

Richtlijn Triage en diagnostiek van groeistoornissen bij kinderen

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

IN SAMENWERKING MET

AJN Jeugdartsen Nederland

Vereniging Klinische Genetica Nederland

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

RICHTLIJN TRIAGE EN DIAGNOSTIEK VAN GROEISTOORNISSEN BIJ KINDEREN

©2018

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT

088 282 33 06

nvk@nvk.nl

www.nvk.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

Samenstelling van de werkgroep	7
Samenvatting	8
Algemene inleiding	10
Leeswijzer.....	10
Aanleiding voor het maken van de richtlijn	10
Doel van de richtlijn	12
Afbakening van de richtlijn	13
Beoogde gebruikers van de richtlijn	13
Groeiparameters.....	13
Groeianalyse	14
Definities en begrippen.....	15
Indeling van de modules	19
Bijlagen	20
Link naar websites	20
Patientenverenigingen:	20
Literatuur	20
Bijlagen bij de Algemene inleiding	23
Bijlage I. Oorzaken van kleine lengte/groeiabwijking	23
Bijlage II. Oorzaken van grote lengte/groei	28
Bijlage III. Zithoogte/lengte ratio naar leeftijd voor jongens en meisjes van Nederlandse en Turkse afkomst	30
Bijlage IV. Spanwijdte versus lichaamslengte voor kinderen van Nederlands en Turkse afkomst.....	32
Bijlage V. Vragenlijst Groei.....	43
Bijlage VI. Lijst met afkortingen	51
Verantwoording	54
Leeswijzer:.....	54
Methodologie richtlijnontwikkeling.....	54
Doel en doelgroep.....	55
Samenstelling werkgroep	55
Belangenverklaringen	55
Inbreng patiëntenperspectief.....	60
Implementatie.....	60
Werkwijze	60
Literatuur	64
Traject voorafgaande aan een verwijzing van kinderen met kleine of grote lengte	65
Literatuur	66
Module 1 Diagnostiek van kinderen verwezen in verband met kleine lengte en/of groeiabwijking	67
Uitgangsvragen	67
Inleiding	67
Zoeken en selecteren	68
1.1 Screenend onderzoek bij kleine lengte/groeiabwijking	68
1.2 Chromosomenonderzoek bij meisjes met kleine lengte	77
1.3 Aanvullend onderzoek naar SHOX bij kleine lengte.....	83
1.4 Laboratorium-onderzoek bij kleine lengte	90

Algemene overwegingen	96
Aanbevelingen	110
Geldigheid en Onderhoud.....	112
Literatuur.....	112
Bijlagen bij module 1	117
Bijlage 1A. Lijst met relatief frequente oorzaken van kleine lengte/groeiabuijing die zich kunnen presenteren zonder duidelijke signalen bij anamnese en lichamelijk onderzoek	117
Bijlage 1B. Toelichting met betrekking tot relatief frequente oorzaken van kleine lengte/groeiabuijing	118
Bijlage 1C. Gedetecteerde aandoeningen bij aanvullend onderzoek van kinderen met kleine lengte/groeiabuijing (Nederlandse studies)	139
Bijlage 1D-1.Gedetecteerde aandoeningen bij aanvullend onderzoek van kinderen met kleine lengte/groeiabuijing	140
Bijlage 1D-2.Gedetecteerde aandoeningen bij aanvullend onderzoek van kinderen met kleine lengte/groeiabuijing	141
Bijlage 1E. Beslisschema voor een kind verwezen voor kleine lengte of een groeiabuijing	143
Bijlage 1F. Anamnese: Speciale punten van aandacht ibij kinderen met kleine lengte/groeiabuijing	144
Bijlage 1G. Lichamelijk onderzoek: Speciale punten van aandacht bij kinderen met kleine lengte/groeiabuijing.....	146
Bijlage 1H. Dysmorfe en overige anatomische kenmerken waarop moet worden gelet bij het lichamelijk onderzoek van het kind met kleine lengte/groeiabuijing	148
Bijlage 1I. Gedetailleerde lijst van relatief vaak voorkomende afwijkingen bij meisjes met Turner-syndroom en de geschatte prevalentie.....	149
Bijlage 1J. Kinderen met <i>SHOX</i> haploinsufficiëntie die zich presenteren als Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) of (schijnbaar) idiopathisch kleine lengte.....	151
Bijlage 1K. Van der Burgt criteria voor Noonan-syndroom	153
Bijlage 1L. Klinisch diagnostische criteria voor Neurofibromatose type 1 (NF1).....	154
Bijlage 1M. Criteria voor Silver-Russell-syndroom.....	155
Bijlage 1N. Voorbeelden van anatomische afwijkingen zichtbaar op de röntgenfoto van de hand en pols die passen bij enkele relatief vaak voorkomende aandoeningen	156
Bijlage 1O. Laboratoriumscreening bij kinderen die worden verwezen in verband met kleine lengte/groeiabuijing	157
Bijlage 1P. Radiologisch onderzoek bij verdenking op een skeletdysplasie	158
Bijlage 1Q. Specifiek aanvullend onderzoek bij verdenking op een bepaalde aandoening	159
Bijlage 1R. Gradaties van waarschijnlijkheid van groeihormoondeficiëntie	160
Module 2 Diagnostiek van kinderen verwezen in verband met grote lengte en/of groeiversnelling	161
Uitgangsvraag	161
Inleiding.....	161
Zoeken en selecteren.....	162
Samenvatting literatuur.....	163
Conclusie.....	163
Algemene overwegingen	163

Aanbevelingen	172
Geldigheid en Onderhoud.....	173
Literatuur.....	174
Bijlagen bij module 2	176
Bijlage 2A. Oorzaken van grote lengte met incidentie/prevalentie.....	178
Bijlage 2B. Toelichting bij belangrijke oorzaken van grote lengte/groeiversnelling	185
Bijlage 2C. Gedetecteerde aandoeningen bij aanvullend onderzoek van kinderen met grote lengte/ groeiversnelling.....	197
Bijlage 2D. Beslisschema voor kinderen verwezen voor grote lengte of groeiversnelling.....	198
Bijlage 2E. Anamnese: Speciale punten van aandacht bij kinderen met grote lengte/groeiversnelling.....	199
Bijlage 2F. Lichamelijk/radiologisch onderzoek: Speciale punten van aandacht bij kinderen met grote lengte/groeiversnelling.....	201
Bijlage 2G. Dysmorfe kenmerken die passen bij oorzaken van grote lengte.....	203
Bijlage 2H. Kenmerken Klinefelter-syndroom.....	204
Bijlage 2I. Kenmerken Marfan-syndroom	205
Bijlage 2J. Kenmerken Sotos-syndroom	207
Bijlage 2K. Specifiek aanvullend onderzoek bij verdenking op een bepaalde aandoening gepaard gaand met grote lengte/groeiversnelling.....	208
Module 3 Organisatie van zorg	209
Bijlage 1. Verslag Invitational conference	213
Bijlage 2. Implementatieplan.....	218
Bijlage 3. Indicatoren	230
Bijlage 4. Kennislacunes	238

Colofon

RICHTLIJN TRIAGE EN DIAGNOSTIEK VAN GROEISTOORNISSEN BIJ KINDEREN

©2018

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Mercatorlaan 1200, 3528 BL UTRECHT

088 282 33 06

nvk@nvk.nl

www.nvk.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- Dr. W. Oostdijk, kinderarts-endocrinoloog, werkzaam in het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden, NVK, voorzitter
- Emeritus Prof. dr. J.M. Wit, kinderarts-endocrinoloog (niet praktiserend), Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden, NVK, vice-voorzitter/secretaris
- Dr. B. Bakker, kinderarts-endocrinoloog, werkzaam in het Reinier de Graaf ziekenhuis te Delft, NVK
- Dr. G.A. Kamp, kinderarts, werkzaam in het Tergooi ziekenhuis te Blaricum, NVK
- Dr. S.G. Kant, klinisch geneticus, werkzaam in het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden, VKGN
- R.J. Odink, kinderarts-endocrinoloog, werkzaam in het Catharina Ziekenhuis te Eindhoven, NVK
- Dr. J.A. de Wilde, jeugdarts, werkzaam in het Leids Universitair Medisch Centrum te Leiden, AJN

Met ondersteuning van:

- Dr. I.M. Mostovaya, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- Dr. A.M.M. Vaes, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Met dank aan:

- P. Lauffer, student geneeskunde AMC, Amsterdam

Samenvatting

Onderstaande is een samenvatting van de belangrijkste aanbevelingen uit de multidisciplinaire evidence-based klinische richtlijn Triage en Diagnostiek van Groeistoornissen bij kinderen. Deze richtlijn beperkt zich tot de diagnostiek en heeft als doelstelling om de initiële diagnostiek van kinderen verwezen naar de tweede lijn wegens groeistoornissen te verbeteren. In deze samenvatting ontbreken het wetenschappelijk bewijs en de overwegingen die tot de aanbevelingen geleid hebben. Lezers van deze samenvatting worden voor deze informatie verwezen naar de volledige richtlijn. Deze samenvatting van aanbevelingen staat niet op zichzelf. Bij medische besluitvorming dient rekening te worden gehouden met de omstandigheden en voorkeuren van de patiënt. Behandeling en procedures met betrekking tot de individuele patiënt berusten op wederzijdse communicatie tussen patiënt, arts en andere zorgverleners.

De richtlijn is een revisie van de Richtlijn Kleine lengte uit 2008. Een belangrijke verandering is dat de richtlijn nu van toepassing is voor alle kinderen van 0 tot 18 jaar met een kleine maar ook een grote lengte, cq groeiafbuiging of -versnelling. In de richtlijn wordt meer aandacht besteed aan anamnese (inclusief familie-anamnese), lichamelijk onderzoek en analyse van de groeicurve, die signalen kunnen opleveren voor de aanwezigheid van een primaire of secundaire groeistoornis. Bij het lichamelijk onderzoek wordt nadruk gelegd op het opsporen van dysmorphe kenmerken (zie bijlage 1H en 2F) en metingen van hoofdomtrek en de lichaamsverhoudingen (zithoogte/lengte ratio SDS voor leeftijd en geslacht en verschil tussen spanwijdte en lengte, Algemene inleiding: bijlagen III en IV). Deze zijn van belang bij het maken van keuzes in de verdere diagnostiek en worden ook benoemd in de diagnostische beslisschema's voor kinderen met kleine lengte/groeiafbuiging (bijlage 1E) en grote lengte/groeiversnelling (bijlage 2D). Verder wordt geadviseerd om altijd de skeletleeftijd te bepalen en daarbij de radioloog te vragen op anatomische afwijkingen te letten die kunnen passen bij skeletdysplasie.

Bij kinderen verwezen met een kleine lengte/groeiafbuiging wordt geadviseerd om altijd een screenend laboratorium-onderzoek (bijlage 1O) te doen, dat bestaat uit rode bloedbeeld (Hb, Ht, erythrocyten en indices), IGF-1, FT4, TSH, IgA-ATG, IgA, Na, K, kreatinine, Ca, P en alkalische fosfatase. Bij kinderen <3 jaar eveneens een bloedgas en bij kinderen >10 jaar met afname van de lengte-SDS en van de BMI-SDS (of een BMI-SDS <-1) ook leukocyten differentiatie, BSE en/of CRP in het bloed en calprotectine in de faeces. Bij meisjes met een lengte SDS<-2 of 1,6 SD kleiner dan de Target Height (TH) wordt aanbevolen een array analyse (of karyogram) toe te voegen.

Voor het aanvullende onderzoek bij kleine lengte (of lengte-SDS tussen -1 en -2) zijn klinische criteria (met name disproportie aan de hand van zithoogte/lengte SDS en spanwijdte minus lengte, maar ook dysmorphe kenmerken) opgesteld voor genetisch onderzoek naar *SHOX* haploïnsufficiëntie, een aandoening die in 2 tot 17% van kinderen met een kleine lengte voorkomt, vaak wordt gemist en waarvoor groeihormoonbehandeling geregistreerd is. Er is tevens aandacht voor andere dominant overervende aandoeningen die geassocieerd zijn met kleine lengte, zoals heterozygote mutaties van *NPR2*, *ACAN*, *IHH* en *IGF1R*.

Bij kinderen met een grote lengte/groeiversnelling wordt geen screenend laboratorium-onderzoek geadviseerd omdat dit naar verwachting zou leiden tot veel onnodig

onderzoek. Bij de anamnese en het lichamelijk onderzoek moet aandacht gegeven worden aan signalen die zouden kunnen passen bij de meest voorkomende en klinische relevante pathologische oorzaken als het Klinefelter- of Marfan-syndroom (zie bijlagen 2H en 2I). Gezien de relatief hoge incidentie van Klinefelter-syndroom wordt geadviseerd om laagdrempelig array-analyse (of karyogram) in te zetten. Bij verdenking op Marfan-syndroom is een consult oogarts of echo hart aangewezen en overleg met de klinisch geneticus. Bij groeiversnelling zal er met name aandacht moeten zijn voor (pseudo) pubertas precox.

De werkgroep geeft de voorkeur aan array analyse (SNP-array of CGH-array) boven karyotypering bij screening op Turner-syndroom bij meisjes en bij verdenking op Klinefelter-syndroom bij jongens, omdat er bij een gelijke sensitiviteit voor het opsporen van die aandoeningen tevens “copy number variants” (deleties of duplicaties) en uniparentale isodisomie kunnen worden opgespoord. Daarnaast is array-analyse minder arbeidsintensief en goedkoper.

Benadrukt wordt om bij een kind met kleine of grote lengte (of groeiafbuiging of –versnelling) laagdrempelig te overleggen met een klinisch geneticus of kinderendocrinoloog in de regio en bij extreem kleine of grote lengte (lengte SDS <-3 of >+3 SDS) een kind te verwijzen naar een kinderendocrinoloog, endogenetica-spreekuur voor kinderen met groeistoornissen (gezamenlijk spreekuur van klinisch geneticus en kinderendocrinoloog), dan wel een expertisecentrum voor groeistoornissen.

Algemene inleiding

Leeswijzer

Deze richtlijn zal na autorisatie geplaatst worden op de richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). In de tekst van de modules wordt naar bijlages verwezen. Deze bijlages bevatten achtergrondinformatie over de groei van kinderen, en de diagnostiek van groeistoornissen. De bijlages staan nu onderaan de betreffende Modulen. In de richtlijndatabase zullen bij verwijzing naar de bijlages hyperlinks worden gemaakt. Bij het aanklikken van de hyperlink wordt de betreffende bijlage in een nieuw window geopend, zodat de lezer de relevante informatie zo gemakkelijk mogelijk kan bereiken.

Aanleiding voor het maken van de richtlijn

Een frequente reden voor verwijzing van een kind of jongere (vanaf nu kortweg aangeduid als “kind”) naar de kinderarts is een verdenking op of uitsluiten van een pathologische groeistoornis. De huidige NVK-richtlijn met betrekking tot kleine lengte/groeiabwijking 0 tot 10 jaar is verouderd en niet opgesteld volgens huidige inzichten. Een richtlijn voor tieners (10 tot 18 jaar) met kleine lengte/groeiabwijking ontbreekt, evenals een richtlijn voor kinderen (0 tot 18 jaar) met grote lengte/groeiabwijking. Richtlijnen voor de diagnostiek van kinderen die zich hiermee presenteren zijn belangrijk om een tijdige diagnose mogelijk te maken en tevens onnodige diagnostiek te voorkomen.

Bij een kind met kleine lengte (gedefinieerd als lengte beneden de -2 SD lijn op het groeidiagram, dus een lengte-SDS < -2 (SDS = standaard deviatie score)) of groeiabwijking (afname van de lengte-SDS met de tijd, definitie afhankelijk van de leeftijd, zie later) zal een correcte triage, volgend op een correcte signalering in de Jeugdgezondheidszorg (JGZ) en 1ste lijn op basis van de JGZ-richtlijn Lengtegroei, leiden tot een adequaat geselecteerde groep, waarbij aanvullend onderzoek wordt verricht. Bij kinderen met een onderliggende aandoening zal hierdoor de diagnose op jongere leeftijd worden gesteld, gevolgd door adequate behandeling, bijvoorbeeld L-thyroxine behandeling bij hypothyreoïdie en groeihormoon (GH)-behandeling bij GH-deficiëntie, Turner-syndroom, dysmatuur geboren kinderen zonder inhaalgroei (“SGA”, small for gestational age), Prader-Willi-syndroom en *SHOX* haploinsufficiëntie. Starten met GH-behandeling op jonge leeftijd verbetert het effect van GH op de groei tijdens de kinderjaren en op de volwassen lengte (Ranke, 1997; Ranke, 1999; Ranke, 2010). Bij meisjes met Turner-syndroom kunnen andere geassocieerde afwijkingen (coarctatio aortae, anatomische nierafwijkingen) vroeger worden opgespoord en behandeld (Gravholt, 2017). Een vroege behandeling van coeliakie of inflammatoire darmziekten (inflammatory bowel disease, IBD) verbetert de kwaliteit van leven en verlaagt het risico op complicaties (Mager, 2018). Bij kinderen die worden verwezen voor een groeistoornis bij wie op basis van een goed onderbouwde triage de kans op pathologie als laag wordt ingeschat, zou men kunnen afzien van aanvullend onderzoek (bloed- en röntgenonderzoek), leidend tot vermindering van de belasting voor de patiënt en kostenbeperking voor de gezondheidszorg. Hoewel hierover geen objectieve gegevens beschikbaar zijn, bestaat er bij de sectie endocrinologie van de NVK de indruk dat er grote variatie bestaat in het

verrichten van de diagnostiek, waarbij waarschijnlijk in veel praktijken slechts een deel van de in de eerdere richtlijn aanbevolen diagnostische screening wordt verricht.

Bij een kind met grote lengte vermindert vroege detectie van het Marfan-syndroom het gevaar van aortadissectie en andere complicaties, zowel bij de patiënt als bij nog niet gediagnosticeerde familieleden (Groth, 2017). Vroege detectie van het Klinefelter-syndroom kan zorgen voor tijdige leer- en pedagogische ondersteuning en inductie van puberteit op de kinderleeftijd, en voor vroege herkenning van infertiliteit (Leidraad Klinefelter, 2016). Tevens maakt dit tijdige substitutie met androgeenpreparaten mogelijk, om gynaecomastie te voorkomen. Bij sommige adolescenten met extreem grote lengte wordt voor behandeling gekozen (tegenwoordig met epifysiodese) om de groei te remmen. Voor een adequaat resultaat dient de patiënt tijdig en op het juiste moment te zijn verwezen. Ook voor diverse zeldzame oorzaken van grote lengte of groeiversnelling, zoals (pseudo) pubertas precox, hyperthyreoïdie of een GH-producerend hypofyse-adenoom, is het van belang de diagnose tijdig te stellen.

Knelpuntenanalyse

De belangrijkste knelpunten zijn:

- 1) Bij 0 tot 10-jarige kinderen die worden verwezen met verdenking op kleine lengte/groeiafbuiging is niet aangetoond wat de waarde is van groei-analyse als triage voor de afweging om al of niet aanvullend screenend laboratorium- en radiologisch onderzoek in te zetten.
- 2) De huidige JGZ richtlijn voor verwijzing van de preventieve en eerstelijns zorg naar de tweede lijn geldt slechts voor leeftijden van 0 tot en met 10 jaar. Daarnaast is deze richtlijn verouderd en is deze niet evidence-based opgezet.
- 3) Er bestaat geen NVK-richtlijn voor grote lengte. In de literatuur zijn diverse beslisschema's gepubliceerd, maar wetenschappelijk bewijs ontbreekt. Er is weinig bekend over de frequentie waarmee pathologische oorzaken worden gevonden bij kinderen met grote lengte/groeiversnelling, en of analyse van groei een zinvolle triage stap zou kunnen zijn voor onderzoek naar de meest relevante pathologische oorzaken (Marfan- en Klinefelter-syndroom).
- 4) Er is discrepantie tussen het gangbare advies in tekstboeken en in de NVK-richtlijn om bij alle meisjes met kleine lengte chromosomenonderzoek uit te voeren om het Turner-syndroom aan te tonen of uit te sluiten, en de resultaten van retrospectieve evaluaties in de poliklinische praktijk, waarbij bleek dat dit slechts in circa 20% van de meisjes inderdaad werd gedaan.
- 5) Bij kinderen met kleine lengte zonder aanwijzingen voor één van de bekende oorzaken wordt zowel in tekstboeken als in de huidige NVK-richtlijn een screeningspakket aanvullend onderzoek aanbevolen. Slechts voor enkele onderdelen is daarvoor een goede wetenschappelijke ondersteuning gevonden, zoals voor screenen op coeliakie en GH-deficiëntie (GHD) en het beperken van onderzoek naar renale tubulaire acidose (RTA) tot de leeftijdsrange van 0 tot 3 jaar. Het weglaten van leverenzymbepaling werd indertijd gebaseerd op een informele enquête onder kinderendocrinologen. Het is onbekend of het screeningspakket kan worden vereenvoudigd zonder verlies aan sensitiviteit om de bijbehorende aandoeningen op te sporen.
- 6) In het afgelopen decennium is duidelijk geworden dat veel genetische oorzaken van kleine lengte zich kunnen manifesteren zonder duidelijke lichamelijke

kenmerken. Dit veroorzaakt onzekerheid over de plaats die genetisch onderzoek dient in te nemen in de diagnostiek van kinderen met kleine lengte.

Doel van de richtlijn

Het doel van de richtlijn is om de algemeen kinderarts te adviseren bij het verrichten van een effectieve en efficiënte diagnostiek bij kinderen met kleine of grote lengte, cq groeiafbuiging of –versnelling. Hiertoe zijn specifieke klinische vragen geformuleerd, met meetbare uitkomsten, in de vorm van een zogenaamde PICO. Deze afkorting staat voor patiënten (P), interventie (I), controle (C) en uitkomst (outcome, O). In de richtlijn zal niet de indicatiestelling voor behandeling worden beschreven; de behandeling van groeistoornissen is sterk afhankelijk van de diverse oorzaken en is goed beschreven in diverse protocollen.

Doelstelling 1: het opstellen van een respectievelijk aangepaste (0 tot 10 jaar) en nieuwe (10 tot 18 jaar) evidence-based richtlijn voor kinderen met kleine lengte verwezen naar de kinderarts.

Klinische vraagstelling: Wordt het aanbevolen om bij kinderen die worden verwezen met een verdenking op een kleine lengte/groeiafbuiging, bij wie anamnese en lichamelijk onderzoek geen aanwijzingen opleveren en de analyse van het groeipatroon bij nader inzien geen indicatie voor verwijzing zou zijn (P), toch aanvullend radiologisch en laboratoriumonderzoek te verrichten (I), in vergelijking met het achterwege laten daarvan (C), met het oog op voor de patiënt relevante uitkomstmaten (O) (bv adequate behandeling)?

Doelstelling 1 werd nog nader gespecificeerd door PICO's over de waarde van chromosomenonderzoek naar Turner-syndroom bij meisjes met kleine lengte, genetisch onderzoek naar *SHOX* haploïnsufficiëntie (haploïnsufficiëntie betekent dat een gen slechts in enkelvoud aanwezig is of normaal tot expressie komt, in plaats van in tweevoud) en over de diagnostische waarde van diverse laboratoriumbepalingen (zie Module 1).

Doelstelling 2: het opstellen van een nieuwe richtlijn voor kinderen met grote lengte.

Klinische vraagstelling: Wordt bij kinderen met een verdenking op grote lengte die worden gezien door de kinderarts, bij wie anamnese, lichamelijk onderzoek en de analyse van het groeipatroon geen aanknopingspunten opleveren (P), aanbevolen om toch aanvullend onderzoek te verrichten naar Marfan-syndroom en Klinefelter-syndroom, in combinatie met het bepalen van de skeletleeftijd (I), in vergelijking met beperken van het aanvullend onderzoek tot het bepalen van de skeletleeftijd (C), gezien de consequenties van het vaststellen van de diagnose voor relevante uitkomstmaten voor de patiënt (O)?

Het beoogde resultaat van deze richtlijn is dat pathologische oorzaken van kleine of grote lengte, cq groeiafbuiging of –versnelling, vroegtijdig worden opgespoord door de kinderarts, zodat adequate behandeling en follow-up kan worden uitgevoerd. Tevens zal worden gestreefd naar kostenbesparing door het achterwege laten van onnodige diagnostiek.

Afbakening van de richtlijn

Om welke patiëntengroep gaat het?

Kinderen (0 tot 18 jaar) die worden verwezen naar de kinderarts voor evaluatie van kleine of grote lengte, cq groeiafbuiging of -versnelling.

Wat zijn de mogelijke interventies/therapieën of (diagnostische) testen?

De diagnostiek is te verdelen in de volgende componenten: 1) anamnese; 2) lichamelijk onderzoek; 3) analyse van het groeipatroon; 4) screenend aanvullend onderzoek (radiologie, biochemie, genetisch); 5) specifiek aanvullend onderzoek op basis van de bevindingen in componenten 1 tot en met 4.

Wat zijn de belangrijkste en voor de patiënt relevante uitkomstmaten?

De belangrijkste en voor de patiënt relevante uitkomstmaten zijn:

- 1) het bereiken van een hoge sensitiviteit voor pathologische oorzaken van groeistoornissen, dat wil zeggen dat bij geen of zo weinig mogelijk kinderen met een onderliggende pathologie voor de groeistoornis de diagnose wordt gemist;
- 2) het zo spoedig mogelijk stellen van de diagnose en het starten van een eventuele behandeling;
- 3) het beperken van voor het kind belastend onderzoek

Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle kinderartsen die werkzaam zijn in Nederland en kinderen zien die verwezen worden voor kleine lengte/groeiafbuiging of grote lengte/groeiversnelling.

Groeiparameters

De volgende lichaamsmaten dienen te worden gemeten: lengte, gewicht, hoofdomtrek, zithoogte en spanwijdte. Tevens dienen diverse indices te worden berekend (BMI, zithoogte/lengte ratio, spanwijdte minus lengte). Op basis van gepaste referentiediagrammen worden enkele metingen omgezet in SDS voor leeftijd en geslacht (lengte, BMI, hoofdomtrek, zithoogte/lengte ratio).

Lengte, gewicht en body mass index (BMI):

Voor kinderen van Nederlandse, Turkse, Marokkaanse en Hindostaanse afkomst dienen wat betreft lengte, gewicht en BMI de meest actuele groeidiagrammen voor die etniciteiten te worden gebruikt (de Wilde, 2014; Schönbeck, 2015; Schönbeck, 2011; Schönbeck, 2013) (zie (TNO, 2012) en (Growth Analyser, 2017)). Voor kinderen van andere etniciteiten kunnen de diagrammen van de Wereld Gezondheids Organisatie (WHO) worden gebruikt (WHO, 2006; WHO, 2011).

Hoofdomtrek en hoofdomtrek SDS naar lengte SDS:

Voor alle kinderen behalve die van Hindostaanse afkomst kunnen Nederlandse referenties voor hoofdomtrek worden gebruikt (Fredriks, 2000). Voor kinderen van Hindostaanse afkomst zijn binnenkort etnisch specifieke referentiediagrammen beschikbaar op de website van TNO. De verhouding tussen hoofdomtrek SDS en lengte SDS kan worden vergeleken met Nederlandse referenties (Geraedts, 2011).

Zithoogte en zithoogte/lengte ratio:

Voor kinderen van Nederlandse afkomst dient de zithoogte/lengte ratio te worden vergeleken met de Nederlandse populatie-studie (Fredriks, 2005); voor kinderen van Turkse of Marokkaanse afkomst kan beter een Turkse referentie worden gebruikt (Bundak, 2014) (Bijlage III).

Spanwijdte en spanwijdte minus lengte:

Het verschil tussen lengte en spanwijdte ligt gewoonlijk dichtbij 0 cm, met een spreiding van circa 6 cm (Gerver, 2001; Turan, 2005), maar enigszins afhankelijk van de leeftijd (Bijlage IV). Bij de meeste skeletdysplasieën is de zithoogte/lengte ratio verhoogd (>+2 SDS) en de spanwijdte >6 cm korter dan de lengte. Bij een relatief kleine spanwijdte kan de kinderarts letten (visuele inspectie) op de verhouding tussen de lengtes van de bovenarmen en onderarmen, en van bovenbenen en onderbenen: relatief korte bovenarmen en -benen passen bij hypochondroplasie (*FGFR3* mutatie), en relatief korte onderarmen passen bij *SHOX* of *NPR2* haploinsufficiëntie.

Target height (TH, streeflengte)

De lengtes van beide ouders dienen te worden gemeten bij het eerste consult (bij afwezigheid van één van de ouders kan in eerste instantie genoeg worden genomen met een anamnestiche schatting). Op basis van de ouderlengtes wordt de TH berekend met een formule waarin rekening wordt gehouden met de correlatie tussen lengtes van de ouders onderling, en die tussen lengte van het kind en ouders: TH SDS is 0,72 x gemiddelde van lengte SDS van biologische ouders (Hermanussen, 2003). Voor Nederlandse kinderen bleek de correctiefactor 0,75 te zijn (Van Dommelen, 2012). Voor Nederlandse jongens is de formule voor de target height $44,5 + 0,376 \times \text{vader's lengte (cm)} + 0,411 \times \text{moeder's lengte (cm)}$. Voor meisjes: $47,1 + 0,334 \times \text{vader's lengte (cm)} + 0,364 \times \text{moeder's lengte (cm)}$ (van Dommelen, 2012). In de meeste elektronische patiënten dossiers wordt de TH automatisch berekend na invoeren van de ouderlengtes en aangegeven op de groeicurve. De afstand tussen lengte-SDS en TH-SDS is een van de drie essentiële groeiparameters, naast de lengte-SDS voor de populatie en de verandering van lengte-SDS met de tijd. De lengte-SDS van circa 95% van gezonde kinderen ligt <1,6 SD van de TH-SDS.

Groei-analyse (analyse van de individuele groeicurve)

Alle beschikbare gegevens over lengte, gewicht, hoofdomtrek, BMI en zithoogte/lengte ratio dienen te worden verzameld en grafisch weergegeven door de observatiepunten te verbinden op de meest geschikte groeidiagrammen (in de meeste elektronische patiëntendossiers gebeurt dit automatisch). Het verdient aanbeveling om voorafgaand aan het eerste consult alle groeigegevens door de ouders te laten opsturen naar de kinderarts, in combinatie met een ingevulde vragenlijst met relevante anamnestiche gegevens. Een voorbeeld hiervan is weergegeven in Bijlage V.

De vorm van de lengtegroei-curve kan indicatief zijn voor de oorzaak. Bij kinderen met kleine lengte/groei-afbuiging, wijst een aanvankelijk normale groei gevolgd door afbuiging van de groei op een verworven aandoening (bijvoorbeeld hypothyreoïdie, Cushing, verworven groeihormoondeficiëntie (GHD) door intracraniale tumor of medicamenten zoals steroïden of methylfenidaat). De meeste primaire oorzaken van kleine lengte vertonen een beeld van vroege afbuiging gevolgd door een stabiele lengte-

SDS tot het begin van de puberteit. Bij ouders met een normale lengte, is een grote afstand tussen een stabiele lage lengte-SDS van het kind en de TH-SDS ($>1,6$ SDS) indicatief voor een dergelijke aandoening (bijvoorbeeld Turner-syndroom). Indien één van de ouders een kleine lengte heeft in dezelfde range als het kind, dient aan een dominant overervende aandoening te worden gedacht en is het raadzaam ook bij de ouders de zithoogte en armspan te meten (naast de lengte).

Ook bij kinderen met grote lengte kan de vorm van de groeicurve een aanwijzing geven over de oorzaak. Een versnelling wijst op een secundaire groeistoornis, bijvoorbeeld (pseudo-)pubertas precox, hyperthyreoïdie, hypofysair gigantisme. Een groeiversnelling vanaf circa 3 jaar, met een maximum tussen 5 en 8 jaar, wordt vaak gezien bij jongens met Klinefelter-syndroom (Bijlage 2B). Een stabiele hoge lengte-SDS binnen de target range vanaf de vroege kinderjaren past bij een familiair grote lengte.

Naast het plotten van de groeigegevens op groeidiagrammen kan ook de verandering in de tijd van lengte-SDS, BMI-SDS, hoofdromtrek SDS, zithoogte/lengte ratio SDS, spanwijdte minus lengte (cm) worden geanalyseerd. De evaluatie van de verandering van de lengte SDS is complex doordat de invloed van genetische factoren toeneemt van geboorte tot circa 3-jarige leeftijd. Bij een relatief hoge of lage geboortelengte in vergelijking met de TH-SDS, kan de lengte-SDS afnemen respectievelijk toenemen in de eerste drie levensjaren. Tussen 3-10 jaar is de lengte-SDS gewoonlijk stabiel, zodat een afbuiging of versnelling van $>0,5$ SDS ongebruikelijk is. In de bestaande en nieuwe JGZ-richtlijn Lengtegroei is een afbuiging of versnelling van $>1,0$ SDS over een ongedefinieerd tijdsinterval genoemd als verwijs criterium of reden tot vervolgbezoek, om een acceptabele specificiteit van deze screening te bereiken (TNO, 2018). Van 10 tot 18 jaar is het beloop van lengte SDS sterk afhankelijk van het begin en tempo van de puberteit. In de buitenlandse literatuur wordt in plaats van de verandering van lengte-SDS ook vaak de lengtegroeisnelheid (cm/jaar) gebruikt. Door de leeftijdsafhankelijkheid en het ontbreken van recente referentiegegevens acht de werkgroep deze parameter minder geschikt.

Definities en begrippen

Pathologische of niet-pathologische groeistoornissen, idiopathisch kleine of grote lengte
Een pathologische groeistoornis wordt gedefinieerd als een specifieke medische diagnose waarbij kleine of grote lengte, of groeiafbuiging of -versnelling, één van de bekende symptomen is. Een dergelijke stoornis kan dus worden ontdekt door klinisch onderzoek en aanvullende diagnostiek bij een kind dat wordt verwezen voor een groeistoornis, maar kan ook al eerder zijn gediagnosticeerd op basis van andere symptomen. Met de traditionele klinische en laboratoriumdiagnostiek kan bij circa 20% van de kinderen verwezen voor kleine lengte een pathologische oorzaak worden gevonden (Module 1). Van de kinderen die worden verwezen voor grote lengte varieert het percentage van 1 tot 12% (Module 2). Er zijn veel verschillende pathologische oorzaken van gestoorde groei, en voor vrijwel al deze oorzaken geldt dat zij zeldzaam of zeer zeldzaam zijn. Het stellen van de diagnose kan dan leiden tot gerichte behandeling en follow-up.

In tegenstelling tot een pathologische groeistoornis is het in beginsel niet mogelijk om een niet-pathologische groeistoornis met zekerheid vast te stellen. Daarom wordt in

plaats van de Engelse term “normal-variant short stature” danwel “normal-variant tall stature” (die impliceert dat er geen pathologie in het spel is) tegenwoordig liever gesproken van “idiopathic short stature” (ISS), danwel “idiopathic tall stature” (ITS). Dit staat voor een afwijkende lengte waarbij ook met up-to-date diagnostiek geen specifieke oorzaak wordt aangetoond. In veel gevallen gaat het hierbij om een familiair voorkomen van kleine of grote lengte, waarbij wordt aangenomen dat deze meestal wordt bepaald door een combinatie van meerdere gen-varianten met ieder een klein effect op de lengte (“polygenetische origine”). In de meest recente Genome-Wide Association Study (GWAS) blijken circa 700 relatief frequent voorkomende genetische varianten (in >400 genen) geassocieerd te zijn met de volwassen lengte (Wood, 2014). Daarnaast werd recent een relatie gevonden tussen de volwassen lengte en 83 minder frequente gen-varianten (met een zogenaamde “minor-allele frequency” van 0.1 tot 4.8%), met een effect tot 2 cm per allel, ongeveer 10 keer hoger dan het effect van vaker voorkomende varianten (Marouli, 2017). Met de huidige technologie kunnen polygenetische oorzaken niet worden opgespoord. Het is echter waarschijnlijk dat binnen de groep kinderen met de familiale vorm van ISS en ITS ook dominante “pathologische” genvarianten een causale rol kunnen spelen. Bij de non-familiaire vormen van ISS en ITS is het waarschijnlijk dat met de inzet van nieuwe genetische diagnostische technieken bij een deel van de kinderen een monogenetische oorzaak (een mutatie, deletie of duplicatie van een enkel gen) of oligogenetische oorzaak (een combinatie van varianten in twee of meer genen) zal kunnen worden aangetoond.

Voor een indeling van de oorzaken van kleine of grote lengte wordt verwezen naar de hoofdstukken 1 en 2 van de “International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses (ICPED)” (ICPED, 2017) en een begeleidend commentaar (Wit, 2016a). De lijsten zijn weergegeven in Bijlagen I en II. Op de website is aanvullende informatie beschikbaar over definities en klinische kenmerken. De hier gebruikte indeling komt ruwweg overeen met het concept dat de epifytaire groeischijf centraal staat in de pathofysiologie van groeistoornissen (Baron, 2015; Wit, 2016b). De drie hoofdgroepen zijn primaire groeistoornissen (afwijkingen van de groeischijf zelf), secundaire groeistoornissen (afwijkingen buiten de groeischijf) en ISS danwel ITS. Binnen ISS en ITS kan een onderscheid worden gemaakt tussen familiair en niet-familiair, en tussen normale versus vertraagde of vroege puberteit. Voor kinderen en adolescenten met niet-familiaire ISS en trage puberteit wordt gewoonlijk de term “constitutionele achterstand in groei en puberteitsontwikkeling” gebruikt. Bij kinderen met grote lengte en een versnelde skeletrijping is de term “constitutional advancement of growth (CAG)” voorgesteld (Papadimitriou, 2010). Deze is tot op heden niet opgenomen in de ICPED-classificatie. CAG betreft lange kinderen met een lengte boven de TH-range maar met een voorlopende skeletleeftijd, waardoor verwacht kan worden dat de volwassen lengte normaal zal zijn.

Kleine of grote lengte

Zoals boven aangegeven, worden metingen van lengte, gewicht, “body mass index” (BMI), hoofdromtrek en zithoogte/lengte ratio gewoonlijk vergeleken met referentiegegevens die gebaseerd zijn op de groei van gezonde kinderen van dezelfde leeftijd, geslacht en afkomst. Hiervoor wordt de meting omgezet in een standaarddeviatie score (SDS), dat wil zeggen het aantal standaarddeviaties boven of onder het gemiddelde voor de betreffende leeftijd en het betreffende geslacht.

Een kleine lengte is statistisch gedefinieerd als een lengte-SDS < -2, berekend op basis van referentiediagrammen voor lengte naar leeftijd, geslacht en etniciteit. Kinderen die groeien beneden deze afkapwaarde (per definitie 2.3%) worden beschouwd als ongewoon klein. Daarnaast kan een groot verschil tussen de lengte-SDS van het kind en de target height (TH) SDS of een afbuigende lengtegroei (afname van de lengte-SDS, aangeduid als 'groeiafbuiging') een signaal zijn voor een groeistoornis. In totaal laat dus circa 3% van de kinderen een ongewoon groeipatroon zien, waarvan bij circa 20% een oorzaak kan worden opgespoord met de gangbare diagnostische tests (als persisterende kleine lengte bij een SGA geboren kind als "oorzaak" wordt beschouwd).

Een grote lengte is statistisch gedefinieerd als een lengte-SDS > 2, berekend op basis van referentiediagrammen voor lengte naar leeftijd, geslacht en etniciteit. Kinderen die groeien boven deze afkapwaarde (2.3%) worden beschouwd als ongewoon lang. Daarnaast kan een groot verschil tussen de lengte-SDS van het kind en de TH-SDS of een lengtegroei-versnelling (toename van de lengte-SDS, aangeduid als 'groeiversnelling') een signaal zijn voor een pathologische groeistoornis. In totaal gaat het dus ook hier om circa 3% van de kinderen die een ongewoon groeipatroon laten zien. Voor de schaarse informatie over het percentage pathologische groeistoornissen dat kan worden opgespoord met de gangbare diagnostische tests: zie Module 2.

Genetisch onderzoek

Genetisch onderzoek in de vorm van chromosomenonderzoek ("karyotypering" of "bepalen van het karyotype") bestaat al lang, en de kinderarts is vertrouwd met deze bepaling. In richtlijnen voor en tekstboeken over aanvullend onderzoek van kinderen met kleine of grote lengte heeft het bepalen van het karyotype al meer dan vijftig jaar een vaste plaats voor het diagnosticeren van respectievelijk Turner-syndroom en Klinefelter-syndroom. Uitgebreide informatie over genetische aandoeningen is te vinden op de website van het Erfocentrum ([Erfocentrum, 2017](#)).

Een meer recente techniek wordt aangeduid als array-analyse ("chromosomale array" of "micro-array"), waarbinnen twee varianten bestaan. De eerste wordt gewoonlijk "SNP-array" genoemd (SNP staat voor Single Nucleotide Polymorphism). De tweede is CGH-array of array-CGH, wat staat voor "Microarray-based Comparative Genomic Hybridization". Met deze technieken kan het ontbreken (deletie) of verdubbelen (duplicatie) van een relatief groot deel van een chromosoom (in de orde van tenminste een gedeelte van 1 gen, maar gewoonlijk meerdere genen) worden aangetoond. Dit betekent dat hiermee niet alleen het volledig of voor een groot deel ontbreken van een chromosoom, of een mosaïcisme waarbij tot circa 80 tot 90% van de onderzochte cellen normaal zijn, maar ook allerlei andere kleinere deleties of duplicaties in alle chromosomen kunnen worden aangetoond (Gijsbers, 2011). In deze richtlijn zal de term "array-analyse" worden gebruikt voor deze beide soorten arrays. De kinderarts is vertrouwd met array-analyse omdat deze laagdrempelig wordt verricht bij kinderen met verdenking op ontwikkelingsachterstand. Een array is circa 100 euro goedkoper dan het klassieke karyotyperen en kan diverse pathologische oorzaken opsporen, welke bij karyotypering niet worden gevonden. Daarom is in veel klinisch genetische laboratoria het klassieke karyotyperen vervangen door de array-analyse, ook voor de initiële diagnostiek van het Turner-syndroom en het Klinefelter-syndroom, hetgeen voor deze indicaties een vergelijkbare mate van sensitiviteit heeft.

Van belang is nog te vermelden dat met de SNP-array ook één van de vormen van Uniparentale Disomie (UPD) kan worden gedetecteerd, hetgeen niet het geval is met de CGH-array. UPD betekent dat iemand twee kopieën krijgt van een chromosoom, of van een deel van een chromosoom, van één van de ouders en geen kopie van de andere ouder (Robinson, 2000). UPD kan het resultaat zijn van heterodisomie (waarin een paar niet-identieke chromosomen zijn overgeërfd van één ouder, veroorzaakt door een stoornis in meiose stadium I) of isodisomie (waarin een enkel chromosoom van één ouder is gedupliceerd, veroorzaakt door een stoornis in een meiose stadium II). UPD kan diverse klinisch relevante consequenties hebben. Bijvoorbeeld kan zowel isodisomie als heterodisomie de ouder-specifieke genomische imprinting verstoren, wat kan leiden tot een zogenaamde “imprinting disorder”. Daarnaast leidt isodisomie tot grote blokken van homozygositeit, wat (in het geval van een pathologische mutatie in één van de genen in dat gebied) kan leiden tot een autosomaal recessieve aandoening. UPD van enkele chromosomen (bijvoorbeeld UPD7, UPD14 en UPD20) kan tot kleine lengte leiden.

Een andere techniek bestaat al enkele decennia, maar is toch nog niet zo bekend bij kinderartsen: Sanger sequencing. Hiermee worden alle exonen bepaald van een bepaald gen en enkele omringende basen dicht bij de grenzen tussen de exonen en intronen. De uitkomst wordt vergeleken met de standaard basenvolgorde van het betreffende gen. Eén van de mogelijke uitkomsten is een onschuldig polymorfisme, dat wil zeggen een variant die redelijk vaak voorkomt in de populatie (bijvoorbeeld >1-2%) en/of waarvan geen effect op de functie van het eiwit kan worden verwacht. Een andere uitkomst kan zijn een “Variant of Uncertain Significance” (VUS), wat zoals de naam al aangeeft betekent dat het nog onzeker is of deze variant al of niet een effect heeft op de functie van het eiwit. Nog een andere uitkomst kan zijn dat er een afwijking is die zeker of zeer waarschijnlijk de functie vermindert. Dit wordt een (pathogene) mutatie genoemd. Een variant in die gebieden van de intronen die dichtbij de grens met de exonen liggen, kan leiden tot een zogenaamd “splicing defect”. Hiermee kan het afschrijven van een exon of enkele exonen worden verhinderd, zodat er een mRNA en soms ook eiwit ontstaat waarin een deel ontbreekt. Als het gehele deel van het mRNA of eiwit na het splicing defect ontbreekt (of na een “nonsense mutation” of “frameshift mutation”), wordt gesproken van een “truncated” mRNA of eiwit. Daarnaast kan een splicing defect ook resulteren in het totaal niet gevormd worden van het eiwit doordat het mRNA voortijdig wordt afgebroken. Wat betreft de schrijfwijze is de internationale conventie dat de naam van een gen cursief wordt afgedrukt, in tegenstelling tot de naam van het eiwit dat wordt gecodeerd door het gen.

Verder wordt tegenwoordig vaak een MLPA gebruikt, wat staat voor “Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification”. Deze techniek, die ontwikkeld is in Nederland, wordt wereldwijd gebruikt om een deletie of duplicatie aan te tonen op het niveau van exonen van een gen en vaak ook gebieden daaromheen (zoals de zogenaamde “enhancers”, dus gebieden buiten het gen die het afschrijven van een gen versterken). In de zogenaamde “kandidaatgen-analyse” wordt veelal zowel Sanger sequencing als een MLPA verricht, zodat zowel een mutatie als een deletie of duplicatie kan worden aangetoond.

Een techniek die de laatste 10 jaar snel is opgekomen is “Next Generation Sequencing (NGS)” waarbij in één experiment het hele genoom, dan wel alleen het coderende deel van het genoom, het zogenaamde exoom, of een groot aantal genen tegelijkertijd, een zogenaamd gen-panel, kan worden geanalyseerd. Sequencing van het exoom (in het

Engels Whole Exome Sequencing, WES) is één van de meest gebruikte methoden. In principe worden hierbij alle (maar in werkelijkheid niet echt alle) exonen van het genoom gesequenced. Hierna kan het hele exoom bekeken worden of een keuze worden gemaakt om alleen maar een groot aantal (meestal honderden) specifieke genen te analyseren waarvan al bekend is dat ze bij een specifiek klinisch beeld betrokken zijn. Daarnaast kan bij een bijzondere of zeer ernstige presentatie bij een kind met gezonde ouders een WES trio gedaan worden waarbij DNA van ouders en kind gesequenced worden en alleen de unieke varianten bij het kind worden bekeken.

Er zijn inmiddels voor een aantal klinische symptomen of syndromen specifieke genpanels gemaakt, zoals bijvoorbeeld een DSD panel (ErasmusMC) en Noonan-syndroom gen-panel (Radboud UMC). Ook voor groeistoornissen zijn in diverse klinisch genetische laboratoria genpanels gemaakt. Voor nadere informatie hierover wordt verwezen naar de VKGL website ([VKGL, 2018](#)). In het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is naast uitgebreide genpanels voor groeistoornissen en skeletdysplasie ook een speciaal gen-panel ontwikkeld voor een beperkt aantal genen (15) waarbij een 100% dekking van de genen wordt gegarandeerd, wat inhoudt dat het coderende gebied van de genen en indien van toepassing de enhancer gebieden volledig worden bekeken. Daarnaast wordt een groot aantal van deze genen ook met MLPA onderzocht op de aanwezigheid van deleties/duplicaties. Dit is een logische keuze als bijvoorbeeld gedacht wordt aan een milde vorm van skeletdysplasie (bijvoorbeeld heterozygote mutaties of deleties van *SHOX*, *NPR2*, *ACAN*) zonder dat tevoren met zekerheid kan worden voorspeld welk gen het meest waarschijnlijk is aangedaan. Op het aanvraagformulier voor moleculair genetisch onderzoek (LDGA, 2018) kan het “groeipanel” worden aangekruist. De uitgebreidere genpanels, doorgaans gebaseerd op exoom sequencing, waarbij op dit moment opsporing van deleties en duplicaties nog niet wordt verricht, kunnen bij meerdere DNA-diagnostiek laboratoria worden aangevraagd (VKGL, 2018).

Genetisch onderzoek en verzekeringen

Genetische diagnostiek wordt vergoed vanuit het basispakket van de ziektekostenverzekering. Wanneer onderzoek bij ouders wordt gedaan om meer duidelijkheid te krijgen over de uitslag van het onderzoek bij het kind kan dit op naam van het kind worden gedeclareerd, zodat het eigen risico van de ouders niet wordt aangesproken. Trio WES wordt alleen vergoed als dit wordt aangevraagd door de klinisch geneticus.

Soms hebben ouders vragen over later af te sluiten verzekeringen door hun kind(eren) in relatie tot het doen van genetisch onderzoek. Na uitleg hierover leidt dit zelden tot het afzien van genetisch onderzoek. Meer informatie over verzekeringen bij genetische aandoeningen is verkrijgbaar via www.erfelijkheid.nl (Erfocentrum, 2017).

Indeling van de modules

Algemene inleiding

Verantwoording (methodologie en werkwijze)

Traject voorafgaand aan verwijzing

Module 1 - Diagnostiek van kinderen verwezen in verband met kleine lengte en/of groeiafbuiging

Module 2 - Diagnostiek van kinderen verwezen met een grote lengte en/of
groeierversnelling
Module 3 - Organisatie van de zorg

Bijlagen

I - Oorzaken van kleine lengte volgens ICPED
II - Oorzaken van grote lengte volgens ICPED
III - Zithoogte/lengte ratio naar leeftijd voor jongens en meisjes van Nederlandse en
Turkse afkomst
IV - Spanwijdte versus lichaamslengte voor jongens en meisjes van Nederlandse en
Turkse afkomst
V - Vragenlijst groei
VI - Lijst van afkortingen

Link naar websites

Website met diverse groeidiagrammen en berekeningen van SDS:
<https://growthanalyser.org/>
Website met International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses:
www.icped.org
VKGL website met informatie over laboratoria waar genetische diagnostiek kan worden
verricht voor bepaalde genen: www.dnadiagnostiek.nl
Moleculair genetisch onderzoek formulier groeistoornissen met klein gen-panel in
LUMC: <https://www.lumc.nl/sub/4080/att/130708115418265.pdf>
Website met groeidiagrammen voor Nederland: www.tno.nl/groei
Website over erfelijke ziekten en technieken: www.erfelijkheid.nl

Patientenverenigingen:

Belangenvereniging van Kleine Mensen (BVKM): <https://www.bvkm.nl/>
Nederlandse Vereniging voor Groeihormoondeficiëntie en Groeihormoonbehandeling
(NVGG): www.nvvg.nl/
Turner Contact Nederland (TCN): <https://turnercontact.nl/>
Klub Lange Mensen (KLM): www.klublangemensen.nl/
Contactgroep Marfan Nederland (CMN): <https://www.marfansyndroom.nl/>
Nederlandse Klinefelter Vereniging (NKV): <https://klinefelter.nl/>
Patiëntfederatie Nederland: <https://www.patiëntenfederatie.nl/>
Kind en Ziekenhuis: <https://www.kindenziekenhuis.nl/>

Literatuur

Analysier. Growth Analyser, Rotterdam: Growth Analyser; 2017 (cited 2018, 2018 April 5). Tools for growth
analysis. Available from: <https://growthanalyser.org/>.
Baron J, Savendahl L, De Luca F et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges. Nat Rev Endocrinol.
2015;11(12):735-746. PMID: 26437621.
Bundak R, Bas F, Furman A et al. Sitting height and sitting height/height ratio references for Turkish children. Eur
J Pediatr. 2014;173(7):861-869. PMID: 24401935.
Erfocentrum. Erfelijkheid Amersfoort: Erfocentrum; 2017 (cited 2018 2018 April 5). Available from:
<https://www.erfelijkheid.nl/>.
Fredriks AM, Van Buuren S, Burgmeijer RJ et al. Continuing positive secular growth change in The Netherlands
1955 to 1997. Pediatr Res. 2000;47(3):316-323. PMID: 10709729.
Fredriks AM, Van Buuren S, van Heel WJ et al. Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting
height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. Arch Dis Child.
2005;90(8):807-812. PMID: 15863466.

- Geraedts EJ, van Dommelen P, Caliebe J, et al. Association between Head Circumference and Body Size. *Horm Res Paediatr* 2011;75:213–219. PMID: 21311161
- Gerver WJM, Bruin R de. *Paediatric Morphometrics, A reference manual (second extended edition)* 2001. University Press Maastricht, The Netherlands.
- Gijsbers AC, Ruivenkamp CA. Molecular karyotyping: from microscope to SNP arrays. *Horm Res Paediatr*. 2011;76(3):208-213. PMID: 21865676
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1-G70. PMID: 28705803.
- Groth KA, Stochholm K, Hove H, et al. Aortic events in a nationwide Marfan syndrome cohort. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(2):105-112. PMID: 27550511.
- Hermanusen M, Cole TJ. The Calculation of Target Height Reconsidered. *Horm Res* 2003;59:180–183. PMID: 12649571
- ICPED International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses Rotterdam; 2017 (cited 2018 2018 April 5). Available from: <http://www.icped.org>.
- LDGA Aanvraagformulier voor moleculair genetisch onderzoek Leiden: LUMC; 2018 (cited 2018 2018 April 5). Available from: <https://www.lumc.nl/sub/4080/att/130708115418265.pdf>.
- Mager D, Marcon M, Brill H et al. Adherence to the gluten free diet and health related quality of life in an ethnically diverse pediatric population with Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018 ;66(6):941-948. PMID: 29287009.
- Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature*. 2017;542(7640):186-190. PMID: 28146470.
- Papadimitriou A, Nicolaidou P, Fretzayas, A et al. Clinical review: Constitutional advancement of growth, also known as early growth acceleration, predicts early puberty and childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4535-4541. PMID: 20610589
- Ranke MB, Price DA, Albertsson-Wikland K et al. Factors determining pubertal growth and final height in growth hormone treatment of idiopathic growth hormone deficiency. Analysis of 195 Patients of the Kabi Pharmacia International Growth Study. *Horm Res*. 1997;48(2):62-71. PMID: 9251922
- Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P et al. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(4):1174-1183. PMID: 10199749
- Ranke MB, Lindberg A. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1229-1237. PMID: 20097713
- Robinson WP. Mechanisms leading to uniparental disomy and their clinical consequences. *Bioessays*. 2000;22(5):452-459. PMID: 10797485.
- Schönbeck Y, Talma H, Van Dommelen P et al. Increase in prevalence of overweight in Dutch children and adolescents: a comparison of nationwide growth studies in 1980, 1997 and 2009. *PLoS One*. 2011;6(11):e27608. PMID: 22110687.
- Schönbeck Y, Talma H, Van Dommelen P et al. The world's tallest nation has stopped growing taller: the height of Dutch children from 1955 to 2009. *Pediatr Res*. 2013;73(3):371-377. PMID: 23222908.
- Schönbeck Y, Van Dommelen P, Hirasig RA et al. Trend in height of Turkish and Moroccan children living in the Netherlands. *PLoS One*. 2015;10(5):e0124686. PMID: 25938671.
- TNO. Gezond opgroeien/groei Leiden: TNO; 2012 (cited 2018 2018 April 5). Groeidiagrammen). Available from: <http://www.tno.nl/groei>.
- TNO. Richtlijn Lengtegroei. TNO; 2018. <https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/>
- Turan S, Bereket A, Omar A et al. Upper segment/lower segment ratio and armspan-height difference in healthy Turkish children. *Acta Paediatr*. 2005;94(4):407-413. PMID: 16092452.
- Van Dommelen P, Schonbeck Y, Van Buuren S. A simple calculation of the target height. *Arch Dis Child*. 2012;97(2):182. PMID: 22182783
- WHO. Child Growth Standards based on length/height, weight and age. *Acta Paediatr Suppl*. 2006;450:76-85. PMID: 16817681
- WHO Child growth standards Geneva: WHO; 2011 (cited 2018 2018 April 5). Available from: <http://www.who.int/childgrowth/software/en>.
- VKGL DNA diagnostiek Nederland: VKGL; 2018 (cited 2018 2018 April 5). Available from: <http://www.dnadiagnostiek.nl/>.
- de Wilde JA, Van Dommelen P, Van Buuren S et al. Height of South Asian children in the Netherlands aged 0 to 20 years: secular trends and comparisons with current Asian Indian, Dutch and WHO references. *Ann Hum Biol*. 2014;1-7. PMID: 24963814
- Wit JM. International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(3):212-214. PMID: 27591798 (Wit, 2016a).

Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(4):R145-173. PMID: 26578640. (Wit, 2016b)

Wood AR, Esko T, Yang J et al. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height. *Nat Genet.* 2014;46(11):1173-1186. PMID: 25282103

Bijlage I. Oorzaken van kleine lengte/groei afbuiging (hoofdstuk 1 van de International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses, onder redactie van M.B. Ranke en C. Quigley, www.icped.org)

Code	Title
1	Short Stature
1A	Primary growth failure
1A.1	Clinically defined syndromes
1A.1a	Syndromes classified elsewhere:
1A.1a.1	Achalasia-Addisonianism-Alacrima syndrome
1A.1a.2	Bloom syndrome
1A.1a.3	Cardiofaciocutaneous syndrome
1A.1a.4	Carpenter syndrome
1A.1a.5	CHARGE syndrome
1A.1a.6	Cohen syndrome
1A.1a.7	Costello syndrome
1A.1a.8	DiGeorge syndrome
1A.1a.9	Donohue syndrome
1A.1a.10	Down syndrome
1A.1a.11	Kabuki syndrome
1A.1a.12	LEOPARD syndrome
1A.1a.13	Maternal disomy chromosome 14
1A.1a.14	Mauriac syndrome
1A.1a.15	45,X/46,XY mixed gonadal dysgenesis
1A.1a.16	Neurofibromatosis type 1
1A.1a.17	Noonan syndrome
1A.1a.18	Prader-Willi syndrome
1A.1a.19	Rothmund-Thomson syndrome
1A.1a.20	Silver-Russell syndrome
1A.1a.21	Turner syndrome
1A.1a.22	Velocardiofacial syndrome
1A.1a.23	Werner syndrome
1A.1a.24	Williams-Beuren syndrome
1A.1a.25	Wolcott-Rallison syndrome
1A.1b	Syndromes characterized by short stature and dysmorphisms
1A.1b.1	3-M syndrome
1A.1b.2	Distal 18q deletion syndrome
1A.1b.3	Aarskog-Scott syndrome
1A.1b.4	Cockayne syndrome
1A.1b.5	Coffin-Lowry syndrome
1A.1b.6	Cornelia de Lange syndrome
1A.1b.7	Dubowitz syndrome
1A.1b.8	Floating Harbor syndrome

1A.1b.9	Kenny-Caffey syndrome
1A.1b.10	Langer-Giedion syndrome
1A.1b.11	Mulibrey nanism
1A.1b.12	Nijmegen breakage syndrome
1A.1b.13	Pallister-Hall syndrome
1A.1b.14	Robinow syndrome
1A.1b.15	Rubinstein-Taybi syndrome
1A.1b.16	Seckel syndrome
1A.1b.17	Smith-Magenis syndrome
1A.1b.18	Smith-Lemli-Opitz syndrome
1A.1b.19	X-linked mental retardation
1A.1y	Other syndromes associated with short stature, specified
1A.1z	Other syndromes associated with short stature, unspecified
1A.2	Small for gestational age with failure of catch-up growth
1A.2a	Disorders classified elsewhere:
1A.2a.1	IGF-1 deficiency
1A.2a.2	IGF-1 resistance
1A.2y	Due to known cause, specified
1A.2z	Idiopathic
1A.3	Skeletal dysplasias
1A.3a	FGFR3 achondrodysplasia group
1A.3a.1	Achondroplasia
1A.3a.2	Hypochondroplasia
1A.3a.88	Other disorder included in this group, specified
1A.3b	Type 2 collagenopathies
1A.3b.1	Spondyloepiphyseal dysplasia congenita
1A.3b.88	Other disorder included in this group, specified
1A.3c	Mesomelic and rhizo-mesomelic dysplasias
1A.3c.1	SHOX gene defects
1A.3c.1a	Non-syndromic SHOX deficiency
1A.3c.1b	Leri-Weill syndrome
1A.3c.1c	Langer syndrome
1A.3c.88	Other disorder included in this group, specified
1A.3d	Dysostosis multiplex group
1A.3d.1	Mucopolysaccharidosis types IH, IS, II-VII
1A.3d.2	Mucopolysaccharidosis types II, III
1A.3d.88	Other disorders included in this group, specified
1A.3e	Osteogenesis imperfecta and dysplasias with decreased bone density
1A.3e.1	Osteogenesis imperfecta I-VI
1A.3e.88	Other disorders included in this group, specified
1A.3f	Abnormal dysplasias with defective mineralization group
1A.3f.1	Hypophosphatasia
1A.3f.2	Hypophosphatemic rickets
1A.3f.88	Other disorder included in this group, specified
1A.3y	Other skeletal dysplasia, specified
1A.3z	Other skeletal dysplasia, unspecified

1B	Secondary growth failure
1B.1	Insufficient nutrient intake
1B.2	Disorders in organ systems other than skeletal
1B.2a	Cardiac disorders
1B.2b	Pulmonary disorders
1B.2c	Liver disorders
1B.2d	Intestinal disorders
1B.2e	Renal tubular disorders
1B.2f	Chronic anemia
1B.2g	Multiorgan disorders
1B.2h	Muscular and neurological disorders
1B.2i	Connective tissue disorders
1B.2y	Disorder in other organ system, specified
1B.3	Growth hormone deficiency
1B.3a	Congenital growth hormone deficiency
1B.3a.0	Growth hormone deficiency associated with complex syndromes classified elsewhere:
1B.3a.0a	CHARGE syndrome
1B.3a.0b	Fanconi syndrome
1B.3a.0c	Rieger syndrome
1B.3a.0d	Kabuki make-up syndrome
1B.3a.0e	Pallister-Hall syndrome
1B.3a.1	Associated with other complex syndromes
1B.3a.2	Genetic defects associated with growth hormone deficiency
1B.3a.2a	HESX1 gene
1B.3a.2b	LHX3 gene
1B.3a.2c	LHX4 gene
1B.3a.2d	PROP1 gene
1B.3a.2e	POU1F1 gene
1B.3a.2f	GHRHR gene
1B.3a.2g	GH gene
1B.3a.2h	OTX2 gene
1B.3a.2i	GHSR gene
1B.3a.2y	Other genetic defect with growth hormone deficiency, specified
1B.3a.3	Growth hormone deficiency associated with pituitary, cerebral or facial malformations
1B.3a.3a	Septo-optic dysplasia
1B.3a.3b	Solitary median maxillary incisor syndrome
1B.3a.3c	Empty sella syndrome
1B.3a.3d	Mid-line palatal cleft syndrome
1B.3a.3e	Arachnoid cyst
1B.3a.3f	Congenital hydrocephalus
1B.3a.3g	Hypoplastic anterior pituitary without other pituitary anomalies
1B.3a.3h	Hypoplastic anterior pituitary, missing stalk, and ectopic posterior pituitary
1B.3a.3y	Growth hormone deficiency associated with other cerebral or facial malformation, specified
1B.3a.4	Growth hormone deficiency associated with prenatal infection

1B.3a.5	Idiopathic growth hormone deficiency
1B.3a.5a	Classical idiopathic growth hormone deficiency
1B.3a.5b	Neurosecretory dysfunction
1B.3a.88	Growth hormone deficiency associated with other disorder, specified
1B.3b	Acquired growth hormone deficiency
1B.3b.1	Due to craniopharyngioma
1B.3b.2	Associated with other pituitary tumor
1B.3b.3	Associated with cranial tumor distant from the hypothalamic-pituitary area
1B.3b.4	Associated with tumor or malignancy outside the cranium
1B.3b.5	Due to head trauma
1B.3b.6	Due to central nervous system infection
1B.3b.7	Associated with granulomatous disease
1B.3b.8	Associated with vascular anomaly
1B.3b.88	Other cause of acquired growth hormone deficiency, specified
1B.3b.99	Other cause of acquired growth hormone deficiency, unspecified
1B.4	Other disorders of the growth hormone-IGF axis
1B.4a	Bio-inactive growth hormone
1B.4b	Abnormalities of the growth hormone receptor
1B.4c	Abnormalities of growth hormone signal transduction
1B.4d	Acid-labile subunit deficiency
1B.4e	IGF-1 deficiency
1B.4f	IGF-1 resistance
1B.4y	Other disorder of the growth hormone-IGF axis, specified
1B.4z	Other disorder of the growth hormone-IGF axis, unspecified
1B.5	Other endocrine disorders associated with short stature
1B.5a	Disorders classified elsewhere:
1B.5a.1	Cushing syndrome
1B.5a.2	Hypothyroidism
1B.5a.3	Leprechaunism
1B.5a.4	Poorly controlled diabetes mellitus
1B.5b	Short adult stature caused by accelerated bone maturation
1B.5b.1	Due to precocious puberty
1B.5b.2	Due to hyperthyroidism
1B.5b.3	Due to congenital adrenal hyperplasia
1B.5b.4	Due to exposure to exogenous estrogens or androgens
1B.5y	Other disorder causing short stature, specified
1B.5z	Other disorder causing short stature, unspecified
1B.6	Metabolic disorders
1B.6a	Disorders of calcium and phosphorus metabolism
1B.6b	Disorders of carbohydrate metabolism
1B.6c	Disorders of lipid metabolism
1B.6d	Disorders of protein metabolism
1B.6y	Other metabolic disorder, specified
1B.6z	Other metabolic disorder, unspecified
1B.7	Psychosocial disorders
1B.7a	Psychosocial deprivation

1B.7b	Anorexia nervosa
1B.7c	Depression
1B.7y	Other psychosocial disorder, specified
1B.8	Iatrogenic causes of short stature
1B.8a	Systemic glucocorticoid therapy
1B.8b	Local glucocorticoid therapy
1B.8c	Other medication
1B.8d	Treatment of childhood malignancy
1B.8d.1	Total body irradiation
1B.8d.2	Chemotherapy
1B.8y	Other iatrogenic cause, specified
1C	Idiopathic short stature
1C.1	Familial idiopathic short stature
1C.1a	With normal pubertal onset
1C.1b	With delayed pubertal onset
1C.1c	Onset of puberty not yet known
1C.1d	Onset of puberty unknown
1C.2	Non-familial idiopathic short stature
1C.2a	With normal pubertal onset
1C.2b	With delayed pubertal onset
1C.2c	Onset of puberty not yet known
1C.2d	Onset of puberty unknown

Bijlage II. Oorzaken van grote lengte/groei (hoofdstuk 2 van de International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses, onder redactie van M.B. Ranke en C. Quigley, www.icped.org)

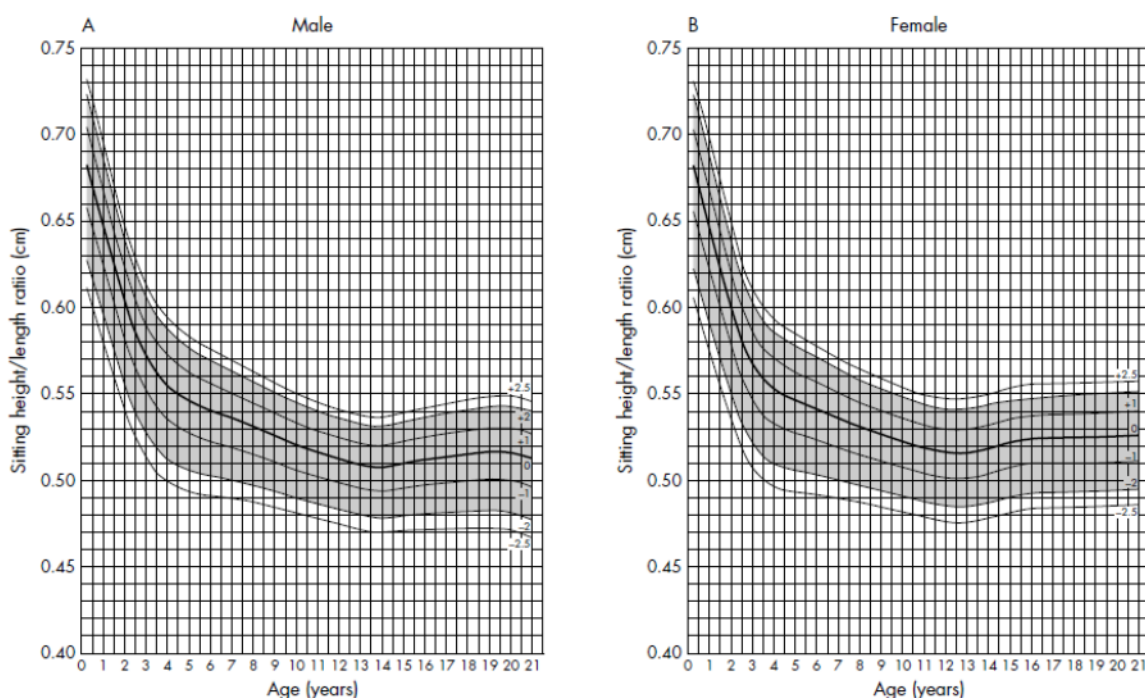
Code	Title
2	Tall Stature
2A	Primary growth disorders
2A.1	Syndromes with sex chromosome anomaly, including aneuploidy
2A.1a	Klinefelter syndrome
2A.1b	47,XYY syndrome
2A.1c	47,XXX syndrome
2A.1d	Triple copy SHOX gene syndrome
2A.1e	Fragile X syndrome
2A.1f	Xq11.11 microdeletion
2A.1y	Other X or Y chromosome aneuploidy syndromes, specified
2A.1z	Other X or Y chromosome anomaly or rearrangement other than aneuploidy, unspecified
2A.2	Syndromes with autosomal anomaly, including aneuploidy
2A.2a	Mosaic tetrasomy 9p
2A.2b	Chromosome 13del/q14.3q21.33 syndrome
2A.2c	Interstitial 13q deletion syndrome
2A.2d	Chromosome 15q25-qter partial trisomy syndrome
2A.2e	Chromosome 16p13.3 microduplication syndrome
2A.2f	Chromosome 19p13.13 syndrome
2A.2y	Other autosome aneuploidy, specified
2A.2z	Other autosome anomaly or rearrangement other than aneuploidy, specified
2A.3	Syndromes without known chromosomal anomaly
2A.3a	Metabolic disorders
2A.3a.1	Homocystinuria
2A.3a.2	Congenital generalized lipodystrophy
2A.3a.88	Other metabolic disorder, specified
2A.3b	Connective tissue disorders
2A.3b.1	Marfan syndrome
2A.3b.2	Marfan-like syndrome, not genetically confirmed
2A.3b.3	Ehlers-Danlos syndrome, type IV
2A.3b.88	Other connective tissue disorder, specified
2A.3b.99	Other connective tissue disorder, unspecified
2A.3c	Syndromes with symmetrical overgrowth
2A.3c.1	Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome
2A.3c.2	Elejalde syndrome
2A.3c.3	Lujan-Fryns syndrome
2A.3c.4	Marshall Smith syndrome
2A.3c.5	Nevo syndrome
2A.3c.6	Phelan-Dermid syndrome
2A.3c.8	Sclerosteosis
2A.3c.9	Simpson-Golabi-Behmel syndrome

2A.3c.10	Small supernumerary chromosome
2A.3c.11	Sotos syndrome
2A.3c.12	Stickler syndrome
2A.3c.13	Weaver syndrome
2A.3c.88	Other symmetrical overgrowth syndrome, specified
2A.3c.99	Other symmetrical overgrowth syndrome, unspecified
2A.3d	Syndromes with partial or asymmetric overgrowth
2A.3d.1	Beckwith-Wiedemann syndrome
2A.3d.2	Klippel-Trenaunay-Weber syndrome
2A.3d.3	Proteus syndrome
2A.3d.88	Other partial or asymmetric overgrowth syndrome, specified
2A.3d.99	Other partial or asymmetric overgrowth syndrome, unspecified
2B	Secondary growth disorders
2B.1	Overgrowth associated with increased hormone secretion or action
2B.1a	Growth hormone excess
2B.1a.1	Growth hormone-producing adenoma
2B.1a.1a	Isolated
2B.1a.1b	As part of McCune-Albright syndrome
2B.1a.1c	As part of MEN1 syndrome
2B.1a.2	Growth hormone-releasing hormone excess
2B.1b	Activating mutation of IGF1R gene
2B.1c	Duplication of IGF1R gene
2B.1d	Hyperinsulinism
2B.1e	Hyperthyroidism
2B.1f	Sex steroid excess
2B.1f.1	Due to endogenous adrenal hormone excess
2B.1f.2	Due to endogenous gonadal hormone excess
2B.1f.3	Due to exogenous estrogens or androgens
2B.2	Overgrowth associated with decreased hormone secretion or action
2B.2a	Familial isolated glucocorticoid deficiency
2B.2b	Gonadotropin deficiency
2B.2c	Estrogen deficiency
2B.2c.1	Due to aromatase deficiency
2B.2c.2	Due to 17 alpha-hydroxylase deficiency
2B.2c.88	Other cause of estrogen deficiency, specified
2B.2c.99	Other cause of estrogen deficiency, unspecified
2B.2d	Estrogen receptor dysfunction
2B.3	Other secondary cause of tall stature
2B.3a	Obesity
2B.3y	Other secondary cause of tall stature, specified
2B.3z	Other secondary cause of tall stature, unspecified
2C	Idiopathic tall stature
2C.1	Familial idiopathic tall stature
2C.2	Non-familial idiopathic tall stature

Bijlage III. Zithoogte/lengte ratio naar leeftijd voor jongens en meisjes van Nederlandse en Turkse afkomst

Voor Nederlandse kinderen kunnen de diagrammen worden gebruikt, die ontleend zijn aan de 4de Nederlandse groeistudie (Fredriks, 2005) (Figuur 1). Met diverse patiënt-informatiesystemen in ziekenhuizen en het software programma Growth Analyser (<https://growthanalyser.org>) kan de SDS gemakkelijk worden berekend en grafisch weergegeven. Berekening is ook mogelijk met de Growth Calculator (aan te vragen bij dr. B. Bakker, kinderarts-endocrinoloog UMCU).

Figuur 1: zithoogte/lengte ratio voor jongens en meisjes op basis van de 4de Nederlandse groeistudie



Nederlandse kinderen zijn circa 8 cm langer dan de WHO groei “standaarden” en dan Turkse en Marokkaanse kinderen. Lengteverschillen tussen etnische groepen zijn meer uitgesproken in de lengte van de benen dan in de romp. Daarom kunnen voor kinderen van Turkse of Marokkaanse achtergrond (en overige etnische groepen met een gemiddeld kleinere lengte dan Nederlandse kinderen) beter diagrammen worden gebruikt voor Turkse kinderen (Bundak, 2014) (Figuur 2).

Figuur 2: Zithoogte/lengte ratio voor Turkse jongens en meisjes

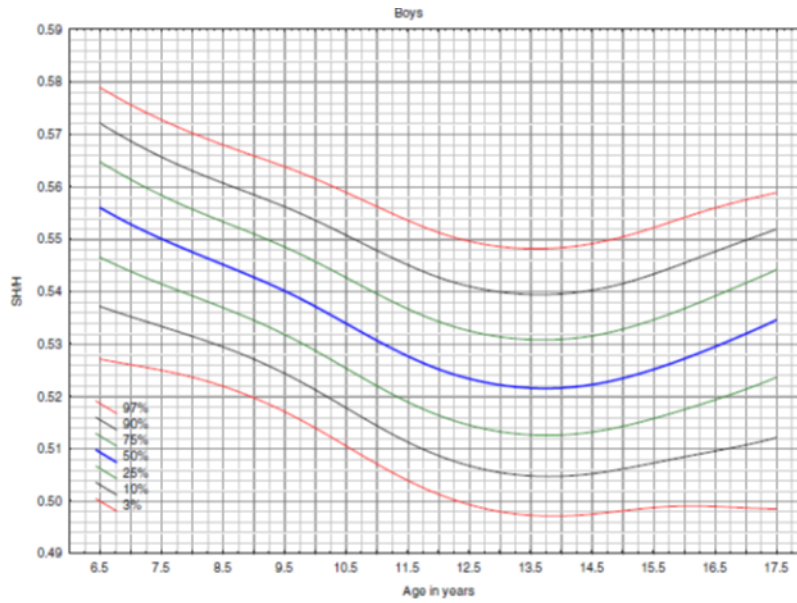


Fig. 4 Percentile values for sitting height/height ratio in boys

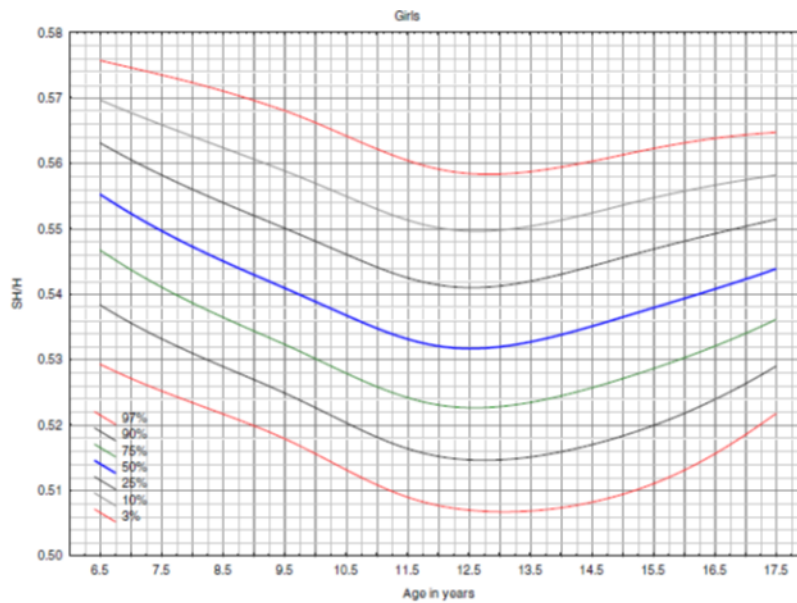


Fig. 2 Percentile values for sitting height/height ratio in girls

Literatuur

Bundak R, Bas F, Furman A et al. Sitting height and sitting height/height ratio references for Turkish children. *Eur J Pediatr.* 2014;173(7):861-869. PMID: 24401935.

Fredriks AM, Van Buuren S, van Heel WJ et al. Nationwide age references for sitting height, leg length, and sitting height/height ratio, and their diagnostic value for disproportionate growth disorders. *Arch Dis Child.* 2005;90(8):807-812. PMID: 15863466.

Bijlage IV. Spanwijdte versus lichaamslengte voor kinderen van Nederlands en Turkse afkomst

Het meten van de spanwijdte is een belangrijk onderdeel van het lichamelijk onderzoek. In het algemeen is eenzelfde tendens zichtbaar voor disproportie van de benen (geobjectiveerd door de zithoogte/lengte ratio SDS) als van de armen (geobjectiveerd door de spanwijdte minus de lichaamslengte), maar recent is aangetoond dat kinderen met heterozygote *ACAN* mutaties een verhoogde zithoogte/lengte ratio hebben, maar een normale spanwijdte ten opzichte van de lengte, terwijl bij volwassenen de spanwijdte gemiddeld zelfs 5 cm hoger is dan de lengte (Gkourogianni, 2017).

Voor Nederlandse kinderen zijn referentiegegevens beschikbaar uit de Oosterwolde studie (Gerver, 2001). In de oorspronkelijke publicatie werd de spanwijdte afgezet tegen de lengte (Figuur 1 en 2). De spanwijdte minus lengte is weergegeven in figuur 3 en 4 en de ratio spanwijdte/lengte in figuur 5 en 6. Ook voor Turkse kinderen zijn referenties voor de spanwijdte minus lengte beschikbaar (figuur 7 en 8) (Turan, 2005).

De werkgroep meent dat voor de praktijk het verschil tussen spanwijdte en lengte het gemakkelijkst is, waarbij nog wel rekening kan worden gehouden met enige leeftijdsafhankelijkheid. In de literatuur is ook de ratio spanwijdte/lengte gebruikt, die een zelfde soort leeftijdsafhankelijkheid laat zien. Beide kunnen worden gebruikt om disproportie van de spanwijdte versus lichaamslengte in maat en getal uit te drukken.

Bij prepuberale kinderen is de gemiddelde waarde voor spanwijdte minus lengte dichtbij 0 cm, maar bij pubertaire jongens en volwassen mannen gemiddeld +2 à 3 cm. De -2 SDS lijn voor spanwijdte minus lengte bevindt zich ongeveer op -6 tot -7 cm. Voor de spanwijdte/lengte ratio ligt de -2 SDS lijn op circa 0,95.

Fig 1. Spanwijdte naar lengte bij Nederlandse jongens

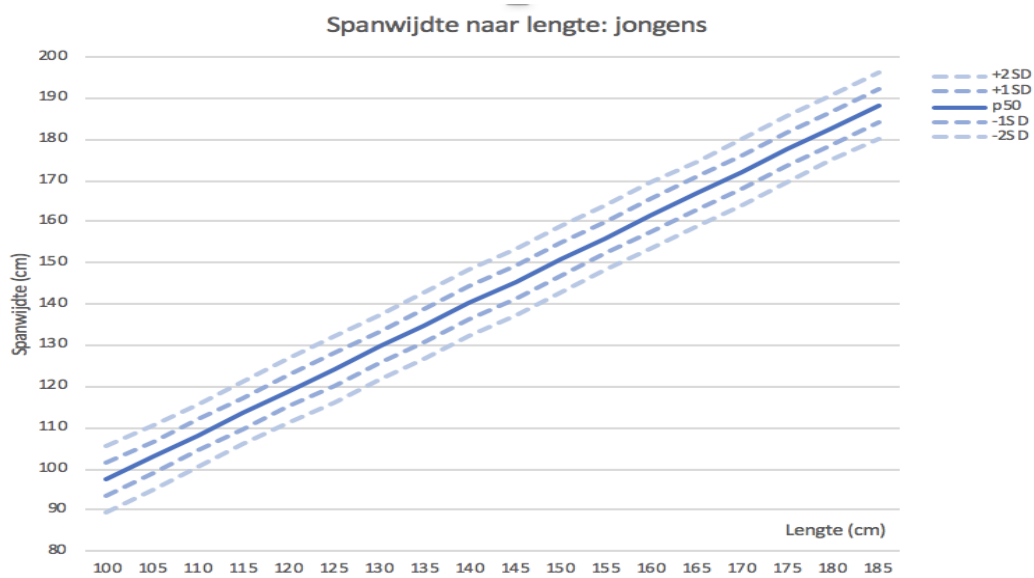
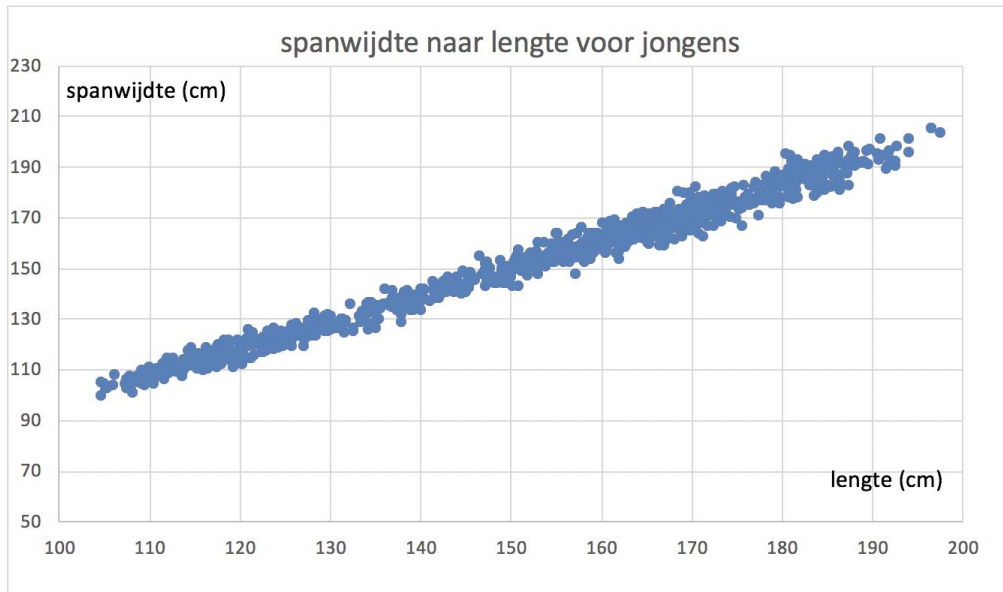


Fig 2. Spanwijdte naar lengte voor Nederlandse meisjes

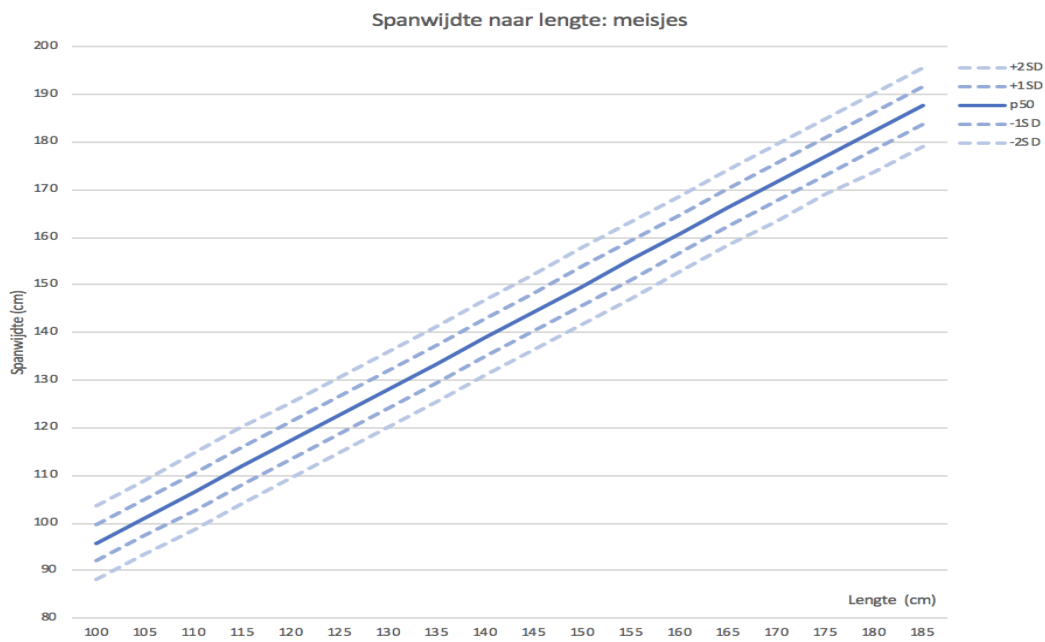
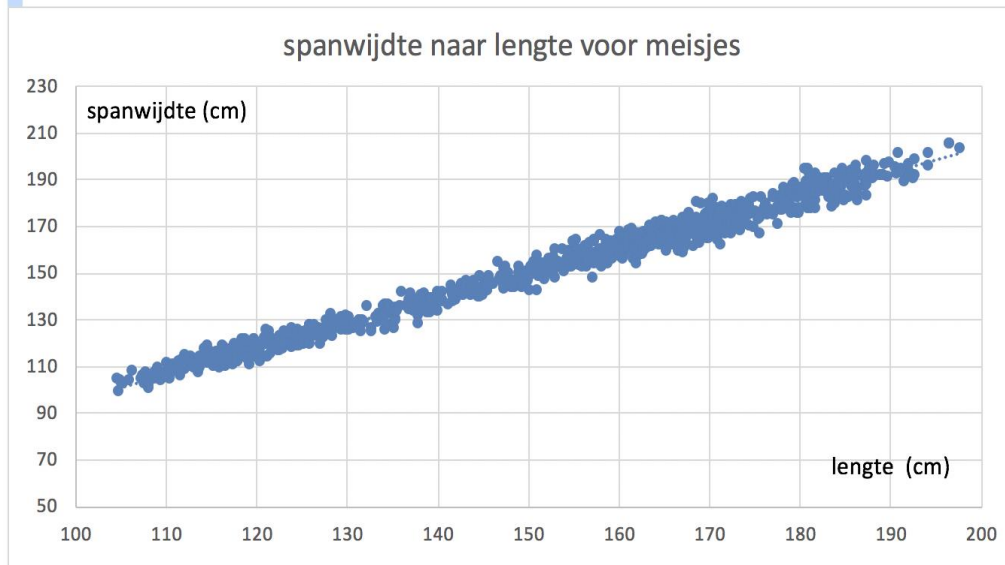
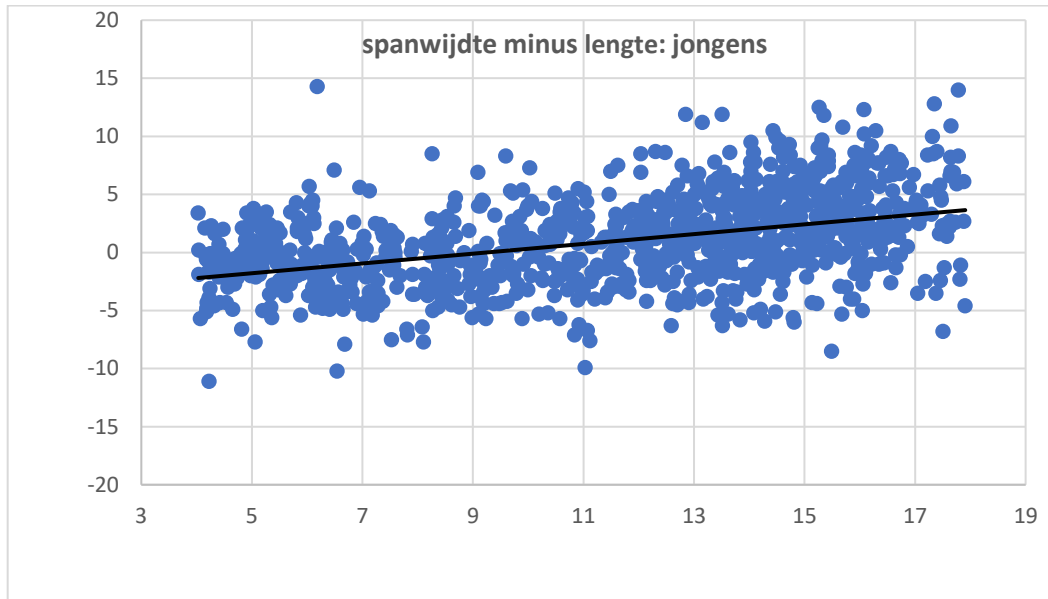


Fig 3. Spanwijdte minus lengte naar leeftijd (Nederlandse jongens). Panel a: Dataplots. Panel b: gemiddelde en +/- 1 en 2 SD lijnen

a



b

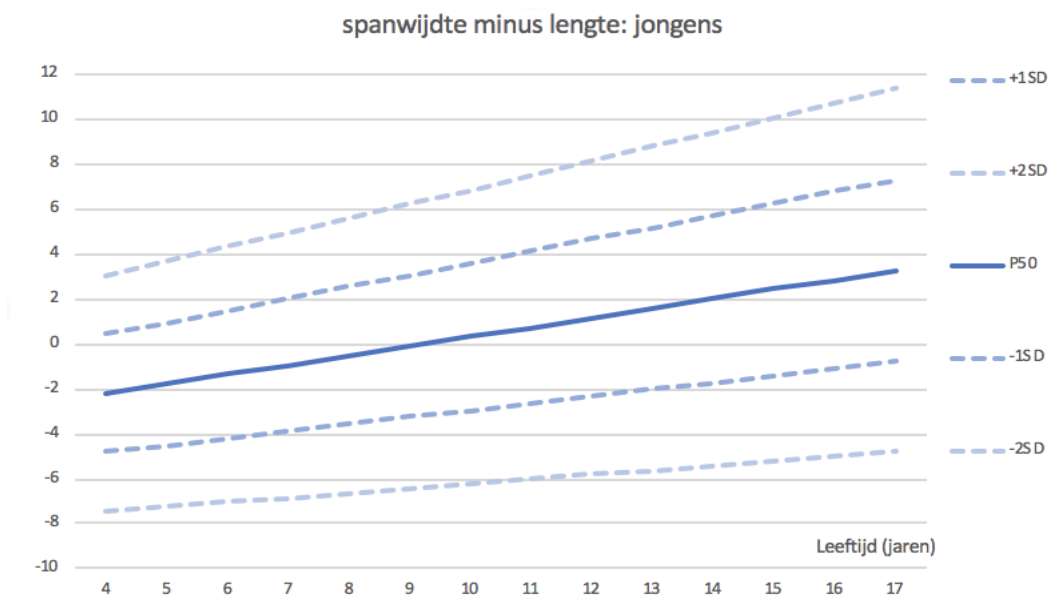


Fig 4. Spanwijdte minus lengte naar leeftijd (Nederlandse meisjes). Panel a: Dataplots. Panel b: gemiddelde en +/- 1 en 2 SD lijnen.

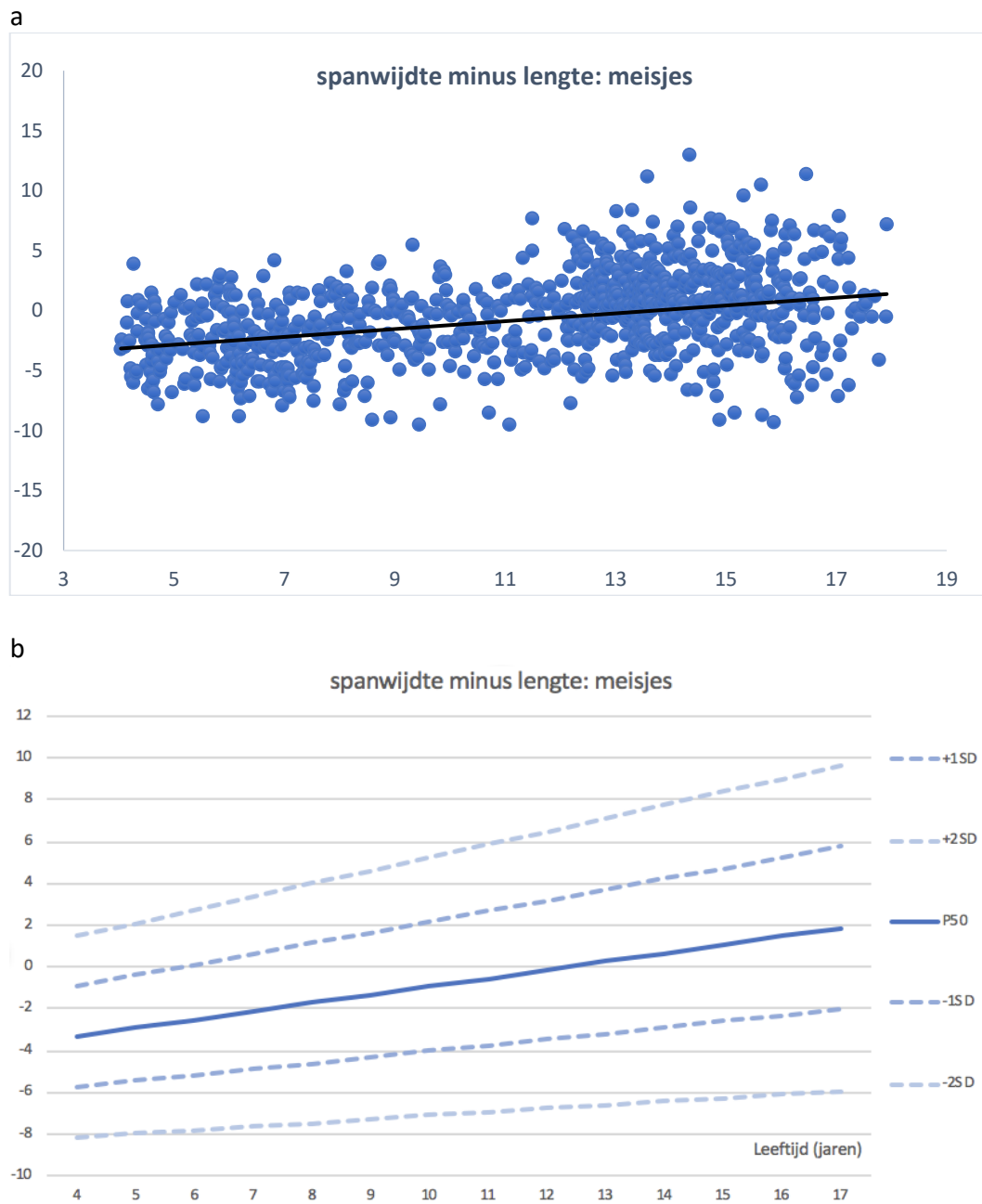


Fig 5. Spanwijdte/lengte ratio (%) naar leeftijd van Nederlandse jongens. Panel a: Dataplots. Panel b: gemiddelde en +/- 1 en 2 SD lijnen.

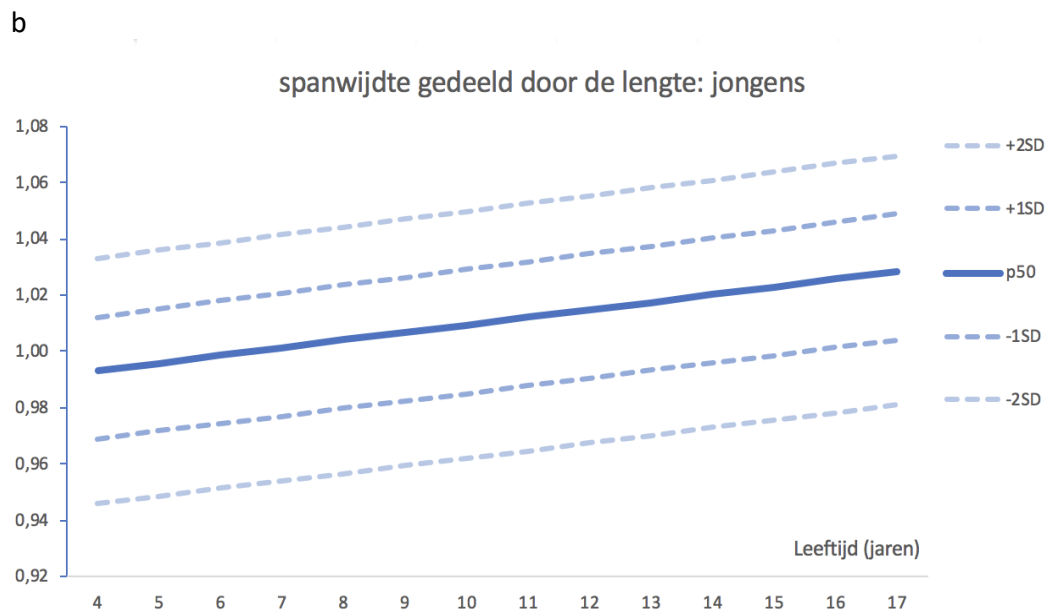
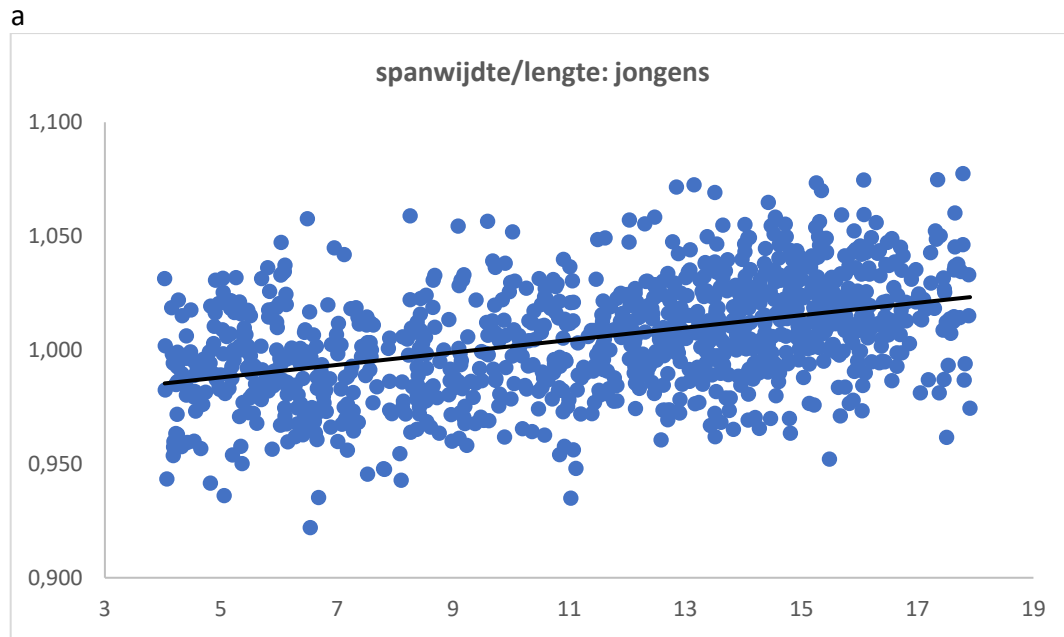
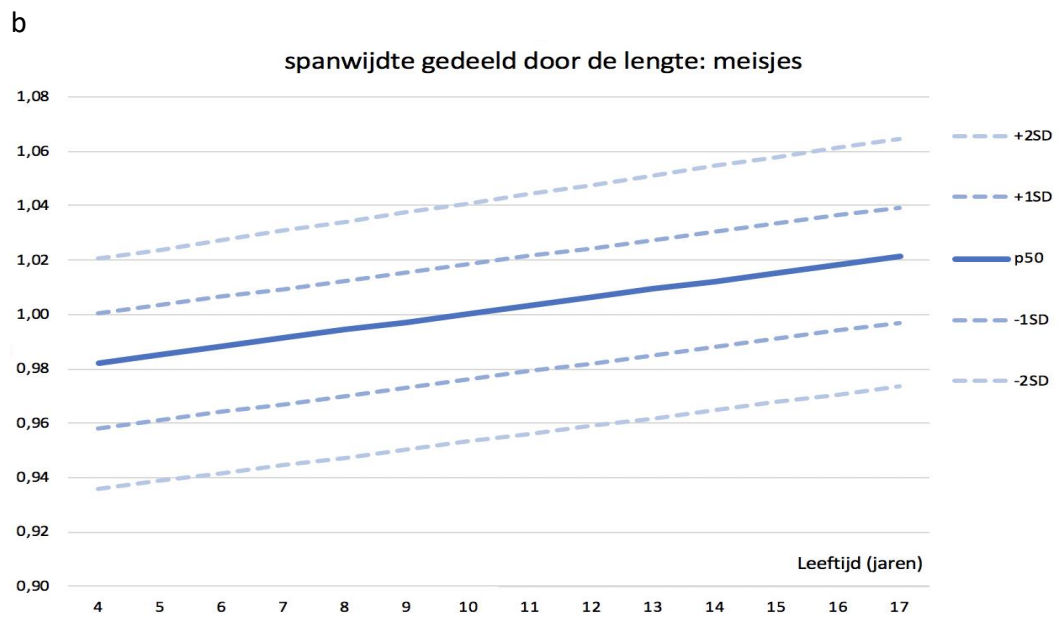
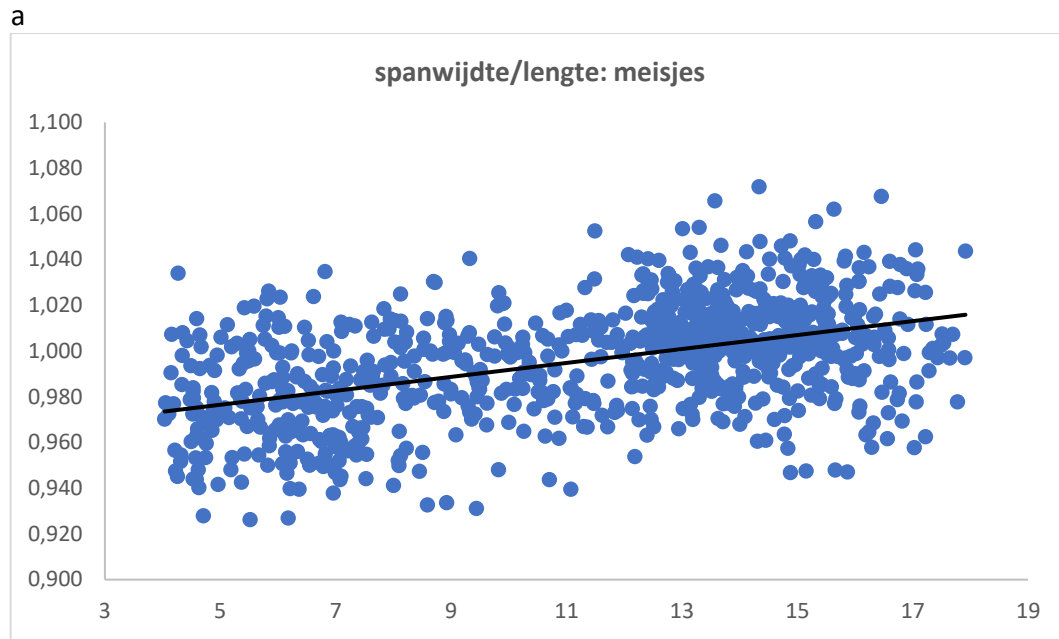


Fig 6. Spanwijdte/lengte ratio (%) naar leeftijd van Nederlandse meisjes. Panel a: Dataplots. Panel b: gemiddelde en +/- 1 en 2 SD lijnen.



Tabellen Nederlandse populatie, Paediatric Morphometrics

Spanwijdte naar lengte

jongens

lengte	spanwijdte	sd	-2SD	-1SD	P50	+1SD	+2SD
100	97,49	3,94	89,61	93,55	97,49	101,43	105,37
105	102,8	3,94	94,94	98,88	102,8	106,76	110,70
110	108,2	3,83	100,49	104,32	108,2	111,99	115,82
115	113,5	3,83	105,82	109,66	113,5	117,32	121,16
120	118,8	3,94	110,94	114,88	118,8	122,77	126,71
125	124,2	3,94	116,28	120,22	124,2	128,10	132,04
130	129,5	3,94	121,61	125,55	129,5	133,43	137,37
135	134,8	3,94	126,95	130,89	134,8	138,77	142,71
140	140,2	3,99	132,17	136,17	140,2	144,15	148,15
145	145,5	3,99	137,51	141,50	145,5	149,49	153,48
150	150,8	3,94	142,95	146,89	150,8	154,77	158,71
155	156,2	3,94	148,28	152,22	156,2	160,10	164,04
160	161,5	3,99	153,51	157,50	161,5	165,49	169,48
165	166,8	3,99	158,84	162,84	166,8	170,82	174,82
170	172,2	3,99	164,18	168,17	172,2	176,16	180,15
175	177,5	3,99	169,51	173,51	177,5	181,49	185,49
180	182,8	3,99	174,85	178,84	182,8	186,83	190,82
185	188,2	3,99	180,18	184,17	188,2	192,16	196,15

meisjes

lengte	spanwijdte	sd	-2SD	-1SD	P50	+1SD	+2SD
100	95,798	3,86	88,07	91,94	95,80	99,66	103,52
105	101,198	3,86	93,47	97,34	101,20	105,06	108,92
110	106,598	4,00	98,60	102,60	106,60	110,60	114,59
115	111,998	4,00	104,00	108,00	112,00	116,00	119,99
120	117,398	3,94	109,52	113,46	117,40	121,34	125,27
125	122,798	3,94	114,92	118,86	122,80	126,74	130,67
130	128,198	3,97	120,27	124,23	128,20	132,16	136,13
135	133,598	3,97	125,67	129,63	133,60	137,56	141,53
140	138,998	3,95	131,09	135,04	139,00	142,95	146,90
145	144,398	3,95	136,49	140,44	144,40	148,35	152,30
150	149,798	3,97	141,85	145,83	149,80	153,77	157,74
155	155,198	3,97	147,25	151,23	155,20	159,17	163,14
160	160,598	3,96	152,69	156,64	160,60	164,55	168,51
165	165,998	3,96	158,09	162,04	166,00	169,95	173,91
170	171,398	3,97	163,45	167,42	171,40	175,37	179,34
175	176,798	3,97	168,85	172,82	176,80	180,77	184,74
180	182,198	3,96	173,62	178,24	182,20	186,15	190,11
185	187,598	3,96	179,02	183,64	187,60	191,55	195,51

Spanwijdte minus lengte

jongens

leeftijd	P50	SD	-2SD	-1SD	P50	+1SD	+2SD
4	-2,21	2,62	-7,45	-4,83	-2,21	0,41	3,03
5	-1,79	2,73	-7,24	-4,52	-1,79	0,94	3,67
6	-1,37	2,84	-7,04	-4,20	-1,37	1,47	4,31
7	-0,95	2,95	-6,84	-3,89	-0,95	2,00	4,95
8	-0,53	3,06	-6,64	-3,58	-0,53	2,53	5,58
9	-0,10	3,16	-6,43	-3,27	-0,10	3,06	6,22
10	0,32	3,27	-6,23	-2,96	0,32	3,59	6,86
11	0,74	3,38	-6,03	-2,65	0,74	4,12	7,50
12	1,16	3,49	-5,83	-2,33	1,16	4,65	8,14
13	1,58	3,60	-5,62	-2,02	1,58	5,18	8,78
14	2,00	3,71	-5,42	-1,71	2,00	5,71	9,42
15	2,42	3,82	-5,22	-1,40	2,42	6,24	10,06
16	2,84	3,93	-5,02	-1,09	2,84	6,77	10,70
17	3,26	4,04	-4,82	-0,78	3,26	7,30	11,34

meisjes

leeftijd	P50	SD	-2SD	-1SD	P50	+1SD	+2SD
4	-3,32	2,41	-8,13	-5,73	-3,32	-0,92	1,49
5	-2,92	2,52	-7,96	-5,44	-2,92	-0,41	2,11
6	-2,53	2,63	-7,79	-5,16	-2,53	0,11	2,74
7	-2,13	2,75	-7,62	-4,87	-2,13	0,62	3,37
8	-1,73	2,86	-7,45	-4,59	-1,73	1,13	4,00
9	-1,33	2,98	-7,28	-4,31	-1,33	1,65	4,62
10	-0,93	3,09	-7,11	-4,02	-0,93	2,16	5,25
11	-0,53	3,20	-6,94	-3,74	-0,53	2,67	5,88
12	-0,13	3,32	-6,77	-3,45	-0,13	3,18	6,50
13	0,27	3,43	-6,60	-3,17	0,27	3,70	7,13
14	0,66	3,55	-6,43	-2,88	0,66	4,21	7,76
15	1,06	3,66	-6,26	-2,60	1,06	4,72	8,38
16	1,46	3,77	-6,09	-2,31	1,46	5,24	9,01

Spanwijdte gedeeld door de lengte

jongens

leeftijd	P50	SD	-2SD	-1SD	P50	+1SD	+2SD
4	0,99	0,02	0,95	0,97	0,99	1,01	1,03
5	1,00	0,02	0,95	0,97	1,00	1,02	1,04
6	1,00	0,02	0,95	0,97	1,00	1,02	1,04
7	1,00	0,02	0,95	0,98	1,00	1,02	1,04
8	1,00	0,02	0,96	0,98	1,00	1,02	1,04
9	1,01	0,02	0,96	0,98	1,01	1,03	1,05
10	1,01	0,02	0,96	0,99	1,01	1,03	1,05
11	1,01	0,02	0,96	0,99	1,01	1,03	1,05
12	1,01	0,02	0,97	0,99	1,01	1,03	1,06
13	1,02	0,02	0,97	0,99	1,02	1,04	1,06
14	1,02	0,02	0,97	1,00	1,02	1,04	1,06
15	1,02	0,02	0,98	1,00	1,02	1,04	1,06
16	1,03	0,02	0,98	1,00	1,03	1,05	1,07
17	1,03	0,03	0,98	1,00	1,03	1,05	1,07

meisjes

leeftijd	P50	SD	-2SD	-1SD	P50	+1SD	+2SD
4	0,99	0,02	0,94	0,96	0,98	1,00	1,02
5	1,00	0,02	0,94	0,96	0,99	1,00	1,02
6	1,00	0,02	0,94	0,96	0,99	1,01	1,03
7	1,00	0,02	0,94	0,97	0,99	1,01	1,03
8	1,00	0,02	0,95	0,97	0,99	1,01	1,03
9	1,01	0,02	0,95	0,97	1,00	1,02	1,04
10	1,01	0,02	0,95	0,98	1,00	1,02	1,04
11	1,01	0,02	0,96	0,98	1,00	1,02	1,04
12	1,01	0,02	0,96	0,98	1,01	1,02	1,05
13	1,02	0,02	0,96	0,99	1,01	1,03	1,05
14	1,02	0,02	0,96	0,99	1,01	1,03	1,05
15	1,02	0,02	0,97	0,99	1,02	1,03	1,06
16	1,03	0,02	0,97	0,99	1,02	1,04	1,06
17	1,03	0,03	0,97	1,00	1,02	1,04	1,06

Figuur 7 en 8 Het verschil tussen de spanwijdte en lengte naar leeftijd bij Turkse jongens en meisjes

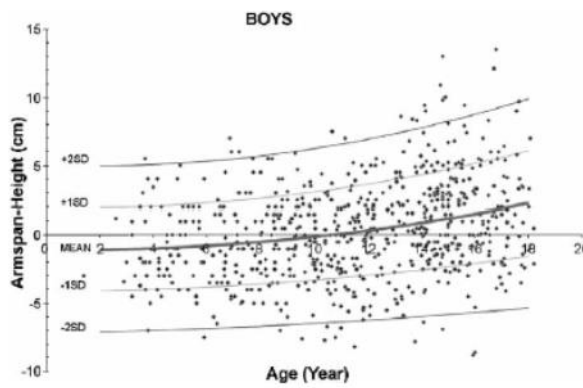


Figure 3. Armspan–height difference in healthy children (boys).



Figure 4. Armspan–height difference in healthy children (girls).

Literatuur

- Gerver WJM, Bruin R de. Paediatric Morphometrics, A reference manual (second extended edition) 2001. University Press Maastricht, The Netherlands
- Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L et al. Clinical Characterization of Patients With Autosomal Dominant Short Stature due to Aggrecan Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):460-469. PMID: 27870580.
- Turan S, Bereket A, Omar A et al. Upper segment/lower segment ratio and armspan-height difference in healthy Turkish children. *Acta Paediatr.* 2005;94(4):407-413. PMID: 16092452.

Bijlage V. Vragenlijst Groei (in gebruik in de Groeipoli, dr. G.A. Kamp, Tergooi ziekenhuizen)

Geachte ouder(s)/verzorger(s),

Uw kind is verwezen naar de polikliniek kindergeneeskunde in verband met zorgen omtrent de groei van uw kind. Om alles zo goed mogelijk te laten verlopen, vragen we u - voordat u en uw kind de poli bezoeken - onderstaande vragenlijst samen met uw kind in te vullen en deze samen met de lijst groeigegevens van uw kind aan ons op te sturen of te mailen.

Met betrekking tot de vragenlijst spreekt het natuurlijk voor zich dat u die vragen waarop u echt geen antwoord weet, gewoon open laat.

Met betrekking tot de groeigegevens vragen we u zoveel mogelijk groeigegevens vanuit het 'Groeiboekje' op bijgeleverde lijst in te vullen. Omdat we ook geïnteresseerd zijn in de groeigegevens na de leeftijd van 4 jaar, verzoeken we u die gegevens op te vragen bij de jeugdgezondheidszorgorganisatie in uw regio. U kunt ook extra eigen meetgegevens van uw kind (bijvoorbeeld op de muur of op een groeilat genoteerde gegevens) invullen op bijgeleverde lijst. Geeft u dan svp aan dat het een eigen meting is. Een kopie van de groeicurve kunt u ook meesturen, maar de precieze gegevens in cm en kg zijn voor ons essentieel.

Zodra de kinderarts de gegevens van uw kind heeft ontvangen en doorgenomen, zullen deze vertrouwelijk worden behandeld en direct worden ingescand in het elektronisch patiëntendossier (EPD) waar de gegevens alleen toegankelijk zijn voor de kinderarts. De kinderarts neemt deze gegevens door en adviseert of al dan niet een röntgenfoto van de linker hand van uw kind moet worden gemaakt. Met de foto bepalen we de skeletleeftijd (dit is de biologische leeftijd) van uw kind en vergelijken we die met de kalenderleeftijd.

U krijgt van ons een oproep voor een afspraak. Op de poli nemen wij de vragenlijst met u door, meten we de lengte en lichaamsverhoudingen van uw kind, bepalen we het lichaamsgewicht en vullen we de groeicurve zo volledig mogelijk in. Ook de aanwezige ouders (liefst allebei!) worden gemeten.

Hartelijk dank voor uw medewerking, en tot ziens op de poli!

