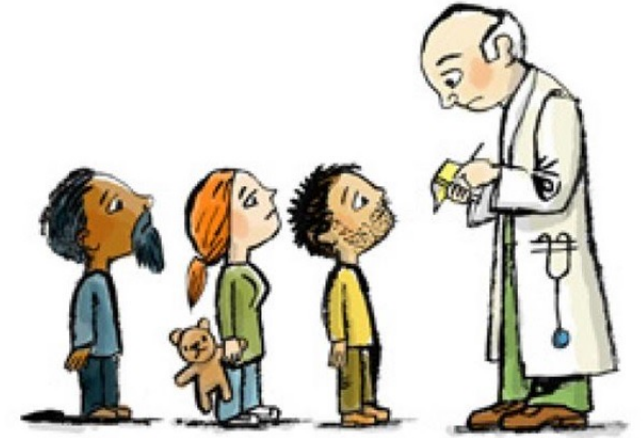
in boys

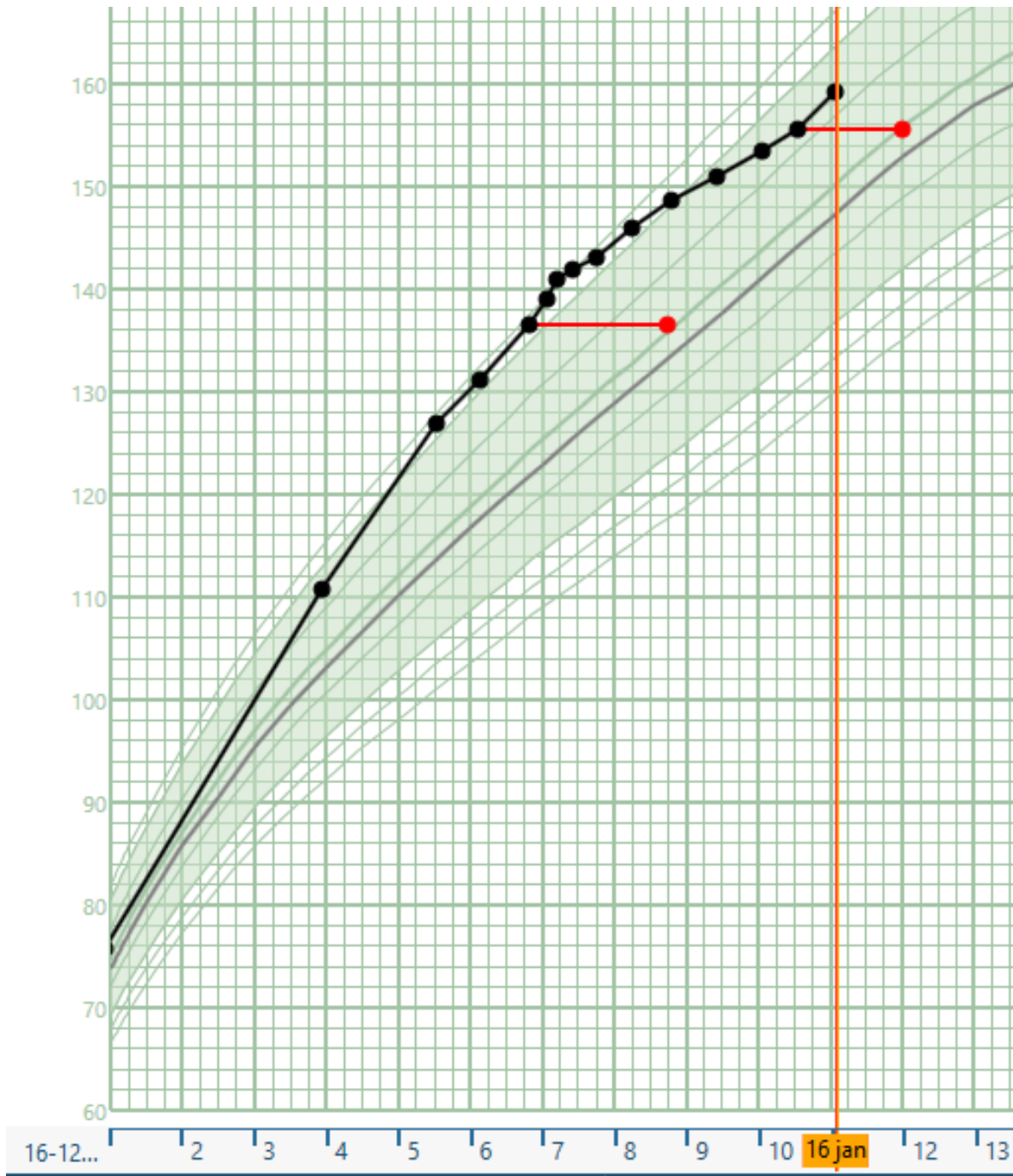
Testisvolume ≥ 4 ml

Borstontwikkeling
+ groeiversnelling
+ voorlopende botleeftijd

Centrale pubertas praecox

- Diagnostiek
 - lichamelijk onderzoek
 - X-skeletleeftijd
 - basaal LH/FSH/oestrogeen of testosteron (dan wel vroeg in de ochtend)
 - LHRH-test (voorheen Lucrin-test)
 - bij bewezen centrale PP → MRI hypofyse
- Oorzaken