Met vriendelijke groet, namens alle kinderartsen

....., kinderarts

Vragenlijst Groei

- * Achternaam kind:
- * Voornaam kind:
- * Geboortedatum kind:
- * Geslacht kind: † Mannelijk † Vrouwelijk
- * Adres:
 - * Straat:
 - * Postcode, Gemeente:
- * Telefoonnummer:
- * Mobiel telefoonnummer: 06-.....
- * E-mail adres:
- * Datum:

Onderstaand kunt u de antwoorden aankruisen, omcirkelen of invullen

1. Hoofdklacht:

Met welke vraag of welk probleem komt uw kind naar de poli?

- † Te grote lengte
- † Te kleine lengte

Wilt U, zo mogelijk, het groeipatroon van uw kind beschrijven:

Wat vindt u zelf van de lengte van uw kind?

Hoe beleeft uw kind zijn/haar lengte?

Wie heeft uw kind naar de poli verwezen?

- † Huisarts
- † Jeugdarts van het consultatiebureau of op de school van uw kind
- † Zelf. Indien zelf, wat is uw specifieke vraag aan de kinderarts?
.....
- † Anders namelijk:

2. Zwangerschap en geboorte

Bijzonderheden tijdens de zwangerschap

- Gebruikte u medicijnen tijdens zwangerschap? ja nee
Indien ja, welke medicijnen?:
 Bloeddrukverlaging
 Antibiotica
 Voor weeënremming en/of longrijping
 Anti-depressiva
 Anders namelijk:
- Rookte u tijdens de zwangerschap? ja nee
- Gebruikte u alcohol tijdens de zwangerschap? ja nee
- Werd tijdens de zwangerschap een te groeiafbuiging van de foetus gezien op de ECHO? ja nee
- Heeft u tijdens de zwangerschap een infectie doorgemaakt? ja nee

Bijzonderheden tijdens de geboorte

- Zwangerschapsduur: weken en dagen
(de uiterekende datum is na 40 weken zwangerschapsduur, 36 weken is bijvoorbeeld 4 weken te vroeg)
- Geboortegewicht: gram
- Geboortelengte: cm of de eerste meting daarna: cm (datum.../../.)
- Hoofdomtrek: cm of de eerste meting daarna: cm (datum.../../.)
- 1e/2e/3e/4e kind: 1e 2e 3e 4e anders, nl.
- Stuitligging: ja nee
- Bij jongen, waren de balletjes ingedaald?: ja nee
- Had uw kind een goede start?: ja nee
Indien nee, wat was de Apgar score?:
na 1 min.:
na 5 min.:
na 10 min.:
- Was er sprake van een lage bloedsuiker na de geboorte? ja nee
-Was er sprake van geelzucht na de geboorte? ja nee
- Is uw kind in Nederland geboren?: ja
 nee; in.....

3. Voorgeschiedenis:

Bijzonderheden in de medische ziektegeschiedenis van uw kind

- Heeft uw kind een normale ontwikkeling doorgemaakt (“de mijlpalen”: zitten, kruipen, lopen, spreken, etc, normaal doorlopen?) †ja †nee
 Toelichting
- Heeft uw kind voedingsproblemen gehad in het eerste levensjaar? †ja †nee
 Toelichting
- Is uw kind wel eens bij de kinderarts geweest?: †ja †nee
 Indien ja, wat was de reden?
- Heeft uw kind een chronische ziekte?: †ja †nee
 Indien ja, welke?
- Is uw kind wel eens geopereerd?: †ja †nee
 Indien ja, waaraan en wanneer?
- Heeft uw kind wel eens een ongeluk gehad? †ja †nee
 Indien ja, wat is er gebeurd en wanneer?
- Gebruikt uw kind medicijnen? †ja †nee
 Indien ja, welke?:
 Inhalatiemedicatie tegen astma
 Antibiotica
 Middelen tegen obstipatie (‘verstopping’).
 Middel tegen allergie
 Anticonceptivum ‘de pil’
 Hormoonpreparaat, namelijk:
 Ritalin/Concerta
 Andere medicatie, namelijk:
- Heeft uw kind ooit chemotherapie gehad? †ja †nee
- Heeft uw kind ooit bestraling ondergaan? †ja †nee

4. Tractusanamnese

Algemene gegevens van uw kind

- Heeft uw kind last van:

Vermoeid, algemene malaise, traagheid? ja †nee
 Indien ja, beschrijf:

┆ Slechte of overmatige eetlust? Afname of toename gewicht? ja nee
Indien ja, beschrijf:

┆ Speciaal dieet? ja nee
Indien ja, beschrijf:

Blauw zien, transpireren, hartkloppingen, snelle
ademhaling? ja nee
Indien ja, beschrijf:

Kortademigheid, hoesten, longontstekingen,
oorontstekingen? ja nee
Indien ja, beschrijf:

┆ Buikpijn, diarree, obstipatie, opgezette buik, bloed of slijm bij de ontlasting;
zweren in de mond? ja nee
Indien ja, beschrijf:

┆ Blaasontstekingen, pijnlijk of moeilijk kunnen plassen, veel plassen,
nierproblemen? ja nee
Indien ja, beschrijf:

┆ Problemen met zien, horen, of ruiken? ja nee
Indien ja, beschrijf:

┆ Hoofdpijn, misselijk, braken? ja nee
Indien ja, beschrijf:

┆ Bloedarmoede, snel blauwe plekken, bloeden wondjes
lang door? ja nee
Indien ja, beschrijf:

┆ Gewrichtsklachten en/of afwijkende gebitsontwikkeling? ja nee
Indien ja, beschrijf:

- Gaat het goed met uw kind op emotioneel gebied (bv voldoende vrienden?) ja nee
Indien nee, beschrijf:

- Zijn er gedragsproblemen, stemmingsproblemen of slaapproblemen? ja nee
Indien ja, beschrijf:

5. Psychosociaal

- Op welke soort school zit uw kind?
┆ Basisonderwijs

- Voortgezet onderwijs
- Speciaal basisonderwijs
- Speciaal voortgezet onderwijs
- Anders namelijk:

Groep/klas:

Niveau: VMBO HAVO VWO

- Hoe zijn de schoolprestaties?.....

- Zijn er gedragsproblemen? ja nee
 Indien ja, beschrijf:

- Zijn er problemen op sociaal gebied en/of in het contact met anderen? ja nee
 Indien ja, beschrijf:

- Hobby's/interesses:

- Sport/voldoende lichamelijke activiteiten? ja nee

6. Puberteit

- Heeft uw kind schaamhaar? ja nee onbekend
 Indien ja, sinds welke leeftijd?:
- Heeft uw kind okselhaar? ja nee onbekend
 Indien ja, sinds welke leeftijd?:
- Heeft uw kind last van jeugdpuistjes? ja nee
 Indien ja, sinds welke leeftijd?:
- Heeft uw kind een volwassen transpiratiegeur?: ja nee onbekend
 Indien ja, sinds welke leeftijd?:

Meisje

- Heeft uw dochter al borstontwikkeling? ja nee onbekend
 Indien ja, sinds welke leeftijd?:
- Is uw dochter al ongesteld? ja nee onbekend
 Indien ja, sinds welke leeftijd?:

Jongen

- Heeft uw zoon al puberteitsontwikkeling? (vergroting van de penis en zaadballen, schaamhaar)? ja nee onbekend
 Indien ja, sinds welke leeftijd?:

7. Familie anamnese

- Gegevens betreffende de biologische vader
 Lengte vader:
- Lengte moeder van vader:
- Lengte vader van vader:

Puberteitsontwikkeling/tempo puberteit vader:
(Is vader vroeg of laat gaan groeien ten opzichte van leeftijdsgenoten?)

- Vroeg
 Gemiddeld
 Laat
 Onbekend

Is de herkomst van vader Nederlands?: ja nee
Indien nee, wat is het geboorteland van vader?:

- Gegevens betreffende biologische moeder

Lengte moeder:
Lengte moeder van moeder:
Lengte vader van moeder:
Puberteitsontwikkeling/tempo puberteit moeder: snel/ normaal/ laat
Leeftijd eerste menstruatie moeder:

Is de herkomst van moeder Nederlands: ja nee
Indien nee, wat is het geboorteland van moeder?:

-Zijn vader en moeder familie van elkaar? ja nee
Zo ja, leg uit:

vaderskant / moederskant

- Zijn er in de familie veel kleine mensen?: ja nee
- Zijn er in de familie veel grote mensen?: ja nee
Zo ja, wie en met welke lengte?:

.....
- Zijn er in de familie mensen met vroegtijdige puberteitsontwikkeling?: ja nee

- Komen er ziekten in de familie voor, zoals...?:
Schildklierziekten: ja nee
Coeliakie (Gluten overgevoeligheid): ja nee
Auto-immuun ziekten: ja nee
Erfelijke vormen van kanker (bv MEN): ja nee
Groeistoornissen: ja nee
Hormoonafwijkingen: ja nee
Skeletafwijkingen/ gewrichtsafwijkingen
(osteoartritis/degeneratieve discus aandoening?): ja nee
Marfan-syndroom: ja nee
Hartafwijkingen: ja nee
Oogafwijkingen: ja nee
Trombose en/of verhoogde stollingsneiging: ja nee
vroegtijdig overlijden / verwijding van de aorta ja nee
Anders, nl:

Naam ouder/verzorger:

Handtekening:

.....

.....

Groeigegevens; graag invullen

Naam kind: Geboortedatum:

Datum	Leeftijd	Lengte (cm)	Gewicht (kg)	Hoofdomtrek (cm)

Bijlage VI. Lijst van afkortingen

- ACAN; het gen dat codeert voor het eiwit aggrecan; een mutatie in één kopie van dit gen veroorzaakt een dominante vorm van kleine lengte
- ACTH; adrenocorticotroop hormoon
- ADHD; attention deficit hyperactivity disorder
- AGREE II; Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II
- AF; alkalische fosfatase
- AGA; appropriate for gestational age
- AJN; Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland
- AMC; Academisch Medisch Centrum (Amsterdam)
- Anti-TPO antilichamen; anti-Thyroid Peroxidase antilichamen
- Anti-TSH-receptor antilichamen; antilichamen tegen de receptor voor TSH
- Anti-TTG IgA, IgA antilichamen tegen tissue transglutaminase
- AP; Antero-Posterior
- BMI; Body Mass Index
- BSE; bezinkingssnelheid van de erythrocyten
- BVKM; Belangenvereniging van Kleine Mensen
- Ca; Calcium
- CAG; Constitutional Advancement of Growth, aangeboren vroege versnelling van de lengtegroei en botrijping
- CF; Cystic Fibrosis, taai slijmziekte
- CGH-array (array-CGH); microarray-based comparative genomic hybridisation
- CMN; Contactgroep Marfan Nederland
- CNP; C-natriuretische peptide
- CNV; Copy Number Variant
- CRP; C-reactive protein
- CZS; centraal zenuwstelsel
- DBC; Diagnose Behandeling Combinatie
- DNA; Deoxyribonucleic acid, Desoxyribonucleïnezuur
- DSD; Disorders of Sexual Development
- FAS; Foetaal Alcohol Syndroom
- FISH; Fluorescence In Situ Hybridization
- FSH; Follikel Stimulerend Hormoon
- FT4; free thyroxine, vrij T4
- GH; groeihormoon
- GHD; groeihormoondeficiëntie
- GRADE; Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation
- GWAS; Genome-Wide Association Study
- Hb; hemoglobine
- HSDS; height SDS, lengte-SDS
- Ht; hematocriet
- IBD; Inflammatory Bowel Disease, inflammatoire darmziekte
- ICPED; International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses
- IgA; immuunglobuline A
- IGF-1 en 2; insulin-like growth factor 1 en 2 (of: IGF-I en -II)
- IGF1-R; IGF-1 receptor
- IGFBP-1, -2, -3; IGF binding protein 1, 2 en 3
- IgG-DGPA; immuunglobuline G gericht tegen gedeamideerd gliadine peptide

- IgG-TGA; immuunglobuline G gericht tegen transglutaminase
- IHH; Indian HedgeHog
- ISS; Idiopathic Short Stature, kleine lengte zonder bekende oorzaak
- ITS; Idiopathic Tall Stature, grote lengte zonder bekende oorzaak
- JGZ; Jeugdgezondheidszorg
- K; Kalium
- KLM; Klub Lange Mensen
- KNMG; Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Geneeskunst
- LESA; Landelijke Eerstelijns SamenwerkingsAfspraken
- LH; luteïniserend hormoon
- LMD; London Medical Database
- LUMC; Leids Universitair Medisch Centrum
- LWD; Leri-Weill dyschondrosteosis
- MCH; Mean Corpuscular Hemoglobine
- MCHC; Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
- MCV; Mean Corpuscular Volume
- MLPA; Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification
- Na; Natrium
- NF1; neurofibromatose 1
- NGS; Next Generation Sequencing
- NHG; Nederlandse Huisartsen Genootschap
- NIV; Nederlandse Internisten Vereniging
- NKV; Nederlandse Klinefelter Vereniging
- NPR2; gen dat codeert voor de receptor van C-natriuretische peptide (CNP)
- NVGG; Nederlandse Vereniging voor Groeihormoondeficiëntie en Groeihormoon-behandeling
- NVK; Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- NVKC; Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde
- NVW; negatief voorspellende waarde
- P; Phosphate (fosfaat)
- P3, P10, et cetera; 3de, 10de percentiel
- PA; Postero-Anterior
- PAR; pseudoautosomale regio
- PICO; een structuur om een klinische vraag te formuleren, een afkorting van Patient (P), Interventie (I), Controle (C) en Uitkomst (Outcome, O)
- PSIS; Pituitary Stalk interruption Syndrome
- PVW; positief voorspellende waarde
- PWS; Prader-Willi-syndroom
- QALY; Quality Adjusted Life Years
- RCT; Randomized Controlled Trial
- RDW; Red cell distribution width
- RoB; Risk of Bias, risico op vertekening
- RTA; Renale Tubulaire Acidose
- SD; Standaard Deviatie
- SDS; Standaard Deviatie Score (het aantal standaard deviaties dat een bepaalde meting, bijvoorbeeld van lengte, afligt van het gemiddelde voor de leeftijd en het geslacht)

- SGA; Small for Gestational Age
- SHOX; het “Short stature Homeobox” gen, betrokken is bij de regulatie van lengtegroei
- SKMS; Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten
- SMR; Standardized Mortality Rate
- SNP-array; Single Nucleotide Polymorphism microarray
- SRS; Silver-Russell-syndroom
- TBG; Thyroxine Bindend Globuline
- TCN; Turner Contact Nederland
- TESE; Testiculaire Sperma Extractie
- TH; Target Height, de eindlengte die kan worden verwacht op basis van de lengtes van vader en moeder
- TNO; Nederlandse Organisatie voor toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek
- TS; Turner-syndroom
- TSH; Thyroid Stimulating Hormone
- UPD; Uniparentale Disomie
- V&VN; Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
- VKGN; Vereniging Klinische Genetica Nederland
- VSOP; Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
- VUS; Variant of Uncertain Significance
- WES; Whole Exome Sequencing
- WHO; World Health Organization, Wereld Gezondheid Organisatie
- X-linker hand/pols; röntgenfoto van de linker hand en pols
- ZH; Zithoogte

Verantwoording

Leeswijzer:

Onderstaande tekst wordt na het doorlopen van de commentaar- en autorisatiefase opgenomen in de Richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl). Verwijzingen naar aanverwante producten zijn in de huidige versie van de richtlijntekst terug te vinden als afzonderlijke Modulen (zie inhoudsopgave bij de richtlijn).

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2023 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

Autorisatie

De richtlijn zal worden geautoriseerd door:

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde;

Vereniging Klinische Genetica Nederland;

AJN Jeugdartsen Nederland;

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde.

Algemene gegevens

De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

Het doel van de richtlijn is om een effectieve en efficiënte diagnostiek te realiseren bij kinderen met kleine of grote lengte, cq groeiafbuiging of groeiversnelling.

Doelgroep

Deze richtlijn is primair geschreven voor alle kinderartsen die werkzaam zijn in Nederland en kinderen zien die verwezen worden in verband met groeiproblemen. De werkgroep meent dat de richtlijn ook voor klinisch genetici, internisten, jeugdartsen, huisartsen en laboratoriumspecialisten klinische chemie nuttige informatie verstrekt.

Samenstelling werkgroep

Voor het ontwikkelen van de richtlijn is in 2016 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen met groeistoornissen (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

De werkgroepleden zijn door hun beroepsverenigingen gemandateerd voor deelname. De werkgroep is verantwoordelijk voor de integrale tekst van deze richtlijn.

Belangenverklaringen

De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremming is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement, kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Achternaam werkgroep	Functie	Nevenfuncties	Persoonlijke financiële belangen	Persoonlijke relaties	Reputatiemanagement	Extern gefinancierd onderzoek	Kennisvalorisatie	Overige belangen	Getekend op
Bakker	Kinderarts-endocrinoloog opleider kindergeneeskunde Reinier de Graaf gasthuis, Delft	Penningmeester Nederlandse Vereniging voor kindergeneeskunde (onbetaald) Bestuurslid Prader Willi Fonds (onbetaald)	geen	geen	geen	geen	geen	geen	20-1-2017
De Wilde	Assistant Professor, afdeling Public health & eerstelijns-geneeskunde, LUMC, Leiden		nee	nee	nee	nee	nee	nee	2-1-2017
Kamp	Kinderarts Tergooi		-	-	Heb groeipoli in Tergooi opgezet in 2011 2016 proefschrift verschenen over Tergooi richtlijn onderzoek mw. Stalman (ik ben copromotor geweest) Promotor R. Hennekam AMC	-	-	-	23-12-2016
Kant	Klinisch geneticus, LUMC, Leiden	Opleider Klinische genetica, valt binnen de aanstelling tot klinisch geneticus. Secretaris Werkgroep Genetica in Groei LUMC, valt binnen de aanstelling tot							20-12-2016

		<p>klinisch geneticus. Binnen de werkgroep wordt casuïstiek en research met betrekking tot groei problemen besproken.</p> <p>Aanspreekpunt en aanvrager van Expertisecentrum Genetica in Groei in het LUMC, valt binnen de aanstelling tot klinisch geneticus.</p>							
Odink	<p>Roel Odink gepensioneerd kinderarts endocrinoloog (65+)</p>	<p>Medisch consulent van Bas vd Goor Foundation, voor wat betreft sport activiteiten voor kinderen met diabetes (onbetaald). Daarnaast feitelijk ook arts begeleider van diabetes sport kampen v BvdGF (onbetaald)</p> <p>Medisch consulent van Klub Lange mensen (www.klublangemensen.nl)</p> <p>Stop in 2016 na pensionering (onbetaald)</p> <p>Kinderarts endocrinoloog consulent voor kinderartsen (betaald voor een deelaanstelling via Maxima Medisch Centrum Veldhoven)</p> <p>Gastdocent aan TU Tilburg afd. medische psychologie: 4 tal colleges over kindergeneeskunde (betaald)</p> <p>Onderzoeker: adviserend en onbetaald: Onderzoek rond</p>	<p>geen directe betaling relatie tussen dit project onderwerp en deelnemer (zie boven)</p>	<p>kinderarts endocrinologen en algemeen kinderartsen hebben baat bij de uitkomst van een advies</p>	<p>Klub lange mensen tot 2016. (zie boven)</p>	<p>geen</p>	<p>niet van toepassing</p>	<p>niet van toepassing</p>	<p>23-12-2016</p>

		de effecten van percutane epifysiodese rond de knie (2017 2018) uitgevoerd i.s.m. Catharina ziekenhuis, Maxima Medisch Centrum, UMC Groningen en Wilhelmina ziekenhuis Assen (onbetaald). Doel publicaties van gevonden resultaten, conferentie presentaties in 2016: Eindhoven en Parijs en Arnhem) 2017: NVK congres (onbetaald)							
Oostdijk	Kinderarts-endocrinoloog Willem-Alexander Kinderziekenhuis, LUMC tot augustus 2017.	Voorzitter commissie Triage en diagnostiek van groeistoornissen. Vicevoorzitter van het bestuur van de Adviesgroep Groeihormoon (commissie van de sectie kinderendocrinologie van Nederlandse Vereniging Kindergeneeskunde) (onbetaald)	Geen	Geen	Geen	Tot 2017: Jaarlijks Unrestricted educational grants voor research op het gebied van genetica van groeistoornissen via aantal firma's: Ferring BV, Ipsen Pharma BV, Novo Nordisk BV, Pfizer BV	Geen	Geen	27-10-2016
Wit	Emeritus hoogleraar kindergeneeskunde, honorair staf lid afdeling kindergeneeskunde LUMC	lid van Adviescommissies van Versartis, OPKO (beide ontwikkeling langwerkend groeihormoon), Merck (database groeihormoon-behandelde patiënten, niet in Nederland), Ammonett (alternatieve medicatie groeistoornissen). Alle	Lid van Safety monitoring board van Versartis met betrekking tot fase 3 studie Clinical Advisory Board van OPKO (advies over fase 2 en 3 klinische studies) Adviseur van Merck m.t.t.	geen	geen	geen	geen	geen	28-10-2016

		betaald.	analyse van de effecten van groeihormoon in een internationale database van groeihormoon-behandelde patiënten (niet uit Nederland), Adviseur met betrekking tot opzet clinical trial van een medicament op basis van GHRH voor groeistoornissen (Ammonett) (afgesloten). Al deze activiteiten hebben geen directe connectie met het opstellen van de richtlijn Geen directe financiële belangen in welk bedrijf dan ook.						
--	--	----------	---	--	--	--	--	--	--

Inbreng patiëntenperspectief

Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door de volgende patiëntverenigingen te betrekken bij de knelpuntanalyse: Belangenvereniging van Kleine Mensen (BVKM), Nederlandse Vereniging voor Groeihormoondeficiëntie en Groeihormoonbehandeling (NVGG), Turner Contact Nederland (TCN), Klub Lange Mensen (KLM), Contactgroep Marfan Nederland (CMN) en de Nederlandse Klinefelter Vereniging (NKV). Gedurende de ontwikkeling van de richtlijn werd de optie overwogen om een enquête uit te zetten onder de leden van de patiëntverenigingen. Omdat de patiëntpopulatie die van belang is voor deze richtlijn niet alleen bestaat uit mensen die met een onderliggende oorzaak voor een groeistoornis zijn gediagnosticeerd, maar ook mensen waarbij geen onderliggende oorzaak is gevonden, werd de achterban van de patiëntverenigingen niet als voldoende representatief geacht voor de relevante patiëntpopulatie. De werkgroep heeft daarom besloten om van het opstellen van een enquête af te zien, en heeft dit gecommuniceerd naar de patiëntenverenigingen.

De conceptringlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de bovengenoemde patiëntenverenigingen en ook aan de Patiëntenfederatie Nederland en de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties Betrokken bij Erfelijkheidsvraagstukken (VSOP). Gedurende de commentaarfase is er bij de Belangenvereniging van Kleine Mensen (BVKM), Nederlandse Vereniging voor Groeihormoondeficiëntie en Groeihormoonbehandeling (NVGG), Turner Contact Nederland (TCN), Klub Lange Mensen (KLM), Contactgroep Marfan Nederland (CMN) en de Nederlandse Klinefelter Vereniging (NKV) geïnventariseerd of er behoefte was aan een bijeenkomst waarin de richtlijn werd toegelicht, en waarin de patiëntenverenigingen de commentaren mondeling toe konden lichten. Er was geen behoefte aan een dergelijke bijeenkomst, maar de patiëntenverenigingen hebben schriftelijk commentaren aangeleverd.

Implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten. De werkgroep heeft tevens interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken (zie Indicatorontwikkeling).

Werkwijze

AGREE

Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Knelpuntenanalyse

Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseurs de knelpunten. Tevens zijn er knelpunten aangedragen door G.J. ter Heege (Belangenvereniging van Kleine Mensen), A. ter Heege (Belangenvereniging van Kleine Mensen), M. de Groot (Belangenvereniging van Kleine Mensen), I. Woudstra (Contactgroep Marfan Nederland), R. Leurs-Kout (Klub Lange Mensen), G. Zandwijken (Stichting Kind en Groei), M. Willemse (Turner Contact Nederland), M. Goebel (Turner Contact Nederland), T. Verbree (Turner Contact Nederland), A. Driessen-Smits (V&VN), en M. Simon (VKGN) via een Invitational conference. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten.

Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als kritiek, belangrijk (maar niet kritiek) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de kritieke uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen en systematische reviews in Medline (via OVID), Embase en de Cochrane Library. Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met de desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiëntenperspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk of bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk of Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR – voor systematische reviews; Cochrane – voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; ACROBAT-NRS – voor observationeel onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.

Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidence-tabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk	<ul style="list-style-type: none"> er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; de literatuurconclusie is zeer onzeker.

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk of bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

Formuleren van de conclusies

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de kritieke uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele

aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje Overwegingen.

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (“patient values and preferences”), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje Overwegingen.

Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag. Meer algemene, overkoepelende, of bijkomende aspecten van de organisatie van zorg worden behandeld in de module Organisatie van Zorg.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden er interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (secretariaat@kennisinstituut.nl).

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.
- Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html. 2012.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html. 2013.
- Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.
- Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen: stappenplan. Kennisinstituut van Medisch Specialisten. Van Everdingen JJE, Burgers JS, Assendelft WJJ, et al. Evidence-based richtlijnontwikkeling. Bohn Stafleu Van Loghum. 2004.

Traject voorafgaande aan een verwijzing van kinderen met kleine of grote lengte

In Nederland bestaat een getrappt verwijssysteem in de gezondheidszorg voor kinderen, waarbij de jeugdarts een screening uitvoert en bij aanwijzingen voor pathologie ofwel verwijst naar de huisarts of direct verwijst naar de kinderarts voor bepaalde aandoeningen, waaronder groeistoornissen. De huisarts werkt in het algemeen vraag-gestuurd en kan al of niet besluiten te verwijzen naar een kinderarts of andere specialist. Voor verwijzing van kinderen 0 tot 10 jaar met kleine lengte door de jeugdarts (werkzaam in de Jeugdgezondheidszorg, de preventieve en eerstelijnszorg voor kinderen 0 tot 18 jaar) naar de tweede lijn is in 2010 een richtlijn opgesteld, die in 2018 zal worden vervangen door een nieuwe versie. In deze nieuwe versie (JGZ Richtlijn Lengtegroei) zijn ook criteria aangegeven voor verwijzing van tieners (10 tot 18 jaar) met kleine lengte/groeiafbuiging en kinderen/tieners met grote lengte/groeiversnelling (<https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/>). In beginsel kan de kinderarts verwachten dat jeugdartsen kennis hebben genomen van de inhoud van deze richtlijn. Huisartsen beschikken over een Landelijke eerstelijns afspraak groeistoornissen die is gemaakt naar aanleiding van de vorige richtlijn (<https://www.nhg.org/themas/publicaties/lesa-kleine-lichaamslengte-bij-kinderen>).

Wat betreft kleine lengte/groeiafbuiging zijn de verwijscriteria voor kinderen in de leeftijdsgroep 0 tot 10 jaar voor een groot deel gebaseerd op Nederlands onderzoek naar optimale afkappunten voor drie parameters van groei (lengte-SDS, afstand tussen de lengte-SDS en TH-SDS en de verandering van de lengte-SDS in de tijd). Hierbij is ernaar gestreefd om de specificiteit van de screening op een groeistoornis niet lager te laten zijn dan 99%. Om dit te bereiken dienden relatief strikte afkappunten te worden gebruikt, die leiden tot een sensitiviteit voor de meest frequente groeistoornissen van circa 75% (Grote, 2008). Dit betekent dat indien de jeugdarts of huisarts alleen afgaat op de groei-analyse circa 25% van de kinderen met een pathologische groeistoornis niet wordt verwezen.

Voor het opstellen van de nieuwe verwijscriteria voor tieners met kleine lengte/groeiafbuiging werden statistische gegevens over de normale groei, alsmede extrapolatie van groeigegevens van tieners met late puberteit, gebruikt om tot een specificiteit van 99% te komen. Er zijn geen observationele gegevens beschikbaar om tot een inschatting te komen van de sensitiviteit van de voorgestelde afkappunten. Aangezien in de leeftijdsgroep enkele groeistoornissen relatief vaak voorkomen waarbij zowel de groei als de puberteit uitblijft (bijvoorbeeld Turner-syndroom, groeihormoondeficiëntie) neemt de werkgroep aan dat de sensitiviteit van de voorgestelde afkappunten lager is dan die op 0 tot 10 jarige leeftijd.

Voor de nieuwe verwijscriteria voor kinderen/tieners met grote lengte/groeiversnelling werden eveneens statistische gegevens gebruikt over de groei van gezonde kinderen, waarbij opnieuw werd gestreefd naar een specificiteit van 99%. De werkgroep verwacht dat de sensitiviteit van de voorgestelde afkappunten om klinisch relevante pathologische stoornissen (met name Marfan-syndroom en Klinefelter-syndroom) te detecteren nog lager zal zijn dan die van adolescenten met kleine lengte/groeiafbuiging, omdat de genoemde ziektebeelden relatief vaak geassocieerd zijn met een lengte

binnen de normale range en in het geval van Marfan-syndroom vaak binnen de TH range (omdat vaak een van de ouders eveneens het Marfan-syndroom heeft).

Van de jeugdarts en huisarts kan worden verwacht dat deze naast analyse van het groeipatroon op adequate wijze een anamnese afneemt en het lichamelijk onderzoek uitvoert. In de (bij)scholing van jeugdartsen en huisartsen door kinderartsen zal een bijzondere nadruk moeten worden gelegd op de signalen uit anamnese en lichamelijk onderzoek die in de richting wijzen van een pathologische groeistoornis. Er zal met klem op gewezen moeten worden dat de klinische bevindingen reeds aanleiding kunnen zijn om een kind te verwijzen voor nader onderzoek naar een mogelijke groeistoornis, ook indien de groeikenmerken op zich onvoldoende grond zijn voor verwijzing.

Een kind met een verdenking op een groeistoornis kan rechtstreeks worden verwezen door de jeugdarts, door de huisarts (eventueel op verzoek van de jeugdarts) of door een andere specialist. In zeldzame gevallen kunnen de ouders ook een directe afspraak maken. In de eerste drie gevallen kan de kinderarts een verwijsbrief verwachten waarin de reden voor verwijzing wordt uiteengezet in combinatie met een overzicht van de beschikbare groeigegevens. Hierbij kan de kinderarts ervan uitgaan dat de verwijzende collega het groeipatroon als voldoende afwijkend heeft beschouwd en/of voldoende aanwijzingen heeft gevonden in de anamnese en lichamelijk onderzoek, om de kinderarts te consulteren.

In de JGZ-Richtlijn Lengtegroei (<https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/>), zijn zowel aandachtspunten in anamnese en lichamelijk onderzoek aangegeven, als getalsmatige verwijscriteria met betrekking tot de groeianalyse van het kind. De kinderarts kan ervan uitgaan dat de jeugdarts in het algemeen de getalsmatige verwijscriteria op basis van de groeicurve aan zal houden bij de beslissing om te verwijzen. Ook kan de kinderarts aannemen dat jeugdartsen en huisartsen afwijkende signalen uit de anamnese en het lichamelijk onderzoek in het algemeen minder goed zullen herkennen dan de kinderarts. Tenslotte dient de kinderarts zich te realiseren dat bij het strikt hanteren van de getalsmatige verwijscriteria door de jeugdarts/huisarts slechts een deel van de kinderen met pathologische groeistoornissen worden verwezen (afhankelijk van de stoornis, waarschijnlijk op zijn hoogst 75%) (Grote, 2008). Een verwijzing van een kind met een groeipatroon dat op zich niet voldoende afwijkend is om alleen op basis daarvan te worden verwezen kan dus wel degelijk terecht zijn, als er signalen zijn in anamnese en lichamelijk onderzoek die in de richting wijzen van een pathologische oorzaak (Stalman, 2016; Stalman, 2015).

Literatuur

- Grote FK, Van Dommelen P, Oostdijk W et al. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. *Arch Dis Child.* 2008;93(3):212-217. PMID: 17908714.
- Stalman SE, Hellinga I, Wit JM et al. Growth failure in adolescents: etiology, the role of pubertal timing and most useful criteria for diagnostic workup. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(4):465-473. PMID: 26812776.
- Stalman SE, Hellinga I, van DP et al. Application of the Dutch, Finnish and British Screening Guidelines in a Cohort of Children with Growth Failure. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(6):376-382. PMID: 26448202.

Module 1 Diagnostiek van kinderen verwezen in verband met kleine lengte en/of groeiafbuiging

Uitgangsvragen

Wat dient er besproken en gedaan te worden bij een eerste consult van de kinderarts bij een kind dat wordt verwezen met een kleine lengte en/of groeiafbuiging, en welk onderzoek dient te worden verricht?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Waaraan dient de anamnese bij een kind dat wordt verwezen met een kleine lengte/groeiafbuiging naar een kinderarts te voldoen?
- Welke elementen bevat het lichamelijk onderzoek en de analyse van de groeicurve bij een kind dat wordt verwezen met een kleine lengte/groeiafbuiging naar een kinderarts?
- Welke aanvullend onderzoek is aangewezen bij een kind dat wordt verwezen met een kleine lengte/groeiafbuiging naar een kinderarts?

Om deze vraag te beantwoorden zijn de volgende sub-uitgangsvragen (sub-modules) gedefinieerd:

- 1.1 Bij welke kinderen met een kleine lengte/groeiafbuiging in de leeftijd 0 tot 10 jaar of 10 tot 18 jaar is aanvullend onderzoek geïndiceerd?
- 1.2 Wat is de waarde van chromosomenonderzoek om het Turner-syndroom aan te tonen of uit te sluiten bij meisjes met een kleine lengte?
- 1.3 Wat is de waarde van aanvullend onderzoek naar *SHOX* haploïnsufficiëntie bij kinderen met kleine lengte?
- 1.4 Wat is de waarde van onderzoek naar anemie, nieraandoeningen, afwijkingen van serum elektrolyten, calcium/fosfaataandoeningen, hypothyreoidie, groeihormoondeficiëntie en inflammatie als screening bij kinderen en adolescenten die worden verwezen met kleine lengte/groeiafbuiging?

Inleiding

Huidige situatie: De huidige richtlijn voor de diagnostische aanpak van kinderen van 0 tot 10 jaar die worden verwezen naar de kinderarts op verdenking op een groeistoornis is niet opgesteld volgens actuele procedures, en is deels achterhaald door snelle ontwikkelingen van de genetische technologie. Een richtlijn voor adolescenten (10 tot 18 jaar) ontbreekt. Hierdoor bestaat er in Nederland veel praktijkvariatie in de diagnostiek van kinderen die worden verwezen naar de kinderarts op verdenking op een groeistoornis.

Knelpunten: Er is een betere onderbouwing noodzakelijk voor de aanbevelingen met betrekking tot de klinische criteria voor het aanvragen van aanvullend biochemisch, radiologisch en genetisch onderzoek. In de praktijk blijkt dat de richtlijn qua aanvullend onderzoek niet altijd strikt gevolgd wordt. Dit heeft mogelijk te maken met onzekerheid over welke elementen van het screenend bloedonderzoek voldoende diagnostische waarde hebben. Verder zijn de klinische kenmerken van diverse recent ontdekte genetische oorzaken van kleine lengte (en diagnostische mogelijkheden om deze op te sporen) mogelijk onvoldoende bekend bij de kinderarts.

Potentiële gezondheidswinst: Met een adequate diagnostiek bij goed geselecteerde patiënten kan op een jongere leeftijd een diagnose worden gesteld. Diverse oorzaken van gestoorde groei zijn tevens geassocieerd met andere aandoeningen die via een verwijzing voor kleine lengte/groeiabuijing opgespoord kunnen worden en zorgvuldige follow-up en behandeling behoeven (bijvoorbeeld congenitale hartgebreken bij Turner-syndroom en Noonan-syndroom). Indien een aandoening wordt vastgesteld die een geregistreerde indicatie is voor behandeling met GH, heeft een jongere leeftijd bij start van de behandeling een positief effect op de te bereiken volwassen lengte.

Zoeken en selecteren

Voor de uitgangsvragen over de anamnese, lichamelijk onderzoek en analyse van de groeicurve is geen literatuursearch uitgevoerd, omdat deze onderwerpen zich hierdoor niet goed laten onderbouwen. De onderbouwing voor het advies met betrekking tot de anamnese en lichamelijk onderzoek is gebaseerd op expert opinion van de werkgroep (zie ook Overwegingen).

Voor het aanvullend onderzoek zijn vier onderliggende literatuursearches verricht.

1.1 Screenend onderzoek bij kleine lengte/groeiabuijing

Sub-uitgangsvraag

Bij welke kinderen met een kleine lengte/groeiabuijing in de leeftijd 0 tot 10 jaar of 10 tot 18 jaar is aanvullend onderzoek geïndiceerd?

Deze werd gespecificeerd in de volgende zoekvraag: Dient, indien bij anamnese en lichamelijk onderzoek door de kinderarts geen aanwijzing wordt gevonden voor een pathologische oorzaak, toch een screenend aanvullend onderzoek (röntgenfoto hand/pols, laboratoriumonderzoek) te worden verricht? Voor een lijst van meest frequente pathologische oorzaken van kleine lengte/groeiabuijing wordt verwezen naar Bijlage 1A. Voor een meer volledige lijst wordt verwezen naar de International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses (ICPED) (Bijlage I) (ICPED, 2017).

- P: kinderen (0 tot 10 jaar) of tieners (10 tot 18 jaar) die zijn doorgestuurd naar de tweede lijn in verband met kleine lengte/groeiabuijing voor nader onderzoek door de kinderarts, bij wie bij anamnese en lichamelijk onderzoek geen aanwijzing wordt gevonden voor een pathologische oorzaak;
- I: screenend aanvullend onderzoek in de vorm van röntgenfoto van hand/pols en oriënterend laboratoriumonderzoek naar aandoeningen die subklinisch kunnen verlopen (Turner-syndroom, anemie, coeliakie, hypothyreoïdie, GH-deficiëntie, inflammatoire darmziekten, hypogonadisme, iatrogene aandoeningen);
- C: ander aanvullend onderzoek of het achterwege laten van screenend onderzoek;
- O: voor de patiënt relevante uitkomstmaten, bijvoorbeeld tijdige (zo vroeg mogelijke) diagnostiek en behandeling met een glutenvrij dieet (bij coeliakie), L-thyroxine (bij hypothyreoïdie), GH (bij GH-deficiëntie, Turner-syndroom, *SHOX* haploinsufficiëntie en “small-for-gestational-age (SGA)”), dieet en medicatie (bij inflammatoire darmziekten, IBD), operaties (bij hersentumoren), etcetera.

Relevante uitkomstmaten voor de literatuursearch

De werkgroep achtte een adequate beschrijving van de lengte standaarddeviatie score (SDS) bij kinderen met diverse aandoeningen waarbij een kleine lengte/groeiabwijking voorkomt een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat. De werkgroep definieerde deze uitkomstmaat als volgt: lengte-SDS = de lengte van het kind minus de gemiddelde lengte voor leeftijd en geslacht voor de betreffende populatie. Een adequate beschrijving van de lengte-SDS minus de Target Height (TH) SDS (de voor geslacht gecorrigeerde mid-ouderlengte-SDS) en de verandering van de lengte-SDS over de tijd zijn voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. Hierbij hanteerde de werkgroep de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is met relevante zoektermen gezocht naar originele studies of systematische reviews. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 663 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Gepubliceerd tussen 1 januari 2007 en 24 juli 2017.
- Studiedesign: systematic review, RCT of ander vergelijkend onderzoek.
- Full-text artikel beschikbaar in het Nederlands of Engels.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 70 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle 70 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording).

De werkgroep had tevoren reeds voorzien dat geen studies zouden kunnen worden gevonden waarin een directe vergelijking zou zijn gemaakt tussen wel of niet aanvullend onderzoek. Wel werd verwacht dat er twee soorten studies zouden kunnen worden gevonden die op een meer indirecte wijze relevante informatie zouden opleveren: 1) Studies naar de diagnostische opbrengst van aanvullend onderzoek bij kinderen of tieners met groeiachterstand; en 2) Studies naar de lichaamsgroei bij kinderen met diverse aandoeningen die geassocieerd kunnen zijn met groeiabwijking als enige symptoom.

Indien het derde selectie criterium (vergelijking) werd losgelaten, konden uit de voorselectie van 70 studies 16 worden geselecteerd die informatie verstrekken over de opbrengst van aanvullend laboratorium- en röntgenonderzoek. Een samenvatting van de resultaten wordt in de volgende paragraaf beschreven. Verder werden in 23 studies gegevens gevonden over de lengtegroei en klinische kenmerken van de diverse aandoeningen die gepaard kunnen gaan met kleine lengte/groeiabwijking. De resultaten hiervan worden besproken in de paragraaf Overwegingen en Bijlage 1B.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Zestien studies werden gevonden zonder controlegroep naar de diagnostische opbrengst van aanvullend onderzoek bij kinderen met groeiachterstand door de kinderarts. In de meeste gevallen ging het hierbij om het traditionele aanvullend onderzoek (biochemie, radiologie, karyotype) en in enkele gevallen om genetisch

onderzoek. De werkgroep besloot om wel een beschrijving van deze studies zonder controlegroep op te nemen in de literatuursamenvatting. Hier is echter geen GRADE-beoordeling van uitgevoerd. De resultaten zijn weergegeven in enige overzichtstabellen (1C en 1D).

Daarnaast werden studies gevonden die een beschrijving gaven van de lichaamsgroei bij kinderen met diverse aandoeningen die geassocieerd kunnen zijn met kleine lengte/groeiabwijking als enige symptoom, dus zonder duidelijke klinische kenmerken (anamnestisch en bij lichamelijk onderzoek). Hierbij werd speciale aandacht gegeven aan de gemiddelde lengte-SDS en de spreiding rondom het gemiddelde in de betreffende aandoeningen, zodat dit als argument zou kunnen dienen om al dan niet van aanvullend onderzoek af te zien bij een relatief milde groeiachterstand. De artikelen die hierbij zijn gevonden worden samengevat en becommentarieerd in de Overwegingen en Bijlage 1B.

Omdat in vrijwel geen enkele van de artikelen een leeftijdsgrens (10.0 jaar) is gehanteerd, is besloten om de systematische literatuuranalyse tegelijk voor beide leeftijdsgroepen uit te voeren.

Resultaten

1. Gedetecteerde aandoeningen door aanvullend onderzoek in de vorm van biochemische bepalingen, radiologisch onderzoek (X-hand/pols) en karyotype bij kinderen verwezen in verband met kleine lengte en/of groeiabwijking

Op basis van de literatuursearch konden 11 artikelen worden geselecteerd. Hiervan waren drie artikelen gepubliceerd door Nederlandse onderzoekers betrokken bij het opstellen van de onderhavige richtlijn. In het eerste artikel werden de aandoeningen in kaart gebracht die waren gediagnosticeerd bij kinderen verwezen naar een academisch en algemeen ziekenhuis (n=476 resp. n=275), waarbij onderscheid werd gemaakt tussen de bevindingen bij kinderen jonger en ouder dan 3 jaar (Grote, 2008). De twee andere artikelen waren gebaseerd op een analyse van kinderen die waren verwezen naar de "Groeipoli" in Tergooi ziekenhuizen, en beschrijven de resultaten bij kinderen van 0 tot 10 jaar (Stalman, 2015) en tieners (10 tot 18 jaar) (Stalman, 2016). De resultaten zijn samengevat in Bijlage 1C. Het percentage pathologische oorzaken van kleine lengte/groeiabwijking varieerde van 3 tot 18%, en daarnaast werden SGA geboren kinderen met persisterende kleine lengte gediagnosticeerd in 2 tot 17%. Al deze diagnoses hebben consequenties voor behandeling en follow-up. Aangezien in al deze studies bij veel kinderen niet het volledige aanvullend onderzoek was verricht, zijn deze percentages mogelijk een onderschatting.

De resultaten van zeven buitenlandse publicaties (Shu, 2002; Strufaldi, 2005; Bhadada, 2008; Bhadada, 2011; Papadimitriou, 2012; Sisley, 2013; Singh, 2015) zijn samengevat in Bijlage 1D-1. Voor al deze studies geldt dat de compliance met het uitvoeren van aanvullend onderzoek niet goed is gedocumenteerd. Bij de interpretatie van de publicatie uit Taiwan (Shu, 2002) dient rekening worden gehouden met het feit dat geen laboratoriumonderzoek werd verricht naar coeliakie. In de drie publicaties uit India (Bhadada, 2008; Bhadada, 2011; Singh, 2015) valt op dat het percentage "Idiopathic short stature" (ISS), waaronder volgens de International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses ook familiair kleine lengte en constitutionele groeiabwijking en puberteit vallen, slechts 8 tot 18% is, terwijl dit in de andere studies >58% is. Deze drie Indiase publicaties laten een hoge prevalentie van coeliakie zien, evenals van overige

secundaire groeistoornissen en het percentage SGA geboren kinderen is onwaarschijnlijk laag. De publicatie uit de USA betreft een kleine subpopulatie van de kinderen die waren gezien in verband met een groeistoornis, namelijk kinderen waarin de anamnese en lichamelijk onderzoek geen enkel aanknopingspunt gaven en de groeisnelheid >5 cm/jaar was.

In een publicatie uit Pakistan (Lashari, 2014) werden behalve de eigen resultaten ook resultaten van vier eerdere studies getoond (Iran, USA en 2 x India). De resultaten zijn weergegeven in Bijlage 1D-2. Dit geeft een analoog verschil tussen ontwikkelingslanden en de USA als weergegeven in Bijlage 1D-1.

Voor de Nederlandse situatie zijn de publicaties uit Taiwan (Shu, 2002), Brazilië (Strufaldi, 2005), Griekenland (Papadimitriou, 2012) en de USA (Lindsay, 1994; Sisley, 2013) het meest relevant. De resultaten zijn vergelijkbaar met die van de Nederlandse artikelen, behalve die van de studie van Sisley et al (Sisley, 2013) waarin het percentage pathologie zeer laag was.

De screening in de Nederlandse studies resulteerde in de detectie van meisjes met Turner-syndroom met een gewogen gemiddelde waarde van 1,3% van de meisjes. In de internationale studies liep het percentage uiteen van 1,5 tot 12,6%, met een gewogen gemiddelde van 4,9%. Precieze informatie over het fenotype van de meisjes die op deze wijze zijn gediagnosticeerd ontbreekt. In alle gepubliceerde studies tezamen werden de volgende ranges gevonden van pathologische oorzaken van kleine lengte: skeletdysplasie (1 tot 9%), syndromen (0,8 tot 9%), groeihormoon deficiëntie (GHD) (0,5 tot 27%), hypothyreoidie (0,3 tot 18%), coeliakie (0,3 tot 15%) en anemie (0,8 tot 1,3%).

2. Gedetecteerde aandoeningen door aanvullend onderzoek in de vorm van genetisch onderzoek bij kinderen verwezen in verband met kleine lengte en/of groeiafbuiging

De snelle technologische ontwikkeling op het gebied van de genetica hebben het in het afgelopen decennium mogelijk gemaakt monogenetische aandoeningen te detecteren bij kinderen die tevoren als idiopathisch klein waren uitgeboekt. Publicaties hierover zijn in te delen naar: 1) Studies waarin genetisch onderzoek werd verricht naar mutaties en deleties in bepaalde kandidaat-genen, gewoonlijk in een subpopulatie kinderen met bepaalde kenmerken; 2) Studies waarin gezocht werd naar zogenaamde “copy number variants” (CNVs, relatief kleine deleties of duplicaties) en 3) Studies waarin met next-generation sequencing technieken hypothese-vrij werd gezocht naar mutaties in groei-geassocieerde genen. In de literatuursearch werden vier publicaties gevonden in de eerste categorie, géén in de tweede en één in de derde. De studies met betrekking tot de frequentie van CNVs bij kinderen met kleine lengte zijn samengevat in Bijlage 1B.

2.1 Gericht onderzoek naar kandidaatgenen

In de literatuursearch werden alleen artikelen gevonden met betrekking tot *SHOX* haploïnsufficiëntie. Circa 20 jaar geleden werd ontdekt dat *SHOX* haploïnsufficiëntie (een heterozygote mutatie of deletie van het *SHOX*-gen) niet alleen gepaard gaat met Leri-Weill Dyschondrosteosis (LWD), maar ook met kleine lengte zonder duidelijke lichamelijke kenmerken. Hierna zijn diverse studies verricht naar de frequentie van *SHOX* haploïnsufficiëntie bij kinderen waarbij geen afwijkingen werden gevonden bij anamnese of lichamelijk onderzoek (hoewel in de meeste studies een abnormale

lichaamsproportie geen uitsluitcriterium was). Deze kinderen waren tevoren uitgeboekt als “idiopathisch kleine lengte” (ISS). Later werd ontdekt dat ook een deletie van de *SHOX*-enhancer regio’s of in sommige gevallen een duplicatie van *SHOX* (enhancer) tot een dergelijk fenotype kan leiden.

De literatuursearch leverde vier artikelen op. De eerste studie waarin dit werd onderzocht was van Rappold et al (Rappold, 2002). Mutatie-analyse werd uitgevoerd in 750 patiënten en CNV analyse van *SHOX* (niet van de enhancer regio’s) in 150 additionele patiënten, waarbij in 2,4% *SHOX* afwijkingen werden gevonden. In een latere studie (Hirschfeldova, 2012) werden bij 98 kinderen met een lengte-SDS<-2 en tenminste 1 dysmorf kenmerk passend bij *SHOX* haploinsufficiëntie 13,7% afwijkingen in *SHOX* (enhancer) gevonden. In een grote Franse studie (Rosilio, 2012) werd *SHOX* haploinsufficiëntie geïdentificeerd in 49% van de kinderen met LWD en in 17% van de kinderen aanvankelijk gelabeld als idiopathisch klein. In een studie in 199 kinderen met kleine lengte (geboren met een normaal of laag gewicht) werd gericht gezocht naar afwijkingen van *SHOX* en *IGF1R* (Caliebe, 2012). Hierbij werd bij 5 kinderen een *SHOX*-defect gevonden (waarvan 1 met daarbij een *IGF1R* deletie) en één kind met een *IGF1R* deletie.

Uiteraard kan bij verdenking op andere genetische aandoeningen (bv hypochondroplasie door *FGR3* mutatie of IGF-1 ongevoeligheid door *IGF1R* mutatie) ook gericht onderzoek plaats vinden naar het betreffende kandidaatgen.

2.2 Studies waarin met next-generation sequencing technieken hypothese-vrij werd gezocht naar mutaties in groei-geassocieerde genen

In een studie naar 192 kinderen met kleine lengte werd “pooled targeted sequencing using next-generation DNA sequencing technology” verricht naar exonen van 1077 kandidaat genen. Hierbij werden 3 mutaties gevonden passend bij Noonan-syndroom en 1 *IGF1R* mutatie (Wang, 2013).

Bewijskracht van de literatuur

Een GRADE-beoordeling van de hierboven beschreven studies was niet mogelijk, aangezien er in de bovengenoemde studies geen vergelijking werd gemaakt tussen een groep die een diagnostische test kreeg en een groep die deze niet kreeg of een andere diagnostische test kreeg. Gezien het beschrijvende aard van deze studies en het ontbreken van een controlegroep, zou de bewijskracht van deze studies voor de betreffende zoekvraag uitkomen op zeer laag.

De resultaten laten zien dat laboratoriumscreening in Nederland, Taiwan, Brazilië en Griekenland in respectievelijk 3 tot 18%, 29%, 29% en 18,5% van de gevallen een pathologische oorzaak van kleine lengte of persisterende kleine lengte van een SGA geboren kind oplevert. Hierbij dient echter wel bedacht te worden dat niet bij alle patiënten een volledig laboratoriumonderzoek is verricht. De diagnoses die in vrijwel alle studies worden gesteld zijn Turner-syndroom, skeletdysplasieën, syndromen, GHD, hypothyreoïdie, coeliakie en anemie. In geen enkele studie werden chronische nierziekten, ijzerstapeling, inflammatoire darmziekten, leverziekten of glucosurie genoemd. Genetisch onderzoek naar *SHOX* haploinsufficiëntie leverde in 2 tot 17% een afwijking op.

Conclusies

<p>- GRADE</p>	<p>Een screenend laboratoriumonderzoek bij een kind met kleine lengte/groeiafbuiging bracht klinisch relevante oorzaken (pathologische oorzaken en persisterende kleine lengte van SGA geboren kinderen) aan het licht in 3 tot 18% van de gevallen in Nederland, 29% in Taiwan en Brazilië en 64 tot 84% in India. Hierbij werden naast SGA het meest frequent Turner-syndroom, skeletdysplasieën, andere genetische syndromen, GHD, hypothyreoïdie, coeliakie en anemie gevonden.</p> <p><i>Bronnen (Shu, 2002; Strufaldi, 2005; Bhadada, 2008; Grote, 2008; Bhadada, 2011; Papadimitriou, 2012; Sisley, 2013; Lashari, 2014; Singh, 2015; Stalman 2015; Stalman, 2016)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>De volgende elementen van een screenend onderzoek bij kinderen met kleine lengte/groeiafbuiging hebben voldoende diagnostische waarde: IGF-1, FT4, anti-tissue transglutaminase antilichamen (anti-TTG IgA) en anti-endomysium antilichamen, totaal IgA, Hb/Ht en bij meisjes genetisch onderzoek naar Turner-syndroom.</p> <p><i>Bronnen (Shu, 2002; Strufaldi, 2005; Bhadada, 2008; Grote, 2008; Bhadada, 2011; Papadimitriou, 2012; Sisley, 2013; Singh, 2015; Stalman, 2015; Stalman, 2016)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Voor een screenend laboratoriumonderzoek naar chronische nierziekten, calcium/fosfaat stoornissen, ijzerstapeling, inflammatoire darmziekten, leverziekten of glucosurie bij kinderen met kleine lengte/groeiafbuiging zonder andere klachten werd geen observationele evidentie gevonden.</p> <p><i>Bronnen (Shu, 2002; Strufaldi, 2005; Bhadada, 2008; Grote, 2008; Bhadada, 2011; Papadimitriou, 2012; Sisley, 2013; Singh, 2015; Stalman, 2015; Stalman, 2016)</i></p>
<p>- GRADE</p>	<p>Screenend onderzoek naar <i>SHOX</i> haploinsufficiëntie bij kinderen met kleine lengte leidt tot 2-17% positieve bevindingen. De aanzienlijke variatie in deze bevindingen hangt waarschijnlijk samen met variatie in al of niet additionele bevindingen bij familieanamnese en lichamelijk onderzoek (met name dominante overerving, dysmorfe kenmerken en lichaamsdisproporties).</p> <p><i>Bronnen (Rappold, 2002; Caliebe, 2012; Hirschfeldova, 2012; Rosilio, 2012)</i></p>

Overwegingen

In de Algemene Overwegingen en Bijlage 1B wordt verder ingegaan op de consequenties van deze en andere bevindingen.

Bijlagen bij sub-module 1.1

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp guideline/ or guideline*.ti,ab. or consensus.ti. or guideline.pt. or evidence.ti. or criteria.ti. (531638)	521 in vorig document
2007-july 2017	2 ((meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (335098)	Nu + 142 (nagekomen uit Embase 1997-2007)
Engels	3 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (2908099)	
	4 (intrauterin* or 'intra-uterin* or f?etal or f?etus* or utero).ti. (134567)	
	5 ((*Growth Disorders/ or *Body Height/) and short.ti,ab.) or *dwarfism/ or ((growth adj2 (retard* or restrict* or failure* or deficien* or poor or impaired)) or (short* adj1 (child* or stature* or length* or height* or boy* or girl* or adolescen* or individual* or subject* or puber*))) or dwarfism or undergrowth or undersize*).ti. (21312)	
	6 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. or exp child/ or pediatrics/ (2974112)	
	7 Diagnosis/ or diagnosis.fs. or (diagnos* or detect* or workup or work up).ti,ab. or exp *Clinical Laboratory Techniques/ or laboratory.ti,ab. (5808881)	
	8 (stalman se or grote fk or sisley s).au. (32)	
	9 exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt. or (patholog* or etiolog* or underlying or idiopathic* or probability).ti,ab. (6682059)	
	10 5 and 6 and 7 and 9 (1815)	
	11 limit 10 to (english language and yr="1997 -Current") (1075)	
	12 1 or 2 or 3 (3587022)	
	13 11 and 12 (462)	
	14 13 not 4 (329) – 321 uniek	
Embase (Elsevier)	"infan* OR newborn* OR 'new-born*' OR perinat* OR neonat* OR 'baby'/exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors'/exp OR minors* OR 'boy'/exp OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child'/exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild'/exp OR ('school'/exp AND child:ab,ti) OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR 'under age*' OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school*:ab,ti OR 'pediatrics'/exp AND ('growth disorder'/mj OR 'body height'/mj AND short:ti,ab OR 'short stature'/exp/mj OR 'dwarfism'/mj OR 'growth retardation'/mj OR (growth NEAR/2 (retard* OR restrict* OR failure* OR deficien* OR poor OR impaired)):ti OR (short NEAR/1 (child* OR stature* OR length* OR height* OR boy* OR girl* OR adolescen* OR individual* OR subject* OR puber*)):ti OR dwarfism:ti OR undergrowth:ti OR undersize*:ti) AND ('sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR (test NEAR/2 're-test'):ab,ti OR (test NEAR/2 'retest'):ab,ti OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR patholog*:ti,ab OR etiolog*:ti,ab OR underlying:ti,ab OR idiopathic*:ti,ab OR	

<p>probability:ti,ab)</p> <p>AND (diagnos*:ti,ab OR detect*:ti,ab OR workup:ti,ab OR 'work up':ti,ab OR laboratory:ti,ab OR 'laboratory technique'/exp/mj OR 'diagnosis'/exp/mj)</p> <p>AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (1997-2017)/py NOT 'conference abstract':it</p> <p>NOT (intrauterin*:ti OR 'intra-uterin*':ti OR fetal:ti OR foetal:ti OR fetus*:ti OR foetus*:ti OR utero:ti)</p> <p>AND ('practice guideline'/exp/mj OR guideline*:ti,ab OR consensus:ti OR evidence:ti OR criteria:ti OR ('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR (systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti OR (meta NEAR/1 analy*):ab,ti OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de NOT ('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp NOT 'human'/exp)) OR 'major clinical study'/de)" (480) – 342 uniek</p>
--

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Al-Jurayyan 2013	Voldoet niet aan PICO. Opbrengst coeliakie in Saudi Arabie
Al-Jurayyan 2012	Voldoet niet aan PICO. Opbrengst coeliakie in Saudi Arabie
Allanson 2016	Voldoet niet aan PICO. Geeft verschillen in fenotype rasopathieën
Astley 2001	Voldoet niet aan PICO. Beschrijft gelaatskenmerken van foetaal alcohol syndroom
Auger 2016	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (SHOX)</i>
Bhadada 2008	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Resultaten</i>
Bhadada 2011	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Resultaten</i>
Binder 2003	Voldoet niet aan PICO. Slechts 3 patiënten met SHOX
Bondy 2007	Voldoet niet aan PICO. Verouderde consensus richtlijn over Turner-syndroom
Boquete 2003	Voldoet niet aan PICO. Geen lengtegegevens van GH deficiëntie
Bussièrès 2000	Voldoet niet aan PICO. 2/28 kinderen met GHD hebben normale lengte
Caliebe 2012	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (SHOX)</i>
Carmi 1999	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (NF1)</i>
Chasnoff 2015	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (Foetaal alcohol syndroom)</i>
Christesen 2016	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (GHD en Turner)</i>
Cianfarani 2002	Voldoet niet aan PICO
Cohen 2008	Voldoet niet aan PICO. Consensus statement over ISS
Coles 2000	Voldoet niet aan PICO. Geen lengtegegevens, foetaal alcohol syndroom
Dauber 2014	Voldoet niet aan PICO. Review over genetisch onderzoek
Duche 2008	Voldoet niet aan PICO. Diagnostiek GHD
Dutta 2015	Voldoet niet aan PICO. Diagnostiek hypopituitarisme
Eggermann 2009	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (Silver-Russell- syndroom)</i>
Fayter 2007	Voldoet niet aan PICO. Systematische review over groei monitoring
Ferreira 2008	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (Noonan-syndroom)</i>
Flechtner 2014	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (skeletdysplasie bij SGA/ISS)</i>
Galluzzi 2010	Voldoet niet aan PICO. Diagnostiek GHD
Grote 2007	Voldoet niet aan PICO. Verwijspatronen kleine lengte
Grote 2008	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Resultaten</i>
Grote 2008	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (sensitiviteit Turner-syndroom)</i>
Hannula 2002	Voldoet niet aan PICO. Detectie UPD
Hirschfeldova 2012	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (SHOX)</i>
Isojima 2016	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (Noonan-syndroom)</i>
Jee 2017	Voldoet niet aan PICO. Review over genetische oorzaken van kleine lengte
Jensen 2005	Voldoet niet aan PICO. Diagnostiek GHD
Jongmans 2005	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (Noonan-syndroom)</i>
Karvonen 2013	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (NF1)</i>
Kaur 2012	Voldoet niet aan PICO. Opbrengst genetisch onderzoek
Lam 2002	Voldoet niet aan PICO. Chinees
Lashari 2014	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Resultaten</i>
Lemaire 2009	Voldoet niet aan PICO. Diagnostiek GHD
Malaquias 2013	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (SHOX)</i>

Miller 2009	Voldoet niet aan PICO. Groei bij adoptie-kinderen
Mul 2010	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (RTA)</i>
Oostdijk 2009	Voldoet niet aan PICO. Review artikel over diagnostiek kleine lengte
Papadimitriou 2012	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Resultaten</i>
Queiroz 2004	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (coeliakie)</i>
Rappold 2002	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Resultaten</i>
Richter-Unruh 2004	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (46XY/45,Y)</i>
Rojnueangnit 2015	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (NF1)</i>
Romano 2010	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (Noonan)</i>
Rosilio 2012	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (SHOX)</i>
Saari 2015	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (coeliakie)</i>
Saari 2012	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (Turner)</i>
Seaver 2009	Voldoet niet aan PICO. Review over genetische oorzaken kleine lengte
Shen 2015	Voldoet niet aan PICO. Review over diagnostiek GHD
Shu 2002	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Resultaten</i>
Singh 2015	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Resultaten</i>
Sisley 2013	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Resultaten</i>
Song 2015	Voldoet niet aan PICO. Biedt geen exacte gegevens over gedetecteerde patiënten
Stalman 2015	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Resultaten</i>
Stalman 2016	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Resultaten</i>
Strufaldi 2005	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Resultaten</i>
Tafazoli 2017	Voldoet niet aan PICO. Noonan-syndroom
Tümer 2001	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (coeliakie)</i>
Van Buuren 2004	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (Turner)</i>
Van Den Broeck 1999	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (GHD)</i>
Wang 2013	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Resultaten</i>
Wolny 2009	Voldoet niet aan PICO. <i>Geïnccludeerd voor Overwegingen (mitochondriale ziekten)</i>
Wright 1999	Voldoet niet aan PICO. Midouderlengte

1.2 Chromosomenonderzoek bij meisjes met kleine lengte

Sub-uitgangsvraag

Wat is de waarde van chromosomenonderzoek om het Turner-syndroom (TS) aan te tonen of uit te sluiten bij meisjes met een kleine lengte?

Inleiding

In de literatuur met betrekking tot aanbevelingen voor aanvullende diagnostiek bij meisjes met een kleine lengte wordt tot op heden altijd vermeld dat chromosomenonderzoek dient te worden uitgevoerd om het TS op te sporen, ook als er geen enkel ander symptoom van dit syndroom wordt waargenomen bij lichamelijk onderzoek. In de klinische praktijk is gebleken dat veel kinderartsen de beslissing om chromosomenonderzoek te verrichten wel degelijk laten hangen van de aanwezigheid van andere kenmerken (bijvoorbeeld de zogenaamde Turner-stigmata, dysmorphe kenmerken die vaak worden gevonden bij TS en de afstand van de groeicurve tot de TH-SDS). Hierdoor worden sommige meisjes met TS, waarbij kleine lengte het enige symptoom is, mogelijk gemist in het diagnostisch proces of later dan wenselijk gediagnosticeerd.

De diagnose TS is niet alleen van belang vanwege de kleine lengte en uitblijvende puberteit, waarvoor GH behandeling en puberteitsinductie geïndiceerd zijn, maar ook voor het opsporen van co-morbiditeit (onder andere renale en cardiale afwijkingen).

De onderzoeksvraag luidt: wat is de diagnostische waarde van chromosomenonderzoek om TS aan te tonen of uit te sluiten bij meisjes met een kleine lengte zonder andere afwijkingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek. Hierbij zal tevens de kosteneffectiviteit worden betrokken.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: wat is de diagnostische waarde van chromosomenonderzoek om het TS aan te tonen of uit te sluiten bij meisjes met een kleine lengte?

- P: meisjes met kleine lengte verwezen naar de kinderarts waarbij deze geen afwijkingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek vindt die wijzen op TS;
- I: chromosomenonderzoek;
- C: geen chromosomenonderzoek, maar (eventueel) klinische follow-up, bijvoorbeeld wat betreft voortgang puberteit en beloop LH en FSH;
- O: diagnostische opbrengst, sensitiviteit, specificiteit, PVW, NVW.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de diagnostische opbrengst een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is met relevante zoektermen gezocht naar 1) Studies over de diagnostische opbrengst van chromosomenonderzoek bij meisjes met kleine lengte zonder enig ander symptoom van Turner-syndroom en 2) Studies naar het percentage van meisjes en vrouwen met Turner-syndroom bij wie kleine lengte op de kinderleeftijd het enige symptoom was. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 345 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Gepubliceerd tussen 1 januari 1987 en 24 juli 2017.
- Studiedesign: systematic review, RCT of ander vergelijkend onderzoek.
- Full-text artikel beschikbaar in het Nederlands of Engels.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 24 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 22 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 2 studies definitief geselecteerd.

Twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De literatuuranalyse leverde geen studies op die chromosomenonderzoek vergeleken met geen chromosomenonderzoek en klinische follow-up. De diagnostische opbrengst middels chromosomenonderzoek voor de detectie van TS bij meisjes doorverwezen vanwege kleine lengte zonder enig ander symptoom werd beschreven in 2 studies.

Grandone et al (2016) onderzochten de diagnostische accuratesse van MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) voor de detectie van TS in vergelijking met standaard karyotypering. De studie includeerde 74 pre-puberale meisjes (gemiddelde leeftijd $6,5 \pm 2,9$ jaar) met ISS (gemiddelde lengte-SDS $-2,8 \pm 0,7$). Inclusiecriteria waren een lengte-SDS ≤ -2 en groeisnelheid < 10 e percentiel zonder aanwijzingen voor secundaire groeistoornissen na laboratorium-evaluatie (totaal bloedbeeld, lever-, nier-, schildklier- en bijnierfunctie, geslachtshormonen, transglutaminase antilichamen, totaal IgA, CRP, BSE, en IGF-1) inclusief gestimuleerde groeihormoon (GH) waarden, waarbij karyotypering buiten beschouwing gelaten werd. Alle patiënten ondergingen MLPA en karyotypering.

Gicquel et al (1998) onderzochten 375 meisjes (1 maand tot 18 jaar oud) die waren verwezen naar de polikliniek in verband met kleine lengte/groeiafbuiging zonder enig ander symptoom voor TS. Inclusie criteria waren een lengte-SDS < -2 of een afgenomen groeisnelheid. In totaal werden 300 meisjes geïncludeerd. Voorafgaand aan karyotypering werd middels Southern blot analyse met behulp van een multiallelische polymorfe marker op het X-chromosoom aangetoond of er sprake was van 1 of 2 X-chromosomen, vervolgens werd alleen karyotypering gedaan bij de meisjes waar dit niet met zekerheid kon worden aangetoond (n=61).

Resultaten

De diagnostische opbrengst van TS bij meisjes doorverwezen vanwege idiopathisch kleine lengte varieerde van 2,3 tot 2,7% (tabel 1.1).

Tabel 1.1 Diagnostische opbrengst van karyotypering bij meisjes met kleine lengte

Auteur, jaartal	Studie	Populatie	Diagnostische opbrengst
Grandone, 2016	Design: cross-sectioneel Land: Italië	N=74 meisjes, gemiddelde leeftijd $6,5 \pm 2,9$ jaar. Patiënten verwezen met lengte-SDS ≤ -2 , groeisnelheid $<10\%$, geen ziektesymptomen.	2/74 (2,7%)
Gicquel, 1998	Design: cross-sectioneel Land: Frankrijk	N=300 meisjes, gemiddelde leeftijd 9 ± 3 jaar. Patiënten verwezen vanwege groeiachterstand <-2 SDS of verminderde groeisnelheid.	7/300 (2,3%)

Bewijskracht van de literatuur

Gezien de beschrijvende aard van deze uitgangsvraag en het ontbreken van studies waarin de diagnostische waarde van chromosomenonderzoek wordt afgezet tegen klinische follow-up als referentietest, is geen GRADE beoordeling uitgevoerd.

Conclusie

- GRADE	De diagnostische opbrengst voor de detectie van Turner-syndroom bij meisjes met kleine lengte/groei afbuiging als enig symptoom varieert tussen de 2,3 en 2,7%. <i>Bronnen (Gicquel, 1998; Grandone, 2016)</i>
--------------------	---

Overwegingen

Uit de literatuursearch (Gicquel, 1998; Grandone, 2016) komt naar voren dat bij 100 meisjes met een lengte-SDS <-2 zonder enige dysmorphe kenmerken chromosomenonderzoek moet worden gedaan om bij 2 tot 3 meisjes de diagnose TS te stellen.

De kans op het aantonen van TS wordt groter als wordt voldaan aan een of meer van de volgende kenmerken:

- Aanwezigheid van dysmorphe kenmerken en amenorroe verhoogt de kans van 4,5 tot 78% (Moreno-Garcia, 2005).
- Grote afstand van de lengte-SDS tot de TH-SDS: indien >2 SDS wordt de kans op de diagnose TS verhoogd tot 18,9% (Moreno-Garcia, 2005; Grote, 2008).
- Een normale hoofdomtrek: de kans op de diagnose TS is 33% hoger bij meisjes met een hoofdomtrek >-2 SDS (Eggert, 1990; Partsch, 2002; Sari, 2016).
- Een lage geboortelengte (Moreno-Garcia, 2005; Sari, 2016): de kans op TS is 33% hoger bij SGA geboren meisjes (Gicquel, 1998; Figueiredo, 2008; Sari, 2016).
- Relatief hoge zithoogte/lengte ratio: de gemiddelde (SD) zithoogte/lengte is $+1,9$ (1,6) SDS (Malaquias, 2013) en een ZH/L <-1 SDS maakt Turner-syndroom zeer onwaarschijnlijk.

Het bepalen van serum LH en FSH, dat in een voorgaande richtlijn werd aanbevolen, heeft alleen diagnostische waarde bij zeer jonge meisjes (0-2 jaar) en vanaf 10 jaar, en

kan ook dan vals-negatieve uitslagen opleveren (Hagen, 2010). De vorm van de groeicurve is ook vaak indicatief voor de diagnose TS: geboortegewicht gemiddeld -0,7 SDS, snelle daling tot 1 jaar (-1,6 SDS), daarna geleidelijkere daling op 2 jaar (-1,8 SDS) en 3 jaar (-2,0 SDS) gevolgd door een stabiele of licht dalende lengte-SDS tot 10 jaar en een ontbrekende puberteitsgroeisput (Davenport, 2002).

In de hedendaagse praktijk blijkt dat kinderartsen vaak terughoudend zijn om chromosomendiagnostiek in te zetten bij een meisje met kleine lengte zonder dysmorphe kenmerken (Grote, 2008). Dit is begrijpelijk gezien het lage percentage waarin de diagnose TS wordt gesteld, de kosten die dit met zich meebrengt en waarschijnlijk ook het feit dat het bezwaarlijk kan zijn om een vermoeden op een veelomvattende diagnose TS te bespreken met kind en ouders, terwijl de kans hierop zo klein is. Toch heeft het vroeg diagnosticeren van TS wel degelijk consequenties voor het kind in verband met co-morbiditeit (cardiologisch, nefrologisch), groei (mogelijkheid tot GH behandeling) en puberteit (tijdige puberteits-inductie).

In de richtlijn “Kleine lengte” uit 2008 wordt bij de diagnostiek bij TS uitgegaan van karyotypering, terwijl in de richtlijn Diagnostiek bij Disorders/Differences of Sex Development (DSD) als wijze van diagnostiek bij TS zowel karyotypering als array-analyse wordt besproken, zonder een voorkeur aan te geven. Gezien de kosten (karyotypering €884,20 tegen over array-analyse €781,73; tarieven 2018) en het arbeidsintensieve karakter van karyotypering, is een voorkeur voor array-analyse te rechtvaardigen. In een studie van Prakash, 2014, waarbij SNP-array vergeleken werd met karyotypering voor het diagnosticeren van TS, werd aangetoond dat array-analyse een goed uitvoerbaar alternatief is, met vergelijkbare kwaliteit en diagnostische opbrengst. Met beide technieken kunnen ook mozaïeken worden aangetoond. Een voordeel van de array techniek is daarbij dat een eventuele andere chromosomale oorzaak (bijvoorbeeld deletie van de 15q26.3 regio met daarin het IGF1R gen of deletie van de 15q26.1 regio met daarin het ACAN gen) ook kan worden aangetoond, wat bij karyotypering niet mogelijk is door een te lage resolutie van deze techniek. Een nadeel van de array-analyse is de kans op nevenbevindingen, zoals deleties of duplicaties van “susceptibility loci” (bijvoorbeeld deletie 16p11.2 of duplicatie 22q11.2).

Niet alle meisjes met TS hebben een lengte-SDS <-2 (voor details, zie Bijlage 1B). Dit impliceert dat ook bij een laag-normale lengte aan deze diagnose moet worden gedacht, al ligt het voor de hand te veronderstellen dat bij hen het percentage afwijkend chromosomenonderzoek lager zal zijn dan 2%.

De werkgroep adviseert dat de kinderarts bij elk meisje met een lengte-SDS <-2 EN/OF een lengte-SDS die >1,6 SD lager is dan de TH-SDS EN/OF Turner stigmata genetisch onderzoek verricht (bij voorkeur array analyse, eventueel karyotype).

Bijlagen bij sub-module 1.2

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1987-juli 2017 Engels	<p>1 ((*Growth Disorders/ or *Body Height/) and short.ti,ab.) or *dwarfism/ or ((growth adj2 (retard* or restrict* or failure* or deficien* or poor or impaired)) or (short* adj1 (child* or stature* or length* or height* or boy* or girl* or adolescen* or individual* or subject* or puber*)) or dwarfism or undergrowth or undersize*).ti. (21329)</p> <p>2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. or exp child/ or pediatrics/ (2960604)</p> <p>3 Turner Syndrome/ (7338)</p> <p>4 (Turner* adj3 syndrome*).ti,ab,kf. (6403)</p> <p>5 3 or 4 (8909)</p> <p>6 1 and 2 and 5 (417)</p> <p>14 "Karyotyping"/ (48383)</p> <p>15 (genetics or diagnosis/ or diagnos*.ti. (5419408)</p> <p>16 "DNA"/an (Analysis) (38639)</p> <p>17 **X Chromosome"/ (9777)</p> <p>18 (Karyotyping or genetic* or DNA or chromosom*).ti,ab,kf. (1859318)</p> <p>19 14 or 15 or 16 or 17 or 18 (6156175)</p> <p>20 6 and 19 (221)</p> <p>21 limit 20 to (english language and yr="1987 -Current") (157)</p> <p>22 xp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or diagnosis.fs. or Validation Studies.pt. or (yield or patholog* or etiolog* or underlying or idiopathic*).ti,ab. (8121959)</p> <p>23 21 and 22 (106)</p> <p>24 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies) (2911831)</p> <p>25 21 and 24 (54)</p> <p>26 23 or 25 (120) – 117 uniek</p>	345
Embase (Elsevier)	<p>((('growth disorder'/mj OR 'body height'/mj) AND short:ti,ab OR 'short stature'/exp/mj OR 'dwarfism'/mj OR 'growth retardation'/mj OR ((growth NEAR/2 (retard* OR restrict* OR failure* OR deficien* OR poor OR impaired)):ti) OR ((short NEAR/1 (child* OR stature* OR length* OR height* OR boy* OR girl* OR adolescen* OR individual* OR subject* OR puber*)):ti) OR dwarfism:ti OR undergrowth:ti OR undersize*:ti)</p> <p>AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new-born*:ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp OR minors*:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR ('school'/exp AND child:ab,ti) OR adolescen*:ab,ti OR juvenil*:ab,ti OR youth*:ab,ti OR teen*:ab,ti OR 'under age*:ab,ti OR pubescen*:ab,ti OR pediatric*:ab,ti OR paediatric*:ab,ti OR peadiatric*:ab,ti OR school*:ab,ti OR 'pediatrics'/exp)</p> <p>AND ('turner syndrome'/exp/mj OR ((turner* NEAR/1 syndrome*):ti,ab))</p> <p>AND ('karyotyping'/exp OR 'turner syndrome'/exp/dm_di OR (karyotyping:ti,ab OR dna:ti,ab OR 'x chromosom*':ti,ab OR chromosom:ti,ab OR genetic*:ti,ab))</p> <p>AND (english)/lim AND (embase)/lim NOT 'conference abstract':it AND (1987-2017)/py</p> <p>AND 'major clinical study'/exp)</p> <p>OR (('sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR</p>	

	'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'diagnostic yield':ti,ab OR 'reliability'/exp OR patholog*:ti,ab OR etiolog*:ti,ab OR underlying:ti,ab OR idiopathic*:ti,ab OR probability:ti,ab) AND (diagnos*:ti,ab OR detect*:ti,ab OR workup:ti,ab OR 'work up':ti,ab OR laboratory:ti,ab OR 'laboratory technique'/exp/mj OR 'diagnosis'/exp/mj))	
	(255) – 228 uniek	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Chen, 2017	Voldoet niet aan de PICO: kleine lengte niet als enig symptoom
Davenport, 2002	Voldoet niet aan de PICO: kleine lengte niet als enig symptoom
De Carvalho, 2010	Artikel in Spaans
Eggert, 1990	Voldoet niet aan de PICO: kleine lengte niet als enig symptoom
Figueiredo, 2008	Voldoet niet aan de PICO: kleine lengte niet als enig symptoom
Grote, 2008	Voldoet niet aan de PICO: beschrijving van onderzoeken kleine lengte
Hovnik, 2015	Voldoet niet aan de PICO: exclusie Turner
Kaplowitz, 1994	Onduidelijk of bij allen karyotypering is gedaan
Kaur, 2012	Voldoet niet aan de PICO: kleine lengte niet als enig symptoom
Lam, 2002	Voldoet niet aan de PICO: voorselectie door kinderarts gedaan
Massa, 2002	Geen data diagnostische opbrengst
Massa, 2005	Voldoet niet aan de PICO: kleine lengte niet als enig symptoom
Meng, 2005	Voldoet niet aan de PICO: kleine lengte niet als enig symptoom
Moore, 1993	Onduidelijk of bij gehele populatie karyotypering is gedaan
Moreno-Garcia, 2005	Voldoet niet aan de PICO: niet specifiek voor Turner
Murdock, 2017	Voldoet niet aan de PICO: klinisch beeld onduidelijk
Partsch, 2002	Voldoet niet aan de PICO: kleine lengte niet als enig symptoom
Rivkees, 2011	Voldoet niet aan de PICO
Rivkees, 2012	Voldoet niet aan PICO: geen populatie geselecteerd enkel vanwege kleine lengte
Rocha, 2010	Voldoet niet aan de PICO
Sari, 2016	Voldoet niet aan de PICO: kleine lengte niet als enig symptoom
Shu, 2002	Voldoet niet aan de PICO: kleine lengte niet als enig symptoom (er lijkt ook Down-syndroom in populatie gediagnosticeerde te zijn)

1.3 Aanvullend onderzoek naar SHOX bij kleine lengte

Sub-uitgangsvraag

Wat is de waarde van aanvullend onderzoek naar *SHOX* haploïnsufficiëntie bij kinderen met kleine lengte?

Inleiding

Haploïnsufficiëntie van het gen (*SHOX*) coderend voor het SHOX-eiwit veroorzaakt door een heterozygote mutatie of deletie van *SHOX* werd voor het eerst beschreven in 1997 (Rao, 1997). In deze eerste beschrijving lag de nadruk op de bevindingen bij kinderen met ISS en meisjes met TS. De kleine lengte bij TS wordt voor een groot deel veroorzaakt door *SHOX* haploïnsufficiëntie. *SHOX* is gelegen in de pseudoautosomale regio (PAR1) van de geslachtschromosomen (Ross, 2001). Later werd duidelijk dat een gelijkaardig beeld ook kan worden veroorzaakt door een deletie in de *SHOX*-enhancer regio of mogelijk ook een duplicatie van *SHOX* of de enhancer regio.

In de periode daarna werd vooral veel aandacht gegeven aan *SHOX* haploïnsufficiëntie als oorzaak van een specifieke skeletdysplasie, Leri-Weill Dyschondrosteosis (LWD), met als belangrijkste kenmerken een disproportionele kleine lengte en Madelungse deformiteit van de polsen (Belin, 1998; Shears, 1998). LWD erft op een autosomaal dominante manier over en in families was duidelijk sprake van een grote fenotypische variabiliteit (Grigelioniene, 2001; Jorge, 2007), waarbij een *SHOX*-defect gezien werd bij zowel het klassieke LWD fenotype als bij ISS. Er wordt daarom ook wel gesproken van “SHOX-gerelateerde kleine lengte”.

Inmiddels hebben diverse studies gesuggereerd dat een *SHOX*-defect kan worden aangetoond bij een relatief hoog percentage van de kinderen met ISS (Hirschfeldova, 2012; Rosilio, 2012). Het is echter onvoldoende gedocumenteerd of bij deze kinderen werkelijk geen klinische kenmerken aanwezig waren passend bij *SHOX* haploïnsufficiëntie.

Analyse van *SHOX* middels DNA diagnostiek wordt nu niet standaard verricht bij alle kinderen met ISS. In deze uitgangsvraag wordt de diagnostische waarde van genetisch onderzoek naar *SHOX* haploïnsufficiëntie onderzocht om SHOX-gerelateerde kleine lengte aan te tonen of uit te sluiten bij kinderen met ISS.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag: wat is de diagnostische waarde van genetische analyse naar *SHOX* haploïnsufficiëntie om een SHOX-gerelateerde kleine lengte aan te tonen of uit te sluiten bij kinderen met een kleine lengte?

P: kinderen met kleine lengte verwezen naar de kinderarts waarbij deze geen afwijkingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek vindt die wijzen op enige specifieke aandoening;

- I: analyse van het SHOX-gen en de enhancer regio middels sequentie-analyse en MLPA;
- C: geen analyse SHOX-gen, maar (eventueel) klinische follow-up, bijvoorbeeld naar het ontstaan disproportie en/ of Madelungse deformiteit;
- O: diagnostische opbrengst, sensitiviteit, specificiteit, PVW, NVW.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de diagnostische opbrengst een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) is met relevante zoektermen gezocht naar 1) Studies naar de diagnostische opbrengst van analyse van het SHOX-gen bij kinderen met ISS en 2) Studies naar het percentage van personen met een SHOX-gerelateerde kleine lengte bij wie kleine lengte op de kinderleeftijd het enige symptoom was. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 189 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Gepubliceerd tussen 1 januari 1987 en 18 januari 2018.
- Studiedesign: systematische review, RCT of ander vergelijkend onderzoek.
- Full-text artikel beschikbaar in het Nederlands of Engels.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 18 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 16 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 2 studies definitief geselecteerd.

Deze twee onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidence-tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk of bias) is opgenomen in de risk of bias tabellen.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

De literatuuranalyse leverde geen studies op die de analyse van *SHOX* vergeleken met geen analyse en klinische follow-up. De diagnostische opbrengst middels *SHOX*-analyse (met behulp van sequentie analyse en MLPA) bij kinderen doorverwezen vanwege kleine lengte zonder enig ander symptoom werd beschreven in 2 studies. De cohort studie van Shima (2016) includeerde 312 Japanse kinderen met ISS (<-2,0 SDS). In de studie van Rosilio (2012) werden kinderen met een kleine lengte (<-2,0 SDS) gescreend in 38 pediatrische centra in Frankrijk, waarvan een groep van 290 patiënten werd aangeduid als ISS. In beide studies werden mogelijke afwijkingen van *SHOX* (en/of de enhancer) onderzocht.

Resultaten

De diagnostische opbrengst van *SHOX*-analyse bij kinderen doorverwezen vanwege ISS varieerde tussen 3,8% en 16,9% (tabel 1.2).

Tabel 1.2 Diagnostische opbrengst van SHOX analyse bij kinderen met ISS

Auteur, jaartal	Studie	Populatie	Diagnostische opbrengst
Rosilio, 2012	Cohort studie Land: Frankrijk	N=290 kinderen, gemiddelde leeftijd 11 ± 4,2 met ISS (lengte-SDS <-2).	16,9%
Shima, 2016	Cohort studie Land: Japan	N=312 kinderen, leeftijd 0,5-17,9 jaar (range totale populatie) met ISS (lengte-SDS <- 2), afwezigheid chronische ziekte of cytogenetische chromosomale afwijkingen.	3,8%

Bewijskracht van de literatuur

Gezien het ontbreken van studies waarin de diagnostische waarde van analyse van het SHOX gen wordt afgezet tegen klinische follow-up als referentietest, is geen GRADE beoordeling uitgevoerd.

Conclusie

- GRADE	De diagnostische opbrengst voor de detectie van SHOX-gerelateerde kleine lengte door SHOX-analyse bij kinderen met idiopathisch kleine lengte varieert tussen 3,8 tot 16,9%. <i>Bronnen (Rosilio, 2012; Shima, 2016)</i>
--------------------	---

Overwegingen

SHOX haploïnsufficiëntie is een relatief veel voorkomende behandelbare erfelijke primaire groeistoornis (2 tot 17% bij ISS, hoger bij additionele fenotypische kenmerken passend bij LWD). De behandeling bestaat uit toediening van GH, waarvan inmiddels voldoende bewezen is dat dit een positief effect heeft op de groei in de eerste jaren van behandeling en de te behalen eindlengte (Blum, 2013; Donze, 2015; Benabbad, 2017). Na het stellen van de diagnose is klinische follow-up ook van belang in verband met het ontwikkelen van Madelungse deformiteit.

Er is bij SHOX-gerelateerde kleine lengte sprake van grote fenotypische en radiologische variabiliteit (Rappold, 2007; Child, 2015), waardoor het stellen van een diagnose op grond van klinische kenmerken erg lastig kan zijn. Er zijn diverse klinische scoresystemen ontwikkeld op basis waarvan de clinicus patienten kan selecteren voor analyse van SHOX (Rappold, 2007; Malaquias, 2013). De Rappold-score (Rappold, 2007) is gebaseerd op de aanwezigheid van de volgende fenotypische kenmerken: ratio spanwijdte/lengte, ratio zithoogte/lengte, BMI, gespierd uiterlijk, cubiti valgi, korte bovenarmen, gebogen armen, Madelungse deformiteit, spierhypertrofie en dislocatie van de ulna. De fenotypische kenmerken volgens de Rappold-score zijn herzien door enige auteurs (Jorge, 2007; Wolters, 2013; Hirschfeldova, 2017), waarbij de nadruk vooral werd gelegd op lichaamsdisproportie: een hoge zithoogte/lengte ratio >55%, een lage ratio spanwijdte/lengte (<96,5%) en een lage extremiteten/romp ratio ("Binder score") zou het meest wijzen in de richting van SHOX haploïnsufficiëntie.

Het percentage individuen met LWD veroorzaakt door een deletie van een van de enhancer regio's varieert van 15 tot 40% (Marchini, 2016). Bij deze enhancer deleties is het klinisch beeld milder dan bij mutaties of deleties van het SHOX-gen zelf (Rosilio, 2012; Donze, 2015). In de Nederlandse studie (Donze, 2015) bleek bijvoorbeeld dat kinderen met SHOX-enhancer deleties minder gedisperseerd zijn. In circa 50% van de gevallen waren de zithoogte/lengte ratio SDS in de bovenste helft van de normale range (in de andere 50% >+2 SDS), en was de spanwijdte minus de lengte in de onderste helft van de normale range (in de andere 50% meer dan 6 cm lager dan de lengte) (Joustra et al, ingezonden ter publicatie). Het effect van GH op de groei bij kinderen met een enhancer deletie was iets groter dan bij kinderen met een mutatie of deletie van SHOX (Donze, 2015).

Op basis van een secundaire analyse van de groeigegevens van Nederlandse kinderen met SHOX haploïnsufficiëntie (inclusief enhancer deleties) (Donze, 2015; Joustra et al, ingezonden ter publicatie) zijn criteria opgesteld waarmee een sensitiviteit van circa 95% kan worden bereikt, en het percentage van de verwezen kinderen dat wordt getest beperkt blijft. Deze luiden als volgt:

Verricht in overleg met de klinisch geneticus of kinderendocrinoloog genetisch onderzoek naar SHOX haploïnsufficiëntie (door middel van sequentie analyse en MLPA, inclusief enhancer gebieden, eventueel als onderdeel van een specifiek "klein" groeigenpanel) als aan één van de volgende voorwaarden wordt voldaan:

- Lengte-SDS <-2 EN [zithoogte/lengte SDS >1 OF spanwijdte ≥3 cm lager dan de lengte]
- Lengte-SDS <-1 EN [typische kenmerken van Leri-Weill syndroom bij lichamenlijk onderzoek (Madelung deformiteit, cubitus valgus, korte onderarmen, spierhypertrofie, dislocatie van de ulna) OF op röntgenfoto's van de hand, pols of onderarm]
- Lengte-SDS<-2 EN een ouder met ≥1 van de volgende kenmerken: lengte-SDS<-2, [zithoogte/lengte>1 EN spanwijdte≥3 cm lager dan de lengte], typische kenmerken van Leri-Weill syndroom

Wat betreft de groei-analyse helpt het criterium "grote afstand tussen lengte-SDS en TH-SDS" als diagnosticum hier niet (in tegenstelling tot TS en vele andere primaire groeistoornissen); vaak is bij SHOX-gerelateerde kleine lengte ook één van de ouders aangedaan (geschat op 40%) (Rappold, 2007).

Samenvattend kunnen de oorspronkelijk gepubliceerde scoresystemen richting geven aan de diagnostiek naar SHOX-gerelateerde kleine lengte, maar de toen aangegeven sensitiviteit lijkt aanzienlijk lager nu onder de definitie SHOX haploïnsufficiëntie ook deleties van de enhancer regio's vallen. Een groot aantal kinderen met SHOX-gerelateerde kleine lengte heeft geen andere kenmerken dan de kleine lengte en de werkgroep verwacht dat met de nieuwe criteria een hoge sensitiviteit kan worden bereikt. Afstand tot de TH voor deze primaire groeistoornis is vaak niet afwijkend gezien de dominante overerving, en kan daarom niet worden gebruikt als diagnosticum.

Verschil in incidentie onder bevolkingsgroepen

Etniciteit speelt een rol bij het vóórkomen van SHOX-defecten. Japan (Shima, 2016) lijkt qua incidentie vergelijkbaar met Europa, maar een specifieke downstream deletie van 47,5 kb werd bij geen enkele patiënt aangetoond, terwijl deze vrij veel voorkomt in de

Europese bevolking (Bunyan, 2013). In een recente Arabische studie kwamen *SHOX*-defecten weinig voor (Alharthi, 2017), maar hierbij werd alleen gebruik gemaakt van sequentie analyse, zodat geen deleties en duplicaties van *SHOX* en de enhancer regio's konden worden aangetoond.

Toename van aantal *SHOX* defecten met verbetering van detectie technieken

De eerste beschrijving van *SHOX* haploïnsufficiëntie (Rao, 1997) rapporteerde een incidentie van ongeveer 1% (1/97) in een groep kinderen met ISS. Hierbij werd nog geen onderzoek gedaan van de enhancer regio. Bij toegenomen detectie mogelijkheden bij steeds gevoeligere genetische tests, en na identificatie van de *SHOX*-enhancer regio, lijkt de incidentie van *SHOX* haploïnsufficiëntie te zijn toegenomen. Er is echter geen duidelijke positieve correlatie tussen toename van detectiemogelijkheden en percentage aangetoonde *SHOX*-defecten. Dit kan worden veroorzaakt door de variabele klinische inclusiecriteria voor *SHOX* analyse, al of niet in combinatie met variërende definities van ISS. In de studies van Hirschfeldova (2012), Wolters (2013) en Genoni (2018) werden bijvoorbeeld kinderen met een skeletdysplasie geëxcludeerd, tenzij het skeletkenmerken betrof die pasten binnen het LWD klinische spectrum. Hoewel deze studies hiermee in theorie gelijkaardige groepen kinderen met ISS hebben onderzocht en dezelfde onderzoekstechnieken werden gebruikt (sequentie analyse en MLPA), lagen de percentages aangetoonde *SHOX* defecten vrij ver uiteen (respectievelijk 13,7%, 4,9% en 6,8%).

Kosteneffectiviteit

Over de kosteneffectiviteit van *SHOX*-analyse bij kinderen zonder duidelijke klinische kenmerken zijn geen gegevens beschikbaar. Een positief argument voor een relatief laagdrempelige aanpak is dat er consequenties zijn van een vroegtijdige diagnose van *SHOX*-gerelateerde kleine lengte, in de zin van de mogelijkheid tot behandeling met GH. Daarnaast kan de familie worden geïnformeerd over de uitkomst, waardoor bij aangedane familieleden onderzoek naar deze specifieke oorzaak van kleine lengte kan worden verricht, en onnodige tests naar andere potentiële oorzaken kunnen worden voorkomen. Ook kan na het stellen van de diagnose klinische follow-up van belang zijn in verband met het ontwikkelen van Madelungse deformiteit van de pols.

Op dit moment bestaat de diagnostiek van het *SHOX*-gen uit sequentie analyse voor het aantonen van mutaties, in combinatie met MLPA voor het aantonen van deleties (en eventueel ook duplicaties) van het *SHOX*-gen en de enhancer regio's. De kosten hiervan bedragen € 824,77 (tarieven 2018). Omdat er bij ISS ook andere erfelijke oorzaken ten grondslag kunnen liggen aan de kleine lengte (met name heterozygote mutaties van *NPR2*), kan ook gekozen worden voor analyse door een "klein" groei-genpanel van veel voorkomende erfelijke oorzaken van kleine lengte" (zie Algemene inleiding). De kosten hiervan zijn hoger (€1.675,07, tarieven 2018), maar zouden uiteindelijk lager uitvallen dan wanneer sequentieel onderzoek wordt gedaan naar verschillende erfelijke oorzaken.

Analyse van een regulier ("groot") groei-genpanel op basis van exoom sequencing heeft niet de voorkeur, omdat daarbij op dit moment nog onvoldoende naar intragene en enhancer deleties en duplicaties kan worden gekeken. Voor de analyse van *SHOX*-defecten (en waarschijnlijk ook andere genen in het panel) zou MLPA als aanvulling op de diagnostiek dan nodig blijven.

Bijlagen bij sub-module 1.3

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1987 - januari 2018	<p>1 ((*Growth Disorders/ or *Body Height/) and short.ti,ab.) or *dwarfism/ or ((growth adj2 (retard* or restrict* or failure* or deficien* or poor or impaired)) or (short* adj1 (child* or stature* or length* or height* or boy* or girl* or adolescen* or individual* or subject* or puber*)) or dwarfism or undergrowth or undersize*).ab,ti. (80475)</p> <p>2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. or exp child/ or pediatrics/ (3188672)</p> <p>3 shox.ab,ti. (414)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (175)</p> <p>5 limit 4 to yr="1987 -Current" (175)</p> <p>6 limit 5 to english language (164)</p> <p>= 164</p>	189
Embase (Elsevier)	<p>#1 "('growth disorder'/exp OR 'growth disorder' OR 'body height'/exp OR 'body height') AND short:ti,ab OR 'short stature'/exp OR 'short stature' OR 'dwarfism'/exp OR 'dwarfism' OR 'growth retardation'/exp OR 'growth retardation' OR ((growth NEAR/2 (retard* OR restrict* OR failure* OR deficien* OR poor OR impaired)):ti,ab) OR ((short NEAR/1 (child* OR stature* OR length* OR height* OR boy* OR girl* OR adolescen* OR individual* OR subject* OR puber*)):ti,ab) OR dwarfism:ti,ab OR undergrowth:ti,ab OR undersize*:ti,ab" (142813)</p> <p>#2 "infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new-born*':ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp OR minors*:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR ('school'/exp AND child:ab,ti) OR adolescen*:ab,ti OR juvenil*:ab,ti OR youth*:ab,ti OR teen*:ab,ti OR 'under age*':ab,ti OR pubescen*:ab,ti OR pediatric*:ab,ti OR paediatric*:ab,ti OR peadiatric*:ab,ti OR school*:ab,ti OR 'pediatrics'/exp" (3690172)</p> <p>#3 "shox:ti,ab" (576)</p> <p>#4 "#1 AND #2 AND #3" (303)</p> <p>#5 "#4 AND (english)/lim NOT 'conference abstract':it AND (1987-2018)/py" (173)</p> <p>= 173</p>	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Alharthi, 2017	Voldoet niet aan PICO: er is alleen sequentie-analyse verricht, geen MLPA (of FISH)
Binder, 2000	Voldoet niet aan PICO: betreft eerst GHRX casuïstiek
Binder, 2003	Voldoet niet aan PICO: alleen onderzoek van deletie SHOX gen, geen sequenties analyse en geen MLPA
Caliebe, 2012	Populatie voldoet niet aan PICO
Delil, 2016	Beschrijving van slechts 1 patiënt met SHOX

Dunyan, 2013	Studiepopulatie onvoldoende beschreven, onduidelijk of het enkel ISS betreft
Genoni, 2017	Populatie voldoet niet aan PICO
Hirschfeldova, 2012	Populatie voldoet niet aan PICO
Hovnik, 2015	Voldoet niet aan PICO: er is alleen FISH en sequentie analyse verricht, geen MLPA
Huber, 2006	Naast sequenties analyse gebruik van polymorfe markers voor opsporen van deleties. Intraheen slechts 2 markers; methode onvoldoende voor huidige maatstaven
Jorge, 2007	Voldoet niet aan PICO: er is alleen FISH en sequentie analyse verricht, geen MLPA
Mastrand-Joergensen, 2017	Populatie voldoet niet aan PICO
Rappold, 2002	Gebruik van gedateerde methodes, geen sequentie analyse maar SSCP, geen MLPA
Rappold, 2007	Voldoet niet aan PICO: er is alleen FISH en sequentie analyse verricht, geen MLPA
Stuppia, 2003	Voldoet niet aan PICO: er is alleen FISH en sequentie analyse verricht, geen MLPA
Wolters, 2013	Populatie voldoet niet aan PICO

1.4 Laboratorium-onderzoek bij kleine lengte

Sub-uitgangsvraag

Wat is de waarde van onderzoek naar anemie, nieraandoeningen, calcium/fosfaataandoeningen, hypothyreoïdie, groeihormoondeficiëntie en inflammatie als screening bij kinderen en adolescenten die worden verwezen met kleine lengte en/of groeiafbuiging?

Zoeken en selecteren

Deze vraag werd gespecificeerd in de volgende zoekvraag: Wat is de diagnostische waarde van laboratorium-onderzoek naar deze aandoeningen bij kinderen met een te kleine lengte/groeiafbuiging zonder andere afwijkingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek?

- P: kinderen en jongeren met kleine lengte verwezen naar de kinderarts waarbij deze geen afwijkingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek vindt;
- I: testen op anemie (Hb, Ht, rode celindices, ijzer, ferritine), testen op nieraandoening (serum kreatinine, afwijkende elektrolyten (Na, K) en/of aanwezigheid van glucose, eiwit, bloed in een urine sample en kwalitatieve beoordeling van het urine sediment), testen op calcium/fosfaataandoening (serum calcium, fosfaat, alkalische fosfatase (AF)), testen op hypothyreoïdie (serum FT4, TSH), testen op groeihormoondeficiëntie (serum IGF-1 en IGFBP-3), testen op inflammatie (BSE, CRP, leukocytendifferentiatie);
- C: niet testen op deze aandoeningen, eventueel klinische follow-up;
- O: diagnostische opbrengst van deze aandoeningen, sensitiviteit, specificiteit, PVW, NVW.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de diagnostische opbrengst een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is met relevante zoektermen gezocht naar originele studies of systematische reviews. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 713 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Gepubliceerd tussen 1 januari 1946 en 24 juli 2017.
- Studiedesign: systematic review, RCT of ander vergelijkend onderzoek.
- Full-text artikel beschikbaar in het Nederlands of Engels.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 34 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens alle 34 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 0 studies definitief geselecteerd.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er zijn geen relevante studies gevonden die voldeden aan de PICO.

Conclusie

- GRADE	Voor de keuze voor laboratoriumbepalingen kan onvoldoende evidence worden gevonden in de literatuur. In 'Overwegingen' wordt een keuze gemaakt op basis van consensus binnen de werkgroep.
--------------------	--

Overwegingen

Over de diagnostische waarde van een laboratoriumscreening op anemie, calcium (Ca)/fosfaataandoening (P) en hypothyreoïdie werden geen relevante artikelen gevonden in deze literatuursearch.

Wat betreft anemie, werd in de literatuursearch voor Sub-uitgangsvraag 1.1 in diverse studies anemie gediagnosticeerd met het aanvullend onderzoek. In meerdere studies naar de lengtegroei van kinderen met thalassemie en sikkelcel-anemie werd aangetoond dat deze aandoeningen gepaard gaan met een groeiafbuiging (Thomas, 2000; Raiola, 2003; Nunlee-Bland, 2004). Tevens kan anemie een vroeg signaal zijn van coeliakie en inflammatoire darmziekten. De werkgroep adviseert daarom om Hb, Ht, erythrocyten en rode cel indices te includeren in de laboratorium-screening bij kinderen verwezen voor kleine lengte/groeiabuijing.

Wat betreft electrolieten-afwijkingen en calcium/fosfaataandoeningen werd in geen enkele studie gerefereerd onder Sub-uitgangsvraag 1.1 een dergelijke stoornis gerapporteerd. In overleg met de beroepsgroep (sectie endocrinologie van de NVK) heeft de werkgroep toch besloten, op basis van anecdotische casuïstiek, om in de laboratorium-screening de bepalingen van serum Na, K, Ca en P te handhaven. Op grond van theoretische argumenten en op advies van dr. Wolfgang Högler (University of Birmingham, UK) werd alkalische fosfatase toegevoegd aan het screenend bloedonderzoek. Hiermee kan zowel een vorm van rachitis (bv door vitamine D deficiëntie of "X-linked hypophosphatemia", gekenmerkt door een verhoogd alkalische fosfatase), als "hypophosphatasia" (gekenmerkt door een laag alkalische fosfatase) worden opgespoord.

Hypothyreoïdie is zeldzaam op de kinderleeftijd, maar werd in diverse studies onder Sub-uitgangsvraag 1.1 ontdekt. Gezien de grote consequenties van het ontdekken van deze oorzaak voor de gezondheid en kwaliteit van leven meent de werkgroep dat serum FT4 en TSH deel moet uitmaken van het screenings pakket (Casado, 1993). Indien een primaire hypothyreoïdie wordt gevonden, gewoonlijk veroorzaakt door Hashimoto thyreoiditis, heeft dit niet alleen consequenties voor de patient, maar ook voor familieleden. Indien een centrale hypothyreoïdie wordt aangetroffen, is verder onderzoek naar de hypofysefunctie noodzakelijk, inclusief GH stimulatietesten.

Wat betreft nieraandoeningen, toonde een Nederlandse studie aan dat renale tubulaire acidose zich kan presenteren met verder asymptotische groeiabuijing, maar vrijwel alleen bij zuigelingen en peuters (<3 jaar) (Mul, 2010). Ook andere congenitale

nierziekten veroorzaken groeiafbuiging, met name in de eerste levensjaren (Friedman, 1978; Rizzoni, 1986; Fine, 1997; Mahan, 2006). In een recente studie om “priority target conditions” te definiëren (Scherdel, 2017) bleken infantiele cystinose en juveniele nefronoftisis te voldoen aan de criteria (voor details, zie Bijlage 1B). De werkgroep acht het daarom aangewezen om serum kreatinine te behouden in het screeningspakket voor alle kinderen verwezen voor kleine lengte/groeiafbuiging.

Over screenen op inflammatoire aandoeningen werden artikelen gevonden die aantoonen dat inflammatoire darmziekten (meestal aangeduid met de Engelse afkorting IBD), met name de ziekte van Crohn, zich aanvankelijk kunnen presenteren met alleen afbuiging van de lengtegroei (Kanof, 1988; Sawczenko, 2001; Cezard, 2002; Timmer, 2011). Aangezien IBD vrijwel alleen bij adolescenten voorkomt, zou dit impliceren dat bij adolescenten (≥ 10 jaar) met afbuigende lengtegroei, zeker als daarbij een lage of afnemende BMI SDS wordt gevonden, op IBD gerichte diagnostiek dient te worden verricht volgens de NVK-richtlijn Inflammatoire darmziekten (NVK, 2008), onder andere leukocyten differentiatie, ontstekings-parameters (BSE of CRP) en faecaal calprotectine.

Screenen op GH-deficiëntie (GHD) gebeurt sinds meer dan 30 jaar met het meten van de concentratie van IGF-1 in serum. Over de diagnostische waarde van serum IGF-1 en IGFBP-3 zijn veel studies verschenen. De resultaten zijn verre van eensluidend, waarschijnlijk mede veroorzaakt door het ontbreken van een gouden standaard voor GHD. Toch bestaat binnen de (inter)nationale kinderendocrinologie consensus dat IGF-1 een nuttige screeningsparameter is. Over de toegevoegde waarde van IGFBP-3 in de screeningsfase is geen overeenstemming in de literatuur. De werkgroep is van mening dat er onvoldoende bewijs is om deze meting toe te voegen aan het screenend onderzoek (Kayemba-Kay's, 2011). Ook de diagnostische waarde van serum IGF-2, IGFBP-2, vrij IGF-1 en diverse ratio's lijkt laag.

Bijlagen bij sub-module 1.4

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 ((*Growth Disorders/ or *Body Height/) and short.ti,ab.) or *dwarfism/ or ((growth adj2 (retard* or restrict* or failure* or deficien* or poor or impaired)) or (short* adj1 (child* or stature* or length* or height* or boy* or girl* or adolescen* or individual* or subject* or puber*)) or dwarfism or undergrowth or undersize*).ti. (21338)	713
1946-juli 2017 Engels	2 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. or exp child/ or pediatrics/ (2978480)	
	3 1 and 2 (12354)	
	4 (intrauterin* or 'intra-uterin* or f?etal or f?etus* or utero).ti. (134701)	
	5 3 not 4 (9749)	
	6 limit 5 to english language (8207)	
	7 exp Anemia/ or (Thalassemia or "sickle cell" or anemia*).ti,ab,kf. (201737)	
	8 exp Anemia/di, mi or exp hematologic tests/ or exp Iron-Binding Proteins/ or ("blood cell " or erythrocyt* or h?emoglob* or hb* or ferritin* or h?ematocrit* or ht*).ti,ab,kf. (916446)	
	9 Diagnosis/ or diagnosis.fs. or (diagnos* or detect* or workup or work up).ti,ab. or Clinical Laboratory Techniques/ or exp "diagnostic techniques and procedures"/ (9831769)	
	10 8 or 9 (10233962)	
	11 5 and 7 and 10 (150)	
	12 exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitivity or Specificity).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt. or diagnosis.ti. or (AUC or (area adj3 curve) or (diagnos* adj3 yield*)).ti,ab. (3680873)	
	13 11 and 12 (16)	
	14 exp Hypoparathyroidism/ or Hypocalcemia/ or Calcium/ or exp Phosphates/ or Alkaline Phosphatase/ or (Hypoparathyroidism or hypocalcemia or Calcium or Phosphates or "Alkaline Phosphatase").ti,ab,kf. (629561)	
	15 Diagnosis/ or diagnosis.fs. or (diagnos* or detect* or workup or work up).ti,ab. or Clinical Laboratory Techniques/ or exp "diagnostic techniques and procedures"/ (9831769)	
	16 6 and 14 and 15 (124)	
	17 16 and 12 (26)	
	18 "Growth Hormone"/df or ("growth hormone deficienc*" or GHD).ti,ab,kf. or Insulin-Like Growth Factor I/ or Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3/ or exp Hypothyroidism/ or (IGF-1 or I GFBP-3 or FT4 or TSH or Hypothyroid*).ti,ab,kf. (108382)	
	19 6 and 18 (2854)	
	20 Diagnosis/ or diagnosis.fs. or (diagnos* or detect* or workup or work up).ti,ab. or Clinical Laboratory Techniques/ or exp "diagnostic techniques and procedures"/ (9831769)	
	21 19 and 20 (2025)	
	22 12 and 21 (549)	
	23 Blood Sedimentation/ or ((Erythrocyte or blood) adj3 sediment*).ti,ab,kf. or exp Leukocyte Count/ or (("white blood cell" or leukocyte) adj3 count*).ti,ab,kf. or exp inflammatory bowel diseases/ or colitis, ulcerative/ or crohn disease/ or ("inflammatory bowel disease*" or (colitis adj ulcerative) or "crohn disease" or IBD or inflammation*).ti,ab,kf. (553072)	
	24 6 and 23 (147)	
	25 12 and 24 (14)	
	26 exp Kidney Diseases/ or ((renal or kidney) adj (disorder* or disease* or insuffien*).ti,ab,kf. (508576)	
	27 6 and 26 (311)	
	28 Diagnosis/ or diagnosis.fs. or (diagnos* or detect* or workup or work up).ti,ab. or exp Diagnostic Techniques, Urological/ or Kreatinine/ or exp Electrolytes/ or (Kreatinine or Electrolytes or urine*).ti,ab,kf. (6086060)	
	29 27 and 28 (119)	
	30 12 and 29 (25)	
	31 13 or 17 or 22 or 25 or 30 (598)	
	32 31 not (animal/ not human/) (596)	
	33 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (336389)	

	<p>34 32 and 33 (7) 35 exp guideline/ or guideline*.ti,ab. or consensus.ti. or guideline.pt. or evidence.ti. or criteria.ti. (532960) 36 32 and 35 (25) 37 34 or 36 (31) 38 32 not 37 (565) – 559 uniek</p>	
<p>Embase (Elsevier)</p>	<p>(((((('growth disorder'/mj OR 'body height'/mj) AND short:ti,ab OR 'short stature'/exp/mj OR 'dwarfism'/mj OR 'growth retardation'/mj OR ((growth NEAR/2 (retard* OR restrict* OR failure* OR deficient* OR poor OR impaired):ti) OR ((short NEAR/1 (child* OR stature* OR length* OR height* OR boy* OR girl* OR adolescen* OR individual* OR subject* OR puber*)):ti) OR dwarfism:ti OR undergrowth:ti OR undersize*:ti))</p> <p>AND (infan*:ti,ab OR newborn*:ti,ab OR 'new-born*:ti,ab OR perinat*:ti,ab OR neonat*:ti,ab OR 'baby'/exp OR baby*:ti,ab OR babies:ti,ab OR toddler*:ti,ab OR 'minors'/exp OR minors*:ti,ab OR girl*:ti,ab OR kid:ti,ab OR kids:ti,ab OR 'child'/exp OR child*:ti,ab OR children*:ti,ab OR schoolchild*:ti,ab OR 'schoolchild'/exp OR ('school'/exp AND child:ab,ti) OR adolescen*:ab,ti OR juvenil*:ab,ti OR youth*:ab,ti OR teen*:ab,ti OR 'under age*:ab,ti OR pubescen*:ab,ti OR pediatric*:ab,ti OR paediatric*:ab,ti OR peadiatric*:ab,ti OR school*:ab,ti OR 'pediatrics'/exp)</p> <p>NOT 'conference abstract':it AND (english)/lim AND (embase)/lim</p> <p>NOT (intrauterin*:ti OR 'intra uterin*:ti OR fetal:ti OR fetus*:ti OR foetal:ti OR foetus:ti OR utero:ti))</p> <p>AND ('anemia'/exp/mj OR thalassemia:ti,ab OR 'sickle cell':ti,ab OR anemia*:ti,ab) AND ('blood examination'/exp OR 'iron binding protein'/exp OR 'blood cell':ti,ab OR erythrocyt*:ti,ab OR h?emoglob*:ti,ab OR hb*:ti,ab OR ferritin*:ti,ab OR h?ematocrit*:ti,ab OR ht*:ti,ab OR 'anemia'/exp/mj/dm_di)</p> <p>AND ('diagnosis'/mj OR 'laboratory technique'/exp/mj OR diagnos*:ti,ab OR detect*:ti,ab OR workup:ti,ab OR 'work up':ti,ab OR diagnosis:lnk))</p> <p>OR ('diagnosis'/mj OR 'laboratory technique'/exp/mj OR diagnos*:ti,ab OR detect*:ti,ab OR workup:ti,ab OR 'work up':ti,ab OR diagnosis:lnk) AND ('hypoparathyroidism'/exp/mj OR 'hypocalcemia'/exp/mj OR 'calcium'/exp OR 'phosphate'/exp OR 'alkaline phosphatase'/exp OR hypoparathyroidism:ti,ab OR hypocalcemia:ti,ab OR calcium:ti,ab OR phosphates:ti,ab OR 'alkaline phosphatase':ti,ab))</p> <p>OR ('diagnosis'/mj OR 'laboratory technique'/exp/mj OR diagnos*:ti,ab OR detect*:ti,ab OR workup:ti,ab OR 'work up':ti,ab OR diagnosis:lnk) AND ('growth hormone deficiency'/exp/mj OR ('growth hormone deficienc*:ti,ab OR ghd:ti,ab) OR ('somatomedin c'/exp OR 'hypothyroidism'/exp/mj OR (('igf i':ti,ab OR i:ti,ab) AND 'gfbp 3':ti,ab) OR ft4:ti,ab OR tsh:ti,ab OR hypothyroid*:ti,ab))</p> <p>OR ('erythrocyte sedimentation rate'/exp OR ((erythrocyte OR blood) NEAR/3 sediment*:ti,ab OR 'leukocyte count'/exp OR (((white blood cell* OR leukocyte*) NEAR/3 count*:ti,ab) OR 'inflammatory bowel disease'/exp/mj OR 'inflammatory bowel disease*:ti,ab OR ((colitis NEAR/1 ulcerative):ti,ab) OR 'crohn disease':ti,ab OR ibd:ti,ab OR inflammation*:ti,ab))</p> <p>OR ('kidney disease'/exp/mj OR (((renal OR kidney) NEAR/1 (disorder* OR disease* OR insuffien*)):ti,ab) AND (('urologic examination'/exp OR 'kreatinine'/exp OR 'electrolyte'/exp OR kreatinine:ti,ab OR electrolytes:ti,ab OR urine*:ti,ab) OR ('diagnosis'/mj OR diagnos*:ti,ab OR detect*:ti,ab OR workup:ti,ab OR 'work up':ti,ab OR diagnosis:lnk))))</p> <p>AND (('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*:ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp) OR 'practice guideline'/exp/mj OR guideline*:ti,ab OR consensus:ti OR evidence:ti OR criteria:ti) (64) – 50 uniek</p> <p>AND 'sensitivity and specificity'/de OR sensitivity:ab,ti OR specificity:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR auc:ti,ab OR ((area NEAR/3 curve):ti,ab) OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'diagnostic yield':ti,ab OR 'reliability'/exp OR diagnos*:ti (188) – 73 uniek</p>	

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Singh, 2015	Al uitgewerkt voor sub-uitgangsvraag 1 (zie tabel 1D-1)
Mul, 2010	Voldoet niet aan de PICO. <i>Geincludeerd voor overwegingen</i>
Papadimitriou, 2012	Al uitgewerkt voor sub-uitgangsvraag 1 (zie tabel 1D-1)
Kayemba-Kay's, 2011	Voldoet niet aan de PICO. <i>Geincludeerd voor overwegingen</i>
Cianfarani, 2011	Voldoet niet aan PICO
Galluzzi, 2010	Voldoet niet aan PICO
Haghshenas, 2009	Voldoet niet aan PICO
Ali, 2009	Voldoet niet aan PICO
Dehghani, 2008	Voldoet niet aan PICO
Smoczynska, 2007	Voldoet niet aan de PICO. <i>Geincludeerd voor overwegingen</i>
Trivin, 2006	Voldoet niet aan PICO
Laron, 2006	Voldoet niet aan PICO
Jensen, 2005	Voldoet niet aan PICO
Boquete, 2003	Voldoet niet aan PICO
van Doorn, 2001	Voldoet niet aan PICO
Wacharasindhu, 2000	Voldoet niet aan PICO
Ranke, 2000	Voldoet niet aan PICO
Bussieres, 2000	Voldoet niet aan PICO
Mitchell, 1999	Voldoet niet aan PICO
Kawai, 1999	Voldoet niet aan PICO
Rikken, 1998	Voldoet niet aan PICO
Koch, 1997	Voldoet niet aan PICO
Juul, 1997	Voldoet niet aan PICO
Karachaliou, 1996	Voldoet niet aan PICO
Cianfarani, 1995	Voldoet niet aan PICO
Kaplowitz, 1994	Voldoet niet aan PICO
Hasegawa, 1994	Voldoet niet aan PICO
Hasegawa, 1992	Voldoet niet aan PICO
Smith, 1993	Voldoet niet aan PICO
Hasegawa, 1993	Voldoet niet aan PICO
Park, 1989	Voldoet niet aan PICO
Kanof, 1988	Voldoet niet aan PICO. <i>Geincludeerd voor overwegingen</i>
Gunn, 1986	Voldoet niet aan PICO
Brook, 1986	Voldoet niet aan PICO

Algemene overwegingen

Inleiding

De diagnostiek van een kind met een kleine lengte is complex om diverse redenen. In de eerste plaats omdat er zeer veel verschillende oorzaken zijn van gestoorde lengtegroei. Ten tweede wordt bij vrijwel alle oorzaken van kleine lengte/groei-afbuiging een grote variatie gezien in groeipatronen (lengte-SDS en groei-afbuiging), die gewoonlijk overlapt met die van de normale populatie. Ten derde bestaat bij de meeste groeistoornissen ook een breed spectrum van additionele kenmerken, tot binnen de grenzen van wat als “normaal” wordt beschouwd. Een vierde complicerende factor is de sterk uiteenlopende frequentie van mogelijke oorzaken van kleine lengte/groei-afbuiging: verreweg de meeste zijn zeldzaam (bijvoorbeeld groeihormoon (GH)-deficiëntie (1:5000) en Turner-syndroom (1:2500 meisjes)) of zeer zeldzaam (veel verschillende congenitale syndromen en de meeste verworven aandoeningen). Coeliakie komt vaker voor (1:270 tot 1:1000), maar bij de meeste patiënten is de groei slechts in geringe mate aangedaan. Als hulpmiddel bij het diagnostisch proces is in Bijlage 1E een beslisschema weergegeven, dat in dit hoofdstuk nader wordt toegelicht.