 - bij meisjes bijna altijd idiopathisch (90%), bij jongens vaker somatische oorzaak (50%?)
 - CZS/hypofysaire afwijkingen, neurofibromatosis
 - voorafgaande hoge androgeenspiegels: AGS, premature adrenarche?
- Behandeling
 - GnRH-analoog: triptoreline (Decapeptyl[®], Pamorelin[®])
 - continue spiegel van GnRH maakt de hypofyse ongevoelig





Meisje van 11 jaar oud

Kalenderleeftijd 6 jaar en 10 maanden:

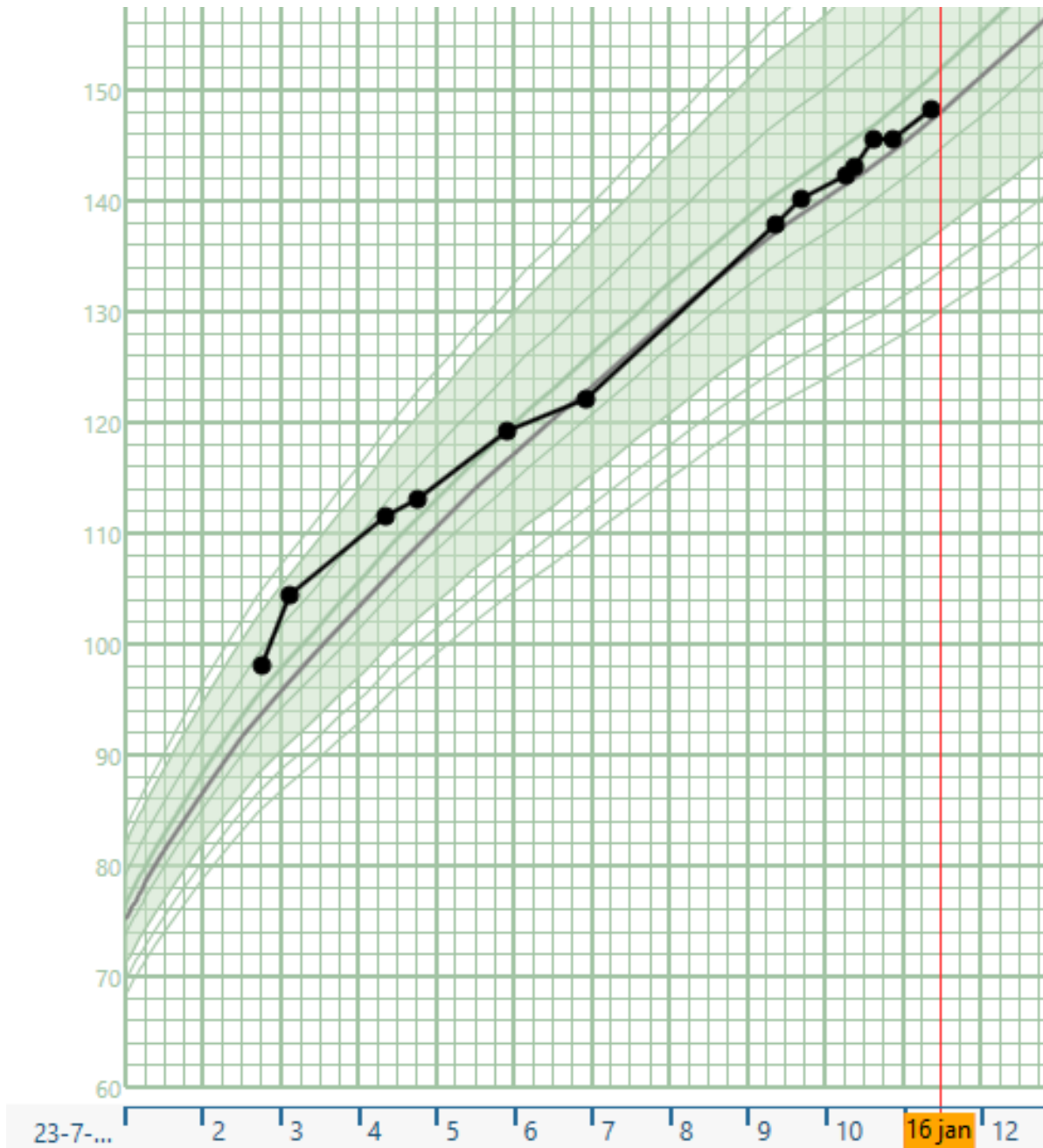
- Tanner M1 rechts, M2 links
- Skeetleeftijd 2 jaar voor