In Bijlage I (van de algemene inleiding) is de lijst weergegeven van pathologische oorzaken van kleine lengte/groei-afbuiging volgens de International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses (ICPED) (Wit, 2016; ICPED, 2017). In Bijlage 1A is een ingekorte lijst weergegeven van relatief frequente oorzaken van kleine lengte/groei-afbuiging die zich kunnen presenteren zonder duidelijke afwijkingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek. Deze worden verder toegelicht in Bijlage 1B. In de Algemene inleiding (paragraaf Definities en begrippen) is het begrip “kleine lengte/groei-afbuiging” nader gedefinieerd.

Anamnese

De werkgroep is van mening dat de kinderarts bij elke patiënt een zorgvuldige anamnese dient af te nemen. Speciale punten van aandacht zijn samengevat in Bijlage 1F (waarvan slechts een deel kon worden opgenomen in beslisschema 1E). De meeste anamnestiche gegevens kunnen op een efficiënte manier worden verzameld door tevoren een vragenlijst te laten invullen en opsturen (voorbeeld in Bijlage V).

Wat betreft de voorgeschiedenis dient informatie te worden verzameld over gewicht, lengte en hoofdromp bij de geboorte (indien geen geboortelengte is gemeten, wordt gevraagd naar de eerst beschikbare lengte en de leeftijd waarop die werd gemeten). Verder wordt gevraagd naar symptomen die zijn geassocieerd met chronische organische ziekten, psychiatrische/emotionele aandoeningen en medicatie (Simm, 2005; Cakan, 2007; Wit, 2008).

De familieanamnese is van groot belang. Zo moet aan de ouders worden gevraagd of er andere personen in de familie zijn met een kleine lengte en andere aandoeningen (bijvoorbeeld vroege osteoartritis of discopathie, in verband met de kans op een ACAN-mutatie). Indien tenminste één van de ouders klein is, valt aan te bevelen om ook gegevens over de lengte van grootouders, broers en zussen te verzamelen. Verder dient de lengte van de ouders bij voorkeur zelf te worden gemeten, op basis waarvan de TH (SDS) wordt berekend (Van Dommelen, 2012). Indien de patient afwijkende lichaamsproporties heeft, dient bij de ouders naast de lengte ook de zithoogte en

spanwijdte te worden gemeten. Hetzelfde geldt als bij visuele inspectie één van de ouders een disproportionele lichaamsbouw heeft.

Lichamelijk onderzoek

Naast het reguliere lichamelijk onderzoek dient de kinderarts speciale aandacht te schenken aan de puberteitsstadia en lichamelijke kenmerken van bekende oorzaken van groeiachterstand. Een samenvatting van aandachtspunten bij het lichamelijk onderzoek is weergegeven in Bijlage 1G (waarvan slechts een deel kon worden opgenomen in het beslisschema 1E). Het is van groot belang dat gelet wordt op dysmorphe kenmerken en andere anatomische afwijkingen (Bijlage 1H). Daarnaast bevat de richtlijn tabellen van symptomen die kunnen wijzen op specifieke aandoeningen (Bijlage 1I Turner-syndroom, Bijlage 1J *SHOX* haploïnsufficiëntie, Bijlage 1K Noonan-syndroom, Bijlage 1L Neurofibromatose type 1, Bijlage 1M Silver-Russell-syndroom).

Groeianalyse

Voor informatie over de te gebruiken lichaamsmaten en de analyse van de groeicurve wordt verwezen naar Algemene inleiding (paragraaf Groei-analyse) en Bijlagen III en IV.

Screenend röntgen onderzoek

Een X-linker hand/pols wordt in de eerste plaats verricht voor bepaling van de skeletleeftijd. Een achterstand van de skeletleeftijd past vooral bij secundaire groeistoornissen (een normale skeletleeftijd maakt bijvoorbeeld de kans op GH-deficiëntie zeer klein), maar ook bij idiopathisch kleine lengte met late puberteit (constitutionele achterstand in groei en puberteit). Bij kinderen ouder dan circa 10 jaar kan de skeletleeftijd gebruikt worden om een eindlengtepredictie te doen, al is de nauwkeurigheid aanvankelijk nog gering. Verder is het van belang dat een zorgvuldige beoordeling plaats vindt van de anatomie van radius, ulna, carpalia en phalangen. Dit betekent dat bij de röntgen-aanvraag niet alleen een aanvraag moet worden gedaan voor de skeletleeftijd en eventueel lengtepredictie, maar ook voor beoordeling van aanwezigheid van anatomische afwijkingen die passen bij enkele relatief vaak voorkomende aandoeningen (Bijlage 1N).

Bij *SHOX* (enhancer) mutaties of deleties zijn radiologische afwijkingen zeer frequent (Child, 2015; Auger, 2016). De radioloog dient speciaal te letten op tekenen van Madelungse deformiteit van de pols en afwijkingen van de onderarm (bilaterale verkorting en kromming van de radius, distale dislocatie van de ulna en wigvormige carpalia); mesomele verkorting (korte onderarm, verkorting van de totale lengte van de radius); metaphyseale opheldering (“lucency”) en epifyseaire hypoplasie aan de ulnaire grens van de distale radius; laterale en dorsale uitbochtiging van de radius; verminderde carpale hoek; subluxatie van de distale ulna; korte metacarpale IV. Bij twijfel is het aan te bevelen om ook een X-foto te maken van de onderarmen.

Het meest typische kenmerk van “Albright hereditary osteodystrophy with multiple hormone resistance” (pseudohypoparathyroidism, type Ia) is brachydactylie met verkorting van metacarpalia III, IV en V en de distale falanx I, dat bij 70% van de patiënten kan worden aangetroffen (de Sanctis, 2004). Ook bij kinderen met heterozygote *IHH* mutaties worden radiologische afwijkingen gezien (Bijlagen 1B en 1N).

Screenend laboratoriumonderzoek voor alle kinderen verwezen voor kleine lengte/groeiabuijing

Screenend laboratoriumonderzoek is gericht op het detecteren van aandoeningen die behalve groeiachterstand verder asymptomatisch kunnen verlopen. Voor de beslissing over welke laboratorium bepalingen wenselijk zijn kon onvoldoende bewijs worden gevonden (zie subuitgangsvraag 1.4). In studies in Wales en Nederland werd via enquêtes geïnventariseerd welke bepalingen in de praktijk werden verricht (Evans, 2004; Grote, 2008), waarbij een grote variatie werd gerapporteerd.

In het kader van een groot project met betrekking tot optimalisering van “growth monitoring” voerde een Franse groep een onderzoek uit met het doel om met een interdisciplinaire groep experts een prioritering te maken van pathologische oorzaken van kleine lengte/groeiabuijing (Scherdel, 2017). Hiervoor werd een formele consensus methode gebruikt met een gemodificeerde versie van de RAND/UCLA methode, die was gebaseerd op drie fases (voorbereiding, literatuur review, en beoordeling), met deelname van expert adviesgroepen uit diverse relevante beroepsverenigingen (van eerstelijnszorg tot academische subspecialisten) en patiëntenorganisaties. Op basis van de ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses (Wit, 2007) werden de aandoeningen geselecteerd volgens vier tevoren gedefinieerde criteria voor een ideaal type “priority target condition” voor “growth monitoring”, aan de hand van de criteria van Wilson en Junger. Een aandoening werd geschikt geacht als priority target als: 1) Het een “health burden” is, dat wil zeggen dat de combinatie van incidentie en ernst verantwoordelijk is voor substantiële morbiditeit en/of mortaliteit; 2) Het een natuurlijk beloop heeft met een lange fase met weinig symptomen waarin de klinische expressie vooral de trage lengtegroei is; 3) Een relatie tussen een vroege diagnose en gunstiger uitkomst is aangetoond; en 4) Er robuuste diagnostische criteria voor de aandoening zijn die onafhankelijk zijn van indicatoren van de lengtegroei. De aandoeningen moesten aan alle vier criteria voldoen.

Binnen de Franse groep werd overeenstemming bereikt dat de volgende acht aandoeningen aan de criteria voldeden: coeliakie, ziekte van Crohn, craniopharyngioom, juveniele nefronftosis, Turner-syndroom, GHD met “pituitary stalk interruption syndrome”, infantiele cystinosis en “hypothalamic-optochiasmatic astrocytoma” (in aflopende mate van onderlinge consensus). De NVK werkgroep is van mening dat hypothyreoïdie ook aan de genoemde criteria voldoet.

Op basis van bovengenoemde publicatie, aanbevelingen uit tekstboeken, de geschatte kans op het vinden van een aandoening bij geïsoleerde kleine lengte/groeiabuijing en kostenbeperking heeft de werkgroep een keuze gemaakt voor het screenend laboratoriumonderzoek. Voor een nadere toelichting per ziektebeeld, zie Bijlage 1B.

De werkgroep benadrukt dat het screenend hematologische en biochemisch laboratorium-onderzoek wordt aanbevolen bij elk kind dat wordt verwezen met kleine lengte/groeiabuijing. Dus aanvullend laboratoriumonderzoek dient niet beperkt te worden tot kinderen met een groeistoornis van een zodanige omvang dat deze als verwijscriterium is aangemerkt vanuit de JGZ (<https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/>). Voor de genetische diagnostiek worden gewoonlijk wel een lengte-SDS <-2 of een afstand tussen lengte-SDS en TH-SDS van >1,6 aangehouden in verband met de naar verwachting lage opbrengst bij asymptomatische kinderen met een lengte binnen

de referentierange voor de populatie of binnen de TH range. Analyse van het groeipatroon van de diverse pathologische groeistoornissen laat zien dat de verwijscriteria vanuit de JGZ een sensitiviteit van maximaal 75% opleveren (Grote, 2008a), terwijl de kinderarts zal streven naar een hogere sensitiviteit.

Aanbevolen bepalingen bij alle kinderen die zijn verwezen voor kleine lengte/groeiafbuiging

1. *Hb, Ht, erythrocyten, rode cel indices (MCV, MCH, MCHC, RDW=Red cell distribution width)*

Anemie (al dan niet in combinatie met afwijkende indices) kan onder anderen wijzen op een hemoglobinopathie (bijvoorbeeld thalassemie, sikkelcel-anemie), ijzergebreksanemie, coeliakie of inflammatoire darmziekten (inflammatory bowel disease, IBD).

2. *IGF-1*

Groeihormoondeficiëntie (GHD) is één van de meest frequent gedetecteerde diagnoses bij kinderen met kleine lengte/groeiafbuiging. Er is internationaal overeenstemming dat het bepalen van serum IGF-1 hiervoor de meest geschikte screening is, maar men moet zich wel realiseren de IGF-1 spiegel ook van andere factoren afhankelijk is, zoals van de voedingstoestand, het puberteitsstadium en chronische ziekten. Voor een goede interpretatie is het nodig om de uitslag te converteren naar een SDS voor leeftijd en geslacht. Bij kinderen ouder dan 10 jaar is het ook van belang om het puberteitsstadium in de interpretatie te betrekken. Bij kinderen met late puberteit kan bijvoorbeeld een SDS worden berekend op basis van skeletleeftijd in plaats van chronologische leeftijd. In de screeningsfase levert het toevoegen van een IGFBP-3 bepaling onvoldoende meerwaarde op (Kayemba-Kay's, 2011).

De interpretatie van serum IGF-1 SDS dient plaats te vinden in de context van de a priori waarschijnlijkheid van GHD, op basis van klinische informatie (balans van positieve en negatieve signalen uit anamnese, lichamelijk onderzoek en groei-analyse). Bij een hoge a priori waarschijnlijkheid (bijvoorbeeld bij afbuigende lengegroei, grote achterstand in skeletleeftijd, andere hypofysaire deficiënties of aanwijzingen voor aangeboren of verworven organische oorzaken van GHD) kan een serum IGF-1 <0 SDS al reden zijn om GH-stimulatietesten uit te voeren. Bij matige of lage a priori waarschijnlijkheid ligt die grens in de orde van respectievelijk <-1 of <-2 SDS, tenzij er een duidelijke andere verklaring voor het lage IGF-1 bestaat (bv ondervoeding, gastrointestinale malabsorptie). Bij een IGF-1 SDS >0 is GHD zeer onwaarschijnlijk en kan bijna altijd worden afgezien van een stimulatietest. Bij de interpretatie van serum IGF-1 SDS moet echter wel rekening worden gehouden met een suboptimale nauwkeurigheid (in de orde van +/- 0,5 tot 1,0 SDS) van de IGF-1 bepaling en SDS conversie (persoonlijk mededeling Dr. B.E.P.B. Ballieux, LUMC). Indien tot een GH stimulatietest wordt besloten, adviseert de werkgroep om dan opnieuw IGF-1 te meten en dan in combinatie met IGFBP-3. Informatie over de diverse GH stimulatietesten is te vinden in de NVK richtlijn GH-deficiëntie (NVK, 2015). Een hoge of hoog-normale uitslag van serum IGF-1 bij een kind met een laag geboortegewicht en lage hoofdomtrek kan passen bij een mutatie of deletie van *IGF1R* en vormt een indicatie voor overleg met de kinderendocrinoloog.

3. *FT4, TSH*

Hypothyreoidie komt weinig voor bij kinderen, vooral beneden 10 jaar. Een centrale hypothyreoidie wijst op een hypothalame of hypofysaire aandoening die verder hypofysefunctie-onderzoek noodzakelijk maakt. Een primaire hypothyreoidie is gewoonlijk veroorzaakt door een Hashimoto threoiditis. Beide vormen kunnen sluipend en aanvankelijk vrijwel asymptomatisch verlopen, maar het effect op het lichamelijk en psychosociaal functioneren van het kind is groot. Behandeling met L-thyroxine geeft een vrijwel instantane normalisering van de verschijnselen en inhaalgroei naar de oorspronkelijke lengte-SDS. De werkgroep is van mening dat bepalen van serum FT4 en TSH een onderdeel dient te zijn van de laboratoriumscreening van een kind, ondanks de lage frequentie.

4. *Coeliakie serologie*

In de voorgaande NVK-richtlijn werd reeds beredeneerd dat er voldoende redenen zijn om te screenen op coeliakie, gezien de hoge incidentie in de populatie (gemiddeld 0,7% van de wereldbevolking, met enige regionale variatie) (Glissen-Brown, 2018) en een diagnostische opbrengst van 2 tot 8% bij kinderen met kleine lengte in een systematische review (van Rijn, 2004). Deze bevindingen werden bevestigd door de recente literatuursearch, waarbij in 0,3 tot 15% van de verwezen kinderen coeliakie werd aangetoond (subuitgangsvraag 1.1). Voor screening van asymptomatische patiënten geeft het bepalen van anti-tissue transglutaminase antilichamen (Anti-TTG IgA) en totaal IgA een voldoende hoge sensitiviteit. Bij enige klinische verdenking op coeliakie kan een bepaling van anti-endomysium antilichamen IgA worden toegevoegd. Voor verdere informatie, zie Bijlage 1B en de NVK-richtlijn coeliakie (NVK, 2015).

5. *Serum kreatinine*

Hoewel in de literatuursearch geen literatuur kon worden gevonden over de kans dat bij een asymptomatisch kind met kleine lengte/groeiafbuiging bij laboratoriumscreening een nierinsufficiëntie kan worden gevonden, werd in de recente publicatie van Scherdel et al (Scherdel, 2017) onderbouwing gevonden voor een screening op nierinsufficiëntie, met name om nefronoftisis (Ala-Mello, 1999) en infantiele cystinose (Nesterova, 2008; Greco, 2010; Brodin-Sartorius, 2012; Bertholet-Thomas, 2015; Elmonem, 2016) op te sporen. Op basis hiervan, en van casuïstiek ingebracht door leden van de sectie endocrinologie van de NVK, heeft de werkgroep besloten om serum kreatinine te handhaven in de laboratoriumscreening.

6. *Serum Na, K, Ca, P, alkalische fosfatase*

De afwezigheid van wetenschappelijke literatuur over de wenselijkheid van het bepalen van serum Na, K, Ca, P en alkalische fosfatase bij kinderen met kleine lengte suggereert dat deze bepalingen slechts zeer zelden zullen leiden tot het diagnosticeren van een pathologische aandoening op dit gebied. Anecdotische informatie van Nederlandse kinderendocrinologen en theoretische argumenten, tegen de achtergrond van de lage kosten, hebben de werkgroep ertoe gebracht deze bepalingen te handhaven. Afwijkende Na en K spiegels kunnen een signaal zijn van een nierziekte en afwijkende Ca, P en alkalische fosfatase spiegels kunnen wijzen op (pseudo)hypoparathyreoïdie, ernstige vitamine D deficiëntie, X-linked fosfatemische rachitis of hypofosfatasia (zie sectie 1.4).

Additionele aanbevolen bepaling bij alle kinderen <3 jaar die zijn verwezen voor kleine lengte/groeiafbuiging en/of failure to thrive

Op basis van retrospectief onderzoek bij kinderen met renale tubulaire acidose (RTA) (Mul, 2010) werd in de voorgaande NVK richtlijn en een internationale publicatie (Oostdijk, 2009) gesteld dat er voldoende argumenten zijn om het bepalen van een bloedgas te beperken tot kinderen <3 jaar.

Additionele aanbevolen bepalingen bij kinderen vanaf 10 jaar met lengtegroei-afbuiging EN (afbuigende BMI SDS OF BMI <-1 SDS)

Kinderen met een beginnende IBD (met name de Ziekte van Crohn) laten soms eerst een trage lengtegroei zien bij een lage, laag-normale of dalende BMI (<-1 SDS) zonder duidelijke intestinale klachten (bv buikpijn, bloed en slijm bij de ontlasting en moeheid (zie NVK-richtlijn IBD (NVK, 2008)). Bij deze kinderen dient het screenend onderzoek te worden uitgebreid met *leukocyten*, *leukocyten-differentiatie*, een ontstekingsparameter (*BSE of CRP*) en *calprotectine in de feces*.

Additionele aanbevolen bepalingen bij alle meisjes die zijn verwezen voor kleine lengte/groeiafbuiging met een lengte <-2 SDS EN/OF met een lengte die 1,6 SD lager is dan de TH-SDS

Turner-syndroom (TS) is één van de relatief vaak voorkomende oorzaken van kleine lengte bij meisjes. Gewoonlijk, maar niet altijd, zijn er kenmerken van TS zichtbaar in het lichamelijk onderzoek (zie subuitgangsvraag 1.2). In aanvulling op tekstboeken en het recente consensus document (Gravholt, 2017) adviseert de werkgroep om genetisch onderzoek te verrichten niet alleen bij alle meisjes met kleine lengte (<-2 SDS), maar ook bij meisjes met een lengte die 1,6 SD lager is dan de TH-SDS. In Nederlands onderzoek werd aangetoond dat een grote afstand tot de TH de beste indicator is voor TS (Grote, 2008). Het tijdig stellen van de diagnose maakt het mogelijk om interne aandoeningen die bij circa 30% van de meisjes met Turner-syndroom voorkomen (coarctatio aortae, afwijkende aortakleppen, anatomische afwijkingen van het urogenitale stelsel) in kaart te brengen. Verder maakt deze diagnose het mogelijk om GH behandeling te starten op vroege leeftijd (bij meisjes met een lengte-SDS <-1,5), met een positief effect op de eindlengte.

Wat betreft de gebruikte techniek meent de werkgroep dat een *array-analyse* (SNP-array of CGH-array) te prefereren is boven het conventionele chromosomenonderzoek (*karyotype*). Voordelen zijn: 1) Gelijke sensitiviteit voor vrijwel alle varianten van TS (Prakash, 2014); 2) Diagnosticeren van copy number variants (CNVs, deleties en duplicaties) op andere chromosoomlocaties die gerelateerd zijn aan groei (Homma, 2018) en (bij gebruik van SNP-array) uniparentale isodisomie (UPD) (Gijsbers, 2011); 3) Lagere kosten (in 2018 kost een SNP-array € 781,73 versus € 884,20 voor een karyotypering), waarbij de verwachting bestaat dat de kosten van de arrays zullen dalen in de komende jaren; en 4) de array-techniek is veel minder arbeidsintensief. Deze voordelen wegen op tegen het feit dat de arrays behalve “gewenste bijvangst” (CNVs en UPDs) ook resultaten kunnen genereren die betrekking hebben op een verhoogd risico op een niet met kleine lengte geassocieerde aandoening of een resultaat waarvan de betekenis onduidelijk is (“ongewenste bijvangst”).

De werkgroep is zich echter bewust van het feit dat in de recent gepubliceerde “Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome” nog wordt vast gehouden aan het verrichten van een karyotypering (Gravholt, 2017), en dat in sommige klinisch genetische centra in Nederland de diagnostiek van chromosomale aandoeningen middels karyotypering plaats vindt. Tevens heeft de werkgroep nota genomen dat in de recente Nederlandse DSD-richtlijn (NVK, 2018) geen specifieke voorkeur wordt uitgesproken voor één van de twee technieken. Op basis van de diverse argumenten heeft de werkgroep een aanbeveling geformuleerd waarin beide technieken worden genoemd, maar voorkeur wordt uitgesproken voor de array-analyse.

Tot nu toe gebruikelijke laboratoriumbepalingen die de werkgroep adviseert weg te laten

Reeds in de voorgaande richtlijn werd gesteld dat er onvoldoende redenen zijn om leverfuncties te bepalen bij geïsoleerde groeistoornis. Bij een informele enquête onder kinderendocrinologen bleek dat abnormale leverfuncties vrijwel nooit waren waargenomen bij kinderen met verder asymptomatische kleine lengte/groeiafbuiging (behoudens misschien zeer zeldzame patiënten met een stofwisselingsstoornis). Ook zijn BSE, leukocyten en leukocyten-differentiatie weggelaten, behalve bij kinderen vanaf 10 jaar met groeiafbuiging en afnemende BMI (of BMI-SDS <-1). Bepaling van het aantal trombocyten en serum IGF-1 heeft volgens de werkgroep geen meerwaarde, evenals oriënterend urine-onderzoek.

Dit heeft geleid tot het volgende advies (Bijlage 1O):

1. Bepaal bij alle kinderen die worden verwezen onder verdenking van kleine lengte voor de populatie of voor TH, of met een afbuiging van de lengte-SDS:
 - Hb, Ht, erythrocyten, rode cel indices (MCH, MCV, MCHC, RDW (red cell distribution width))
 - serum IGF-1
 - FT4, TSH
 - anti-tissue transglutaminase antilichamen IgA, totaal IgA
 - Na, K, kreatinine, Ca, P, alkalische fosfatase
2. Bij kinderen <3 jaar: bepaal ook een bloedgas.
3. Bij kinderen >10 jaar met lengtegroei-afbuiging lengte EN (afbuigende BMI SDS OF BMI <-1 SDS): leukocyten, leukocyten-differentiatie, BSE of CRP, feces calprotectine
4. Bij alle meisjes met een kleine lengte (<-2 SDS) EN/OF een lengte-SDS die 1,6 SD kleiner is dan de TH: verricht array analyse (SNP-array of CGH-array) of eventueel een karyogram.

Aanvullend laboratorium-onderzoek bij aanwijzingen voor een primaire groeistoornis

Het aanvullend onderzoek is afhankelijk van de bevindingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek, die op hun beurt een aanwijzing geven voor een waarschijnlijkheidsdiagnose (voor beslisschema, zie Bijlage 1E). Uiteraard is het daarbij van groot belang dat de kinderarts op de hoogte is van de klinische kenmerken (anamnese, lichamelijk onderzoek en groeipatroon) van relatief veel voorkomende oorzaken van groeistoornissen en hier speciale aandacht aan geeft tijdens het consult (zie Bijlagen 1F, 1G en 1H). De werkgroep vraagt speciale aandacht voor de klinische kenmerken van *SHOX* haploinsufficiëntie (Bijlage 1J) en voor de criteria om genetische diagnostiek voor dit gen aan te vragen (subuitgangsvraag 1.3). Het verdient aanbeveling om alvorens

genetisch onderzoek uit te voeren naar *SHOX* haploïnsufficiëntie contact op te nemen met de kinderendocrinoloog in de regio en/of klinisch geneticus.

Indien er afwijkende lichaamsproporties en/of dysmorfe kenmerken (zonder specifieke verdenking op *SHOX* haploïnsufficiëntie) worden gevonden is een vorm van skeletdysplasie of “syndroom” waarschijnlijk. In dat geval wordt geadviseerd om een klinisch geneticus of kinderendocrinoloog te consulteren. Deze zal behalve een lichamelijk onderzoek waarschijnlijk aanvullend onderzoek verrichten in de vorm van genetisch onderzoek (kandidaatgen-analyse of een gen-panel, bijvoorbeeld voor groeistoornissen of skeletdysplasie) en/of (indien dit adequaat beoordeeld kan worden door een kinderradioloog) uitgebreid radiologisch onderzoek (“Skeletstatus”, Bijlage 1P).

De aard van de dysmorfe kenmerken en/of milde disproportie (zithoogte: lengte ratio SDS in de hoog-normale range) kan aanleiding geven tot een verdenking op een bepaalde genetische aandoening, of een groep van dergelijke aandoeningen. Ook in dat geval is consultatie van een klinisch geneticus of kinderarts-endocrinoloog aangewezen, of kan worden verwezen naar een gezamenlijk spreekuur van kinderendocrinoloog en klinisch geneticus (endogenetica spreekuur voor groeistoornissen) danwel een expertisecentrum voor groeistoornissen. In dergelijke gevallen wordt gewoonlijk in eerste instantie een array-analyse verricht, vaak gevolgd door Sanger sequencing en MLPA voor een kandidaatgen of een “klein groei-genpanel”, eventueel gevolgd door een specifiek genpanel voor groeistoornissen en skeletdysplasie (zie Algemene inleiding, paragraaf genetisch onderzoek).

Aanvullend onderzoek bij aanwijzingen voor een secundaire groeistoornis

Indien aanwijzingen worden gevonden voor een specifieke secundaire groeistoornis, dient gericht aanvullend biochemisch laboratoriumonderzoek te worden aangevraagd. Hiervoor wordt verwezen naar Bijlage 1Q. Bij kinderen ≥ 10 jaar oud met afbuiging van zowel de lengte-SDS als de BMI-SDS wordt geadviseerd om ontstekingsparameters in het bloed en calprotectine in de faeces te bepalen (NVK, 2008).

Verder gericht onderzoek op basis van de laboratorium screening resultaten

Laag of laag-normaal IGF-1

Op basis van de interpretatie van de uitslag van het serum IGF-1 (zie paragraaf over interpretatie van de IGF-1 screening) in de context van de a priori waarschijnlijkheid van GHD (en rekening houdend met het effect van puberteitsstadium en voedingstoestand) kan worden besloten tot het uitvoeren van een GH-stimulatietest, met basale metingen van IGF-1 en IGFBP-3. Bij een lage GH piek in twee testen en overige kenmerken van GHD kan die diagnose worden gesteld, en is verwijzing naar de kinderarts-endocrinoloog aangewezen. De waarschijnlijkheid van GHD wordt ingeschat op basis van specifieke criteria (Bijlage 1R). Indien een normale of verhoogde (bv >80 mE/L) GH piek wordt gevonden kan worden gedacht aan een vorm van GH-ongevoeligheid (bijvoorbeeld mutaties in *GHR*, *STAT5B*, *IGFALS* of *IGF1*) of een bio-inactief GH (mutatie in *GH1*). Als de IGFBP-3 SDS extreem laag is bij een lage IGF-1 SDS, maakt dit een homozygote mutatie van *IGFALS* waarschijnlijk.

Laag FT4

Een laag FT4 wijst op hypothyreoïdie; de combinatie met een verhoogd TSH past bij een primaire hypothyreoïdie en een normaal of laag (of zelden licht verhoogd) TSH pleit voor een centrale hypothyreoïdie. Bij primaire hypothyreoïdie dienen anti-TPO schildklierantilichamen te worden bepaald; bij een positieve uitslag kan de diagnose Hashimoto thyreoïditis worden gesteld (meest voorkomende oorzaak van hypothyreoïdie). Bij secundaire hypothyreoïdie dient in overleg met kinderendocrinoloog onderzoek te worden ingezet naar andere hypofysefuncties (ochtend cortisol en ACTH, prolactine, LH, FSH, oestradiol of testosteron (<3 maanden of >10 jaar)) en hypoglycemie, eventueel gevolgd door GH-stimulatietesten en een low-dose ACTH-test. Bij geïsoleerde secundaire hypothyreoïdie (of in combinatie met hypoprolactinemie) wordt de kinderarts geadviseerd contact op te nemen met de kinderarts-endocrinoloog voor aanvullende diagnostiek, bijvoorbeeld met behulp van een specifiek gen-panel voor centrale hypothyreoïdie (AMC, 2018).

Onmeetbaar IgA

Bij een IgA deficiëntie kunnen IgA antistoffen niet worden gebruikt om coeliakie te diagnosticeren. In dat geval dienen IgG-TGA en/of IgG-DGPA (immuunglobuline G gericht tegen gedeamideerd gliadine peptide) te worden bepaald. De meeste laboratoria maken gebruik van reflexdiagnostiek en bepalen automatisch anti-TTG IgA en totaal IgA. Bij IgA deficiëntie wordt in veel ziekenhuizen automatisch onderzoek naar IgG antilichamen ingezet.

Afwijkende uitslagen van overige laboratoriumbepalingen

Dergelijke afwijkingen zullen aanleiding geven tot gericht verder onderzoek. Een bespreking hiervan valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Next-generation sequencing technieken bij verdenking op een genetische oorzaak van de groeistoornis op basis van ernst, overervingspatroon en lichamelijke kenmerken

Zoals in Bijlage 1B is aangegeven, is de frequentie van diverse genetische aandoeningen (mutaties van *SHOX*, *NPR2*, *ACAN*, *IGF1R* en *IHH*) bij verder asymptomatische kinderen met kleine lengte in de orde van 1 tot 3% (voor *SHOX* haploïnsufficiëntie zijn ook hogere percentages gerapporteerd, maar de werkgroep veronderstelt dat in deze cohorten disproportie niet was uitgesloten). Bij ernstige groeiachterstand (lengte-SDS <-3) en/of dysmorphe kenmerken en/of disproportie en/of als een dominante overerving waarschijnlijk is, en als bekende oorzaken uitgesloten of onwaarschijnlijk zijn, acht de werkgroep nader onderzoek naar monogene aandoeningen aangewezen (Dauber, 2014). De werkgroep adviseert de kinderarts om dergelijke patiënten door te verwijzen naar een kinderendocrinoloog, klinisch geneticus of gezamenlijk spreekuur voor kinderen met groeistoornissen van kinderarts-endocrinoloog en klinisch geneticus. Op basis van de bevindingen zal in veel gevallen een array-analyse worden verricht (Algemene inleiding) en/of kan een klein maar 100% dekkend specifiek groei-genpanel (inclusief MLPA voor de meeste genen) voor groeistoornissen worden aangevraagd om kosteneffectief onderzoek te doen naar 15 relatief frequente genetische oorzaken ("groeipanel" (LDGA, 2018)).

Indien dit onderzoek niet leidt tot een diagnose en de verdenking op een monogene oorzaak voldoende hoog is, kan in diverse klinisch genetische centra een op whole exome sequencing (WES) gebaseerd specifiek gen-panel voor groeistoornissen

(eventueel inclusief skeletdysplasieën) worden aangevraagd (VKGL, 2018). Bij sterke verdenking op een monogenetische oorzaak en ernstige groeiachterstand (lengte-SDS <-3) kan de klinisch geneticus in overleg met de patiënt en ouders besluiten tot het verrichten van een zogenaamde trio WES (DNA van kind en beide ouders).

Veiligheid

Anamnese en lichamelijk onderzoek behoren tot het standaard arsenaal van de kinderarts, en hiervan zijn geen bijwerkingen te verwachten. In veel gevallen zal een röntgenfoto worden gemaakt van de linkerhand/pols, met een geringe stralenbelasting. Voor screenend laboratoriumonderzoek is een venapunctie nodig. Deze kan pijnlijk zijn, maar dit is gewoonlijk van korte duur. In zeldzame gevallen ontstaat een hematoom, dat enige dagen pijnlijk kan zijn. Het verrichten van een array-analyse kan leiden tot ongewenste “bijvangst”, wat kan leiden tot consultatie van de klinisch geneticus. Whole exome sequencing kan alleen worden aangevraagd door de klinisch geneticus. Voor verdere details, zie de website van het Erfocentrum (Erfocentrum, 2017).

Patiëntenperspectief

In voorbereidende gesprekken met vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen bleek dat patiënten het belangrijk vinden dat een kind met kleine lengte/groei-afwijking tijdig naar een kinderarts wordt verwezen. Daarnaast vond men het belangrijk dat de kinderarts goed op de hoogte is van de oorzaken, de relevante onderwerpen die dienen te worden nagevraagd in de anamnese, punten van aandacht in het lichamelijk onderzoek, en van de inhoud van het aanvullend onderzoek. Patiënten en met name hun ouders vinden het van belang dat een diagnose op jonge leeftijd wordt gesteld, zodat tijdig stappen kunnen worden ondernomen voor eventueel verder onderzoek in verband met de diagnose en zo mogelijk een behandeling kan worden ingesteld.

Met betrekking tot het geadviseerde genetisch onderzoek merkt de werkgroep nog het volgende op. Tot voor kort werd in nationale en internationale richtlijnen gesteld dat bij elk meisje met onverklaarde kleine lengte chromosomenonderzoek zou moeten worden verricht. Dit betekende dat de kinderarts het kind en ouders moest uitleggen dat dit werd aangevraagd met het doel om Turner-syndroom al of niet aan te tonen. Het huidige advies van de werkgroep is om in plaats van chromosomenonderzoek een array-analyse te verrichten. Dit houdt een verandering in van de informatie die de kinderarts verschaft aan patiënt en ouders. Deze informatie houdt in dat “met dit onderzoek zowel (gedeeltelijke) afwezigheid van een chromosoom kan worden onderzocht (zoals bijvoorbeeld het Turner-syndroom), als kleine ontbrekende of verdubbelde stukjes DNA, en afwijkende menging van chromosomen van vader en moeder”. De kinderarts kan kind en ouders uitleggen dat het vinden van een diagnose die de afwijkende lengtegroei verklaart positieve gevolgen heeft, in de zin dat niet verder gezocht hoeft te worden, informatie beschikbaar komt over wat dit ziektebeeld inhoudt, welk aanvullend onderzoek nodig is, en welke behandeling kan worden gegeven. Verder dient de kinderarts aan te geven dat er ook een kans is dat iets wordt gevonden wat niet te maken heeft met de kleine lengte, of iets waarvan de betekenis onduidelijk is (circa 1 tot 2%). Voor verdere informatie kan worden verwezen naar de websites van het Erfocentrum en de VSOP (Erfocentrum, 2017; VSOP, 2017).

Professioneel perspectief (bijvoorbeeld tijdsbesparing)

De kinderarts heeft behoefte aan een heldere richtlijn met betrekking tot het diagnostisch proces van een kind dat wordt verwezen met kleine lengte. Deze richtlijn beoogt een hoge sensitiviteit te bereiken van de diagnostiek, zodat bekende pathologische oorzaken zo spoedig mogelijk kunnen worden onderkend. De richtlijn dient ook gebruikersvriendelijk te zijn, en gemakkelijk toegankelijk. De kinderarts streeft er ook naar om onnodig onderzoek te vermijden.

Vanuit het oogpunt van het kwaliteitsbeleid van de NVK is het van belang dat er een eenduidig, landelijk beleid wordt gevoerd op dit en andere terreinen. Hiertoe is een richtlijn nodig die leidt tot duidelijkheid, en vermindering van ongewenste praktijkvariatie.

Tijdsbesparing (en kwaliteitsverbetering) kan worden bereikt door ervoor te zorgen dat bij het eerste consult een formulier met antwoorden op relevante anamnestiche vragen beschikbaar is en een lijst met alle beschikbare groeigegevens (voor een voorbeeld, zie Bijlage V). Hierdoor kan tijdens het eerste bezoek, met behulp van het beslisschema (Bijlage 1E) een volledige analyse van anamnese, lichamelijk onderzoek en groei plaats vinden, gevolgd door radiologisch onderzoek en het afnemen van bloed voor hematologisch, biochemisch en (bij meisjes) DNA onderzoek.

Beschikbaarheid, werkbaarheid en wenselijkheid van organisatie van zorg aspecten, kosten, voorzieningen, coördinatie, communicatie, gegevensverwerking, taakverdeling, verantwoordelijkheden, et cetera

Beschikbaarheid, werkbaarheid en wenselijkheid van organisatie van zorg aspecten

Alle onderdelen van het hematologisch en biochemisch onderzoek die deel uitmaken van het screenend onderzoek zijn routinebepalingen die in elk ziekenhuis beschikbaar zijn. Van vrijwel alle bepalingen wordt de normale range voor leeftijd en geslacht aangegeven door het laboratorium, maar dit geldt niet overal voor de bepaling van serum IGF-1. Gezien de sterke en non-lineaire afhankelijkheid van de serum IGF-1 spiegel van leeftijd, adviseert de werkgroep dat klinisch chemische laboratoria in alle ziekenhuizen de uitslag van het serum IGF-1 niet alleen in massa eenheden verstrekken (ng/mL of nmol/L), maar ook als SDS (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht). In de ziekenhuizen waar dit niet wordt gedaan, adviseert de werkgroep de betreffende kinderartsen om een actieve rol te spelen om dit in te voeren.

Een röntgenfoto van de hand/pols voor bepaling van de skeletleeftijd is een standaard procedure in elk ziekenhuis. In veel ziekenhuizen wordt van de radioloog verwacht met behulp van de atlas van Greulich-Pyle of Tanner-Whitehouse de skeletleeftijd te rapporteren. Bij oudere kinderen (vanaf circa 10 jaar) kan eventueel ook een eindlengtepredictie worden gedaan, doch de kinderarts dient zich te realiseren dat deze voorspelling sterk afhangt van het begin en beloop van de puberteit en daarom onzeker is. De ervaring leert dat de kwaliteit van de beoordeling van de skeletleeftijd, en dus van de voorspelde volwassen lengte, uiteenloopt. In sommige ziekenhuizen wordt de röntgenfoto elektronisch opgestuurd naar een website van BoneXpert, waarna de skeletrijping, lengtepredictie en “bone health” wordt terug gerapporteerd.

De werkgroep adviseert om op de aanvraag behalve skeletleeftijd en eventueel lengtepredictie ook een inspectie van anatomische afwijkingen van de hand/pols te

vermelden (zie paragraaf Screenend röntgenonderzoek), waarbij moet worden gelet op vormafwijkingen van de individuele botten, met name op tekenen van *SHOX* haploinsufficiëntie (afwijkingen aan ulna en radius) of bijvoorbeeld “Albright hereditary osteodystrophy with multiple hormone resistance” (korte metacarpale 4 en 5) (Bijlage 1N).

Bij verdenking op een vorm van skeletdysplasie, een syndromale groeistoornis, of een extreem kleine lengte (<-3 SDS), adviseert de werkgroep om de patiënt te verwijzen naar de klinisch geneticus en/of kinderendocrinoloog, verbonden aan een expertisecentrum voor groeistoornissen. Deze zal gewoonlijk genetisch onderzoek verrichten en eventueel uitgebreider radiologisch onderzoek laten verrichten en laten beoordelen door een ervaren kinderradioloog.

De werkgroep is van mening dat indien de kinderarts een ander genetisch onderzoek overweegt dan genetische screening op Turner-syndroom bij meisjes, hij/zij tevoren overlegt met de kinderendocrinoloog en/of klinisch geneticus in de betreffende regio. Eveneens adviseert de werkgroep om een klinisch geneticus te consulteren indien bij het screenend genetisch onderzoek een afwijking is gevonden.

Kosten

Een eerste consult bij de kinderarts (dbc Kleine lengte/abv groeicurve inclusief het hematologisch en klinisch chemisch onderzoek en de radiologie verrichting “handwortelskelet”) leidt tot declaratie van zorgproduct 991516030 dbc 14E356 met een maximaal tarief van €348,05. Indien hieraan een thoraxfoto of bekkenfoto wordt toegevoegd blijft de declaratie gelijk. Een consult plus radiologie van handwortelskelet inclusief radiologie bovenarmen en bovenbenen en onderarmen en benen leidt tot declaratie van €874,29 (alle vermelde kosten betreffen 2018). Vermindering van het aantal laboratoriumbepalingen voor screening op pathologische oorzaken heeft geen effect op het bedrag dat in rekening wordt gebracht bij de ziektekostenverzekeraar.

In de voorgaande richtlijn werd geadviseerd om bij alle meisjes met kleine lengte chromosomenonderzoek (karyotype) te verrichten om TS aan te tonen of uit te sluiten. Dit onderzoek kost €884,20. In de nieuwe richtlijn wordt geadviseerd om in plaats van een karyotypering een array-analyse te verrichten. Voordelen van deze verandering is dat de verrichting goedkoper is (€781,73) en het mogelijk maakt andere oorzaken van kleine lengte op te sporen, bij gelijke sensitiviteit voor het detecteren van Turner-syndroom. Slechts bij sterke klinische verdenking op TS is het raadzaam om bij een normale uitslag van de array alsnog een karyotype of FISH te doen, bij voorkeur in een ander weefsel (wangslijmvlies of urine), om zeer zeldzame varianten/mozaïek Turner op te sporen (zie Bijlage 1B). Hierbij dient echter wel te worden bedacht dat als bij een array er een CNV van onzekere betekenis wordt gevonden, dit mogelijk extra kosten met zich meebrengen voor consult bij klinisch geneticus en eventueel onderzoek bij ouders om te zien of zij ook drager zijn van deze CNV.

In de nieuwe richtlijn wordt een plaats ingeruimd voor genetische diagnostiek naar een mutatie of deletie/duplicatie in een specifiek gen (via Sanger sequencing voor mutaties en MLPA voor deleties of duplicaties) bij sterke klinische verdenking. De werkgroep adviseert echter om dergelijk onderzoek pas in te zetten na overleg met een klinisch geneticus. Voor een enkel gen kost deze verrichting €824,77. In veel gevallen kan aan

een defect in verschillende genen worden gedacht. In plaats van het sequentieel aanvragen van diverse genen, is het dan meer kosteneffectief om een “klein groeigenpanel” aan te vragen, waarmee 15 genen tegelijk worden onderzocht (met 100% dekking, inclusief MLPA voor diverse genen). In andere gevallen kan een groter panel (circa 400 genen) met iets lagere dekking (kosten voor beide: €1675,07) worden aangevraagd.

In zeldzame gevallen zal een zogenaamde “Trio WES” (whole exome sequencing in patiënt en beide ouders) aangewezen zijn. Dit kan alleen worden aangevraagd door een klinisch geneticus. Hierbij wordt naar een pathologische gen-variant gezocht door met bio-informatica technieken het gehele “exoom” (alle coderende exonen) te onderzoeken bij kind en ouders. Het tarief hiervan is $3 \times 1708,29 = €5124,87$.

Voorzieningen

Op de polikliniek dient goed geijkte meetapparatuur aanwezig zijn om de liggende lengte te meten (voor kinderen 0 tot 2 jaar) en de staande lengte (>2 jaar, met de zogenaamde stadiometer). Deze dient tenminste driemaandelijks te worden geijkt. Verder dient een krukje (waarvan de hoogte exact bekend is) aanwezig te zijn dat voor de stadiometer kan worden geschoven om de zithoogte te meten. De zithoogte wordt bepaald door de hoogte van het krukje af te trekken van de zittende meting op de stadiometer. Dit bankje/stoeltje moet recht onder de meetplank geplaatst kunnen worden, waardoor de gestrekte rug, billen, schouders en hoofd de verticale plank raken. Hierbij moeten de benen een hoek van 90 graden ten opzichte van het lichaam vormen, waardoor de lordose van de rug het minst is. Dit is bij gebruik voor kinderen met verschillende lengtes alleen haalbaar met een verstelbare voetenplank, of de aanwezigheid van bankjes/stoeltjes met verschillende hoogten. De hoogte van een zithoogtebankje met verstelbare voetenplank kan het beste circa 60 tot 65 cm bedragen.

Tevens dient het mogelijk te zijn om de spanwijdte te meten. In afwezigheid van een commercieel beschikbaar apparaat, kan de spanwijdte worden gemeten door het kind tegen een muur te laten staan met de top van de middelvinger van één hand tegen een zijmuur en dan de afstand tussen de zijmuur en een streepje bij de vingertop van de andere hand te meten. Een andere mogelijkheid is het aanbrengen van een krijtbord op een muur in de hoek van een kamer, waarop bij 1 meter een verticale loodlijn is getekend, en waarbij het kind de top van de middelvinger van één hand tegen de zijmuur aanhoudt en met zijn rug tegen het krijtbord staat. Bij het spannen van de armen op deze wijze kan een streepje worden gezet bij de top van de middelvinger van de andere arm, waarna de totale spanwijdte met een centimeter kan worden gemeten. De aanwezigheid van de loodlijn op 1 meter maakt dat de spanwijdte door de verpleegkundige/arts ook bij een grote spanwijdte nauwkeurig kan worden gemeten.

Coördinatie, communicatie

De coördinatie van de diagnostiek berust bij de kinderarts. Nadat de uitslagen beschikbaar zijn van het specifiek of screenend aanvullend onderzoek, dient de kinderarts een besluit te nemen over de verdere aanpak. Hierbij heeft de kinderarts de volgende opties: 1) Geruststelling van patiënt en ouders, en geen verdere afspraak; 2) Geen verdere diagnostiek, maar een vervolgspraak om het beloop van de groei en puberteit verder te observeren; 3) Aanvullende diagnostiek; 4) Consultatie van een kinderendocrinoloog over het te voeren beleid; 5) Verwijzing naar kinderendocrinoloog

of klinisch geneticus (of beiden, in het kader van een gemeenschappelijk “endogenetica” spreekuur) dan wel een expertisecentrum voor groeistoornissen. In alle gevallen zullen de bevindingen worden gecommuniceerd naar de verwijzer, huisarts en jeugdarts.

Gegevensverwerking

Een compact en gebruikersvriendelijk protocol verhoogt niet alleen de uniformiteit van handelen onder kinderartsen, maar geeft ook mogelijkheden tot directe koppeling naar prospectief gecontroleerd onderzoek, zodat wetenschappelijke kennis kan worden verworven die de basis kan vormen voor toekomstige revisies van de richtlijn.

Kosteneffectiviteit

De werkgroep heeft geen systematische literatuuranalyse verricht naar de kosteneffectiviteit van het diagnostisch proces door de kinderarts. In een parallel project waarin een richtlijn is opgesteld voor verwijzing van kinderen met kleine of grote lengte door de jeugdarts naar de kinderarts (Richtlijn Lengtegroei, 2018, TNO) is verwezen naar een Engelse studie naar de kosteneffectiviteit. Deze tekst luidt als volgt: “Er werd één systematische review gevonden over de kosteneffectiviteit van het monitoren van (lengte)groei. In deze review werd uitgegaan van een eenmalige lengtemeting op de leeftijd van vijf jaar in de UK, waarbij gezocht werd naar afwijkende kleine lengte of groeiafbuiging. In deze studie werd gevonden dat lengtescreening 9,900 pond per extra levensjaar in goede gezondheid (QALY) kost. Daarbij bleef het onder de grens van 30,000 pond, wat men ziet als grens voor kosteneffectief voor een preventief screeningsprogramma. De meeste kosten werden gemaakt voor verwijzing en behandeling (Fayter, 2008).”

Weging van de evidence, expert opinion van de werkgroep, waarden en voorkeuren van de patiënt, en overige overwegingen

Er zijn voldoende aanwijzingen dat met de combinatie van anamnese, lichamelijk onderzoek en screenend conventioneel radiologisch, biochemisch en genetisch onderzoek in circa 10 tot 20% van kinderen die worden verwezen naar de kinderarts een aandoening wordt gevonden waarbij aanvullende diagnostiek danwel behandeling ten voordeel is van het kind en de ouders.

Er is weinig zekerheid over de diagnostische waarde van de bestaande onderdelen van het screenend biochemisch laboratorium-onderzoek en over het percentage kinderen met een pathologische oorzaak van kleine lengte/groeiafbuiging zonder verdere signalen uit anamnese en lichamelijk onderzoek. De werkgroep heeft een keuze gemaakt van bepalingen op basis van geschatte prevalentie en ernst van een aantal pathologische aandoeningen, waarbij in de beginfase behalve een kleine lengte/groeiafbuiging geen andere symptomen aanwezig kunnen zijn, en er negatieve consequenties zijn voor de patiënt wanneer de aandoening niet of niet tijdig wordt onderkend. Hierbij gaat de werkgroep ervan uit dat dit aansluit op de waarden en voorkeuren van de patiënt en de ouders.

Er is geen twijfel dat het vroeg opsporen van meisjes met het TS van belang is voor het tijdig onderkennen van bij het syndroom passende interne aandoeningen (congenitale aandoeningen van hart en nieren) en voor een gunstig resultaat van behandeling van de groeistoornis met GH. De werkgroep meent dat er voldoende aanwijzingen zijn dat een array-analyse als eerste screening vrijwel even betrouwbare informatie geeft over het al

of niet aanwezig zijn van TS in vergelijking met een karyogram (Prakash, 2014). Een bijkomend voordeel van deze technieken is dat hiermee ook een aantal andere genetische varianten die geassocieerd zijn met groeiabwijking kunnen worden ontdekt.

Bij kinderen waarbij behalve een kleine lengte (<-2 SDS) of een lengte-SDS tussen -2 en -1) ook dysmorphe verschijnselen en/of disproporties aanwezig zijn en/of één van de ouders klein is en/of dysmorf/gedisproportioneerd, is de à priori kans op een van de genetische oorzaken van kleine lengte voldoende om een screenend genetisch onderzoek uit te voeren. De werkgroep adviseert dan te overleggen met de kinderarts-endocrinoloog of klinisch geneticus over een verwijzing naar een klinisch geneticus, kinderendocrinoloog of een gezamenlijk “endogenetica” spreekuur voor groeistoornissen van deze specialisten, dan wel een expertisecentrum voor groeistoornissen.

Er zijn aanwijzingen dat de frequentie van genetische oorzaken van kleine lengte van SGA geboren kinderen hoger is dan van kinderen die zijn geboren met een normaal geboortegewicht of -lengte (Finken, 2018), zodat bij dergelijke kinderen laagdrempeliger genetisch onderzoek kan worden ingezet, zeker als er dysmorphe kenmerken zijn.

Indien gedacht wordt aan een mutatie of deletie in/van een specifiek gen, kan Sanger sequencing in combinatie met een MLPA worden aangevraagd. Bij een verdenking op Silver-Russell syndroom is specifiek onderzoek nodig naar de diverse (epi)genetische oorzaken, onder andere methyleringsonderzoek. Indien de differentiaal diagnose meerdere groei-gerelateerde genen betreft, kan een specifiek groei-genpanel worden aangevraagd. Indien gedacht wordt aan een syndroom veroorzaakt door een microdeletie of –duplicatie, of uniparentale isodisomie, kan een array-analyse worden aangevraagd.

Kinderen met een extreem kleine lengte (lengte-SDS <-3) met of zonder dysmorphe verschijnselen of disproportie dienen te worden verwezen naar een gezamenlijk “endogenetica” spreekuur dan wel expertisecentrum voor groeistoornissen waaraan kinderarts-endocrinoloog en klinisch geneticus deelnemen.

Aanbevelingen

Zorg ervoor dat er een ingevuld vragenformulier (bijvoorbeeld Bijlage V) en een complete groeicurve beschikbaar is voorafgaande aan het eerste consult. Gebruik bij het eerste consult het beslisschema (Bijlage 1E) als gids bij het maken van een diagnostisch plan bij kinderen met kleine lengte/groeiabwijking.

Let bij de anamnese van een kind met kleine lengte/groeiabwijking speciaal op zwangerschapsduur, gewicht, lengte en hoofdomtrek bij de geboorte (of de eerste beschikbare meting), doorgemaakte ziekten en medicatie, en de familieanamnese (zie verder Bijlage 1F).

Let bij het lichamelijk onderzoek van een kind met kleine lengte/groeiabwijking speciaal op lichaamsverhoudingen (zithoogte/lengte ratio, spanwijdte minus lengte)(Bijlage III en IV), hoofdomtrek en dysmorphe kenmerken (zie verder Bijlage 1G en 1H).

Verricht bij alle kinderen die zijn verwezen voor kleine lengte/groeiabwijking een screenend röntgenonderzoek van de linker hand en pols, met als vraagstelling skeletleeftijd en anatomische afwijkingen verdacht voor skeletdysplasie (Bijlage 1N).

Verricht bij alle meisjes met een lengte-SDS <-2 EN/OF een lengte-SDS die tenminste 1,6 SD kleiner is dan de TH-SDS, met of zonder dysmorphe kenmerken, genetische diagnostiek op Turner-syndroom door middel van (bij voorkeur) array-analyse of (eventueel) karyotypering.

Let bij alle kinderen met een lengte-SDS <-1 en een hoge zithoogte/lengte ratio SDS en een spanwijdte die kleiner is dan de lengte speciaal op fenotypische kenmerken als gespierd uiterlijk, cubitus valgus, korte of gebogen bovenarmen, aanwijzingen voor Madelungse deformiteit, dislocatie van de ulna en spierhypertrofie. Bij fenotypische afwijkingen (Bijlage 1J) is de kans op het aantonen van een *SHOX*-defect aanzienlijk hoger.

Verricht in overleg met de klinisch geneticus of kinderendocrinoloog genetisch onderzoek naar *SHOX* haploïnsufficiëntie (door middel van sequentie analyse en MLPA, inclusief enhancer gebieden, eventueel als onderdeel van een specifiek "klein" groei-panel) als aan één van de volgende voorwaarden wordt voldaan:

- Lengte-SDS <-2 EN (zithoogte/lengte SDS >1 OF spanwijdte ≥ 3 cm lager dan de lengte)
- Lengte-SDS <-1 EN typische kenmerken van Leri-Weill syndroom bij (lichamelijk onderzoek (Madelungse deformiteit, cubitus valgus, korte onderarmen, spierhypertrofie, dislocatie van de ulna) OF op röntgenfoto's van de hand, pols of onderarm).
- Lengte-SDS <-2 EN een ouder met ≥ 1 van de volgende kenmerken: lengte-SDS <-2 , (zithoogte/lengte-SDS >1 EN spanwijdte ≥ 3 cm lager dan de lengte), typische kenmerken van Leri-Weill syndroom

Verricht bij alle kinderen die zijn verwezen voor kleine lengte laboratoriumscreening bestaande uit Hb, Ht, erythrocyten, rode cel indices (MCH, MCV, MCHC, WDR), serum IGF-1, FT4, TSH, IgA-anti-tissue transglutaminase antilichamen, totaal IgA, Na, K, kreatinine, Ca, P en AF. De serum IGF-1 waarde dient in nmol/L of ng/mL en SDS (voor leeftijd en geslacht) te worden gerapporteerd door het laboratorium en door de kinderarts te worden geïnterpreteerd met inachtneming van het puberteitsstadium en voedingstoestand.

Voeg bij kinderen <3 jaar met groeiabwijking en/of "failure to thrive" een bloedgas bepaling toe aan de laboratoriumscreening. Voeg bij kinderen ≥ 10 jaar met afwijking van lengte-SDS en (afwijking van BMI-SDS of BMI-SDS <-1) de volgende bepalingen toe: leukocyten en leukocytendifferentiatie, BSE of CRP in het bloed en calprotectine in de faeces.

Indien na de eerste screening (na uitsluiten van Turner-syndroom) verdenking op een primaire groeistoornis blijft bestaan bij kinderen met kleine lengte al of niet met bijkomende dysmorphe kenmerken en/of disproportie en/of dominante overerving en/of extreem kleine lengte (<-3 SDS), overleg dan met een kinderarts-endocrinoloog of

klinisch geneticus over de eventuele indicatie voor aanvullend genetisch onderzoek (bijvoorbeeld array-analyse of groei-genpanel) of verwijzing naar een academisch centrum of expertisecentrum voor groeistoornissen.

Geldigheid en Onderhoud

Module ¹	Regiehouder(s) ²	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn ³	Frequentie van beoordeling op actualiteit ⁴	Wie houdt er toezicht op actualiteit ⁵	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling ⁶
Module 1	Secretaris Sectie Endocrinologie NVK	2018	2019, dan 2021	3 jaar	Secretaris Sectie Endocrinologie NVK	2019: toevoeging over interpretatie van IGF-1. 2021 en volgende: Nieuwe technologische ontwikkelingen in de genetica

Een extra bijlage is in ontwikkeling over de interpretatie van serum IGF-1. Deze zal in 2019 kunnen worden toegevoegd.

In 2021 en daarna drie-jaarlijks zullen beoordelingen plaats vinden van de actualiteit. Het is te verwachten dat in de komende jaren een verdere ontwikkeling zal plaats vinden van moleculair genetische diagnostische mogelijkheden. Tevens is een kostendaling te voorzien van deze technieken. De werkgroep verwacht dat dit de drempel zal verlagen voor het verrichten van genetisch onderzoek en dat dit zal leiden tot een stijging van gediagnosticeerde pathologische groeistoornissen. Ook is de verwachting dat meer kennis zal worden gegenereerd ontstaan over het effect van groeihormoon en mogelijk andere therapeutische mogelijkheden bij diverse diagnoses (bv *NPR2* of *ACAN* haploinsufficiëntie).

Literatuur

Ala-Mello S, Koskimies O, Rapola J et al. Nephronophthisis in Finland: epidemiology and comparison of genetically classified subgroups. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(2):205-211. PMID: 10196704.

Alharthi AA, El-Hallous EI, Talaat IM et al. Screening of SHOX gene sequence variants in Saudi Arabian children with idiopathic short stature. *Korean J Pediatr.* 2017;60(10):327-332. PMID: 29158767.

AMC. DNA diagnostiek (cited 2018 2018 April 5). Available from: <http://www.dnadiagnostiek.nl/formulieren/amc-kg?highlight=Wyj25nZW5pdGFsZSIsImh5cG90aHlyZW9pZGlll0=>. 2018.

Auger J, Baptiste A, Benabbad I et al. Genotype-Phenotype Relationship in Patients and Relatives with SHOX Region Anomalies in the French Population. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(5):309-318. PMID: 27676402.

¹ Naam van de module

² Regiehouder van de module (deze kan verschillen per module en kan ook verdeeld zijn over meerdere regiehouders)

³ Maximaal na vijf jaar

⁴ (half)Jaarlijks, eens in twee jaar, eens in vijf jaar

⁵ regievoerende vereniging, gedeelde regievoerende verenigingen, of (multidisciplinaire) werkgroep die in stand blijft

⁶ Lopend onderzoek, wijzigingen in vergoeding/organisatie, beschikbaarheid nieuwe middelen

- Belin V, Cusin V, Viot G et al. SHOX mutations in dyschondrosteosis (Leri-Weill syndrome). *Nat Genet.* 1998;19(1):67-69. PMID: 9590292.
- Benabbad I, Rosilio M, Child CJ et al. Safety Outcomes and Near-Adult Height Gain of Growth Hormone-Treated Children with SHOX Deficiency: Data from an Observational Study and a Clinical Trial. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(1):42-50. PMID: 28002818.
- Bertholet-Thomas A, Llanas B, Servais A et al. (Significance of the urine strip test in case of stunted growth). *Arch Pediatr.* 2015;22(7):756-762. PMID: 26047745.
- Bhadada SK, Bhansali A, Kochhar R et al. Does every short stature child need screening for celiac disease? *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(8 Pt 2):e353-356. PMID: 18086116.
- Bhadada SK, Bhansali A, Ravikumar P et al. Changing scenario in aetiological profile of short stature in India-growing importance of celiac disease: a study from tertiary care centre. *Indian J Pediatr.* 2011;78(1):41-44. PMID: 20882429.
- Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG et al. GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):E1383-1392. PMID: 23720786.
- Brodin-Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int.* 2012;81(2):179-189. PMID: 21900880.
- Bunyan DJ, Baker KR, Harvey JF et al. Diagnostic screening identifies a wide range of mutations involving the SHOX gene, including a common 47.5 kb deletion 160 kb downstream with a variable phenotypic effect. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(6):1329-1338. PMID: 23636926.
- Cakan N, Kamat D. Short stature in children: a practical approach for primary care providers. *Clin Pediatr (Phila).* 2007;46(5):379-385. PMID: 17556733.
- Caliebe J, Broekman S, Boogaard M et al. IGF1, IGF1R and SHOX Mutation Analysis in Short Children Born Small for Gestational Age and Short Children with Normal Birth Size (Idiopathic Short Stature). *Horm Res Paediatr.* 2012;77(4):250-260. PMID: 22572840.
- Casado dF, Ruibal JL, Reverte F et al. Evolution of height and bone age in primary congenital hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila).* 1993;32(7):426-432. PMID: 8365078
- Cezard JP, Touati G, Alberti C et al. Growth in paediatric Crohn's disease. *Horm Res.* 2002;58 Suppl 1:11-15. PMID: 12373007.
- Child CJ, Kalifa G, Jones C et al. Radiological Features in Patients with Short Stature Homeobox-Containing (SHOX) Gene Deficiency and Turner Syndrome before and after 2 Years of GH Treatment. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(1):14-25. PMID: 25967354.
- Dauber A, Rosenfeld RG, Hirschhorn JN. Genetic evaluation of short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(9):3080-3092. PMID: 24915122
- Davenport ML, Punyasavatsut N, Stewart PW et al. Growth failure in early life: an important manifestation of Turner syndrome. *Horm Res.* 2002;57(5-6):157-64. PMID: 12053087
- de Sanctis L, Vai S, Andreo MR et al. Brachydactyly in 14 genetically characterized pseudohypoparathyroidism type Ia patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1650-1655. PMID: 15070926.
- Donze SH, Meijer CR, Kant SG et al. The growth response to GH treatment is greater in patients with SHOX enhancer deletions compared to SHOX defects. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):611-621. PMID: 26264720.
- Eggert P, Pankau R, Oldigs HD. How necessary is a chromosomal analysis in growth-retarded girls? *Clin Genet.* 1990;37(5):351-354. PMID: 2354549
- Elmonem MA, Veys KR, Soliman NA et al. Cystinosis: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:47. PMID: 27102039.
- Erfocentrum. Erfelijkheid Amersfoort: Erfocentrum; (cited 2018 2018 April 5). Available from: <https://www.erfelijkheid.nl/>. 2017.
- Evans C, Gregory JW, All Wales Clinical Biochemistry Audit G. The investigation of short stature: a survey of practice in Wales and suggested practical guidelines. *J Clin Pathol.* 2004;57(2):126-130. PMID: 14747433.
- Fayter D, Nixon J, Hartley S et al. Effectiveness and cost-effectiveness of height-screening programmes during the primary school years: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2008;93(4):278-284. PMID: 17475693.
- Figueiredo CC, Kochi C, Longui CA et al. Size of the exon 1-CAG repeats of the androgen receptor gene employed as a molecular marker in the diagnosis of Turner syndrome in girls with short stature. *Genet Mol Res.* 2008;7(1):43-49. PMID: 18273818.
- Fine RN. Growth retardation in children with chronic renal insufficiency. *Nephron.* 1997;76(2):125-129. PMID: 9200402
- Finken M, Van der Steen M, Smeets CCJ et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular-genetic evaluation and implications. *Endocr Rev* 2018, ter perse.
- Friedman J, Lewy JE. Failure to thrive associated with renal disease. *Pediatr Ann.* 1978;7(11):767-773. PMID: 105338
- Genoni G, Monzani A, Castagno M et al. Improving clinical diagnosis in SHOX deficiency: the importance of growth velocity. *Pediatr Res.* 2018;83(2):438-444. PMID: 29211059.
- Gicquel C, Gaston V, Cabrol S et al. Assessment of Turner's syndrome by molecular analysis of the X chromosome in growth-retarded girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(5):1472-1476. PMID: 9589641.

- Gijsbers AC, Ruivenkamp CA. Molecular karyotyping: from microscope to SNP arrays. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(3):208-213. PMID: 21865676
- Grandone A, Del Vecchio Blanco F, Torella A et al. Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification Accurately Detects Turner Syndrome in Girls with Short Stature. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(5):330-336. PMID: 27784012.
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70. PMID: 28705803.
- Greco M, Brugnara M, Zaffanello M et al. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(12):2459-2467. PMID: 20803298.
- Grigelioniene G, Schoumans J, Neumeyer L et al. Analysis of short stature homeobox-containing gene (SHOX) and auxological phenotype in dyschondrosteosis and isolated Madelung deformity. *Hum Genet.* 2001;109(5):551-558. PMID: 11735031.
- Grote FK, Van Dommelen P, Oostdijk W et al. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. *Arch Dis Child.* 2008;93(3):212-217. PMID: 17908714. 2008a
- Grote FK, Oostdijk W, De Muinck Keizer-Schrama SM et al. The diagnostic work up of growth failure in secondary health care; an evaluation of consensus guidelines. *BMC Pediatr.* 2008;8:21. PMID: 18477383. 2008b
- Hagen CP, Main KM, Kjaergaard S, Juul A. FSH, LH, inhibin B and estradiol levels in Turner syndrome depend on age and karyotype: longitudinal study of 70 Turner girls with or without spontaneous puberty. *Human Reproduction* 2010;25(12): 3134–3141. PubMed PMID: 20956269.
- Hirschfeldova K, Florianova M, Kebrdlova V et al. Detection of SHOX gene aberrations in routine diagnostic practice and evaluation of phenotype scoring form effectiveness. *J Hum Genet.* 2017;62(2):253-257. PMID: 27708272.
- Hirschfeldova K, Solc R, Baxova A et al. SHOX gene defects and selected dysmorphic signs in patients of idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *Gene.* 2012;491(2):123-127. PMID: 22020182.
- Homma TK, Krepisch ACV, Furuya TK et al. Recurrent Copy Number Variants Associated with Syndromic Short Stature of Unknown Cause. *Horm Res Paediatr.* 2018;89(1):13-21. PMID: 29130988.
- ICPED C. International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses Rotterdam: Growth Analyser; 2017 (cited 2018 2018 April 5). Available from: <http://www.icped.org>.
- Jorge AA, Arnholt IJ. Anthropometric evaluation of children with SHOX mutations can be used as indication for genetic studies in children of short stature. *J Med Genet.* 2007;44(10):e90. PMID: 17911654
- Jorge AA, Souza SC, Nishi MY et al. SHOX mutations in idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis: frequency and phenotypic variability. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;66(1):130-135. PMID: 17201812
- Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1988;95(6):1523-1527. PMID: 3181677.
- Kayemba-Kay's S, Epstein S, Hindmarsh P et al. Does plasma IGF-BP3 measurement contribute to the diagnosis of growth hormone deficiency in children? *Ann Endocrinol (Paris).* 2011;72(3):218-223. PMID: 21641574
- Lashari SK, Korejo HB, Memon YM. To determine frequency of etiological factors in short statured patients presenting at an endocrine clinic of a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci.* 2014;30(4):858-861. PMID: 25097532.
- LDGA. Aanvraagformulier voor moleculair genetisch onderzoek Leiden: LUMC; 2018 (cited 2018 2018 April 5). Available from: <https://www.lumc.nl/sub/4080/att/130708115418265.pdf>.
- Lindsay R, Feldkamp M, Harris D et al. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr.* 1994;125(1):29-35. PMID: 8021781
- Mahan JD, Warady BA, Consensus C. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(7):917-930. PMID: 16773402.
- Malaquias AC, Scalco RC, Fontenele EG et al. The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(6):449-456. PMID: 24296787.
- Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A Track Record on SHOX: From Basic Research to Complex Models and Therapy. *Endocr Rev.* 2016;37(4):417-448. PMID: 27355317.
- Moreno-Garcia M, Fernandez-Martinez FJ, Barreiro ME. Chromosomal anomalies in patients with short stature. *Pediatr Int.* 2005;47(5):546-549. PMID: 16190962
- Mul D, Grote FK, Goudriaan JR et al. Should blood gas analysis be part of the diagnostic workup of short children? Auxological data and blood gas analysis in children with renal tubular acidosis. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(5):351-357. PMID: 20693779.
- Nesterova G, Gahl W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(6):863-878. PMID: 18008091.
- Nunlee-Bland G, Rana SR, Houston-Yu PE et al. Growth hormone deficiency in patients with sickle cell disease and growth failure. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(4):601-606. PMID: 15198291
- NVK. NVK richtlijn: Inflammatoire darmziekten bij kinderen (IBD) Utrecht: NVK; 2008 (cited 2018 2018 April 5). Available from: <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/739>.

- NVK. Richtlijn Coeliakie en dermatitis herpetiformis Utrecht: NVK; 2015 (cited 2018 2018 April 5). Available from: <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/713>.
- NVK. Diagnostiek bij Disorders/Differences of Sex Development (DSD) 2018 (cited 2018 2018 April 5). Available from: <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/1877>.
- NVK. Richtlijn Groeihormoondeficiëntie. 2015 (<https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/896#tab15>)
- Oostdijk W, Grote FK, SM DMK-S et al. Diagnostic approach in children with short stature. *Horm Res.* 2009;72(4):206-217. PMID: 19786792.
- Papadimitriou A, Douros K, Papadimitriou DT et al. Characteristics of the short children referred to an academic paediatric endocrine clinic in Greece. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(3):263-267. PMID: 22112203.
- Partsch CJ, Raffenberg U, Sippell WG. Screening for Turner's syndrome by chromosome analysis of all girls with short stature. *J Pediatr.* 2002;140(1):140-141. PMID: 11815780
- Prakash S, Guo D, Maslen CL et al. Single-nucleotide polymorphism array genotyping is equivalent to metaphase cytogenetics for diagnosis of Turner syndrome. *Genet Med.* 2014;16(1):53-59. PMID: 23743550.
- Raiola G, Galati MC, De S, V et al. Growth and puberty in thalassemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2003;16 Suppl 2:259-266. PMID: 12729401
- Rao E, Weiss B, Fukami M et al. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet.* 1997;16(1):54-63. PMID: 9140395
- Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of SHOX haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007;44(5):306-313. PMID: 17182655
- Rappold GA, Fukami M, Niesler B et al. Deletions of the homeobox gene SHOX (short stature homeobox) are an important cause of growth failure in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):1402-1406. PMID: 11889216.
- Rizzoni G, Broyer M, Guest G et al. Growth retardation in children with chronic renal disease: scope of the problem. *Am J Kidney Dis.* 1986;7(4):256-261. PMID: 3515906
- Rosilio M, Huber-Lequesne C, Sapin H et al. Genotypes and phenotypes of children with SHOX deficiency in France. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(7):E1257-E1265. PMID: 22518848.
- Ross JL, Scott C, Jr., Marttila P et al. Phenotypes Associated with SHOX Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5674-5680. PMID: 11739418.
- Sari E, Bereket A, Yesilkaya E et al. Anthropometric findings from birth to adulthood and their relation with karyotype distribution in Turkish girls with Turner syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016;170A(4):942-948. PMID: 26788866.
- Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet.* 2001;357(9262):1093-1094. PMID: 11297962.
- Scherdel P, Reynaud R, Pietrement C et al. Priority target conditions for algorithms for monitoring children's growth: Interdisciplinary consensus. *PLoS One.* 2017;12(4):e0176464. PMID: 28448550.
- Shears DJ, Vassal HJ, Goodman FR et al. Mutation and deletion of the pseudoautosomal gene SHOX cause Leri-Weill dyschondrosteosis. *Nat Genet.* 1998;19(1):70-73. PMID: 9590293.
- Shima H, Tanaka T, Kamimaki T et al. Systematic molecular analyses of SHOX in Japanese patients with idiopathic short stature and Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Hum Genet.* 2016;61(7):585-591. PMID: 26984564.
- Shu SG, Chen YD, Chi CS. Clinical evaluation of short children referred by school screening: an analysis of 655 children. *Acta Paediatr Taiwan.* 2002;43(6):340-344. PMID: 12632788.
- Simm PJ, Werther GA. Child and adolescent growth disorders--an overview. *Aust Fam Physician.* 2005;34(9):731-737. PMID: 16184204.
- Singh P, Sharma PK, Agnihotri A et al. Coeliac disease in patients with short stature: A tertiary care centre experience. *Natl Med J India.* 2015;28(4):176-180. PMID: 27132724.
- Sisley S, Trujillo MV, Khoury J et al. Low Incidence of Pathology Detection and High Cost of Screening in the Evaluation of Asymptomatic Short Children. *J Pediatr.* 2013;163(4):1045-1051. PMID: 23706358.
- Stalman SE, Hellinga I, Wit JM et al. Growth failure in adolescents: etiology, the role of pubertal timing and most useful criteria for diagnostic workup. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016;29(4):465-473. PMID: 26812776.
- Stalman SE, Hellinga I, van DP et al. Application of the Dutch, Finnish and British Screening Guidelines in a Cohort of Children with Growth Failure. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(6):376-382. PMID: 26448202.
- Strufaldi MW, Silva EM, Puccini RF. Follow-up of children and adolescents with short stature: the importance of the growth rate. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(3):128-133. PMID: 16021276.
- Thomas PW, Singhal A, Hemmings-Kelly M et al. Height and weight reference curves for homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child.* 2000;82(3):204-208. PMID: 10685921.
- Timmer A, Behrens R, Buderus S et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr.* 2011;158(3):467-473 e462. PMID: 21051046.
- Van Dommelen P, Schonbeck Y, Van Buuren S. A simple calculation of the target height. *Arch Dis Child.* 2012;97(2):182. PMID: 22182783.
- van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W et al. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child.* 2004;89(9):882-883. PMID: 15321874.

- VKGL. DNA diagnostiek Nederland: VKGL; 2018 (cited 2018 2018 April 5). Available from: <http://www.dnadiagnostiek.nl/>.
- VSOP. Chromosomenonderzoek: Soest; 2017 (cited 2018 2018 April 5). Available from: <http://www.patienteninformatietool.nl/chromosomenonderzoek>.
- Wang SR, Carmichael H, Andrew SF et al. Large-scale pooled next-generation sequencing of 1077 genes to identify genetic causes of short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):E1428-E1437. PMID: 23771920.
- Wit JM. International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(3):212-214. PMID: 27591798.
- Wit JM, Ranke MB, Kelnar CJH. ESPE Classification of Paediatric Endocrine Diagnoses. *Horm Res.* 2007;68(suppl 2):1-120.
- Wit JM, Clayton PE, Rogol AD et al. Idiopathic short stature: definition, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Growth Horm IGF Res.* 2008;18(2):89-110. PMID: 18182313.
- Wolters B, Lass N, Wunsch R et al. Short stature before puberty: which children should be screened for SHOX deficiency? *Horm Res Paediatr.* 2013;80(4):273-280. PMID: 24051572.

Bijlage 1A. Lijst met relatief frequente oorzaken van kleine lengte/groeiafbuiging die zich kunnen presenteren zonder duidelijke signalen bij anamnese en lichamelijk onderzoek (voor toelichting: zie Bijlage 1B)

1. Primaire groeistoornissen

- 1.1 Turner-syndroom
- 1.2 45,X/46,XY mozaïcisme bij jongens
- 1.3 *SHOX* haploïnsufficiëntie
- 1.4 Noonan-syndroom
- 1.5 Neurofibromatose type 1 (*NF1* mutaties)
- 1.6 Silver-Russell-syndroom
- 1.7 Prader-Willi-syndroom
- 1.8 Skeletdysplasieën
- 1.9 Heterozygote *NPR2* mutaties
- 1.10 Heterozygote *ACAN* mutaties
- 1.11 Heterozygote *IHH* mutaties
- 1.12 Copy number variants en uniparentale disomieën
- 1.13 Persistierende kleine lengte bij kinderen geboren met een laag geboortegewicht en/of geboortelengte ('small-for-gestational age', SGA)
- 1.14 Overige primaire groeistoornissen, onder andere Foetaal alcohol syndroom (fetal alcohol spectrum disorders, FASD), mitochondriale ziekten en stofwisselingsziekten

2. Secundaire groeistoornissen

- 2.1 Groeihormoondeficiëntie
- 2.2 Hypothyreoidie
- 2.3 Cushing syndroom
- 2.4 Coeliakie
- 2.5 Inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa)
- 2.6 Hemoglobinopathieën
- 2.7 Chronische nierziekten
- 2.8 Metabole botziekten (stoornissen van het calciumfosfaat metabolisme).
- 2.9 Psychologische aandoeningen geassocieerd met kleine lengte/groeiafbuiging
- 2.10 Latrogene oorzaken
- 2.11 Overige secundaire oorzaken

3. Idiopathisch kleine lengte

- 3.1 Familiair kleine lengte
 - 3.1.1 Familiair kleine lengte met normale puberteit
 - 3.1.2 Familiair kleine lengte met late puberteit
- 3.2 Non-familiair kleine lengte
 - 3.2.1 Non-familiair kleine lengte met normale puberteit
 - 3.2.2 Non-familiair kleine lengte met late puberteit

Bijlage 1B. Toelichting met betrekking tot relatief frequente oorzaken van kleine lengte/groeiabwijking zonder duidelijke signalen bij anamnese en lichamelijk onderzoek

Op basis van literatuur search in de vier PICO's kan een indruk worden verkregen van de verdeling van lengte-SDS van een aantal aandoeningen waarbij een kleine lengte/groeiabwijking het enige symptoom lijkt. Verder kan de kans worden geschat op het diagnosticeren van de aandoening als deze niet gepaard gaat met afwijkingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek, en kan het nut van aanvullend screenend onderzoek worden ingeschat. Deze aandoeningen worden hieronder kort besproken.

De diagnostische waarde van de drie parameters van groei varieert tussen de diverse aandoeningen. Bij sommige primaire groeistoornissen is de afstand tussen lengte-SDS en TH-SDS gewoonlijk groot (bijvoorbeeld bij Turner-syndroom, 45,X/46,XY mozaïcisme, Silver-Russell-syndroom, Prader-Willi-syndroom, foetaal alcohol syndroom en SGA). Bij de dominant overervende aandoeningen (waarbij 1 ouder is aangedaan) is de lengte-SDS dichtbij de lengte-SDS van één van de ouders, hetgeen meestal leidt tot een lengte-SDS binnen de TH-range (bijvoorbeeld bij heterozygote mutaties of deleties van *SHOX*, de genen betrokken bij Noonan-syndroom, *NF1*, *NPR2*, *ACAN*, *IHH* en *IGF1R*). Bij de meeste secundaire groeistoornissen is er een afwijking van de groei (daling van de lengte-SDS) en is de afstand tot de target height (TH) toenemend groot (behalve bij de dominante vorm van geïsoleerde GHD).

In het algemeen is het voor kind en ouders van belang dat de diagnose tijdig wordt gesteld. Meestal gaat hier een lang traject van onzekerheid aan vooraf, dat dan pas kan worden afgesloten. Daarnaast kan na het stellen van de diagnose duidelijk worden wat de consequenties zijn wat betreft aanvullende diagnostiek, follow-up, behandeling en eventueel onderzoek bij andere familieleden.

1. Primaire groeistoornissen

Voor veel van de hieronder genoemde primaire groeistoornissen is informatie voor medici en patiënten en hun ouders beschikbaar op de website www.erfelijkheid.nl (Erfocentrum, 2017).

1.1 Turner-syndroom (TS)

Het belangrijkste kenmerk van TS is de groeiachterstand, maar daarnaast zijn er nog veel andere lichamelijke kenmerken, onder andere lage assertiviteit, leerproblemen en laag non-verbaal IQ (Bijlage 1I). In diverse studies varieerde de gemiddelde lengte-SDS tussen -2,8 en -2,2 met een SD van circa 1 (Van Buuren, 2004; Saari, 2012; Malaquias, 2013), hetgeen impliceert dat niet alle meisjes met TS een lengte hebben beneden -2 SDS op de kinderleeftijd. Met de Nederlandse, Finse of Noorse groei-criteria voor verwijzing van JGZ naar de kinderarts is de sensitiviteit voor detectie van TS 68-75% (Grote, 2008; Saari, 2012; Christesen, 2016). De gemiddelde (SD) zithoogte/lengte is +1,9 (1,6) SDS (Malaquias, 2013) en een ZH/L <-1 SDS maakt TS zeer onwaarschijnlijk. Het percentage meisjes met TS zonder enig ander symptoom kan worden geschat op 2 tot 3% (subuitgangsvraag 1.2).

In het onderzoek naar de “priority target conditions” voor “growth monitoring” (Scherdel, 2017) bleek TS te voldoen aan de vier criteria (“health burden”, lange fase met weinig symptomen behalve trage lengtegroei, relatie tussen een vroege diagnose en gunstiger uitkomst, en robuuste diagnostische criteria). De incidentie wordt geschat op 40 tot 50 per 100.000, de prevalentie op 50:100.000, en de standardized mortality rate (SMR) is 2,86. Vroege detectie en behandeling heeft een positief effect op de lengte op de kinderleeftijd zowel als op de volwassen lengte. In de studie van Savendahl (2000) was de gemiddelde leeftijd waarop de diagnose werd gesteld circa 10 jaar, en op 4-jarige leeftijd hadden 68% van de meisjes al een lengte <P5. Door tijdige signalering van de afwijkende groei zou potentieel de tijd voorafgaand aan het stellen van de diagnose met gemiddeld 5,2 jaar kunnen worden gereduceerd. Zowel de leeftijd bij start van GH behandeling als de totale duur van de behandeling zijn positief geassocieerd met het effect op eindlengte (Scherdel, 2017).

De genetische techniek om TS aan te tonen is sinds vele jaren chromosomenonderzoek (“metaphase cytogenetics”, karyotypering) en in het recente consensus document wordt deze techniek nog steeds aanbevolen (Gravholt, 2017), maar wordt ook een alternatieve techniek genoemd (“chromosomal microarray analysis”). In onderstaande tabel (ontleend aan Uptodateonline.nl) zijn de diverse varianten van TS weergegeven. Sommige zeldzame varianten kunnen niet worden gedetecteerd met de array analyse, maar daar tegenover staat dat veel syndromen veroorzaakt door copy number variants (CNVs) niet worden gedetecteerd door een karyotype. Bij een normale uitslag van de array analyse en klinische verdenking op TS kan ofwel een FISH Y/X of karyotypering worden verricht.

Varianten van Turner-syndroom		
Karyotype	Percentage(%)	Beschrijving
45,X	40-50	Monosomie X
45,X/46,XX	15-25	Mozaïcisme met monosomie X
45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX	3	Mozaïcisme met Triple X
45,X/46,XY	10-12	Mixed gonadal dysgenesis
46,XX,del(p22.3)	10-12	Deletie Xp22.3
46,X,r(X)/46,XX	10-12	Ring X chromosoom
46,X i(Xq); 46,Xidic(Xp)	≈10	Isochromosoom Xq; isochromosoom Xp
X-autosome translocatie, ongebalanceerd	zeldzaam	divers
46,X,del(X)(q24)	zeldzaam	Geen Turner-syndroom; prematuur ovarieel falen
46,X,idic(X)(q24)	zeldzaam	Geen Turner-syndroom; isodicentrisch Xq24

1.2 45,X/46,XY mozaïcisme bij jongens

Jongens met 45,X/46,XY mozaïcisme kunnen zich presenteren met een kleine lengte vergelijkbaar met die van meisjes met TS (bijvoorbeeld met 45,X/46,XX mozaïcisme) (Richter-Unruh, 2004). De frequentie van voorkomen is echter aanzienlijk lager (12 maal lager dan TS) (Huang, 2002). Meer dan 90% van de prenataal gediagnosticeerde patiënten heeft een normaal mannelijk fenotype bij geboorte (Hsu, 1989; Chang, 1990). In één studie werd de potentiële opbrengst onderzocht van chromosomen onderzoek bij jongens met kleine lengte (Richter-Unruh, 2004), waarbij 45,X/46,XY mozaïcisme werd gevonden bij zes jongens. Bij twee was de diagnose echter reeds prenataal bekend, en helaas werden geen gegevens verstrekt bij hoeveel jongens dit onderzoek werd uitgevoerd.

Op basis van de huidige kennis lijkt het niet aangewezen om bij elke jongen met kleine lengte een karyotype of array-analyse te verrichten, maar bij een jongen met niet-scrotale testis en/of hypospadie lijkt dit een rationele diagnostische stap. Het tijdig opsporen van deze diagnose is van belang voor de patiënt, gezien de kans op maligne onttaarding van een dysgenetische testis, en de mogelijkheid om deze jongens eventueel te behandelen met GH.

1.3 SHOX haploïnsufficiëntie

Op basis van de literatuursearch van uitgangsvraag 1.3 en in overeenstemming met een recent review (Marchini, 2016) kan bij 2 tot 17% van de kinderen die aanvankelijk worden beschouwd als idiopathisch klein een *SHOX* haploïnsufficiëntie worden gevonden. Kinderen met een deletie van de *SHOX*-enhancer regio's bleken minder gedisproportioneerd dan kinderen met een deletie of mutatie van het *SHOX*-gen zelf (Malaquias, 2013; Donze, 2015).

De klinische kenmerken van *SHOX* haploïnsufficiëntie zijn weergegeven in Bijlage 1J. De gemiddelde (SD) lengte-SDS van kinderen met *SHOX* haploïnsufficiëntie (zich presenterend als Leri-Weill Dyschondrosteose of als idiopathisch klein) varieert van -2,0 (1,1) (Malaquias, 2013) tot -2,3 (1,1) SDS (Auger, 2016) en -2,5 (0,8) (Donze, 2015). In de Nederlandse studie (Donze, 2015) was de gemiddelde (SD) zithoogte/lengte-SDS bij *SHOX*-enhancer deleties 1,9 (1,3) versus 3,2 (1,1) bij *SHOX*-mutaties of deleties. Bij nadere analyse bleek dat alle dragers van *SHOX* (enhancer) afwijkingen een ZH/L van >0 SDS hadden, en dat alle patiënten een spanwijdte hadden lager dan de lengte (Joustra et al, ingezonden ter publicatie).

In plaats van een aparte aanvraag voor genetisch onderzoek naar *SHOX* haploïnsufficiëntie kan het meer kosteneffectief zijn om een beperkt gen-panel voor groeistoornissen (inclusief MLPA voor de meeste genen) aan te vragen ("klein groeigenpanel", zie Algemene inleiding), aangezien patiënten met onder andere een heterozygote *FGFR3*, *NPR2*, of *ACAN* mutatie zich kunnen presenteren met een soortgelijk klinisch beeld. Ook kinderen met een (laag-)normale lengte kunnen een *SHOX* (enhancer) deletie of mutatie hebben, zodat bij sterke verdenking op *SHOX* haploïnsufficiëntie (zie Bijlagen 1G, 1H en 1J) ook bij die kinderen genetisch onderzoek naar *SHOX* afwijkingen kan worden ingezet.

1.4 Noonan-syndroom

Voor Noonan-syndroom zijn "major" en "minor" criteria opgesteld ('Van der Burgt criteria') (Vanderburgt, 1994) waaraan moet worden voldaan om de diagnose te stellen (Bijlage 1K). Kleine lengte is één van de "major criteria", maar slechts ongeveer 50 tot 73% van individuen met Noonan-syndroom heeft een kleine lengte (Jongmans, 2005; Romano, 2010). Gewicht en lengte bij geboorte zijn gewoonlijk normaal, maar hierna treedt een groeivertraging op naar -2 SDS of lager. Tot de leeftijd van 10 (meisjes) of 12 (jongens) jaar blijft de gemiddelde lengte circa -2 SDS (Ranke, 1988; Noonan, 2003; Shaw, 2007; Otten, 2009; Romano, 2010; Isojima, 2016). De gemiddelde jong volwassen eindlengte van vrouwen en mannen met Noonan-syndroom is iets lager dan -2 SDS. De aandoening erft dominant over, zodat meestal één van de ouders ook Noonan-syndroom heeft. Daarom is de afstand tussen lengte-SDS en TH-SDS meestal gering.

Kinderen met Noonan-syndroom kunnen worden gediagnosticeerd door klinisch genetici (op basis van de typische dysmorphe kenmerken), kindercardiologen (bij 83% van de individuen met Noonan-syndroom komen congenitale hartziekten voor) en kinderendocrinologen (in verband met kleine lengte, dysmorphe kenmerken, vertraagde puberteit en niet-ingedaalde testes) (Isojima, 2016). Bij kinderen met kleine lengte bij wie niet aan de Van der Burgt criteria werd voldaan, bleek de kans op Noonan-syndroom zeer laag (Ferreira, 2008), zodat in dergelijke gevallen mutatieanalyse van de genen die betrokken zijn bij Noonan-syndroom en gerelateerde aandoeningen ('rasopathies') waarschijnlijk een laag rendement heeft.

GH behandeling bij kinderen met Noonan-syndroom leidt tot een versnelling van de lengtegroei, maar over het effect op de volwassen lengte is twijfel. In de Verenigde Staten is Noonan-syndroom geregistreerd als indicatie voor GH behandeling, maar dit geldt niet voor Europa. Het tijdig stellen van de diagnose is met name van belang om gericht onderzoek te verrichten naar andere kenmerken en complicaties van dit syndroom.

1.5 Neurofibromatose type 1 (NF1 mutaties)

Voor een recente NVK-Leidraad (2017) over dit ziektebeeld wordt verwezen naar Neurofibromatosis type 1, medische begeleiding van kinderen en volwassenen met NF1 (NVK, 2017). De klinische criteria voor deze aandoening zijn vermeld in Bijlage 1L.

Een kleine lengte maakt geen deel uit van deze criteria, maar bij prepubertaire kinderen met een *NF1* mutatie wordt een kleine lengte (<P10) waargenomen in 25%, gevolgd door een verdere lengte-SDS daling gedurende de puberteit, en 43% van de volwassenen heeft een kleine lengte (Carmi, 1999). Macrocefalie komt ook vaak voor bij patiënten met *NF1*, zodat een hoge hoofdomtrek/lengte ratio een predictieve factor is (Karvonen, 2013). Patiënten met *NF1* mutaties kunnen zich ook presenteren met klinische kenmerken van Noonan-syndroom (26% in een recente studie (Rojnueangnit, 2015), waarbij 35% van hen een kleine lengte hadden).

Het belang van tijdige opsporing is vooral gelegen in de mogelijkheid om specifiek onderzoek te verrichten naar de diverse afwijkingen die zijn geassocieerd met dit syndroom. Bij een aangetoonde GH-deficiëntie vindt suppletie plaats met GH. In fysiologische dosering is er geen groei-potentiërend effect van GH op neurofibromen bekend (NVK, 2017).

1.6 Silver-Russell-syndroom

Kinderen met de klassieke kenmerken van Silver-Russell-syndroom (SRS) komen gewoonlijk onder de aandacht van de kinderarts omdat zij geen inhaalgroei vertonen na een laag gewicht en/of lengte bij geboorte (SGA zonder inhaalgroei). In een recent consensus document (Wakeling, 2017) werd de volgende definitie vastgesteld: "SRS is een omschreven syndromale groeistoornis waarbij pre- en postnatale groeivertraging is geassocieerd met andere karakteristieke kenmerken, zoals relatieve macrocefalie bij geboorte, een vooruitstekend voorhoofd op jonge leeftijd, asymmetrie van het lichaam en aanzienlijke voedingsproblemen. Bijna alle kinderen met SRS zijn SGA bij geboorte. Postnatale inhaalgroei wordt nooit waargenomen bij kinderen met SRS". Voor een meer gedetailleerde beschrijving van de klinische criteria, zie Bijlage 1M.

Bij kinderen die voldoen aan de criteria dient genetisch onderzoek plaats te vinden. Bij circa 50% wordt een 11p15 epimutatie gevonden, en bij circa 5 tot 10% een maternale uniparentale disomie 7 (upd(7)mat). Bij circa 40% wordt geen (epi)genetisch defect gevonden met de huidige technieken ("klinisch SRS"). Ook bij minder duidelijke klinische aanwijzingen, bijvoorbeeld bij een milde intra-uteriene groeirestrictie en postnatale groeiretardatie in combinatie met een prominierend voorhoofd en driehoekig gezicht of asymmetrie als het enige symptoom, kan worden overwogen om genetisch onderzoek te verrichten (Eggermann, 2009).

Tijdige opsporing van SRS bij zuigelingen is van belang om actief de eetstoornissen te behandelen. Vanaf de leeftijd van 5 jaar kan GH behandeling worden gestart indien de lengte-SDS <-2 is, in het kader van de registratie van GH voor SGA, maar bij ernstige voedingsproblemen kan op een jongere leeftijd worden gestart. GH behandeling bij deze kinderen blijkt net zo effectief en veilig als bij te kleine SGA geboren kinderen zonder SRS (Smeets, 2016; Smeets, 2017). Verdere informatie over SRS is te verkrijgen bij het Expertisecentrum SRS in Rotterdam.

1.7 Prader-Willi-syndroom

Prader-Willi syndrome (PWS) is een complexe aandoening gekenmerkt door velerlei klinische uitingsvormen als gevolg van een verstoorde expressie van paternale allelen in de PWS regio van chromosoom 15 (15q11.2-q13). De voornaamste genetische mechanismen die verantwoordelijk zijn voor PWS zijn een deletie van het paternale chromosoom 15 (del15) (type I of II, afhankelijk van het proximale breekpunt), maternale uniparentale disomie voor chromosoom 15 (upd(15)mat) of defecten in het Genomic Imprinting Center. PWS komt in beide geslachten en alle rassen even vaak voor, met een geschatte prevalentie in de algemene bevolking van 1:10.000 tot 1:30.000. Van zuigelingen met hypotonie is PWS de oorzaak in 10,7% van de gevallen (Grugni, 2016).

De klassieke presentatie van PWS bestaat uit neonatale hypotonie en "failure to thrive", progressieve hyperfagie met vroeg optredende obesitas (als deze niet tijdig wordt tegengegaan), ontwikkelingsachterstand met leerproblemen, gedragsproblemen, psychiatrische symptomen, dysmorphe kenmerken en endocriene afwijkingen. Het klinisch beeld van PWS lijkt te zijn veroorzaakt door een complexe hypothalamische dysfunctie. Meerdere endocriene stoornissen zijn beschreven bij PWS, zoals GH-deficiëntie, hypogonadisme, centrale bijnier-insufficiëntie en hypothyreoïdie.

Een kleine lengte is kenmerkend voor het syndroom. Circa 50% van de baby's wordt geboren met een gewicht <P10 (Lionti, 2015). De groeicurve vertoont een specifiek patroon, met een duidelijke afname van de groeisnelheid vanaf de leeftijd van 2 tot 3 jaar. In de puberteitsleeftijd vertonen de kinderen geen groeiversnelling en zonder GH behandeling is de volwassen lengte altijd lager dan de target height. Er zijn specifieke groeicurves beschikbaar voor kinderen met PWS. PWS bij kinderen is een geaccepteerde indicatie voor GH behandeling en leidt tot normalisatie van de lengte en verbetering van de BMI-SDS na gemiddeld 8 jaar behandeling (Bakker, 2013). Verdere informatie over PWS kan worden verkregen van het Expertisecentrum PWS (Stichting Kind en Groei Rotterdam/UMC Nijmegen).

1.8. Skeletdysplasieën

Vrijwel alle vormen van skeletdysplasie vertonen verstoorde lichaamsverhoudingen (meestal relatief korte extremiteiten) en dysmorphe kenmerken. Gewoonlijk zijn deze bevindingen bij lichamelijk onderzoek al op jonge leeftijd een reden tot verwijzing naar de kinderarts of klinisch geneticus.

Voor een overzicht van het zeer grote aantal skeletdysplasieën kan worden verwezen naar de meest recente “nosologie” (Bonafe, 2015). Op deze plaats wordt volstaan met vermelding van hypochondroplasia en een mildere uiting van een activerende mutatie van *FGFR3*. Hypochondroplasia is een autosomaal dominante aandoening gekarakteriseerd door “short-limbed dwarfism” (waarbij vooral bovenarmen en bovenbenen zijn aangedaan), lumbale lordose, korte en brede pijpbeenderen en caudale vernauwing van de interpediculaire afstand van de lumbale wervelkolom. Het beeld is milder dan dat van achondroplasia (veroorzaakt door een andere mutatie in *FGFR3*). Aanvankelijk werd verondersteld dat alle patiënten met *FGFR3* mutaties afwijkende lichaamsverhoudingen zouden hebben, maar recent is gebleken dat ook geproportioneerde kleine lengte kan passen bij een *FGFR3* mutatie (Kant, 2015).

1.9. Heterozygote *NPR2* mutaties

NPR2 is het gen dat codeert voor de receptor voor C-natriuretisch peptide (CNP). Homozygote mutaties in dit gen veroorzaken een ernstige skeletdysplasie (Acromesomale dysplasie type Maroteaux, MIM 602875), maar heterozygote dragers van gen-mutaties vertonen een klinisch beeld vergelijkbaar met dat van *SHOX* haploinsufficiëntie (behalve Madelung deformatie) (Vasques, 2013; Amano, 2014; Vasques, 2014; Hisado-Oliva, 2015; Wang, 2015). De lengte-SDS bevindt zich gewoonlijk tussen -3,9 en -1,8 (Wang, 2015). Veel patiënten hebben een hoge zithoogte/lengte ratio. *NPR2* mutaties komen mogelijk voor bij circa 2% van de kinderen die aanvankelijk als ISS waren beschouwd (Wang, 2015). Als bij kinderen die voldoen aan de criteria voor genetisch onderzoek naar *SHOX*-defecten geen afwijking wordt gevonden, kan worden overwogen om *NPR2* te testen. In een klein groeipanel (Algemene inleiding) worden beide genen (plus 13 andere) tegelijk getest met 100% betrouwbaarheid, inclusief MLPA voor de meeste genen. De consequenties van tijdige opsporing wat betreft behandeling met GH zijn echter nog onzeker.

1.10 Heterozygote *ACAN* mutaties

ACAN is het gen dat codeert voor aggrecan, een eiwit dat een belangrijke rol speelt in de kraakbeengroei-schijf. Een homozygote mutatie leidt tot een skeletdysplasie (Spondylometaphyseal dysplasia, aggrecan type), maar heterozygote mutaties veroorzaken een milder fenotype. Bij 108 patiënten met *ACAN* mutaties uit 20 families (Gkourogianni, 2017) was de mediane lengte van kinderen -2,0 (range -4,0 tot -0,6) en van volwassenen -2,9 SDS (range: -5,9 tot -0,9 SDS). De mediane geboortelengte was -1,5 SDS (range: -3,8 tot 1,1 SDS) en de zithoogte/lengte-SDS +1,6 SDS (range: -0,3 tot 2,7), indicatief voor relatief korte benen. Bij kinderen was de spanwijdte ongeveer gelijk aan de lengte (mediane spanwijdte min lengte -0,6 cm; range -5,1 tot 5,8 cm), maar bij volwassenen was de spanwijdte gemiddeld 5 cm groter dan de lengte.

Aanvankelijk werd gedacht dat alle kinderen met *ACAN* mutaties een voorlopende skeletleeftijd hebben, maar later bleek dat ook een normale of zelfs vertraagde skeletleeftijd kan voorkomen (Hattori, 2017; Hu, 2017; Tatsi, 2017). Gewoonlijk is ook één van de ouders aangedaan. Op volwassen leeftijd is de aandoening geassocieerd met een vroeg optreden van osteoartritis en intervertebrale discus-aandoeningen

(Gkourogianni, 2017), zodat hiernaar specifiek gevraagd dient te worden in de familieanamnese. Over de effectiviteit van GH, al of niet in combinatie met een GnRH analoog, bij kinderen met *ACAN* mutaties is nog onvoldoende bekend.

In twee studies bij kinderen die aanvankelijk werden beschouwd als ISS werd in 1,4% een *ACAN* mutatie gevonden (Hauer, 2017; Hu, 2017). Bij 29 SGA geboren kinderen met persisterende kleine lengte en met voorlopende skeletleeftijd (uit een totale groep van 290) werd bij 4 kinderen (uit 3 families) een *ACAN* mutatie aangetoond (>1% van totale groep) (Van der Steen, 2017). Tijdige opsporing kan consequenties hebben voor de kinderen (mogelijk GH behandeling, in afwachting van meer gegevens), maar tevens voor aangedane ouders en overige dragers van de mutatie in de familie, gezien de gewrichts- en rugproblemen.

1.11 Heterozygote *IHH* mutaties

In een recent artikel (Vasques, 2018) werden 17 kinderen met kleine lengte beschreven met heterozygote mutaties van het gen coderend voor Indian hedgehog (*IHH*). De frequentie van pathogene *IHH* varianten bij personen met kleine lengte was 1,6%. De aandoening wordt op autosomaal dominante wijze overgeërfd.

Van 130 patiënten die tevoren werden beschouwd als ISS of SGA bleken 12 drager te zijn van een pathogene *IHH* variant. Zij presenteerden zich met de volgende verschijnselen:

- Een lage of laag-normale geboortelengte (gemiddeld -1,4 SDS, range -2,7 tot -0,1); 33% werden geclassificeerd als SGA voor lengte.
- Gemiddelde (SD) lengte bij diagnose: -2,6 (0,9), range -4,3 tot -0,8.
- Gemiddelde (SD) zithoogte/lengte ratio SDS 2,4 (1,2) SDS, range 0,3-3,6.
- Skeletleeftijd meestal vertraagd, maar in 2/12 versneld.
- Afwijkende anatomie van de hand op röntgenfoto in 50% (verkorting middenfalax V en/of II met kegelvormige epifyses).
- Röntgenfoto's van de voeten toonden verkorting van de hallux en kegelvormige epifyses van de proximale falangen van de 2de, 3de, 4de en 5de tenen.

In een ander cohort van 100 patiënten die waren verwezen voor ongespecificeerde brachydactylie of milde skeletdysplasie werden 5 patiënten met *IHH* mutaties gevonden. Hun lengte bij presentatie was lager (-3,2 ±0,6 SDS) en bij allen werden soortgelijke afwijkingen gevonden als bij de andere groep.

De lengte op volwassen leeftijd was -3,0 (1,1) SDS. Vijf patiënten werden behandeld met GH, met een goede response (een gemiddelde toename van 0,6 SD in het eerste jaar).

1.12 Uniparentale disomieën en copy number variants

Er zijn enkele syndromen die worden veroorzaakt door uniparentale disomie (UPD) en veel zeldzame syndromen die gepaard gaan met kleine lengte en worden veroorzaakt door een microdeletie of -duplicatie die tenminste één gen overspannen in het genoom en (Wit, 2016; Finken, 2018).

Zoals aangegeven in paragraaf 1.6, is upd(7)mat één van de oorzaken van Silver-Russell-syndroom en is daarmee een geaccepteerde indicatie voor GH behandeling. Ook voor kinderen met upd(14)mat lijkt GH behandeling effectief, naast puberteitsremming en lifestyle adviezen (Stalman, 2015). Kinderen met upd(20)mat zijn ook klein; het effect van GH behandeling is niet bekend.

Van de microdeletie syndromen is het Velocardiofaciaal syndroom het meest bekend, veroorzaakt door een 22q11 deletie. Het stellen van de diagnose heeft klinische consequenties, zoals gericht onderzoek naar cardiale afwijkingen en immuunstoornissen. Andere voorbeelden van microdeletie syndromen zijn recent beschreven (Wit, 2016; Finken, 2018). Met het frequent gebruik van array-analyse worden deze syndromen in toenemende mate gediagnosticeerd, en blijkt het fenotype minder specifiek dan gesuggereerd in eerdere publicaties.

De verschillende publicaties waarbij arrays werden verricht bij kinderen met kleine lengte leverden in gemiddeld 13% pathogene afwijkingen op (Zahnleiter, 2013; Canton, 2014; van Duyvenvoorde, 2014; Wit, 2014; Homma, 2018).

1.13 Persistierende kleine lengte bij kinderen geboren met een laag geboortegewicht en/of geboortelengte (Small-for-Gestational-Age, SGA).

Kinderen die worden geboren met een gewicht en/of lengte <-2 SDS worden gewoonlijk aangeduid als 'small for gestational age (SGA)' of dysmatuur. Circa 90% van deze kinderen vertonen inhaalgroei qua lengte. De resterende 10% zou formeel moeten worden aangeduid als 'Persistierende kleine lengte bij kinderen geboren met een laag geboortegewicht en/of geboortelengte voor de zwangerschapsduur', maar gewoonlijk wordt kortweg gesproken over 'SGA'. De oorzaken van SGA zijn zeer divers, en gewoonlijk wordt hierbij onderscheid gemaakt tussen maternale, placentaire en foetale oorzaken. In veel gevallen blijft de oorzaak echter onduidelijk. Wat betreft foetale oorzaken is inmiddels duidelijk geworden dat genetisch onderzoek naar kinderen met SGA kan resulteren in het diagnosticeren van veel van de bovengenoemde primaire oorzaken van kleine lengte (Finken, 2018).

Een relatief vaak voorkomende genetische oorzaak van SGA (mogelijk 1-2%) is een heterozygote mutatie of deletie van *IGF1R*, het gen dat codeert voor de receptor voor IGF-1 (Ester, 2009). Meestal is één van de ouders ook drager van de mutatie, en heeft een kleine lengte en hoofdomtrek.

De 'diagnose' SGA is met name van belang omdat het een formele indicatie is voor behandeling met groeihormoon.

1.14 Overige aandoeningen

Zoals weergegeven in Bijlage I zijn er nog veel meer aandoeningen die geassocieerd zijn met kleine lengte. Een beschrijving daarvan valt buiten het bestek van deze richtlijn. In het algemeen zijn er behalve kleine lengte ook andere klinische kenmerken. Wat betreft primaire groeistoornissen kan met de publiek beschikbare London Dysmorphology Database op de London Medical Database (LMD) website (Databases, 2002) gezocht worden op symptomen, zodat kandidaat-genen kunnen worden opgespoord. Nadere gegevens over genetische aandoeningen kunnen worden gevonden in de OMIM database (OMIM, 1968).

Bij kinderen met een voorgeschiedenis van prenatale blootstelling aan alcohol is de diagnose foetaal alcohol syndroom (FAS) gebaseerd op drie criteria: prenatale en/of postnatale groeivertraging, een stoornis in het centrale zenuwstelsel en karakteristieke dysmorphe kenmerken aan het gelaat (Jones, 1973; Bertrand, 2005), zoals afwijkingen van

de bovenlip en het philtrum en verkorte oogspalten (palpebral fissures). Een lengte <P3 komt voor bij circa 28% van kinderen en adolescenten met FAS (Chasnoff, 2015). Tijdige opsporing zal een verdere zoektocht naar de diagnose beëindigen, en mogelijk leiden tot educatie en behandeling van de moeder, met positieve gevolgen voor toekomstige kinderen. Er is geen medicamenteuze behandeling beschikbaar.

Bij kinderen met neuromusculaire symptomen kan gedacht worden aan mitochondriale ziekten (geschatte incidentie van monogenetische aandoeningen 1 op 5000) (Wolny, 2009). Energie-afhankelijke organen zoals hersenen, spieren en het endocriene systeem zijn het meest aangedaan (Scaglia, 2004). Bij een mediane leeftijd van 7,9 jaar was de gemiddelde lengte-SDS $-2,0$ (95% betrouwbaarheidsinterval $-2,7$ tot $-1,2$ SDS) en de BMI SDS $-1,1$ ($-1,7$ tot $-0,1$ SDS).

Erfelijke stofwisselingsziekten kunnen gepaard gaan met kleine lengte/groeiafbuiging, maar gewoonlijk leidt de combinatie met andere symptomen tot de diagnose. In de differentiaaldiagnose horen o.a. levergebonden glycogeenstapelingsziekten, Barth syndroom, Smith-Lemli-Opitz syndroom en diverse lysosomale stapelingsziekten. Bij patiënten met levergebonden glycogeenstapelingsziekten is een zachte, vergrote lever soms moeilijk te voelen en is het van belang is om een nauwkeurige voedingsanamnese af te nemen op zoek naar aanwijzingen voor vasten intolerantie. Bij klinische verdenking zou laagdrempelig, eenvoudig bloedonderzoek moeten worden verricht naar ASAT, ALAT, cholesterol, triglyceriden en urinezuur. Levergebonden glycogeenstapelingsziekten zijn behandelbaar met een dieet. Jongens met Barth syndroom (X-gebonden overerving) kunnen naast de groeiachterstand onder andere een (gedilateerde) cardiomyopathie, neutropenie en myopathie laten zien. De aanwezigheid van 3-methylglutaconzuur bij het urine organische zuren onderzoek is bij deze combinatie van symptomen een belangrijk aanknopingspunt. Het Smith-Lemli-Opitz syndroom kent een breed spectrum van symptomatologie en ernst, een syndactylie van de 2de en 3de teen of microcefalie kan bijdragen aan herkenning van het syndroom.

In het algemeen kan worden gesteld dat indien kleine lengte is geassocieerd met andere klinische of biochemische afwijkingen, verwijzing naar een gespecialiseerd centrum is aangewezen.

2. *Secundaire groeistoornissen*

De conventionele aanvullende diagnostiek van een kind met kleine lengte/groeiafbuiging is gericht op het opsporen van secundaire groeistoornissen via biochemisch laboratorium-onderzoek, aangevuld met een karyotype bij meisjes voor diagnostiek van Turner-syndroom. De lijsten van secundaire groeistoornissen en van de biochemische bepalingen zijn afgedrukt in alle kindergeneeskundige tekstboeken, maar over slechts enkele van deze groeistoornissen is informatie beschikbaar over hoe vaak het voorkomt dat laboratorium screening leidt tot de juiste diagnose bij een kind waarbij een kleine lengte/groeiafbuiging het enige symptoom is. De stoornissen waarbij dat kan voorkomen worden hier kort besproken.

2.1 Groeihormoondeficiëntie

Het belangrijkste symptoom van groeihormoondeficiëntie (GHD) is een kleine lengte/groeiafbuiging, en gewoonlijk zijn er geen andere symptomen. Screening op GHD

is dan ook een logische procedure bij een kind dat wordt verwezen voor kleine lengte/groeiabwijking.

De meeste kinderen met GHD (70 tot 96%) (Christesen, 2016) hebben een lengte-SDS <-2 bij presentatie. Een lengte-SDS >-2 bij een kind met GHD kan voorkomen bij een verworven oorzaak van GHD (bijvoorbeeld een hersentumor, zoals craniopharyngioom), waarbij het een aantal jaren kan duren voordat de lengte zodanig is afgebogen dat deze onder de -2 SDS lijn komt, vooral als het gaat om een kind van lange ouders. Bij een langdurige afwijking van de groei na een aanvankelijk normale groei, moet altijd gedacht worden aan verworven GHD door een tumor in het hypothalamus-hypofyse gebied (Cianfarani, 2002), zeker als tegelijkertijd de BMI SDS toeneemt. Bij congenitale GHD is afwijking van de lengte-SDS geen sterk voorspellend criterium na de leeftijd van ongeveer 4 jaar, zeker als de target height hoog of hoog-normaal is (Van den Broeck, 1999).

In de eerdergenoemde analyse (Scherdel, 2017) bleken zowel een congenitale vorm van GHD (GHD met Pituitary Stalk Interruption Syndrome (PSIS)) als twee verworven vormen (craniopharyngioom en hypothalamisch-optochiasmatisch astrocytoma) te voldoen aan de vier genoemde criteria voor "growth monitoring". GHD met PSIS heeft een incidentie van 1:4000 tot 1:10.000, een prevalentie van 14,7 tot 27 per 100.000, een standardized mortality rate (SMR) van 3,8, en vroege behandeling zou aanzienlijke morbiditeit kunnen voorkomen (kleine lengte, hypoglycaemie, metabole stoornissen en hypocortisolisme). Bij een mediane leeftijd bij diagnose van 2,5 tot 4,8 jaar was de gemiddelde lengte -2,5 SDS en de groeisnelheid -3,1 SDS. Adequate groei monitoring zou de leeftijd bij diagnose met 2,0 tot 2,3 jaar kunnen terug brengen, met een verwacht positief effect op de groei en eindlengte.

Craniopharyngioom heeft een geschatte incidentie van 0,13 tot 2,0 per 100.000, een prevalentie van 1 tot 3 per 100.000, een SMR van 8,75 tot 17, en vroege behandeling kan potentieel een deel van de morbiditeit voorkomen, zoals visus-uitval, endocriene stoornissen of neurologische gevolgen. Bij een mediane leeftijd van 7,0 tot 8,3 jaar was de gemiddelde lengte-SDS -1,0 en in 80% was een afwijking van de lengtegroei te zien met oplopende BMI-SDS. Bij een alert reageren op de combinatie groeiabwijking en BMI toename zou in theorie de aandoening 2 jaar eerder kunnen worden gediagnosticeerd.

Een hypothalamisch-optochiasmatisch astrocytoma heeft een prevalentie van 1:100.000, een "mortality rate" van 44% en vroege behandeling kan een deel van de morbiditeit voorkomen (visus en endocriene, cognitieve of neurologische gevolgen). Bij een mediane leeftijd van 4,5 jaar is bij 67% van de kinderen groeiabwijking waarneembaar. Als groeiabwijking tijdig wordt gesignaleerd, kan de leeftijd bij diagnose met 1,5 jaar worden terug gebracht.

Bij kinderen met idiopathisch geïsoleerde GHD zijn er uiteraard geen andere symptomen dan kleine lengte/groeiabwijking, maar bij kinderen met een ernstige congenitale GHD vaak wel, zoals icterus prolongatus, hypoglycaemie, micropenis en een discrepantie tussen trage lengtegroei en toenemend gewicht naar lengte. Dit geldt met name als er ook andere hypofysaire deficiënties zijn en/of anatomische afwijkingen van de hypothalamo-hypofysaire regio. Bij verworven GHD door hersentumoren kunnen neurologische verschijnselen voorkomen.

Een belangrijk aspect van GHD is dat deze diagnose slechts met volledige zekerheid kan worden gesteld bij een minderheid van de kinderen, bijvoorbeeld als er anatomische afwijkingen zijn van de hypofyse/hypothalamus, multiple hypofysaire deficiëntie of een bekende genetische oorzaak. In de meeste gevallen gaat het echter om een zekere mate van waarschijnlijkheid van “idiopathische geïsoleerde GHD”. Deze is gekenmerkt door een combinatie van kleine lengte/groeiafbuiging, achterstand in skeletrijping, laag of laag-normaal serum IGF-1, uitsluiten van andere oorzaken van kleine lengte/groeiafbuiging, en lage oploop van het serum GH in 2 provocatietests. Bij dergelijke kinderen is inmiddels aangetoond dat in of na de puberteit in veel gevallen een normale GH oploop wordt gevonden bij een provocatietest (Darendeliler, 2004), wat suggereert dat de eerste provocatietesten een vals-positieve uitslag hadden opgeleverd. Een passagère (transiënte) GHD is theoretisch ook mogelijk, maar acht de werkgroep onwaarschijnlijker.

Screening op GHD vindt plaats door middel van een meting van het serum IGF-1. Voor een correcte interpretatie van deze meting moet aan twee voorwaarden worden voldaan: 1) Een betrouwbare assay, die gestandaardiseerd is op de meest recente WHO standaard; 2) Referentiediagrammen voor jongens en meisjes in de gehele leeftijdsrange op basis van grote aantallen gezonde kinderen die zijn geproduceerd met adequate statistische technieken. Helaas wordt tegenwoordig vrijwel nergens volledig aan deze voorwaarden voldaan: er zijn diverse IGF-1 assays en voor de meeste zijn geen volledige referentiediagrammen beschikbaar. Voor een veel gebruikte assay (iSYS) is een internationale referentiewaardenset gepubliceerd (Bidlingmaier, 2014), waarbij de aantallen kinderen op zeer jonge leeftijd echter relatief gering zijn.