Expectatief, follow-up na paar maanden:

- Tanner M2 beiderzijds, groeiversnelling
- LHRH-test puberale oploop
- MRI hypofyse normaal
- Start remming

Idiopathische centrale pubertas praecox

Remming half jaar geleden gestopt



Jongen van 11 jaar oud

Neurofibromatosis type 1 (met opticusglioom)

Leeftijd 8 jaar en 10 maanden: testisvolume 6 ml
NB geen groeiversnelling (pas bij volume 8-10 ml)

Lucrin-test (tegenwoordig LHRH-test)

FSH 3,6 U/L

LH 28,5 U/L

Testosteron 6,3 nmol/L

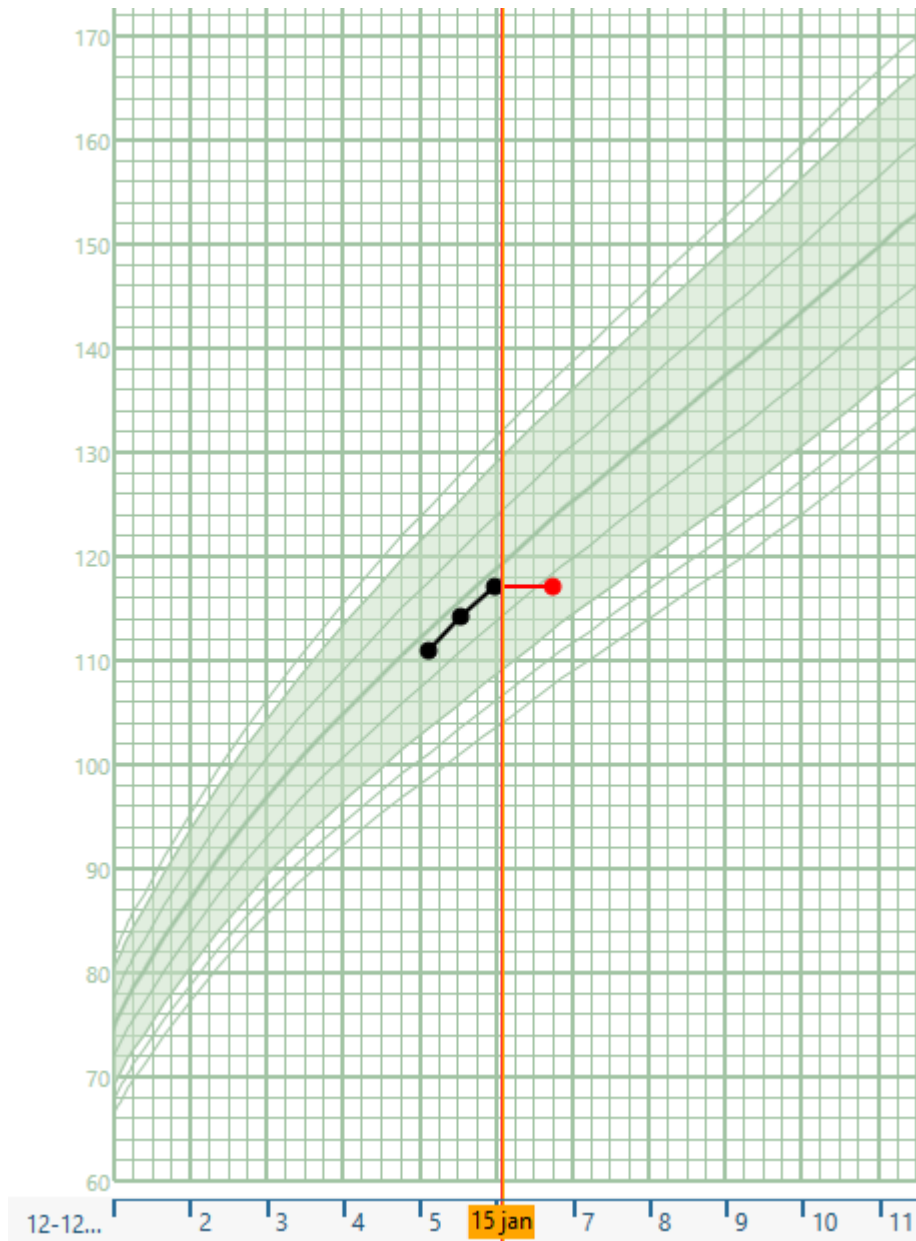
Centrale pubertas praecox, start remming