In Nederland wordt sinds kort in de meeste centra een harmonisatie-stap uitgevoerd, waardoor de uitslagen van de verschillende laboratoria onderling goed vergelijkbaar zijn. Met behulp van conversiefactoren is voor deze geharmoniseerde uitslagen ook een adequate referentiewaardenset beschikbaar. Door diverse laboratoria wordt de uitslag van IGF-1 als SDS voor leeftijd en geslacht uitgedrukt, waarbij ofwel de referentiediagrammen voor de iSYS assay worden gebruikt of in Nederland verzamelde referentiegegevens (Broeren, 2018). De kinderarts dient zich bewust te zijn van een meetonzekerheid interval rond de IGF-1 uitslag, in de orde van 0,5 tot 1 SD (Dr. B.E.P.B. Ballieux, LUMC, persoonlijke mededeling). Als criterium voor aanvullend onderzoek door middel van een GH-provocatietest wordt vaak de uitslag van het serum IGF-1 gebruikt; het afkappunt voor IGF-1 dient in de context van de a priori waarschijnlijkheid van GHD te worden bepaald (zie sectie 1.4 en algemene bespreking). Wel kan worden gesteld dat een IGF-1 SDS >0 GHD zeer onwaarschijnlijk maakt. Zoals eerder werd aangegeven, moet bij de interpretatie van het IGF-1 gehalte ook het puberteitsstadium worden betrokken, evenals een eventueel lage voedsel-inname of malabsorptie.

In de literatuur is veel gediscussieerd wat de toegevoegde waarde is van het bepalen van IGFBP-3 (Zie subuitgangsvraag 1.4). De werkgroep adviseert, conform een relatief recente analyse (Kayemba-Kay's, 2011), voor de fase van screening alleen IGF-1 te meten. Bij een waarde <0 SDS en klinische verdenking op GHD wordt geadviseerd om het IGF-1 te herhalen en dan ook IGFBP-3 te meten.

Door kinderendocrinologen in Nederland wordt een tabel gebruikt met categorieën van waarschijnlijkheid van GHD (Bijlage 1R) (NVK, 2015). Gezien de onzekerheid over de definitie van GHD is de prevalentie onzeker; gewoonlijk wordt een prevalentie van 1:5000 aangehouden (Thomas, 2004).

De Werkgroep meent dat bij prepubertaire kinderen een hoge sensitiviteit kan worden bereikt indien laboratoriumscreening op GHD wordt uitgevoerd bij kinderen met een ongewoon groeipatroon op één van de drie groeicriteria: positie ten opzichte van populatie (lengte SDS <-2), positie ten opzichte van Target Height (>1,6 SD lager dan de TH-SDS) en lengte afbuiging (>1 SDS).

2.2 Hypothyreoidie

Congenitale hypothyreoidie wordt vrijwel altijd vroeg postnataal gediagnosticeerd via de hielprik-screening en binnen enkele weken na de geboorte behandeld. Slechts de zeer milde vormen van primaire hypothyreoidie (bijvoorbeeld veroorzaakt door een dehalogenase defect of ectopische schildklier) en secundaire hypothyreoidie (bijvoorbeeld IGSF1 deficiëntie) worden soms pas later ontdekt. Verworven hypothyreoidie (gewoonlijk veroorzaakt door Hashimoto thyreoiditis) is zeldzaam bij kinderen en adolescenten, en kan soms gepaard gaan met weinig of geen klinische verschijnselen. Een positieve familieanamnese voor verworven schildklierziekten en een toenemend overgewicht bij trage lengtegroei zijn belangrijke signalen. Een vertraagde lengtegroei (afname van de lengte-SDS) is het belangrijkste kenmerk van het groeipatroon; de tijd die eroverheen gaat voordat de lengte onder de -2 SDS grens voor de populatie te brengen is afhankelijk van de ouderlengte (Rivkees, 1988; Ranke, 1998). In een groep van 20 prepubertaire kinderen (mediane leeftijd 4,42, range 1,2 tot 10,1) was de skeletleeftijd 1,5 (0,0 tot 5,5) jaar, de lengte (SD) -3,10 (0,77) bij een TH van 0,10 (0,95) SDS (Ranke, 1998). Behandeling met L-thyroxine gaf een vrijwel instantane normalisering van de verschijnselen en inhaalgroei naar de oorspronkelijke lengte-SDS.

Ondanks de zeldzaamheid van asymptomatische hypothyreoidie op de kinderleeftijd, meent de werkgroep dat het meten van FT4 en TSH bij een kind met kleine lengte/groeiafbuiging zinvol is, gezien de effectiviteit van een tijdige behandeling en positieve gevolgen voor het welbevinden en schoolprestaties. Behandeling op de kinderleeftijd leidt gewoonlijk tot volledige inhaalgroei, maar bij adolescenten is de inhaalgroei vaak incompleet (Rivkees, 1988).

2.3 Cushing syndroom

Cushing syndroom komt zeer zelden voor op de kinderleeftijd. Het leidt tot afname van de lengte-SDS en toename van het gewicht naar lengte. Vrijwel altijd zijn er bijkomende symptomen, zoals versterkte eetlust, relatief plotseling ontstane obesitas, hirsutisme, "buffalo hump", striae, rode blossen op de wangen en hypertensie (Savage, 2008). Bij een dergelijke presentatie is gericht onderzoek naar hypercortisolisme aangewezen; in afwezigheid van de genoemde symptomen is geen screenend onderzoek nodig.

2.4 Coeliakie

Coeliakie (gluten intolerantie) komt veel voor maar bij de meeste van deze kinderen is de lengtegroei niet sterk afwijkend; de gemiddelde lengte-SDS bij presentatie is -0,5 SDS (Saari, 2015). Er zijn diverse symptomen die voorkomen bij kinderen met coeliakie (opgezetten buik, abnormaal ontlastingspatroon, anemie, et cetera), maar deze kunnen zo

mild zijn dat hiervoor geen medische hulp wordt gezocht of voor de huisarts geen reden vormen om naar de kinderarts te verwijzen.

Een kleine lengte/groeiafbuiging zonder gastro-intestinale verschijnselen is echter wel degelijk een reden om screenend onderzoek in te zetten naar coeliakie. Screenen op coeliakie bij kinderen met een lengte-SDS <-2 leidt tot 2-15% positieve diagnoses (Tumer, 2001; Queiroz, 2004; van Rijn, 2004; Bhadada, 2008; Bhadada, 2011; Singh, 2015; Stalman, 2015; Stalman, 2016). In een Indiase studie bleken, nadat coeliakie was aangetoond door middel van laboratoriumscreening, er bij een meer specifieke anamnese vaak toch wel klachten te zijn, zoals moeheid, diarree, geringe eetlust, opgezette buik, zweren in de mond, en in 32% van de gevallen buikpijn (Singh, 2015). Ook huidafwijkingen (met name dermatitis herpetiformis) komen vaak voor.

In de studie van Scherdel, 2017 werd de incidentie geschat op 10-17,4 per 100.000, de prevalentie op 1:270 tot 1:1000 en de SMR op 1,37. Vroege behandeling zou in theorie een deel van de morbiditeit kunnen voorkomen (malabsorptie, verhoogd kanker risico en auto-immuunziekten). Bij een mediane leeftijd van 6,2 (meisjes) en 7,1 (jongens) jaar, was de gemiddelde lengte respectievelijk -0,5 en -0,6 SDS, en bij circa 50% van de kinderen was een afbuiging van de groei in de twee jaren voor diagnose waarneembaar. Bij tijdige detectie van de groeiafbuiging zou de aandoening circa 3 jaar eerder kunnen worden gediagnosticeerd (Saari, 2015). Vroege behandeling heeft een positief effect op de mortaliteit, BMI en beperking van auto-immuunziekten (Scherdel, 2017).

In een grote studie in Noorwegen naar de groei van kinderen die later gediagnosticeerd waren met coeliakie, werd bij een mediane follow-up van 8,6 jaar (range 4,6 tot 14,2 jaar) bij 440 kinderen de diagnose coeliakie gesteld, op een mediane leeftijd van 4,4 jaar (range 1,5 tot 8,5). In de eerste 2 levensjaren was de daling van de lengte-SDS weliswaar statistisch significant, maar gering van omvang (0,07 SDS per jaar) (Kahrs, 2017). Dit komt overeen met de bevindingen in een Nederlandse studie, waarin aangetoond werd dat door vervolgen van de lengtegroei slechts een klein deel van de kinderen met coeliakie kon worden gedetecteerd op basis van de auxologische criteria voor verwijzing door de jeugdarts (Van Dommelen, 2008).

Gezien het feit dat veel kinderen met coeliakie een lengte hebben binnen de normale range, adviseert de werkgroep om bij elk kind dat wordt verwezen met verdenking op een groeistoornis screenend onderzoek op coeliakie uit te voeren, dus onafhankelijk van de lengte, afstand tot de target height of afbuiging (Saari, 2015), door middel van het bepalen van anti-tissue-transglutaminase antistoffen IgA en totaal IgA. Bij sterke klinische verdenking en een negatieve uitslag kan aanvullende diagnostiek worden verricht. Voor verdere informatie over coeliakie wordt verwezen naar de betreffende NVK richtlijn (NVK, 2015).

2.5 Inflammatoire darmziekten (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa)

Inflammatoire darmziekten presenteren zich gewoonlijk vooral met intestinale verschijnselen (buikpijn, diarree, gewichtsverlies en bij colitis ulcerosa ook rectaal bloedverlies). Bij diagnose is de lengtegroei ook vaak verminderd, met name bij de ziekte van Crohn (Brain, 1994). In diverse publicaties werd bij meerdere patiënten een groeiafbuiging waargenomen voorafgaand aan gastro-intestinale verschijnselen (Kanof, 1988; Sawczenko, 2001; Cezard, 2002; Sawczenko, 2003; Timmer, 2011). In dergelijke

gevallen komen de intestinale verschijnselen alleen aan het licht bij een gerichte anamnese of bij laboratoriumscreening (volledig bloedbeeld en ontstekingsparameters in het bloed, calprotectine in de faeces).

In het onderzoek naar de “priority target conditions” voor “growth monitoring” (Scherdel, 2017) bleek de ziekte van Crohn te voldoen aan de vier genoemde criteria. De incidentie is 5 tot 9,4 per 100.000, de prevalentie 40-124 per 100.000, de SMR is 1,1 tot 1,4, en de potentieel te voorkomen morbiditeit betreft intestinale abcessen, fistels, infecties, kleine lengte, ondervoeding en verhoogd risico op maligniteiten (Scherdel, 2017). De mediane leeftijd bij diagnose was 12,9 jaar, en bij diagnose was de gemiddelde lengte en gewicht naar leeftijd respectievelijk -0,54 SDS en -1,06. Bij diagnose was bij 13% van de kinderen de lengte-SDS <-2 en bij 27% het gewicht-SDS <-2. Bij 16% was er een afbuiging van de lengte en in 61% van het gewicht. Als de groei-afbuiging snel zou worden gedetecteerd zou de ziekte 8 maanden eerder kunnen worden gediagnosticeerd. Een langdurig “diagnostic delay” leidt tot toenemende groeivertraging en lagere volwassen lengte (Scherdel, 2017)).

De werkgroep adviseert om bij kinderen >10 jaar met afbuigende lengte-SDS en (afbuigende BMI-SDS of BMI-SDS<-1) behalve de reguliere laboratorium screening ook ontstekingsparameters en faecaal calprotectine te bepalen. Voor verdere informatie wordt verwezen naar de betreffende NVK richtlijn (NVK, 2008).

2.6 Hemoglobinopathieën

Thalassemie en sikkelcel-anemie komen in bijna alle gevallen voor bij individuen van mediterrane, Afrikaanse of Aziatische oorsprong. Beide aandoeningen zijn geassocieerd met kleine lengte/groei-afbuiging (Thomas, 2000; De Sanctis, 2002), maar gewoonlijk is de diagnose al gesteld voordat de groeistoornis reden is tot verwijzing. Om deze zeldzame gevallen, maar ook andere oorzaken van anemie, op het spoor te komen adviseert de werkgroep Hb, Ht, erythrocyten en rode cel indices te verrichten als onderdeel van de laboratoriumscreening. Bij verdenking op een hemoglobinopathie kan in risicogroepen serum ijzer en ferritine worden bepaald (Shalitin, 2005) gevolgd door Hb elektroferese.

2.7 Chronische nierziekten

Groeivertraging kan het eerste symptoom zijn van een chronische nierziekte, bijvoorbeeld bij congenitale nierhypoplasie of -dysplasie, proximale of distale renale tubulaire acidose, chronische glomerulonefritis, nefrotisch syndroom, nefrogene diabetes insipidus, Bartter syndroom, Fanconi syndroom, cystinose, oxalose, persisterende urineweginfecties en vesicourtrale reflux (Fine, 1997). Op de late kinderleeftijd en bij adolescenten kan groeivertraging een aanwijzing zijn van nefronoftisis (Scherdel, 2017).

In het onderzoek naar de “priority target conditions” voor “growth monitoring” (Scherdel, 2017), bleken twee vormen van nierinsufficiëntie te voldoen aan de eerder genoemde vier criteria. De eerste is infantiele cystinose, een tubulaire stoornis, met een incidentie van 0,5 tot 1 per 100.000, een prevalentie van 0,5:100 000 en een “mortality rate” van 28%. De potentieel te voorkomen morbiditeit betreft chronische nierinsufficiëntie, endocriene en metabole afwijkingen, en visusstoornissen. De mediane leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld is 18 tot 21 maanden, en bij 63 tot 83% werd

een groeiafbuiging gedocumenteerd voordat de diagnose was gesteld. Theoretisch zou de diagnose 15 maanden eerder kunnen worden gesteld als de groeiafbuiging aanleiding zou zijn om laboratoriumonderzoek uit te voeren. Een vroegtijdige diagnose leidt tot een betere nierfunctie, lagere morbiditeit en mortaliteit, en betere cognitieve uitkomst (Scherdel, 2017).

De tweede vorm van nierinsufficiëntie die aan de genoemde voorwaarden voldoet is juveniele nefronoftisis (“juvenile nephronophthisis”). De incidentie is 0,1 tot 2 per 100.000, de prevalentie is onbekend, en de potentieel te voorkomen of te beperken morbiditeit betreft chronische nierinsufficiëntie. De gemiddelde (SD) leeftijd waarop de diagnose wordt gesteld is 9,4 (3,0) jaar, en in 13% van de gevallen was een afbuigende lengtegroei het eerste symptoom (Ala-Mello, 1999). Theoretisch zou de diagnose 1,5 jaar eerder worden gesteld als de groeiafbuiging tijdig zou worden opgemerkt en geanalyseerd. Vroegtijdige behandeling (bloeddruk controle en eiwitarm dieet) remt de progressie van de nierinsufficiëntie (Scherdel, 2017). Een overzicht van het fenotype van nephronoftisis en daaraan gerelateerde ciliopathiën is recent gepubliceerd (Konig, 2017).

De werkgroep meent dat een screenend urine onderzoek (glucose, eiwit, bloed, sediment) bij asymptomatische kinderen een minimale opbrengst zou opleveren en dus kan worden weg gelaten in tegenstelling tot serum kreatinine.

Aangezien renale tubulaire dysplasie bij jonge kinderen wel asymptomatisch kan verlopen, wordt geadviseerd om bij kinderen <3 jaar met groeiafbuiging een bloedgas te bepalen (Mul, 2010).

2.8 Metabole botziekten (stoornissen van het calcium/fosfaat metabolisme)

De meeste stoornissen van het calciumfosfaat metabolisme gaan gepaard met gestoorde lengtegroei. Voorbeelden van dergelijke aandoeningen zijn vitamine D deficiëntie (rachitis), hypofosfasia, hypofosfatemische rachitis, (pseudo)hypoparathyreoïdie en osteogenesis imperfecta. Gewoonlijk zijn er echter ook andere symptomen dan groeiafbuiging. Het is niet bekend hoe vaak een dergelijke aandoening wordt gevonden bij laboratoriumscreening van een verder asymptomatische patiënt. Hoewel het aantal patienten dat middels bepaling van serum Ca, P en alkalische fosfatase wordt gediagnosticeerd beperkt lijkt, heeft de werkgroep toch besloten deze bepalingen te handhaven (zie sectie 1.4 en algemene bespreking).

2.9 Psychologische aandoeningen geassocieerd met kleine lengte/groeiafbuiging

Een zeldzame oorzaak van kleine lengte/groeiafbuiging is een klinisch syndroom dat wordt aangeduid met “emotionele deprivatie”, “emotionele verwaarlozing” of “psychosociale groeistoornis” (Powell, 1967a; Powell, 1967b; Skuse, 1996). Er zijn ook gevallen bekend waarbij kinderen op een zeer strikt dieet werden gezet door moeders met anorexia nervosa (van Wezel-Meijler, 1989). De groeistoornis lijkt gerelateerd te zijn aan een verlaagde GH secretie, die normaliseert als het kind in een andere omgeving wordt gebracht (Stanhope, 1988). Een psychische stoornis die leidt tot groeiafbuiging en uitblijvende of stagnerende puberteit is anorexia nervosa (Modan-Moses, 2003; Modan-Moses, 2012).

In beide gevallen leidt een goede psychosociale en voedings-anamnese gewoonlijk tot de diagnose.

2.10 Iatrogene oorzaken

Iatrogene oorzaken kunnen bij de anamnese worden opgespoord. Voorbeelden van medicamenten waarvan bekend is dat zij kunnen leiden tot groeiafbuiging zijn corticosteroiden (systemisch, lokaal, inhalatie), sommige anti-epileptica, en methylfenidaat en andere medicamenten die worden voorgeschreven voor attention deficit hyperactivity disorder (ADHD).

2.11 Overige secundaire oorzaken

In de lijst secundaire oorzaken van kleine lengte/groeiafbuiging komen diverse aandoeningen voor waarbij de waarschijnlijkheid dat het groeiprobleem het enige afwijkende symptoom is als extreem laag wordt beschouwd door de werkgroep. Dit geldt bijvoorbeeld voor longziekten (astma, cystic fibrosis en bronchopulmonaire dysplasie), gastro-intestinale ziekten (short bowel syndroom) en slecht ingestelde diabetes mellitus type 1.

3. Idiopathisch kleine lengte (idiopathic short stature, ISS)

Deze diagnostische term, die ook in Nederland gewoonlijk wordt aangeduid met de Engelse afkorting, is in feite een non-diagnose; het geeft alleen maar aan dat geen werkelijke (specifieke) diagnose bekend is. ISS wordt verdeeld in familiair en non-familiair, maar het afkappunt voor het verschil tussen lengte-SDS en TH-SDS is arbitrair (het geeft aan dat de lengte al of niet past bij de TH +/- 1,6 SD, waarbinnen circa 95% van de lengtes van kinderen zich bevinden). Bij kinderen met familiaire ISS wordt aangenomen dat een polygenetische origine het meest waarschijnlijk is, maar een dominante aandoening (zeker als één van de ouders niet alleen klein is maar ook gedysproportioneerd en/of dysmorf) is ook mogelijk. In dergelijke gevallen is verwijzing naar een kinderendocrinoloog of klinisch geneticus te overwegen.

Als de lengte-SDS van het kind lager is dan de target range (non-familiaire ISS), is "constitutioneel vertraagde groei en puberteit" (constitutional delay of growth and puberty) het meest waarschijnlijk, zeker als de skeletleeftijd achter loopt en als één of beide ouders ook een late start hadden van de puberteit. Dit beeld behoeft in het algemeen geen nadere diagnostiek of behandeling, behalve als de puberteit zo laat start (bij meisjes >13 jaar, bij jongens >14 jaar) dat om psychologische redenen een inductiekuur met oestrogenen danwel testosteron esters kan worden overwogen.

De werkgroep stelt vast dat met het ontdekken van een aanzienlijk aantal dominant overervende primaire groeistoornissen met een relatief hoge incidentie (naar schatting voor elk gen 1 tot 2% van kinderen verwezen met kleine lengte) de interpretatie van de ouderlengte niet alleen moet worden toegespitst op de gemiddelde ouderlengte (weergegeven door de TH) maar ook op de lengte-SDS van beide ouders afzonderlijk. Bij de genoemde aandoeningen (heterozygote defecten van *SHOX*, *NPR2*, *ACAN*, *IHH*, *IGF1R*) wordt gewoonlijk een kleine lengte van één van de ouders gezien (waarbij vaak de andere ouder ook niet erg groot is), zodat de afstand tussen de lengte-SDS van het kind en de TH-SDS vaak normaal is. Vroeger werd hierbij aangenomen dat dit een vorm van familiaire ISS zou zijn waarbij aanvullend onderzoek niet nodig zou zijn, maar de

recente bevindingen maken duidelijk dat deze strategie leidt tot onderdiagnose van deze aandoeningen.

Literatuur

- Ala-Mello S, Koskimies O, Rapola J, et al. Nephronophthisis in Finland: epidemiology and comparison of genetically classified subgroups. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(2):205-211. PMID: 10196704.
- Amano N, Mukai T, Ito Y, et al. Identification and Functional Characterization of Two Novel NPR2 Mutations in Japanese Patients With Short Stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):E713-E718. PMID: 24471569.
- Auger J, Baptiste A, Benabbad I, et al. Genotype-Phenotype Relationship in Patients and Relatives with SHOX Region Anomalies in the French Population. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(5):309-318. PMID: 27676402.
- Bakker N, Kuppens RJ, Siemensma E, et al (2013). Eight Years of Growth Hormone Treatment in Children With Prader-Willi Syndrome: Maintaining the Positive Effects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):4013-4022. PMID: 24001750
- Bertrand J, Floyd LL, Weber MK, et al. Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome. *MMWR Recomm Rep.* 2005;54(RR-11):1-14. PMID: 16251866.
- Bhadada SK, Bhansali A, Kochhar R, et al. Does every short stature child need screening for celiac disease? *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(8 Pt 2):e353-356. PMID: 18086116.
- Bhadada SK, Bhansali A, Ravikumar P, et al. Changing scenario in aetiological profile of short stature in India-growing importance of celiac disease: a study from tertiary care centre. *Indian J Pediatr.* 2011;78(1):41-44. PMID: 20882429.
- Bidlingmaier M, Friedrich N, Emeny RT, et al. Reference intervals for insulin-like growth factor-1 (IGF-1) from birth to senescence: results from a multicenter study using a new automated chemiluminescence IGF-1 immunoassay conforming to recent international recommendations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1712-1721. PMID: 24606072.
- Bonafe L, Cormier-Daire V, Hall C et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *Am J Med Genet A* 2015;167A(12):2869-2892. PMID: 26394607.
- Brain CE, Savage MO. Growth and puberty in chronic inflammatory bowel disease. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1994;8(1):83-100. PMID: 8003745.
- Broeren MAC, Krabbe JG, Boesten LS et al. Impact of the Choice of IGF-I Assay and Normative Dataset on the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in Children. *Horm Res Paediatr.* 2018 Oct 4:1-9. doi: 10.1159/000493133. [Epub ahead of print]. PMID: 30286459.
- Canton AP, Costa SS, Rodrigues TC, et al. Genome-wide screening of copy number variants in children born small for gestational age reveals several candidate genes involved in growth pathways. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(2):253-262. PMID: 24878679.
- Carmi D, Shohat M, Metzker A, et al. Growth, puberty, and endocrine functions in patients with sporadic or familial neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. *Pediatrics.* 1999;103(6 Pt 1):1257-1262. PMID: 10353939.
- Cezard JP, Touati G, Alberti C, et al. Growth in paediatric Crohn's disease. *Horm Res.* 2002;58 Suppl 1:11-15. PMID: 12373007.
- Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet.* 1990;46(1):156-167. PMID: 2294747.
- Chasnoff IJ, Wells AM, King L. Misdiagnosis and missed diagnoses in foster and adopted children with prenatal alcohol exposure. *Pediatrics.* 2015;135(2):264-270. PMID: 25583914.
- Christesen HT, Pedersen BT, Pournara E, et al. Short Stature: Comparison of WHO and National Growth Standards/References for Height. *PLoS One.* 2016;11(6):e0157277. PMID: 27280591.
- Cianfarani S, Tondinelli T, Spadoni GL, et al. Height velocity and IGF-1 assessment in the diagnosis of childhood onset GH insufficiency: do we still need a second GH stimulation test? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;57(2):161-167. PMID: 12153594.
- Darendeliler F, Spinu I, Bas F, et al. Reevaluation of growth hormone deficiency during and after growth hormone (GH) treatment: diagnostic value of GH tests and IGF-1 and IGFBP-3 measurements. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(7):1007-1012. PMID: 15301049.
- Databases LM. London Dysmorphology Database London 2002 (cited 2018 2018 April 7). Available from: <https://www.face2gene.com/lmd-library-london-medical-database-dysmorphology/>.
- De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Waelkens JJ, Ross HA. Diagnostiek van groeihormoondeficientie. In: de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Boukes FS, Oostdijk W, Rikken B, editors. *Diagnostiek Kleine Lichaams lengte bij kinderen.* Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications BV; 1998. p. 85-101.
- De Sanctis V. Growth and puberty and its management in thalassaemia. *Horm Res.* 2002;58 Suppl 1:72-79. PMID: 12373018.
- Donze SH, Meijer CR, Kant SG, et al. The growth response to GH treatment is greater in patients with SHOX enhancer deletions compared to SHOX defects. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):611-621. PMID: 26264720.

- Eggermann T, Gonzalez D, Spengler S et al. Broad clinical spectrum in Silver-Russell syndrome and consequences for genetic testing in growth retardation. *Pediatrics*. 2009;123(5):e929-e931. PMID: 19364767.
- Erfocentrum. Erfelijkheid Amersfoort: Erfocentrum; (cited 2018 2018 April 5). Available from: <https://www.erfelijkheid.nl/>. 2017.
- Ester WA, van Duyvenvoorde HA, de Wit CC, et al. Two short children born small for gestational age with insulin-like growth factor 1 receptor haploinsufficiency illustrate the heterogeneity of its phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4717-4727. PMID: 19864454
- Ferreira LV, Souza SC, Montenegro LR, et al. Analysis of the PTPN11 gene in idiopathic short stature children and Noonan syndrome patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(3):426-431. PMID: 18331608.
- Fine RN. Growth retardation in children with chronic renal insufficiency. *Nephron*. 1997;76(2):125-129. PMID: 9200402
- Finken MJJ, van der Steen M, Smeets CCJ et al. Children born small for gestational age: differential diagnosis, molecular-genetic evaluation and implications. *Endocr Rev* 2018, ter perse. PMID: 29982551
- Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L, et al. Clinical Characterization of Patients With Autosomal Dominant Short Stature due to Aggrecan Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(2):460-469. PMID: 27870580.
- Glissen-Brown JR, Prakash P. Coeliac disease. *Paediatr Int Child Health*. 2018 Aug 13:1-9. PMID: 30099930
- Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1-G70. PMID: 28705803.
- Grote FK, Van Dommelen P, Oostdijk W, et al. Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. *Arch Dis Child*. 2008;93(3):212-217. PMID: 17908714.
- Grugni G, Marzullo P. Diagnosis and treatment of GH deficiency in Prader-Willi syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(6):785-794. PMID: 27974191.
- Hattori A, Katoh-Fukui Y, Nakamura A, et al. Next generation sequencing-based mutation screening of 86 patients with idiopathic short stature. *Endocr J*. 2017;64(10):947-954. PMID: 28768959.
- Hauer NN, Sticht H, Boppudi S, et al. Genetic screening confirms heterozygous mutations in ACAN as a major cause of idiopathic short stature. *Sci Rep*. 2017;7(1):12225. PMID: 28939912.
- Hisado-Oliva A, Garre-Vazquez AI, Santaolalla-Caballero F, et al. Heterozygous NPR2 mutations cause disproportionate short stature, similar to Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;jc20151612. PMID: 26075495.
- Homma TK, Krepischi ACV, Furuya TK, et al. Recurrent Copy Number Variants Associated with Syndromic Short Stature of Unknown Cause. *Horm Res Paediatr*. 2018;89(1):13-21. PMID: 29130988.
- Hsu LY. Prenatal diagnosis of 45,X/46,XY mosaicism--a review and update. *Prenat Diagn*. 1989;9(1):31-48. PMID: 2664755.
- Hu X, Gui B, Su J, et al. Novel pathogenic ACAN variants in non-syndromic short stature patients. *Clin Chim Acta*. 2017;469:126-129. PMID: 28396070.
- Huang B, Thangavelu M, Bhatt S, et al. Prenatal diagnosis of 45,X and 45,X mosaicism: the need for thorough cytogenetic and clinical evaluations. *Prenat Diagn*. 2002;22(2):105-110. PMID: 11857613.
- Isojima T, Sakazume S, Hasegawa T, et al. Growth references for Japanese individuals with Noonan syndrome. *Pediatr Res*. 2016;79(4):543-548. PMID: 26650342.
- Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*. 1973;302(7836):999-1001. PMID: 4127281.
- Jongmans M, Sistermans EA, Rikken A, et al. Genotypic and phenotypic characterization of Noonan syndrome: new data and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2005;134A(2):165-170. PMID: 15723289.
- Kahrs CR, Magnus MC, Stigum H, et al. Early growth in children with coeliac disease: a cohort study. *Arch Dis Child*. 2017;102(11):1037-1043. PMID: 28611068.
- Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1988;95(6):1523-1527. PMID: 3181677.
- Kant SG, Cervenkova I, Balek L, et al. A novel variant of FGFR3 causes proportionate short stature. *Eur J Endocrinol*. 2015 Jun;172(6):763-70. PMID: 25777271
- Karvonen M, Saari A, Hannila ML, et al. Elevated head circumference-to-height ratio is an early and frequent feature in children with neurofibromatosis type 1. *Horm Res Paediatr*. 2013;79(2):97-102. PMID: 23466600.
- Kayemba-Kay's S, Epstein S, Hindmarsh P, et al. Does plasma IGF-BP3 measurement contribute to the diagnosis of growth hormone deficiency in children? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2011;72(3):218-223. PMID: 21641574
- Konig J, Kranz B, Konig S, et al. Phenotypic Spectrum of Children with Nephronophthisis and Related Ciliopathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):1974-1983. PMID: 29146700.
- Lionti T, Reid SM, White SM, et al. A population-based profile of 160 Australians with Prader-Willi syndrome: trends in diagnosis, birth prevalence and birth characteristics. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(2):371-378. PMID: 25424396.
- Malaquias AC, Scalco RC, Fontenele EG, et al. The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for SHOX analysis. *Horm Res Paediatr*. 2013;80(6):449-456. PMID: 24296787.

- Marchini A, Ogata T, Rappold GA. A Track Record on SHOX: From Basic Research to Complex Models and Therapy. *Endocr Rev.* 2016;37(4):417-448. PMID: 27355317.
- Modan-Moses D, Yaroslavsky A, Novikov I, et al. Stunting of growth as a major feature of anorexia nervosa in male adolescents. *Pediatrics.* 2003;111(2):270-276. PMID: 12563050.
- Modan-Moses D, Yaroslavsky A, Kochavi B, et al. Linear growth and final height characteristics in adolescent females with anorexia nervosa. *PLoS One.* 2012;7(9):e45504. PMID: 23029058.
- Mul D, Grote FK, Goudriaan JR, et al. Should blood gas analysis be part of the diagnostic workup of short children? Auxological data and blood gas analysis in children with renal tubular acidosis. *Horm Res Paediatr.* 2010;74(5):351-357. PMID: 20693779.
- Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2003;123A(1):68-71. PMID: 14556249.
- NVK. Richtlijn: Inflammatoire darmziekten bij kinderen (IBD) Utrecht: NVK; 2008 (cited 2018, 2018 April 5). Available from: <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/739>.
- NVK. Richtlijn Coeliakie en dermatitis herpetiformis Utrecht: NVK; 2015 (cited 2018, 2018 April 5). Available from: <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/713>.
- NVK, Sectie leidraad: Neurofibromatosis type 1, medische begeleiding van kinderen en volwassenen met Utrecht: NVK; 2017 (cited 2018, 2018 April 5). Available from: <http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/754/Neurofibromatosis-type-1-medische-begeleiding-van-kinderen-en-volwassenen-met>.
- NVK, Richtlijn groeihormoonbehandeling kinderen in Nederland 2015. <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/903>
- OMIM. OMIM: John Hopkins University; 1968. Available from: <https://www.omim.org/>.
- Otten BJ, Noordam C. Growth in Noonan syndrome. *Horm Res.* 2009;72 Suppl 2:31-35. PMID: 20029234.
- Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I. Clinical evaluation of the syndrome. *N Engl J Med.* 1967;276(23):1271-1278. PMID: 6024346.
- Powell GF, Brasel JA, Raiti S, et al. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. II. Endocrinologic evaluation of the syndrome. *N Engl J Med.* 1967;276(23):1279-1283. PMID: 6024347.
- Prakash S, Guo D, Maslen CL, et al. Single-nucleotide polymorphism array genotyping is equivalent to metaphase cytogenetics for diagnosis of Turner syndrome. *Genet Med.* 2014;16(1):53-59. PMID: 23743550.
- Queiroz MS, Nery M, Cancado EL, et al. Prevalence of celiac disease in Brazilian children of short stature. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(1):55-60. PMID: 14689044.
- Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, et al. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr.* 1988;148:220-227. PMID: 3215198.
- Ranke MB, Schwarze CP, Mohnike K, et al. Catch-up growth after childhood-onset substitution in primary hypothyroidism: is it a guide towards optimal growth hormone treatment in idiopathic growth hormone deficiency? *Horm Res.* 1998;50(5):264-270. PMID: 9873194.
- Richter-Unruh A, Knauer-Fischer S, Kaspers S, et al. Short stature in children with an apparently normal male phenotype can be caused by 45,X/46,XY mosaicism and is susceptible to growth hormone treatment. *Eur J Pediatr.* 2004;163(4-5):251-256. PMID: 14986122.
- Rivkees SA, Bode HH, Crawford JD. Long-term growth in juvenile acquired hypothyroidism: the failure to achieve normal adult stature. *The New England Journal of Medicine.* 1988;318:599-602. PMID: 3344006.
- Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, et al. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation. *Hum Mutat.* 2015;36(11):1052-1063. PMID: 26178382.
- Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics.* 2010;126(4):746-759. PMID: 20876176.
- Saari A, Sankilampi U, Hannila ML, et al. Screening of turner syndrome with novel auxological criteria facilitates early diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):E2125-E2132. PMID: 22948763.
- Saari A, Harju S, Makitie O, et al. Systematic growth monitoring for the early detection of celiac disease in children. *JAMA Pediatr.* 2015;169(3):e1525. PMID: 25730696.
- Savage MO, Chan LF, Grossman AB, et al. Work-up and management of paediatric Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2008;15(4):346-351. PMID: 18594275.
- Savendahl L, Davenport ML. Delayed diagnoses of Turner's syndrome: proposed guidelines for change. *J Pediatr.* 2000;137(4):455-459. PMID: 11035820
- Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child.* 2003;88(11):995-1000. PMID: 14612366.
- Sawczenko A, Sandhu BK, Logan RF, et al. Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles. *Lancet.* 2001;357(9262):1093-1094. PMID: 11297962.
- Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics.* 2004;114(4):925-931. PMID: 15466086.

- Scherdel P, Reynaud R, Pietremont C, et al. Priority target conditions for algorithms for monitoring children's growth: Interdisciplinary consensus. *PLoS One*. 2017;12(4):e0176464. PMID: 28448550.
- Shalitin S, Carmi D, Weintrob N, et al. Serum ferritin level as a predictor of impaired growth and puberty in thalassemia major patients. *Eur J Haematol*. 2005;74(2):93-100. PMID: 15654898.
- Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, et al. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child*. 2007;92(2):128-132. PMID: 16990350.
- Singh P, Sharma PK, Agnihotri A, et al. Coeliac disease in patients with short stature: A tertiary care centre experience. *Natl Med J India*. 2015;28(4):176-180. PMID: 27132724.
- Skuse D, Albanese A, Stanhope R, et al. A new stress-related syndrome of growth failure and hyperphagia in children, associated with reversibility of growth-hormone insufficiency (see comments). *Lancet*. 1996;348(9024):353-358. PMID: 8709732.
- Smeets C., Zandwijken G, Renes J et al. Long-Term Results of GH Treatment in Silver-Russell Syndrome (SRS): Do They Benefit the Same as Non-SRS Short-SGA? *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(5):2105-2112. PMID: 27007691
- Smeets C., Renes J, van der Steen M et al. Metabolic Health and Long-Term Safety of Growth Hormone Treatment in Silver-Russell Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102(3):983-991. PMID: 28001454.
- Stalman SE, Kamp GA, Hendriks YM, et al. Positive effect of growth hormone treatment in maternal uniparental disomy chromosome 14. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(5):671-676. PMID: 26119964
- Stalman SE, Hellinga I, Wit JM, et al. Growth failure in adolescents: etiology, the role of pubertal timing and most useful criteria for diagnostic workup. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2016;29(4):465-473. PMID: 26812776.
- Stalman SE, Hellinga I, van DP, et al. Application of the Dutch, Finnish and British Screening Guidelines in a Cohort of Children with Growth Failure. *Horm Res Paediatr*. 2015;84(6):376-382. PMID: 26448202.
- Stanhope P, Hamilton G, Adland P, et al. Physiological growth hormone secretion during the recovery from psychosocial dwarfism: a case report. *Clin Endo*. 1988:335-339. PMID: 3191602.
- Tatsi C, Gkourogianni A, Mohnike K, et al. Aggrecan Mutations in Nonfamilial Short Stature and Short Stature Without Accelerated Skeletal Maturation. *J Endocr Soc*. 2017;1(8):1006-1011. PMID: 29264551.
- Thomas M, Massa G, Craen M, et al. Prevalence and demographic features of childhood growth hormone deficiency in Belgium during the period 1986-2001. *Eur J Endocrinol*. 2004;151(1):67-72. PMID: 15248824.
- Thomas PW, Singhal A, Hemmings-Kelly M, et al. Height and weight reference curves for homozygous sickle cell disease. *Arch Dis Child*. 2000;82(3):204-208. PMID: 10685921.
- Timmer A, Behrens R, Buderus S, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr*. 2011;158(3):467-473 e462. PMID: 21051046.
- Tumer L, Hasanoglu A, Aybay C. Endomysium antibodies in the diagnosis of celiac disease in short-statured children with no gastrointestinal symptoms. *Pediatr Int*. 2001;43(1):71-73. PMID: 11208004.
- Van Buuren S, Van Dommelen P, Zandwijken GR, et al. Towards evidence based referral criteria for growth monitoring. *Arch Dis Child*. 2004;89(4):336-341. PMID: 15033842.
- Van den Broeck J, Hokken-Koelega A, Wit J. Validity of height velocity as a diagnostic criterion for idiopathic growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Horm Res*. 1999;51(2):68-73. PMID: 10352395.
- Van Dommelen P, Grote FK, Oostdijk W, et al. Screening rules for growth to detect celiac disease: a case-control simulation study. *BMC Pediatr*. 2008;8:35. PMID: 18786241
- van Duyvenvoorde HA, Lui JC, Kant SG, et al. Copy number variants in patients with short stature. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(5):602-609. PMID: 24065112.
- van Rijn JC, Grote FK, Oostdijk W, et al. Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child*. 2004;89(9):882-883. PMID: 15321874.
- van Wezel Meijler G, Wit JM. The offspring of mothers with anorexia nervosa: a high-risk group for undernutrition and stunting? *Eur J Pediatr*. 1989;149(2):130-135. PMID: 2591405.
- Vanderburgt I, Berends E, Lommen, E et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 1994:187-191. PMID: 7856646.
- Van der Steen M, Pfundt R, Maas SJWH, et al. ACAN Gene Mutations in Short Children Born SGA and Response to Growth Hormone Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1458-1467. PMID:27710243
- Vasques GA, Arnhold IJ, Jorge AA. Role of the natriuretic peptide system in normal growth and growth disorders. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(4):222-229. PMID: 25196103.
- Vasques GA, Amano N, Docko AJ, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature in patients initially classified as idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(10):E1636-E1644. PMID: 24001744.
- Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, et al. IHH Gene Mutations Causing Short Stature With Nonspecific Skeletal Abnormalities and Response to Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(2):604-614. PMID: 29155992.
- Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(2):105-124. PMID: 27585961.

- Wang SR, Jacobsen CM, Carmichael H, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature. *Hum Mutat.* 2015;36(4):474-481. PMID: 25703509.
- Wit JM, Oostdijk W, Losekoot M, et al. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Novel genetic causes of short stature. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(4):R145-173. PMID: 26578640.
- Wit JM, van Duyvenvoorde HA, van Klinken JB, et al. Copy Number Variants in Short Children Born Small for Gestational Age. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(5):310-318. PMID: 25300501.
- Wolny S, McFarland R, Chinnery P, et al. Abnormal growth in mitochondrial disease. *Acta Paediatr.* 2009;98(3):553-554. PMID: 19120037.
- Zahnleiter D, Uebe S, Ekici AB, et al. Rare copy number variants are a common cause of short stature. *PLoS Genet.* 2013;9(3):e1003365. PMID: 23516380.

Bijlage 1C. Gedetecteerde aandoeningen bij aanvullend onderzoek van kinderen met kleine lengte/groeiabuijing (Nederlandse studies)*

	Grote 2008	Grote 2008	Grote 2008	Grote 2008	Stalman 2015	Stalman 2016
Alg/acad	acad	acad	alg	alg	alg	alg
Inclusie criteria	<3 jr	≥3 jr	<3 jr	≥3 jr	3-9,99 jr	10-18,0
N	30	368	29	115	131	182
Leeftijd (jr)	9,1 (4,0)		8,4 (4,7)			13,1 (1,8)
Lengte-SDS	-2,3 (0,8)		-1,9 (0,9)			-1,9 (0,5)
TH-SDS	-0,7 (1,0)		-0,2 (0,9)			-0,4
Lengte-SDS - TH-SDS	-1,6 (0,8)		-1,7 (1,0)			
Dysmorfe kenmerken	22 (6%)		2 (1%)			
Disproportie	15 (4%)		2 (1%)			
Turner-syndroom (% of girls)		2 (1,1%)		1 (1,3%)	1 (1,8%)	1 (0,5%) ^{^^}
SGA	4 (13%)	61 (17%)	1 (3%)	14 (12%)	5 (4%)	2 (1%)
Skeletdysplasie	4 (1%)				2 ^{**} (2%)	
Syndroom	2 (0,8%)				3 [^] (3%)	
NF1						
GH-deficiëntie	1 (3%)	6 (2%)			2 (2%)	1 (0,5%)
Hypothyreoïdie					1 (1%)	1 (0,5%)
Coeliakie		1 (0,3%)	3 (10%)	3 (3%)	4 (4%)	2 (1%)
Andere oorzaken	Anemie 3 (0,8%) Psychosociaal 1 (0,3%)				5 [#]	6 ^{##} (3%)
Idiopathisch	21 (70%)	298 (81%)	25 (86%)	97 (85%)	51/69 (74%)	92%
Totale pathologie	5 (17%)	15 (4%)	3 (10%)	4 (3%)	23 (18%)	13 (7%)

Afkortingen: acad = academisch centrum. alg = algemeen ziekenhuis

*percentages zonder decimalen, behalve als <1

congenitale hartziekte (1), psychosociale deprivatie (1), methylfenidaat (2), IGF-1 ongevoeligheid (1). [^]SHOX deficiëntie (2), Gitelman syndroom (1)

** mucopolysaccharidose (2)

congenitale hartziekte, ernstig astma met steroid medicatie, methylfenidaat (2), psychosociaal, IGF-1 ongevoeligheid

^{^^} 46XX gonadale dysgenese

Bijlage 1D-1. Gedetecteerde aandoeningen bij aanvullend onderzoek van kinderen met kleine lengte/groeiabwijking (buitenlandse studies, alle in tertiaire centra)*

	(Shu, 2002)	(Strufaldi, 2005)	(Bhadada, 2008)	(Bhadada, 2011)	(Papadimitriou, 2012)	(Sisley, 2013)	(Singh, 2015)
Land	Taiwan	Brazilië	India	India 1995-2005	Griekenland	USA	India
Inclusie criteria	LSDS <-2	Lftd>2, lengte<P5	LSDS<-2,5, HV<P5, L-TH-SDS<-2	LSDS<-2,5, HV<P5, L-TH-SDS<-2	Verwezen	LSDS<-2, nl HV, A, LO	Verwezen
N (jongens/ meisjes)	655 (303/352)	99 (63/36)	176	190 - 256	295 (162/133)	235 (M 73%)	432 (238/194)
Leeftijd (jr)	Range 6-15	8,6	Meesten 10-15	Meesten 10-15	8,3(3,6)/9,1(3,6)	10,1(4,3) (0,8-17,6)	
Lengte-SDS	-2,6				-2,3(0,6)/-2,1(0,5)	-2,5(0,5) (-4,8-2,0)	
TH-SDS	-1,3	P: 35% <P5 M: 53% <P5			-0,9(0,6)/-1,1(0,7)		
Skeletleeftijd achterstand	-1,3	34% <-2 SDS			-1,3(0,9)/-0,9(0,9)		
Eindlengte pred SDS					-1,4(0,8)/-1,7(0,8)		
Groeisnelheid SDS					-0,6(1,5)/-0,5(1,7)		
Turner-syndroom	1%, 3% (m), 11% (tests)		6%, 13% (m)	4%-4%, 8% (m)	-/1,5%		8%**
SGA	15%	14%			3,7%/7,5%		0,2%
Skelet dyspl	2%		9%	6% - 7%	2,5%/1,5%		
Syndroom	1%	9%	5%	7% - 4%	1,2%/3,0%		
NF1	0, 2%				-/2,3%		
GHD	8%	2%	14%	15% -19%	11,1%/9,0%		27%
Hypothy	0,3%		14%	18% - 14%	-/-		5%
Coeliakie	Niet		15%	2% - 14%	-/2,3%	0,9%	11%

	onderzocht						
Andere sec oorzaken	Anemie 1%	4%	19%	32% - 21%		0,4% (IGF1R)	13%
Idiopathisch	65%	58%	11%	8% - 10%	80%/72%	99%	18%
?		13%	8%				15%
Totaal path	29,5%	29%	82%	84% - 83%	18,5%	1,3%	64,2%

Afkortingen: A = anamnese; dyspl = dysplasia; GHD = groeihormoondeficientie; HV = height velocity (groeisnelheid); hypothy = hypothyreoidie; LO = lichamelijk onderzoek; L-TH-SDS = lengte-SDS minus Target Height-SDS; Lftd = leeftijd; LSDS = lengte-SDS; (m) = van meisjes; path = pathologie; sec = secundaire
 *percentages (>1) zijn weergegeven zonder decimalen. ** inclusief skeletdysplasie

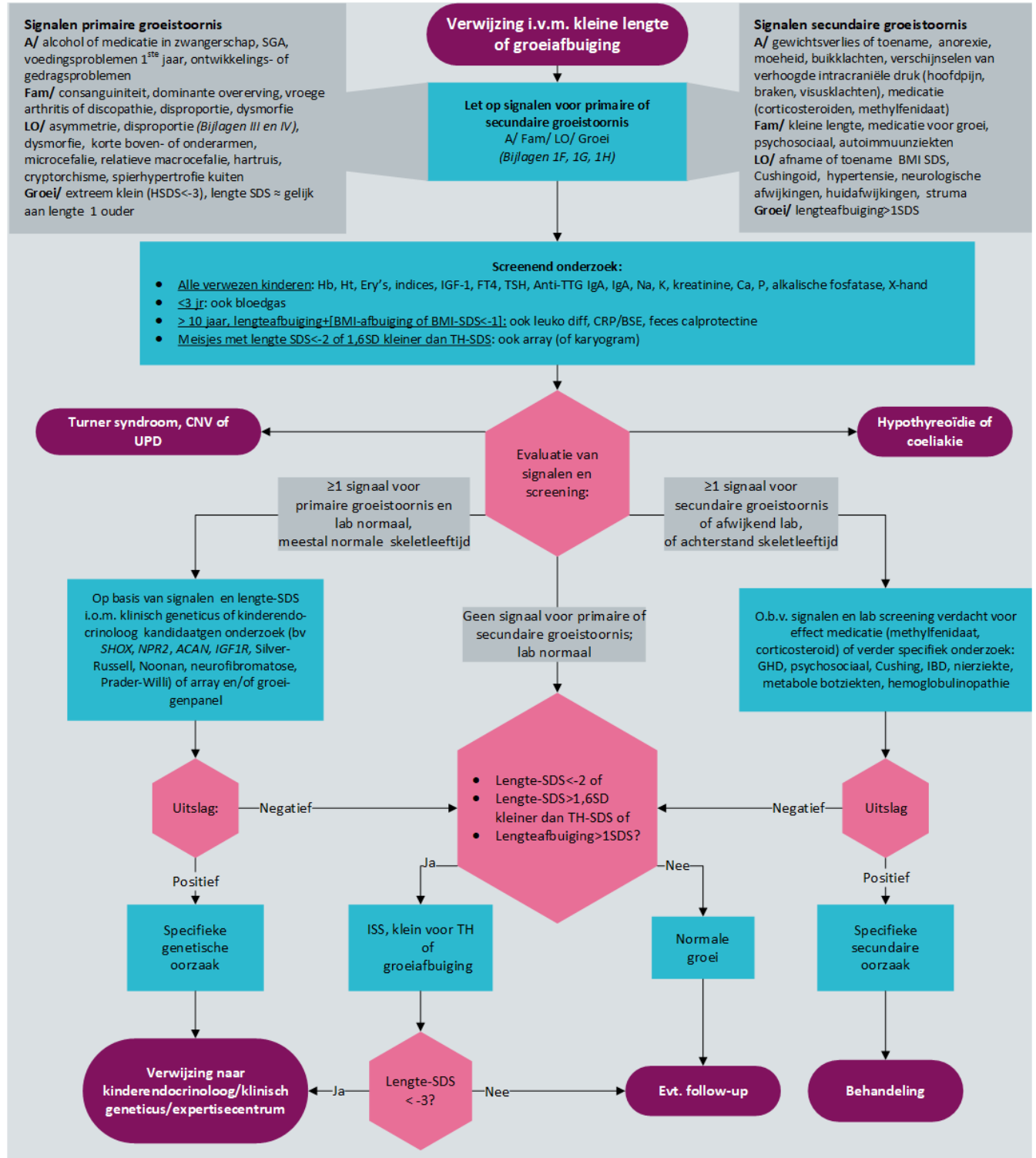
Bijlage 1D-2. Gedetecteerde aandoeningen bij aanvullend onderzoek van kinderen met kleine lengte/groeiafbuiging (buitenlandse studies, alle in tertiaire centra). Getallen ontleend aan Lashari (2014)

	Lindsay 1994	Moayeri 2004	Bhadda 2003	Colaco 1991	Lashari 2014
Land	USA	Iran	India	India	Pakistan
n	555	426	352	200	100
GHD	2,5%	23,4%	7,4%	19,5%	13%
Turner-syndroom	1,5%	4,5%	7,4%	7,4%	3%
Hypothyreoidie	1%	8%	14,2%	10%	15%
Chronische systeemziekten	10%	4%	12,4%	8,5%	17%
ISS	80%	47%	15,9%	20,5%	30,1%

Literatuur

- Bhadada SK, Bhansali A, Kochhar R, et al. Does every short stature child need screening for celiac disease? *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23(8 Pt 2):e353-356. PMID: 18086116.
- Bhadada SK, Bhansali A, Ravikumar P, et al. Changing scenario in aetiological profile of short stature in India-growing importance of celiac disease: a study from tertiary care centre. *Indian J Pediatr.* 2011;78(1):41-44. PMID: 20882429.
- Lashari SK, Korejo HB, Memon YM. To determine frequency of etiological factors in short statured patients presenting at an endocrine clinic of a tertiary care hospital. *Pak J Med Sci.* 2014;30(4):858-861. PMID: 25097532.
- Papadimitriou A, Douros K, Papadimitriou DT, et al. Characteristics of the short children referred to an academic paediatric endocrine clinic in Greece. *J Paediatr Child Health.* 2012;48(3):263-267. PMID: 22112203.
- Shu SG, Chen YD, Chi CS. Clinical evaluation of short children referred by school screening: an analysis of 655 children. *Acta Paediatr Taiwan.* 2002;43(6):340-344. PMID: 12632788.
- Singh P, Sharma PK, Agnihotri A et al. Coeliac disease in patients with short stature: A tertiary care centre experience. *Natl Med J India.* 2015;28(4):176-180. PMID: 27132724.
- Sisley S, Trujillo MV, Khoury J, et al. Low Incidence of Pathology Detection and High Cost of Screening in the Evaluation of Asymptomatic Short Children. *J Pediatr.* 2013;163(4):1045-1051. PMID: 23706358.
- Strufaldi MW, Silva EM, Puccini RF. Follow-up of children and adolescents with short stature: the importance of the growth rate. *Sao Paulo Med J.* 2005;123(3):128-133. PMID: 16021276.