Recent groeiversnelling (testisvolume 8 ml), remming
geïntensiveerd

Skeletleeftijd?

Premature adrenarche en thelarche

- Premature adrenarche: tekenen van androgeen- (maar niet van oestrogeen-) activiteit bij meisje <8 jaar en jongen <9 jaar
 - haargroei, zweetlucht, pukkels
 - geen groeiversnelling, botleeftijd <1 jaar voor op kalenderleeftijd
 - biochemisch: bijnierandrogenen, vooral DHEA-S
 - follow-up of niet? verhoogde kans op vroege centrale puberteit?
- Premature thelarche: geïsoleerde en niet-progressieve borstontwikkeling bij een jong meisje (peuterleeftijd)
 - geen groeiversnelling, botleeftijd conform kalenderleeftijd
 - wel follow-up (borstontwikkeling, lengtegroei)



Meisje van 6 jaar oud

Tanner M1 P2 A1

Lineaire groeisnelheid, botleeftijd 9 maanden voor

Premature adrenarche

Follow-up i.o.m. ouders

Kort door de bocht ...

Haargroei / zweetlucht / pukkels zijn tekenen van androgeenactiviteit.

Dus:

- als een meisje <8 jaar dit heeft, zonder borstontwikkeling en zonder groeiversnelling ...
- als een jongen <9 jaar dit heeft, met een testisvolume <4 ml ...

... zijn er geen tekenen van een te vroege centrale puberteit, is de werkd Diagnose premature adrenarche en kun je ouders geruststellen.

Meestal is dit inderdaad zo, maar ...



Perifere pubertas praecox

- Overmaat aan geslachtssteroiden (uit bijnier, gonaden of exogeen)
- Onafhankelijk van gonadotrofinen (LH en FSH onderdrukt)
- Bij jongens en meisjes
 - exogene geslachtssteroiden (bijv. veel fyto-oestrogenen in dieet, soja)
 - bijniertumoren, (late-onset) adrenogenitaal syndroom
 - hypothyreoïdie (stimulatie FSH-receptor door TSH?)
 - McCune-Albright syndroom (trias van perifere pubertas praecox, café-au-lait vlekken en fibreuze botdysplasie)
- Bij meisjes
 - ovariële cystes of tumoren (maar dan ook borstontwikkeling)
- Bij jongens
 - Leydigceltumoren (asymmetrische testisgroei)
 - hCG-producerende kiemceltumoren (hCG activeert LH-receptor, veel testosteronproductie maar slechts beetje testisgroei)
 - activerende mutaties van de LH-receptor (testotoxicosis)



Vroege puberteitskenmerken: fysiologisch of niet?



Leeftijdsgrenzen:
Meisjes 8 jaar, jongens 9 jaar

Geruststellend zijn:
Geen borstontwikkeling
Geen testisgroei
Geen groeiversnelling
Botleeftijd <1 jaar voor
Alleen beetje haargroei



Pathologie wordt vaak duidelijker in de tijd
Laagdrempelig follow-up: klopt het nog?

Late puberteit

- Definitie
 - Testisvolume <4 ml bij jongen van 14 jaar
 - Tanner M1 bij meisje van 13 jaar
- DD o.a.
 - CDGP
 - Hypergonadotroop hypogonadisme (Klinefelter, Turner)
 - Hypogonadotroop hypogonadisme (Kallmann), vragen naar reukzin
- Diagnostiek: X-skeletleeftijd, basaal lab, LHRH-test, genetica
- Therapie:
 - Hypergonadotroop hypogonadisme: Sustanon, Cetura
 - Hypogonadotroop hypogonadisme: Brevactid