Bijlage 1E. Beslisschema voor een kind verwezen voor kleine lengte/groeiabwijking



Bijlage 1F. Speciale punten van aandacht in de anamnese van kinderen met kleine lengte/groei-afbuiging (0 tot 18 jaar)

Vraag naar	Interpretatie
Hoofdklacht:	
Voorgaande groeidata, groeipatroon	Een complete groeicurve is essentieel voor een adequate beoordeling van de groeistoornis. Kenmerkende vormen van groeicurves (bv Turner-syndroom)
Beleving van kleine lengte, coping	Globale evaluatie van psychosociale gevolgen en coping
Zwangerschap en geboorte:	
Gewicht, lengte en hoofdomtrek bij geboorte (of eerste meting), zwangerschapsduur	Vergelijk met intra-uteriene groeidiagrammen (SGA of AGA?, geproportioneerd).
Problemen tijdens zwangerschap, bv intra-uteriene groeiretardatie, geneesmiddelen, intoxicaties (alcohol), infecties.	Bij alcohol misbruik in de zwangerschap, cave foetaal alcohol syndroom. SGA: 10% van SGA geboren kinderen vertonen geen inhaalgroei
Problemen tijdens of kort na geboorte (stuitligging, asfyxie, icterus)	Hypofysaire deficiëntie geassocieerd met stuitbevalling en icterus prolongatus. Postnatale hypoglycaemie kan passen bij GH deficiëntie, SGA, metabole stoornissen, etc.
Voorgeschiedenis:	
Vertraagde milestones, ontwikkelingsachterstand	Geassocieerd met vele syndromen, chromosomale afwijkingen, metabole ziekten, etc.
Voedingsproblemen in eerste levensjaren	Silver-Russell-syndroom, <i>IGF1R</i> defecten, Prader-Willi-syndroom, Noonan-syndroom, Turner-syndroom
Voorgaande ziekten en operaties, medicatie (bijvoorbeeld inhalatiesteroiden, methylfenidaat), bestraling	Organische of iatrogene oorzaken. Bestraling kan GH-deficiëntie en groeivertraging van wervels veroorzaken
Tractusanamnese:	
Algemeen (moeheid) hart, longen maag/darmen (geringe eetlust, buikpijn, opgezette buik, diarree, zweren in de mond, obstipatie), nieren (mictieproblemen, urineweginfecties) endocrien systeem (moeheid, traagheid, obstipatie) centraal zenuwstelsel (hoofdpijn, visus, misselijkheid, braken)	Moeheid, diarree, geringe eetlust, opgezette buik, mondzweren en buikpijn zijn suggestief voor coeliakie, malabsorptie, Crohn, cystic fibrosis (CF) en mitochondriale ziekten. Longproblemen suggestief voor CF. Mictieproblemen en urineweginfecties: cave chronische nierziekte. CZS symptomen suggestief voor hersentumor. Moeheid kan teken zijn van anemie, coeliakie, IBD, nierziekte, hypothyreoïdie. Traagheid en obstipatie: cave hypothyreoïdie
Voeding. Speciaal dieet? Tekenen van emotionele verwaarlozing (vreemd eetpatroon)? Tekenen van anorexia nervosa of bulimia?	Bij failure to thrive gedetailleerde beoordeling van het voedingspatroon. Bij peuters/kleuters: let op tekenen van emotionele deprivatie. Bij adolescenten: let op symptomen van anorexia nervosa
Psychosociaal:	
sociale omgeving, functioneren op school (soort school, leerprestaties, sociaal gedrag, fysieke activiteiten); sociale contacten, persoonlijkheidsontwikkeling (zelfstandigheid); vitaliteit (stemming, activiteiten, slaappatroon, drinken); gedrag (mascotte-gedrag, clownesk, agressief); onverklaarde lichamelijke klachten; houding van de ouders met betrekking tot kleine lengte	Verwaarlozing, emotionele deprivatie, ondervoeding, depressie, anorexia nervosa. Impressie van ouderlijke bezorgdheid en steun. Adequate coping?
Puberteit:	
Is er pubeshaar, okselhaar, jeugdpuistjes of transpiratie ? Borstontwikkeling/ongesteldheid bij meisjes? Zo ja, sinds welke leeftijd? Genitale ontwikkeling (penis en zaadbalgroei) bij jongens? Zo ja, sinds welke leeftijd?	Inschatting vroege/ normale/late puberteitsontwikkeling Bij late puberteit, cave GHD, Noonan-syndroom, constitutionele achterstand in groei en puberteit, etc
Familieanamnese:	
Land van herkomst, etniciteit	Dit beïnvloedt welk groeidiagram moet worden gebruikt (WHO diagram circa 6 cm lager dan Nederlandse, Aziatische landen circa 6 cm kleiner dan WHO)
Ouderlengtes (bij voorkeur gemeten in plaats van gerapporteerd)	Nodig voor berekening van target height. Als lengte van één of beide ouders <-2 SDS, cave dominante overerving

Consanguiniteit	Verhoogt waarschijnlijkheid van recessieve genetische aandoening
Start en tempo van de puberteit van de moeder (menarche leeftijd)	Geeft een indicatie van de waarschijnlijkheid van familiair patroon van vertraagde puberteit.
Start en tempo van de puberteit van vader (leeftijd begin pubeshaar, leeftijd van groeispuurt, lang doorgroeid?)	Geeft een indicatie van de waarschijnlijkheid van familiair patroon van vertraagde puberteit
Familiegeschiedenis: coeliakie, auto-immuunziekten, schildklierandoeningen, groeistoornissen, skeletafwijkingen, endocriene ziekten; vroege osteoarthritis of degeneratieve discusaandoening	Bepaalt de waarschijnlijkheid van de genoemde genetische aandoeningen. Vroege osteoarthritis of degeneratieve discusaandoening verdacht voor <i>ACAN</i> mutatie

Bijlage 1G. Speciale punten van aandacht bij het lichamelijk onderzoek van kinderen met kleine lengte/groeiabwijking

Letten op	Interpretatie
Lengte	Bereken lengte-SDS en afstand tot Target Height-SDS. Bereken verandering lengte-SDS over de tijd
Zithoogte, spanwijdte	Bij milde vormen van skeletdysplasie is gemiddelde zithoogte/lengte-SDS $\approx +2$ en spanwijdte minus lengte ≈ -6 cm. Bij <i>ACAN</i> mutaties zithoogte/lengte ratio $+2$ SDS en spanwijdte gelijk aan lengte
Verhouding bovenarm-onderarm, bovenbeen-onderbeen.	Relatief korte bovenarmen en bovenbenen (rhizomelie) wijzen op <i>FGFR3</i> mutatie, korte onderarmen en onderbenen (mesomelie) wijzen op <i>SHOX</i> of <i>NPR2</i> mutatie
Hoofdomtrek	Een kleine hoofdomtrek wordt onder andere gezien bij <i>IGF1R</i> en <i>IGF1</i> mutaties en foetaal alcohol syndroom. Bij Silver-Russell syndroom en <i>NF1</i> mutaties is de hoofdomtrek SDS relatief groot voor de lengte-SDS
Gewicht naar leeftijd (<15 maanden) en naar lengte, BMI	Ondergewicht: coeliakie, cystic fibrosis, chronische darmziekten, hypocortisolisme, metabole ziekten, SGA, Silver-Russell-syndroom. Overgewicht/obesitas: hypothyroidie, Cushing-syndroom, GH-deficiëntie, hypothalamische aandoening
Algemene indruk:	
dysmorphe kenmerken (zie Bijlage 1H)	Primaire groeistoornissen (syndromen)
Globale impressie van de ouders (facies, lichaamsverhoudingen)	Bij dysmorphe kenmerken (vooral facies en handen) en/of afwijkende lichaamsverhoudingen (verhouding boven-onderbenen en boven-/onderarmen), cave "syndroom" of skeletdysplasie
Tekenen van verwaarlozing of mishandeling	Emotionele deprivatie
Hypertensie	Nierziekten, Cushing-syndroom
Polsfrequentie	Langzame polsfrequentie verdacht voor hypothyroidie
Dermatitis herpetiformis	Coeliakie
Virilisatie	Cushing-syndroom
Facies:	
Prominerend voorhoofd, mid-faciale hypoplasie	GH-deficiëntie of ongevoeligheid, Silver-Russell-syndroom
Vollemaans gezicht ("moon face"), rode bossen	Cushing-syndroom
Fundoscopie, visus, gezichtsveld defect	Tumor of ander proces in centraal zenuwstelsel
Zweren in de mond	Coeliakie
Tonsillen	Tonsillaire hypertrofie en vergroot adenoid kunnen bij zuigelingen en peuters groeivertraging geven
Stemhoogte	Hoge stem past bij GH-deficiëntie
Hals:	
Schildklier grootte	Vergroot (of klein) bij Hashimoto thyreoiditis
Thorax:	
Inspectie: Gynaecomastie? Auscultatie.	Gynaecomastie: cave prolactinoom. Souffle verdacht voor corvitiem.
Abdomen:	
Geloketteerd abdominaal vet	GH-deficiëntie
Opgezette buik	Coeliakie
Hepatomegalie, splenomegalie	Lever- of metabole ziekte
Genitalia:	
Puberteits stadium	Vroeg, normaal of laat
Micropenis	Hypogonadisme, hypopituitarisme
Shawl scrotum	Aarskog-syndroom
Cryptorchisme	Hypogonadisme, 45,X/46,XY, Noonan-syndroom, diverse andere syndromen
Skelet/spier:	

asymmetrie	Silver-Russell-syndroom
Spierhypotonie of -atrofie	Spierziekte, mitochondriale ziekte, glycogenosen
Spierhypertrofie aan de benen	<i>SHOX</i> haploinsufficiëntie
Cubitus valgus of dislocatie van de ulna	Wijst op Turner-syndroom, <i>SHOX</i> of <i>NPR2</i> haploinsufficiëntie

Bijlage 1H. Dysmorfe en overige anatomische kenmerken waarop moet worden gelet bij het lichamenlijk onderzoek van het kind met kleine lengte/groeiafbuiging*

Dysmorf kenmerk	Syndroom waarbij dit voorkomt	Dysmorf kenmerk	Syndroom waarbij dit voorkomt
Algemeen		Mond	
Gepigmenteerde naevi	Turner	Gedeeltelijke anodontie	Williams
Ontbreken vetweefsel	Leprechaunisme	Getuitede bovenlip	Cornelia de Lange
Weinig subcutaan vet	Progeria	Grote lippen	Coffin-Sirus
Hirsutisme	Coffin-Sirus, Cornelia de Lange	Hypoplasie van de tanden	Hallerman-Streiff
Hypotonie	Down, Prader-Willi	Prominerende lippen	Williams
Instabiele loop	Cockayne	Hals en thorax	
Schedel, facies		Lage haargrens	Turner
Alopecia	Progeria	Webbed neck	Turner, Noonan
(relatieve) macrocefalie	Silver-Russell, Robinow	Coarctatio aortae	Turner
Microcefalie	Seckel, <i>IGF1</i> , <i>IGF1R</i> , MOPD	Pulmonaal stenose	Noonan, Williams
Prominerend voorhoofd	GH-deficiëntie	Hypoplastische tepels	Turner
Zware doorlopende wenkbrauwen	Cornelia de Lange	Pectus excavatum	Turner
Grof gezicht	Coffin-Sirus	Wijd uitstaande tepels	Turner
Hypoplastisch gezicht	Seckel	Extremititeiten	
Smal aangezicht	Dubowitz	Asymmetrie	Silver-Russell
Teleangiectasieën in gelaat	Bloom	Cubitus valgus	Turner, SHOX
Hypertelorisme	Arskog, Robinow	Hyperlaxiteit	Down
Brede neusbrug	Dubowitz	Korte armen/benen	Skeletdysplasieën
Hypoplasie van de neus	Hallerman-Streiff	Korte onderarmen	Robinow, <i>SHOX</i> , <i>NPR2</i>
Prominerende neus	Seckel, Floating Harbor	Brede duim/tenen	Rubinstein-Taybi
Lang philtrum	Williams	Dig IV afwezig	Coffin-Sirus
Hypoplasie van de kaak	Hallerman-Streiff, Rubinstein-Taybi	Handafwijkingen	Aarskog
Micrognathie	Dubowitz	Kleine handen/voeten	Prader-Willi
Smalle mandibula	Turner	Lepeltjes-nagels	Turner
Dysmorfe oren	Turner	Syndactylie	Rubinstein-Taybi, Smith-Lemni-Opitz
Ogen		Clinodactylie	Silver-Russell
Cataract	Hallerman-Streiff	Heup-dislocatie	Turner
Epicanthus	Down, Turner	Knie-afwijkingen	Turner
Periorbitaal vet-stapeling	Williams	Ontbreken teennagels	Coffin-Sirus
Ptoxis	Noonan, Aarskog, Dubowitz, Turner	Genitalia	
Retina afwijkingen	Cockayne	Ambigue genitaal	45,X/46,XY
Amandelvormige ogen	Prader-Willi	Cryptorchisme	Noonan, Prader-Willi, Rubinstein-Taybi
Supra-orbitale groeve	Dubowitz	Shawl scrotum	Aarskog
		Micropenis	GH-deficiëntie, Prader-Willi, Robinow, Smith-Lemli-Opitz

* Deze lijst is een revisie van Tabel 4.5 van Diagnostiek Kleine Lichaamslengte bij kinderen (Uitkomsten CBO Consensusbijeenkomst), onder redactie van De Muinck Keizer-Schrama, Boukes, Oostdijk en Rikken. Van Zuiden Communications BV, Alphen aan den Rijn, 1998. De lijst is verre van volledig. Indien een abnormaal anatomisch kenmerk wordt aangetroffen, kan in de London Medical Database gezocht worden naar het syndroom cq syndromen waar dit bij voorkomt. De OMIM database is nuttig om achtergronden van genetische aandoeningen in te zien. Een beschrijving en foto's van de meest voorkomende dysmorfe kenmerken zijn te vinden in Am J Medical Genetics (Special issue: elements of morphology: standard terminology): <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/15524833/149A/1>

Bijlage 1I. Gedetailleerde lijst van relatief vaak voorkomende afwijkingen bij meisjes met Turner-syndroom en de geschatte prevalentie Gravholt, (2017)

Feature	Frequency (%)
Growth failure and reduced adult height	95 to 100
Failure to thrive during first year of life	50
Endocrinopathies	
Glucose intolerance	15 to 50
Type 2 diabetes	10
Type 1 diabetes	?
Thyreoiditis and hypothyreosis	15 to 30, ann. incidence ~3%
Hypertension	50
Android body composition	?
Gastrointestinal and hepatic disorders	
Elevated hepatic enzymes	50 to 80
Celiac disease	8
Inflammatory bowel disease	2 to 3
Phenotypic characteristics	
Eyes	
Epicanthus	20
Nearsightedness	20
Strabismus	15
Ptosis	10
Ears	
Infection of middle ear	60
Hearing defects	30
Deformity of external ear	15
Mouth	
Micrognathia (small mandibular bone)	60
High-arched palate	35
Abnormal dental development	?
Neck	
Low posterior hairline	40
Broad short-appearing neck	40
Pterygium colli (webbed neck)	25
Thorax	
Broad chest (shield chest)	30
Inverted nipples	5
Skin, nails, and hair	
Increased skin ridge count	30
Lymphedema of hands and feet	25
Multiple pigmented naevi	25
Nail hypoplasia/dystrophy	10
Vitiligo	5
Alopecia	5
Skeleton	
Bone age delay	85
Decreased bone mineral content	50 to 80
Cubitus valgus	50
Short fourth metacarpal	35
Genu valgum	35
Congenital hip luxation	20
Scoliosis	10
Madelung deformity	5

Feature	Frequency (%)
Heart	
Bicuspid aortic valve	14 to 34
Coarctatio aorta	7 to 14
Aortic dilation/aneurysm	3 to 42
Kidneys	
Horseshoe kidney	10
Abnormal positioning or duplication of renal pelvis, ureters or vessels	15
Renal aplasia	3
Neurocognitive and psychosocial issues ^a	
Emotional immaturity	~40
Specific (nonverbal) learning disorder	~40
Psychological and behavioral problems	~25

^a The data are inconsistent, and the given percentages should be viewed with caution.

Literatuur

Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(3):G1-G70. PMID: 28705803.

Bijlage 1J. Kinderen met *SHOX* haploïnsufficiëntie die zich presenteren als Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) of (schijnbaar) idiopathisch kleine lengte

Inleiding

In publicaties wordt vaak het onderscheid gemaakt tussen de twee presentaties van *SHOX* haploïnsufficiëntie: Leri-Weill dyschondrosteosis (LWD) en (schijnbaar) idiopathisch kleine lengte (ISS). In feite is dit onderscheid echter niet scherp, aangezien bij vrijwel alle kinderen die aanvankelijk waren beschouwd als ISS toch klinische kenmerken aanwezig zijn die ook deel uitmaken van de presentatie van LWS. Er is dus sprake van een breed spectrum van klinische kenmerken met als extremen de klassieke LWD inclusief de kenmerkende Madelung deformiteit en een kind met een laag-normale lengte met normale lichaamsverhoudingen.

De klassieke definitie van LWD is een dominant overervende skeletdysplasie gekarakteriseerd door kleine lengte, mesomelie (korte onderarmen en -benen) en Madelungse deformiteit. Madelungse deformiteit (een bajonetstand van de pols) is vrijwel pathognomonisch voor LWD. Op de kinderleeftijd is het mogelijk dat deze afwijking nog niet klinisch zichtbaar is, maar wel een voorstadium ervan op een röntgenfoto. Voor overige kenmerken wordt verwezen naar onderstaande tabel. Een volledige lijst van kenmerken bij kinderen die zich presenteerden met LWD of ISS, waarbij *SHOX* deleties of mutaties werden gevonden, in vergelijking met een grote groep kinderen met ISS zonder *SHOX*-afwijkingen in het gen zelf (in die tijd konden enhancer deleties nog niet worden aangetoond) is hieronder weergegeven in 'top-tot-teen' volgorde (Rappold, 2007).

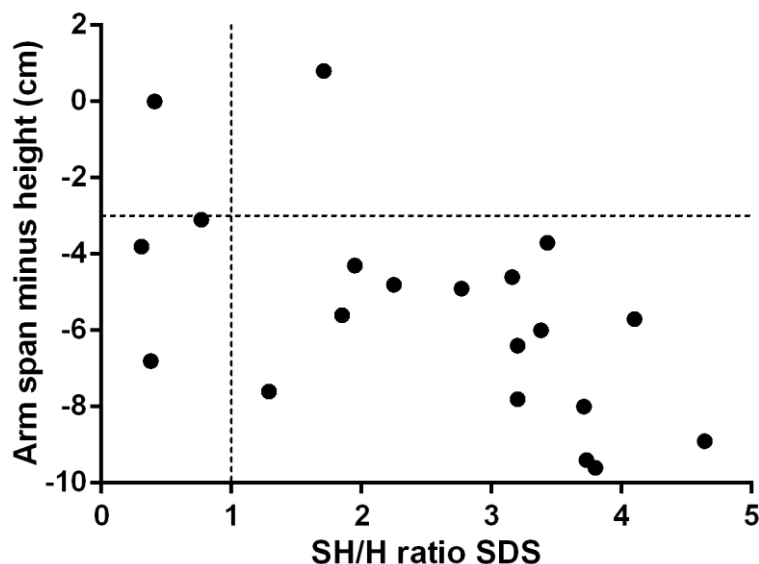
	kenmerk	LWD (%)	'ISS' (%)	ISS(non-SHOX)%	P
n		32	34	1500	
Hoofd	Hoog palatum	78	27	29	0,850
	Micrognathie	41	9	14	0,613
Armen	Cubitus valgus	34	15	8	0,183
	Dislocatie van de elleboog	3	9	0,4	<0,001
	Korte onderarmen	53	21	6,5	0,006
	Gebogen onderarmen	34	12	3	0,027
	Madelung deformiteit	44	6	1,8	0,097
	Korte handen	16	21	19	0,836
Benen	Genu valgum	19	6	4,3	0,655
	Korte onderbenen	38	15	6,0	0,055
	Gebogen tibia	31	15	2,6	0,002
	Korte voeten	13	18	13	0,427
	Spierhypertrofie onderbenen	44	27	8,8	0,003
Wervelkolom	Scoliose	3	6	2,7	0,238

Toelichting

Mesomelie kan geobjectiveerd worden door een directe meting van de onderarmen en deze te vergelijken met referentietabellen voor lengte of leeftijd. In de praktijk is het lastig gebleken deze directe metingen uit te voeren. In de literatuur ziet men daarom vooral het gebruik van twee indirecte indicatoren: een hoge zithoogte/lengte ratio en een lage spanwijdte in vergelijking met de lengte, in combinatie met visuele beoordeling of vooral de onderarmen en onderbenen kort zijn (mesomelie) of de bovenarmen en bovenbenen (rhizomelie). Rhizomelie is typisch voor achondroplasia en hypochondroplasia (door activerende mutaties in *FGFR3*), mesomelie voor (onder anderen) *SHOX* en *NPR2* haploïnsufficiëntie.

De zithoogte/lengte ratio dient te worden vergeleken met referentiediagrammen waarin deze ratio is afgezet tegen de chronologische leeftijd voor beide geslachten (Bijlage III). Aanvankelijk werd gesteld dat een ratio >55,5% een kenmerk was (Rappold, 2007), maar deze afkapping deed uiteraard geen recht aan de leeftijdsafhankelijkheid. Daarna werd een afkapping van +2 SDS voorgesteld (Malaquias, 2013), maar inmiddels is duidelijk geworden dat de grens moet worden gelegd bij 0 SDS om ook alle kinderen met enhancer deleties op te sporen (Donze, 2015).

De relatie tussen de spanwijdte en lengte kan worden uitgedrukt als spanwijdte:lengte ratio of als spanwijdte minus lengte. Aanvankelijk werd gesteld dat een ratio <96,5% een kenmerk van *SHOX* haploinsufficiëntie was (Rappold, 2007), maar met name latere gegevens over de kenmerken van *SHOX*-enhancer deleties toonden aan dat de sensitiviteit daarvan te laag is. In plaats daarvan kan 100% worden gebruikt. De werkgroep is van mening dat in plaats van de ratio, beter het verschil kan worden genomen (spanwijdte minus lengte). In een Nederlandse studie bleek de sensitiviteit vrijwel 100% te zijn als de spanwijdte kleiner is dan de lengte (spanwijdte minus lengte <0) (Donze, 2015) (Joustra et al, aangeboden ter publicatie). Een sensitiviteit van 95% kan worden bereikt als bij kinderen met een lengte-SDS <-2 de zithoogte/lengte ratio SDS>+1 is OF de spanwijdte >3 cm kleiner is dan de lengte (zie onderstaande figuur, Joustra, in voorbereiding).



Literatuur

- Donze SH, Meijer CR, Kant SG, et al. The growth response to GH treatment is greater in patients with *SHOX* enhancer deletions compared to *SHOX* defects. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(5):611-621. PMID: 26264720.
- Malaquias AC, Scalco RC, Fontenele EG, et al. The sitting height/height ratio for age in healthy and short individuals and its potential role in selecting short children for *SHOX* analysis. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(6):449-456. PMID: 24296787.
- Rappold G, Blum WF, Shavrikova EP, et al. Genotypes and phenotypes in children with short stature: clinical indicators of *SHOX* haploinsufficiency. *J Med Genet.* 2007;44(5):306-313. PMID: 17182655

Bijlage 1K. Van der Burgt criteria voor Noonan-syndroom

Klinische kenmerken	Major	Minor
1. Gelaat	Typisch gelaat	Suggestief gelaat voor NS
2. Hart	Pulmonaal klep stenose en/of typisch ECG	Andere hartdefecten
3. Lengte	<P3	<P10
4. Thoraxwand	Pectus carinatum/excavatum	Brede thorax
5. Familie anamnese	Eerstegraads verwant met bevestigde diagnose	Eerstegraads verwant met mogelijke diagnose
6. Andere: ontwikkelingsachterstand, cryptorchisme, lymfatische dysplasie	Alle drie	Een van deze drie

Definitief NS: typisch gelaat plus 1 major en twee minor criteria of suggestief gelaat voor Noonan-syndroom plus 2 major of 3 minor criteria

Vertaald uit Ferreira et al (Ferreira, 2008). Aangepaste versie op basis van Vanderburgt et al (Vanderburgt, 1994)

Typische gelaatskenmerken: driehoekig gelaat, lage en naar achter geroteerde oren, ptosis, hypertelorisme, neerwaarts schuine oogspalten, epicanthusplooi, diep philtrum, hoog gehemelte en micrognathie

Literatuur

Ferreira LV, Souza SC, Montenegro LR, et al. Analysis of the PTPN11 gene in idiopathic short stature children and Noonan syndrome patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;69(3):426-431. PMID: 18331608.

Vanderburgt I, Berends E, Lommen E, et al. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 1994:187-191. PMID: 7856646.

Bijlage 1L. Klinisch diagnostische criteria voor Neurofibromatose type 1 (NF1)

Uit: NVK-sectie EAA-leidraad voor de medische begeleiding van kinderen en volwassenen met neurofibromatosis type 1

<http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/754/Neurofibromatosis-type-1-medische-begeleiding-van-kinderen-en-volwassenen-met#tab15>

Tabel 2 Klinisch diagnostische Criteria Neurofibromatosis type 1 (NF1)

De klinische diagnose NF1 wordt gesteld bij aanwezigheid van 2 of meer van onderstaande criteria

1. Zes of meer café au lait maculae van 0,5 cm diameter vóór de puberteit en 1,5 cm diameter na de puberteit.
2. Twee of meer (sub)cutane neurofibromen of één of meer plexiforme neurofibromen.
3. Sproeten (melanotic freckling) in de oksels of liezen
4. Gloom van de visuele banen (optic pathway glioma)
5. Twee of meer Lish noduli (iris hamartomen)
6. Specifieke botlaesie (zoals dysplasie van het os sphenoidale, of cortex verdunning van de lange pijpbeenderen met of zonder pseudoartrosis)
7. Eerstegraads familielid met NF1 volgens bovenstaande criteria (geldt niet van kind naar ouder)

Bijlage 1M. Criteria voor Silver-Russell-syndroom volgens het Netchine-Harbison klinisch scoring systeem

Klinische criteria	Definitie
SGA (geboortegewicht en/of -lengte)	≤ -2 SDS voor zwangerschapsduur
Postnatale groeivertraging	Lengte op 24 ± 1 maanden ≤ -2 SDS beneden de midouderlengte-SDS
Relatieve macrocefalie bij geboorte	Hoofdomtrek bij geboorte $\geq 1,5$ SDS boven geboortegewicht en/of geboortelengte-SDS
Prominerend voorhoofd	Voorhoofd projecteert buiten het vlak van het aangezicht op een zijdelingse foto op de peuter leeftijd (1-3 jaar)
Lichaams-asymmetrie	Beenlengte discrepantie van $\geq 0,5$ cm of arm asymmetrie of beenlengte discrepantie $\leq 0,5$ cm PLUS tenminste twee andere asymmetrische lichaamsdelen (tenminste een daarvan niet in het gelaat)
Voedingsproblemen en/of lage BMI	BMI ≤ -2 SDS bij 24 maanden of gebruik van een voedingssonde of medicatie ter stimulering van de eetlust

De klinische diagnose Silver-Russell-syndroom dient te worden overwogen als de patiënt scoort op tenminste vier van deze criteria. Als alle moleculaire tests een normale uitslag geven en de differentiaal diagnoses uitgesloten zijn, dienen patiënten als “klinisch Silver-Russell syndroom” te worden beschouwd als aan tenminste vier van de zes criteria wordt voldaan en als zowel een prominere voorhoofd en relatieve macrocefalie deel uitmaken van deze vier positieve criteria. Vertaald en bewerkt uit het recente consensus document (Wakeling, 2017).

Literatuur

Wakeling EL, Brioude F, Lokulo-Sodipe O, et al. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(2):105-124. PMID: 27585961.

Bijlage 1N. Voorbeelden van anatomische afwijkingen zichtbaar op de röntgenfoto van de hand en pols die passen bij enkele relatief vaak voorkomende aandoeningen

ACAN haploïnsufficiëntie	Brachydactylie in 5 van 20 families; in vier daarvan hadden patiënten opvallend korte duimen (Gkourogianni, 2017)
Albright hereditary osteodystrophy with multiple hormone resistance (pseudohypoparathyroidism, type Ia)	Brachydactylie met verkorting van metacarpalia III, IV en V en de distale falanx I, dat bij 70% van de patiënten kan worden aangetroffen bij screenend onderzoek (de Sanctis, 2004)
IHH haploïnsufficiëntie	Korte middenfalanx van de tweede en vijfde vinger (Vasques, 2018)
NPR2 haploïnsufficiëntie	Zoals bij SHOX defecten, behalve voor Madelungse deformiteit (Hisado-Oliva, 2015; Vasques, 2013)
SHOX (enhancer) haploïnsufficiëntie	Madelungse deformiteit van de pols en onderarm (bilaterale verkorting en kromming van de radius, distale dislocatie van de ulna en wigvormige carpalia); mesomele verkorting (korte onderarm, verkorting van de totale lengte van de radius); metaphysealeopheldering ("lucency") en epifyseaire hypoplasie aan de ulnaire grens van de distale radius; laterale en dorsale uitbochtiging van de radius; verminderde carpale hoek; subluxatie van de distale ulna; korte metacarpale IV. Bij twijfel, is het aan te bevelen om ook een X-foto te maken van de onderarmen (Child, 2015; Auger, 2016).
Turner-syndroom	korte metacarpale IV

Literatuur

- Auger J, Baptiste A, Benabbad I, et al. Genotype-Phenotype Relationship in Patients and Relatives with SHOX Region Anomalies in the French Population. *Horm Res Paediatr.* 2016;86(5):309-318. PMID: 27676402.
- Child CJ, Kalifa G, Jones C et al. Radiological Features in Patients with Short Stature Homeobox-Containing (SHOX) Gene Deficiency and Turner Syndrome before and after 2 Years of GH Treatment. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(1):14-25. PMID: 25967354.
- de Sanctis L, Vai S, Andreo MR, et al. Brachydactyly in 14 genetically characterized pseudohypoparathyroidism type Ia patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(4):1650-1655. PMID: 15070926.
- Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L, et al. Clinical Characterization of Patients With Autosomal Dominant Short Stature due to Aggrecan Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(2):460-469. PMID: 27870580.
- Hisado-Oliva A, Garre-Vazquez AI, Santaolalla-Caballero F, et al. Heterozygous NPR2 mutations cause disproportionate short stature, similar to Leri-Weill dyschondrosteosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;jc20151612. PMID: 26075495.
- Vasques GA, Amano N, Docko AJ, et al. Heterozygous mutations in natriuretic peptide receptor-B (NPR2) gene as a cause of short stature in patients initially classified as idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):E1636-E1644. PMID: 24001744.
- Vasques GA, Funari MFA, Ferreira FM, et al. IHH Gene Mutations Causing Short Stature With Nonspecific Skeletal Abnormalities and Response to Growth Hormone Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(2):604-614. PMID: 29155992.

Bijlage 10. Laboratoriumscreening bij kinderen die worden verwezen in verband met kleine lengte/groei afbuiging

Leeftijdsklasse	Laboratoriumbepalingen (bloed/serum)	Doel (aantonen of uitsluiten van)
Allen	Hb, Ht, erythrocyten, rode bloedcel indices	Anemie
	IGF-1	Groeihormoondeficiëntie
	TSH, FT4	Hypothyreoïdie
	IgA-anti-tissue transglutaminase antilichamen (anti-TTG IgA), totaal IgA	Coeliakie
	Natrium (Na), Kalium (K), kreatinine, Calcium (Ca), fosfaat (P), alkalische fosfatase	Nierinsufficiëntie, botstofwisselingsstoornissen
Meisjes met lengte <-2 SDS en/of >1,6 SD kleiner dan TH-SDS	Genetisch onderzoek van chromosomale aandoeningen (met name Turner-syndroom) met (bij voorkeur) array-analyse of (eventueel) karyotype*	Turner-syndroom. Met CGH-array ook copy number variants (CNVs) te detecteren. Met SNP-array ook CNVs en uniparentale isodisomie te detecteren.
0 tot 3 jaar, afbuigende groei	Bloedgas (Zuur-base balans, Astrup)	Renale tubulaire acidose
>10 jaar, afbuigende groei en (dalende BMI SDS of BMI-SDS<-1)	BSE of CRP, leukos, leukocyten differentiatie Calprotectine in faeces	Inflammatoire darmziekte (IBD), met name ziekte van Crohn

* Als bij meisjes met kleine lengte (<-2 SDS) en/of een lengte >1,6 SD beneden target height bij klinisch onderzoek geen oorzaak wordt gevonden, dient genetisch onderzoek plaats te vinden naar Turner-syndroom. Met een array-analyse (SNP array of CGH-array) kunnen vrijwel alle patiënten met Turner-syndroom worden opgespoord. In veel laboratoria vindt daarom de diagnostiek voor Turner-syndroom hiermee plaats in plaats van karyotypering. Bij patiënten die sterk verdacht zijn op Turner-syndroom en negatieve uitslag van karyotype of array-analyse in het bloed, kan een FISH worden bepaald in wangslijmvlies of urine. Zie verder Bijlage 1B.

Bijlage 1P. Radiologisch onderzoek bij verdenking op een skeletdysplasie, ontleend aan Kant (2007)

Abnormale lichaamsverhoudingen	Normale lichaamsverhoudingen
Schedel (PA en lateraal)	Linker hand en pols (PA)
Wervelkolom (AP en lateraal)	Op basis van klinische kenmerken eventueel aanvullend radiologisch onderzoek
Thorax (AP)	
Bekken (AP)	
Bovenarmen en -benen (AP)	
Linker hand en pols (PA)	
Onderarmen en -benen AP)	

Afkortingen: AP = anteroposterior; PA = posteroanterior aanzicht; lateraal = zijdelings aanzicht

Literatuur

Kant SG, Grote F, de Ru MH, et al. Radiographic evaluation of children with growth disorders. *Horm Res.* 2007;68(6):310-315. PMID: 17873493

Bijlage 1Q. Specifiek aanvullend onderzoek bij verdenking op bepaalde aandoening*

Verdenking op	Aanvullend onderzoek
Syndroom	Verwijzing naar klinisch geneticus
Skeletdysplasie	Verwijzing naar klinisch geneticus. Eventueel radiologisch onderzoek (zie Bijlage 1 P)
Coeliakie	Coeliakie serologie , consult kinderarts-maagdarmlieverziekten
Inflammatoire darmziekten	Ontstekingsparameters, faeces calprotectine, consult kinderarts-maagdarmlieverziekten
Cystic fibrosis	Zweettest, genetisch onderzoek
Nierziekten	Serum: ureum, kreatinine, calcium, fosfaat, bloedgas, Na, K, eventueel cystine. Urine: eiwit, sediment Consult kindernefroloog
Hartafwijking	Echo, X-thorax, consult kindercardioloog
Thalassemie	Hb-electroforese, consult kinderhematoloog
GH-deficiëntie	GH provocatietest(en)
Hypothyreoidie	FT4, TSH
Cushing	Dagritme speeksel cortisol of nachtelijke (vrij) cortisol meting, vrij cortisol (24-hr urine), 1 mg dexamethason suppressietest

* Deze lijst is een revisie van Tabel 4.4 van Diagnostiek Kleine Lichaamslengte bij kinderen (Uitkomsten CBO Consensusbijeenkomst), onder redactie van De Muinck Keizer-Schrama, Boukes, Oostdijk en Rikken. Van Zuiden Communications BV, Alphen aan den Rijn, 1998.

Bijlage 1R. Gradaties van waarschijnlijkheid van groeihormoondeficiëntie

In de NVK Richtlijn Groeihormoonbehandeling kinderen in Nederland (2015) zijn de criteria genoemd op basis waarvan de diagnose GHD kan worden gesteld.

De diagnose is gesteld op grond van vier criteria:

1. lengtegroeiachterstand en/of afbuigende groeicurve (zoals vastgelegd in de CBO-consensus 'Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen');
2. een vertraagde skeletrijping;
3. uitsluiting van andere oorzaken van groeiachterstand dan een tekort aan GH;
4. tekort aan GH volgens de hieronder beschreven categorieën na uitvoeren van 2 verschillende provocatietests, waarbij voorbehandeling met geslachtshormonen ('priming') bij prepuberale kinderen in de puberale leeftijd dient te worden toegepast.

Voor het stellen van de diagnose moet zijn voldaan aan de criteria 1,2 en 3. Op grond van het criterium 4 kunnen vervolgens zeven categorieën worden onderscheiden naar de mate van waarschijnlijkheid voor het bestaan van een GH-deficiëntie (zoals vastgelegd in de CBO-consensus 'Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen'):

Categorie 1: GH-piek <5 mE/L en IGF-1 <-2 SDS. Zeker deficiëntie

Categorie 2: GH-piek <10 mE/L en IGF-1 <0 SDS. Vrijwel zeker deficiëntie

Categorie 3: GH-piek <10 mE/L en IGF-1 >0 SDS of GH-piek 10-20 mE/L en IGF-1 <0 SDS. Waarschijnlijk partiele deficiëntie

Categorie 4: GH-piek 20-30 <5 mE/L en IGF-1 <-2 SDS. Mogelijk partiele deficiëntie

Categorie 5: GH-piek 20-30 mE/L en IGF-1 tussen -2 en 0 SDS. Deficiëntie weinig waarschijnlijk.

Categorie 6: GH-piek >20 mE/L en IGF-1 >0 SDS. Deficiëntie onwaarschijnlijk.

Categorie 7: GH-piek >60 mE/L en IGF-1 <-2 SDS. Mogelijk GH-resistentie of bio-inactief GH

Literatuur

Literatuur: NVK Richtlijn Groeihormoonbehandeling kinderen in Nederland.

<https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnen-overzicht/Details/articleType/ArticleView/articleId/903>

Module 2 Diagnostiek van kinderen verwezen in verband met grote lengte en/of groeiversnelling

Uitgangsvraag

Wat dient er besproken en gedaan te worden bij een eerste consult van de kinderarts bij een kind dat wordt verwezen met een grote lengte en/of groeiversnelling en welk onderzoek dient te worden verricht?

Deze uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

- Waaraan dient de anamnese te voldoen bij een kind dat wordt verwezen naar een kinderarts met een grote lengte/groeiversnelling?
- Welke elementen bevat de groeicurve en het lichamelijk onderzoek bij een kind dat wordt verwezen naar een kinderarts met een grote lengte/groeiversnelling?
- Welk aanvullend onderzoek is aangewezen bij een kind dat wordt verwezen naar een kinderarts met een grote lengte/groeiversnelling?

Inleiding

Huidige situatie: Er bestaat (zowel in Nederland als in andere landen) geen richtlijn voor de diagnostische aanpak van kinderen met een grote lengte/groeiversnelling die worden verwezen naar de kinderarts. De gepubliceerde beslisschema's voorzien niet in adviezen welke kinderen onderzocht moeten worden en welke diagnostiek moet worden verricht. Hierdoor bestaat er in Nederland veel praktijkvariatie in de diagnostiek van kinderen met een grote lengte en/of groeiversnelling die worden verwezen naar de kinderarts.

Knelpunten: Er is onderbouwing nodig voor de beslissing bij welke kinderen aanvullend biochemisch, radiologisch en genetisch onderzoek van belang is. Verder zijn de klinische kenmerken van diverse recent ontdekte genetische oorzaken (Bijlagen II en 2A) en diagnostische mogelijkheden om deze op te sporen onvoldoende bekend bij de kinderarts.

Potentiële gezondheidswinst: Met een adequate diagnostiek bij goed geselecteerde patiënten kan op een jongere leeftijd een diagnose worden gesteld. Diverse oorzaken van gestoorde groei zijn tevens geassocieerd met andere aandoeningen die zorgvuldige follow-up en behandeling behoeven, bijvoorbeeld scoliose bij diverse syndromen en cardiovasculaire comorbiditeit bij Marfan-syndroom, zowel bij patiënten als eventuele familieleden. Vroege detectie van Klinefelter-syndroom kan zorgen voor tijdige leer- en pedagogische ondersteuning en inductie van puberteit/herkenning van infertiliteit en het bespreken van fertilitetspreservatie door middel van Testiculaire Sperma Extractie (TESE). Tevens maakt dit tijdige substitutie met androgeenpreparaten mogelijk, om onder andere gynaecomastie te voorkomen. Bij sommige adolescenten met extreem grote lengte zonder (bekende) pathologische oorzaak (idiopathisch grote lengte (familiaal of non-familiaal), ook wel constitutionele grote lengte genoemd) kan voor epifysiodese worden gekozen om de eindlengte te beperken; voor een adequaat resultaat dient de patiënt tijdig te zijn verwezen. Ook voor diverse zeldzame oorzaken van grote lengte of groeiversnelling (zoals hyperthyreoïdie of een groeihormoon-producerend hypofyse-adenoom) is het van belang de diagnose tijdig te stellen, gevolgd door adequate behandeling.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat is de toegevoegde waarde van het aanvullend onderzoek voor de gezondheidswinst van kinderen die met een grote lengte en/of groeiversnelling naar een kinderarts zijn verwezen?

- P: kinderen van 0 tot 18 jaar met een grote lengte en/of groeiversnelling die worden gezien door de kinderarts, bij wie anamnese, lichamelijk onderzoek en de analyse van het groeipatroon (op basis van lengte-SDS, afstand tussen lengte-SDS en “target height” SDS) geen aanknopingspunten opleveren;
- I: verrichten van aanvullend onderzoek naar Marfan-syndroom, Klinefelter-syndroom, Sotos-syndroom, Fragiele X-syndroom, Triple-X-syndroom, Beckwith-Wiedemann-syndroom, hyperthyreoïdie, hypogonadisme, GH-overproductie, in combinatie met een röntgenfoto van hand/pols ter bepaling van skeletleeftijd en lengteprognose;
- C: beperken van het aanvullend onderzoek tot een röntgenfoto van hand/pols ter bepaling van skeletleeftijd en lengteprognose;
- O: voor de patient relevante uitkomstmaten: tijdige (zo vroeg mogelijke) diagnostiek en behandeling van cardiovasculaire aandoeningen, scoliose, en oogafwijkingen (bij Marfan-syndroom), inzetten psychologische en pedagogische begeleiding (Fragiele-X, Triple-X-, Sotos- en Klinefelter-syndroom), tijdig induceren van puberteit (Klinefelter-syndroom en hypogonadisme), tijdige behandeling van andere gezondheidsproblemen.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte een adequate beschrijving van de lengte Standaard Deviatie Score (SDS) bij kinderen met diverse aandoeningen waarbij een grote lengte/groeiversnelling voorkomt een voor de besluitvorming kritieke uitkomstmaat. De werkgroep definieerde deze uitkomstmaat als volgt: lengte-SDS = de lengte van het kind minus de gemiddelde lengte voor leeftijd en geslacht voor de betreffende populatie. Een adequate beschrijving van de lengte-SDS minus de Target Height-SDS (de voor geslacht gecorrigeerde mid-ouderlengte-SDS) en de verandering van de lengte-SDS over de tijd zijn voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten. Hierbij hanteerde de werkgroep de in de studies gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID), Embase (via Embase.com) en de Cochrane Library (via Wiley) is met relevante zoektermen gezocht naar originele studies of systematische reviews. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 152 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- Gepubliceerd tussen 1 januari 1997 en 24 juli 2017.
- Studiedesign: systematic review, RCT of ander vergelijkend onderzoek.
- Full-text artikel beschikbaar in het Nederlands of Engels.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 44 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst van 25 studies, werden vervolgens 25 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording) en 0 studies definitief geselecteerd.

De werkgroep had tevoren reeds voorzien dat geen studies zouden kunnen worden gevonden waarin een directe vergelijking zou zijn gemaakt tussen wel of niet aanvullend onderzoek. Wel werd verwacht dat er twee soorten studies zouden kunnen worden gevonden die op een meer

indirecte wijze relevante informatie zouden opleveren: a) Studies naar de diagnostische opbrengst van aanvullend onderzoek bij kinderen of tieners met een grote lengte/groeiversnelling; en b) Studies naar de lichaamsgroei bij kinderen met diverse aandoeningen die geassocieerd kunnen zijn met grote lengte/groeiversnelling als enige symptoom.

Indien het bovengenoemde derde selectie criterium (vergelijking) werd losgelaten, konden uit de voorselectie van 44 studies 2 worden geselecteerd die informatie verstrekken over de opbrengst van aanvullend laboratorium- en röntgenonderzoek (Stalman, 2015; Upners, 2016). Uit een recent artikel (Albuquerque, 2017), dat niet naar voren kwam uit de literatuursearch (gepubliceerd nadat de literatuursearch werd gedaan), bleek er nog een studie uit Australië te bestaan waarin de diagnostische opbrengst werd beschreven (Thomsett, 2009). Deze studie is als derde studie geselecteerd. Een samenvatting van de resultaten wordt in de volgende paragraaf beschreven. Verder werden in 9 studies gegevens gevonden over de lengtegroei en klinische kenmerken van de diverse aandoeningen die gepaard kunnen gaan met grote lengte/groeiversnelling. De resultaten hiervan worden besproken in de paragraaf Overwegingen en/of Bijlage 2B.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden 3 studies gevonden waarbij naar de oorzaken van een grote lengte/groeiversnelling bij kinderen werd gezocht, zonder controle groep (Thomsett, 2009; Stalman, 2015; Upners, 2016). In al deze studies werd het diagnostisch onderzoek niet systematisch en/of volledig verricht, of was het onduidelijk of dit was gedaan. De werkgroep besloot wel om deze studies op te nemen in de literatuursamenvatting. Hier is echter geen GRADE-beoordeling van uitgevoerd. De resultaten zijn weergegeven in Bijlage 2C.

Resultaten

In de Nederlandse studie (Stalman, 2015) wordt 1,5 % pathologie beschreven (pubertas precox). In de Deense studie (Upners, 2016) werd bij 293 meisjes met grote lengte 9,6% pathologie beschreven (Marfan-, Triple-X-, Sotos- en Beckwith-Wiedemann-syndroom). In 2017 werd in een deel van deze laatste populatie (n=81) nog aanvullend onderzoek verricht naar de aanwezigheid van een extra kopie van het SHOX gen: dit bleek het geval te zijn in 3 van de 81 onderzochte meisjes (3,7%) (Upners, 2017). In een Australische studie werd bij 12% van 345 lange kinderen pathologie vastgesteld (Marfan-, Klinefelter-, Sotos-syndroom en (pseudo)pubertas precox) (Thomsett, 2009). Potentiële verklaringen van het lage percentage pathologie in de Nederlandse studie (Stalman, 2015) zijn dat deze kinderen werden gezien in een speciale polikliniek kindergeneeskunde (groeipoli) van een algemeen ziekenhuis (in tegenstelling tot een academisch centrum in de Deense studie), een minder extreem grote lengte hadden dan in de Deense studie, en dat bij slechts een beperkt aantal kinderen genetisch onderzoek werd ingezet.

Conclusie

GRADE	<p>Aanvullend onderzoek bij een kind met grote lengte/groeiversnelling brengt pathologische oorzaken aan het licht in 1,5 tot 12% van de gevallen. Hierbij worden het meest frequent Marfan-syndroom, Klinefelter-syndroom, extra SHOX-copy, Triple-X-syndroom, Sotos-syndroom, Beckwith-Wiedemann-syndroom en (pseudo)pubertas precox gevonden.</p> <p><i>Bronnen (Stalman, 2015; Upners 2016; Upners 2017; Thomsett 2009)</i></p>
--------------	---

Algemene overwegingen

Inleiding

Op dit moment zijn er geen eenduidige landelijke afspraken wat betreft de triage en aanvullende diagnostiek van kinderen (0 tot 18 jaar), die met een grote lengte/groeiversnelling zijn verwezen naar de kinderarts. In het veld blijkt er zowel een grote behoefte te zijn aan verwijscriteria alsook aan criteria bij welk kind onderzoek verricht moet worden en aan adviezen over welk soort diagnostisch onderzoek verricht moet worden. Als hulpmiddel bij het diagnostisch proces is in Bijlage 2D een beslisschema weergegeven, dat in dit hoofdstuk nader wordt toegelicht.

Er is weinig bekend over de incidentie/prevalentie van pathologische oorzaken van grote lengte/groeiversnelling, en over de vraag of analyse van het groeipatroon een zinvolle triagestep zou kunnen zijn. De studies van Stalman, Upners en Thomsett laten 1,5 tot 12% pathologie zien, doch in geen van deze studies was duidelijk wat de criteria waren om tot aanvullend onderzoek over te gaan. Met het toenemend beschikbaar komen van genetische analyses bij deze groep kinderen zal de frequentie van bekende oorzaken van grote lengte waarschijnlijk toenemen, waarbij het tevens voor de hand ligt te verwachten dat bij een meer extreme lengte het percentage pathologie hoger zal zijn. Een onderscheid in diagnoses met en zonder gevolgen voor behandeling en vroege opsporing van bijkomende gezondheidsproblemen is voor de clinicus van belang en vormt de basis voor keuze met betrekking tot naar welke oorzaken van primaire en secundaire groeistoornissen moet worden gezocht. Bij het opstellen van de termen van de literatuursearch is rekening gehouden met de incidentie/prevalentie en de gevolgen van het ziektebeeld op korte en lange termijn. Hiertoe is voorafgaand aan de literatuursearch op basis van hoofdstuk 2 van de “International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses (ICPED)” (ICPED, 2017) (Bijlage II) en literatuurgegevens een tabel opgesteld met deze diagnoses (Bijlage 2A). Vervolgens is een keuze gemaakt welk ziektebeeld in de literatuursearch moest worden opgenomen (zie PICO onder Zoeken en Selecteren).

Daarnaast is het belangrijk om te weten wat de mogelijkheden zijn om de eindlengte te beïnvloeden bij adolescenten zonder pathologie maar met een verwachting van een grote eindlengte, en op welk moment dit moet worden overwogen. Behandeling van grote lengte en beperking van de eindlengte zal samenhangen met de lengtevoorspelling enerzijds en acceptatie van die voorspelling anderzijds.

Pathologische oorzaken van grote lengte/groeiversnelling

In het hoofdstuk over grote lengte in de bovengenoemde ICPED (Bijlage II) kunnen drie hoofdgroepen worden onderscheiden: primaire groeistoornissen (afwijkingen binnen de groeischijf), secundaire groeistoornissen (afwijkingen buiten de groeischijf) en idiopathisch grote lengte (idiopathic tall stature (ITS)). ITS is verreweg de meest frequente oorzaak van kinderen met een grote lengte. Binnen de diagnostische categorie “idiopathisch grote lengte” kan een onderscheid worden gemaakt tussen familiair en niet-familiair grote lengte. Daarnaast is de term “constitutional advancement of growth (CAG)” voorgesteld (Papadimitriou, 2010) (in het Nederlands te beschrijven als “vroege rijpers”). Deze diagnose is tot op heden niet opgenomen in de ICPED classificatie. CAG betreft snel groeiende kinderen in de eerste 2 tot 4 levensjaren zonder tekenen van puberteit of obesitas, gevolgd door stabilisatie van de lengte-SDS, gewoonlijk boven de Target Height (TH) range maar met een voorlopende skeletleeftijd, waardoor verwacht kan worden dat de volwassen lengte normaal zal zijn. CAG kan beschouwd worden als één van de varianten die vallen onder niet-familiair grote lengte. Een beschrijving van de verschillende oorzaken staat in Bijlage 2B.

De diagnostiek van een kind met een groeistoornis is complex om diverse redenen. In de eerste plaats omdat er zeer veel verschillende oorzaken zijn voor gestoorde lengtegroei, met sterk uiteenlopende frequentie en variabele groeipatronen. Ten tweede wordt bij vrijwel alle oorzaken van grote lengte/groeiversnelling een grote variatie in lengte-SDS (toename) gezien, die gewoonlijk deels overlapt met die van de normale populatie. Ten derde bestaat bij de meeste groeistoornissen ook een breed spectrum van additionele kenmerken, tot binnen de grenzen van wat als “normaal” wordt beschouwd.

Een grote lengte is statistisch gedefinieerd als een lengte-SDS > 2, berekend op basis van referentiediagrammen voor lengte naar leeftijd, geslacht en etniciteit. Kinderen die groeien boven deze afkapwaarde (2.3%) worden beschouwd als ongewoon groot. Daarnaast kan een groot verschil tussen de lengte-SDS van het kind en de TH-SDS (verwachte lengte-SDS op basis van de lengtes van de ouders) of een groeiversnelling een signaal zijn voor een pathologische groeistoornis. In totaal gaat het om circa 3% van de kinderen die een ongewoon patroon van excessieve lengtegroei laten zien.

Van de mogelijke oorzaken van grote lengte/groeiversnelling is het Klinefelter-syndroom het meest frequent (1:500) (Ratcliffe, 1999; Bojesen, 2003; Ross, 2012; Ronde, 2016), in vergelijking met andere syndromen met duplicaties van een geslachtschromosoom (1 tot 5/10.000). De andere syndromen zijn zeldzamer, bijvoorbeeld Marfan-syndroom (1:10.000) (Chiu, 2014), Sotos-syndroom (1 tot 9/100.000) (Cole, 1990) en Beckwith-Wiedemann-syndroom (1:13.000) (Mussa, 2013). Van de secundaire groeistoornissen is centrale pubertas precoc het meest voorkomend (1:500) (Teilmann, 2005). Hyperthyreoïdie is zeldzamer (1:5000) (Williamson, 2010). Andere endocriene oorzaken zoals adrenogenitaal syndroom en GH-overproductie zijn zeer zeldzaam.

Anamnese

Bij het opsporen van de oorzaak die aan de grote lengte/groeiversnelling ten grondslag ligt, zal de kinderarts in ieder geval een zorgvuldige anamnese moeten afnemen, inclusief informatie over gewicht, lengte en hoofdomtrek bij geboorte (of zo spoedig mogelijk na de geboorte). Speciale punten van aandacht zijn samengevat in Bijlage 2E (waarvan slechts een deel kon worden opgenomen in beslisschema 2D). De meeste anamnestiche gegevens kunnen op een efficiënte manier worden verzameld door tevoren een vragenlijst te laten invullen en opsturen (voorbeeld in Bijlage V). De familieanamnese is van groot belang: de etniciteit moet worden nagevraagd, en de lengte van de ouders dient bij voorkeur zelf te worden gemeten en te worden omgerekend als SDS. Op basis van de ouderlengtes wordt tevens de TH-SDS berekend (Van Dommelen, 2012). De familieanamnese naar aandoeningen waarvan grote lengte deel uitmaakt is eveneens van belang. Indien één van de ouders extreem groot is, is het aan te bevelen ook gegevens over de lengte van grootouders, broers en zussen te verzamelen. Ook de timing van de puberteit bij de ouders wordt nagevraagd.

Lichamelijk onderzoek

Naast het reguliere lichamelijk onderzoek dient de kinderarts speciale aandacht te schenken aan de hoofdomtrek, zithoogte/lengte ratio (Bijlage III), spanwijdte (Bijlage IV), puberteitsstadia en lichamelijke kenmerken van bekende oorzaken die gepaard gaan met een grote lengte. Een samenvatting van de aandachtspunten is weergegeven in Bijlage 2F (waarvan slechts een deel kon worden opgenomen in het beslisschema 2D). Het is van groot belang dat gelet wordt op dysmorphe kenmerken en andere anatomische afwijkingen (Bijlage 2G). Daarnaast zijn in de

richtlijn tabellen opgenomen van symptomen die kunnen wijzen op specifieke aandoeningen (Klinefelter-syndroom, Marfan-syndroom, Sotos-syndroom) (Bijlagen 2H, 2I, 2J). Indien de patiënt of één van de ouders disproportionele lichaamsbouw en/of macrocefalie heeft, dienen bij de ouders naast de lengte ook de zithoogte, spanwijdte en hoofdomtrek te worden gemeten.

Groeianalyse

Voor informatie over de te gebruiken lichaamsmaten en de analyse van de groeicurve wordt verwezen naar Algemene inleiding (Groeianalyse) en Bijlagen III en IV.

Aanvullend onderzoek

Aangezien de kans op een primaire of secundaire oorzaak van grote lengte laag lijkt wanneer geen andere symptomen aanwezig zijn bij anamnese, lichamelijk onderzoek en groei-analyse (volledige groeicurve!), wordt door de werkgroep een screenend laboratoriumonderzoek bij asymptomatische lange kinderen niet zinvol geacht. Bij een dergelijke screening wordt het risico hoog geacht dat in vrijwel alle gevallen onnodig onderzoek zou worden verricht. Bij groeiversnelling is wel laboratoriumonderzoek aangewezen (zie beslisschema, Bijlage 2D).

Groeiversnelling wijst vaak in de richting van een endocriene stoornis (secundaire groeistoornis) of Klinefelter-syndroom, waarbij vanaf de leeftijd van 3 jaar, en met name van 5 tot 9 jaar, vaak een groeiversnelling wordt gezien (Ratcliffe, 1999; Aksglaede, 2011). Ook wanneer de lengte strikt genomen niet afwijkend is (bv nog onder +2 SDS, binnen de target height range of als de groeiversnelling minder is dan 1 SDS) dient de aanwezigheid van signalen voor een bepaalde aandoening als voldoende reden te worden beschouwd om aanvullend onderzoek te verrichten. Bij veel van de pathologische oorzaken is weliswaar de gemiddelde lengte verhoogd, maar kan de lengte nog binnen de normale range vallen (bij Klinefelter-syndroom zelfs in the meeste gevallen).

Op basis van een beslisschema (Bijlage 2D) wordt gekeken welke oorzaak aan de grote lengte ten grondslag kan liggen. Om tot dit beslisschema te komen zijn 6 beslisschema's uit de literatuur, die door het ontbreken van wetenschappelijk bewijs tot stand zijn gekomen op basis van "expert opinion", nog eens met een kritische blik bekeken (Davies, 2014; Stalman, 2015; Hannema, 2016; Albuquerque, 2017; Coutant, 2017, Hochberg, 2017). In het beslisschema zijn de belangrijkste signalen uit de (familie-)anamnese, het lichamelijk onderzoek en de groeigegevens weergegeven die ofwel verdacht zijn voor een primaire of voor een secundaire groeistoornis.

Primaire groeistoornissen

Indien er één of meer signalen in de richting van een primaire groeistoornis wijzen, wordt allereerst overwogen of er sprake kan zijn van Klinefelter-syndroom, met behulp van Bijlagen 2H en 2B. Zoja, wordt een array analyse ingezet. Zonee, wordt aan de hand van de Revised Ghent criteria (Bijlagen 2I-1 en 2I-2) onderzocht of er voldoende aanwijzingen zijn voor Marfan-syndroom. Bij twijfel kan een echo van het hart met de vraagstelling aortadilatatie en een consult van de oogarts met de vraagstelling lensluxatie worden aangevraagd. Indien deze diagnoses onwaarschijnlijk of uitgesloten zijn, maar er toch signalen zijn voor een primaire groeistoornis (Bijlagen 2F en 2G), wordt geadviseerd om te overleggen met de klinisch geneticus of kinderendocrinoloog of een array analyse of exome sequencing based groei-genpanel geïndiceerd is. Bij een extreem grote lengte (lengte-SDS>+3) of een lengte SDS ver boven de target range SDS (lengte-SDS minus TH-SDS>+2,5) wordt geadviseerd om het kind te verwijzen naar een endogenetica-spreekuur voor kinderen met groeistoornissen (gezamenlijk spreekuur

van klinisch geneticus en kinderendocrinoloog), dan wel een expertisecentrum voor groeistoornissen.

Voor het opsporen van het Klinefelter-syndroom is tot nu toe het verrichten van een karyogram het meest gebruikelijke onderzoek geweest. Wat betreft de gebruikte techniek meent de werkgroep dat een array-analyse (SNP-array of CGH-array, zie Algemene inleiding) te prefereren is boven het conventionele chromosomen onderzoek (karyotype). Voordelen zijn: 1) Gelijke sensitiviteit voor vrijwel alle varianten van Klinefelter-syndroom (Kim, 2018); 2) Diagnosticeren van copy number variants (CNVs, deleties en duplicaties) van andere chromosoomlocaties die gerelateerd zijn aan groei (Liu, 2014) en (bij gebruik van SNP-array) van uniparentale isodisomie (UPD) (Nakamura, 2018); 3) Lagere kosten (in 2018 kost een SNP-array € 781,73 versus € 884,20 voor een karyotypering), waarbij de verwachting bestaat dat de kosten van de arrays zullen dalen in de komende jaren en 4) De array-techniek is veel minder arbeidsintensief. De werkgroep meent dat deze voordelen opwegen tegen het feit dat de array-analyse behalve “gewenste bijvangst” (CNVs en UPDs) ook resultaten kan genereren die betrekking hebben op een verhoogd risico op een niet met grote lengte geassocieerde aandoening of een resultaat waarvan de betekenis onduidelijk is (ongewenste bijvangst). In dergelijke gevallen is verwijzing nodig naar de klinisch geneticus.

Secundaire groeistoornissen

Endocriene oorzaken van grote lengte gaan gewoonlijk gepaard met groeiversnelling. Op basis van puberteitskenmerken kan worden vastgesteld of er sprake is van pubertas precox (start puberteit voor 8 jaar bij meisjes en voor 9 jaar bij jongens). Daarbij moet worden gedifferentieerd tussen een centrale (= echte) puberteit, dan wel perifere (= pseudo) puberteit middels aanvullend onderzoek (zie Bijlage 2K). Als (pseudo)pubertas precox uitgesloten is, dienen andere endocriene oorzaken als hyperthyreoïdie, obesitas, GH-overproductie te worden overwogen. Indien aanwijzingen worden gevonden voor een specifieke aandoening, wordt gericht aanvullend onderzoek (röntgen, laboratorium) aangevraagd (Bijlage 2K). Het opsporen van bepaalde diagnoses kan ook gevolgen hebben voor andere familieleden, waarbij deze familieleden in de gelegenheid kunnen worden gesteld zich nader te laten informeren.

Skeletleeftijd en eindlengtevoorspelling

Bij alle kinderen met een grote lengte wordt een röntgenfoto van de hand/pols gemaakt om de skeletleeftijd (botleeftijd) te bepalen en te beoordelen hoe deze zich verhoudt tot de kalenderleeftijd. Bij de primaire groeistoornissen wordt over het algemeen een skeletleeftijd conform de kalenderleeftijd gezien. Uitzonderingen zijn Sotos- en Weaver-syndroom, waarbij meestal een voorlopende skeletleeftijd wordt gezien. Bij de secundaire groeistoornissen bestaat er meestal een voorlopende skeletleeftijd ((pseudo)pubertas precox, hyperthyreoïdie, obesitas), terwijl bij hypogonadisme de skeletleeftijd juist achterloopt.

De meest gebruikelijke methode om de skeletleeftijd te bepalen is door gebruik te maken van de atlas van Greulich en Pyle (Greulich, 1959). De gecomputeriseerde schatting van de skeletleeftijd (BoneXpert) is ook op deze atlas gebaseerd en gevalideerd voor Nederlandse kinderen (Van Rijn, 2009). De gemiddelde skeletleeftijd volgens Greulich en Pyle bepaald met BoneXpert loopt 0.2-0.3 jaar achter bij de kalenderleeftijd (Van Rijn, 2009). De methode van Tanner en Whitehouse (TW-3) is tijdrovend en wordt weinig gebruikt. De hierop gebaseerde eindlengtepredictie geeft enige onderschatting van de eindlengte (Drop, 1998).

Op basis van de skeletleeftijd (Greulich, 1959), de afstand tussen skeletleeftijd en kalenderleeftijd (in de categorieën vertraagd, normaal of versnelde skeletrijping) en de lengte van het kind kan zonnodig een voorspelling van de volwassen lengte worden gemaakt. Dit kan ofwel handmatig plaatsvinden met behulp van de tabellen van Bayley & Pinneau (Bayley, 1952), of de voorspelling van de volwassen lengte wordt automatisch berekend in het programma BoneXpert (Martin, 2016). De predictie volgens Bayley & Pinneau leidt bij jongens met een idiopathisch grote lengte tot een overpredictie van gemiddeld 2,5 cm (met een SD van 4,3 cm); de gemiddelde voorspelde eindlengte bij meisjes komt overeen met de later bereikte eindlengte (met een SD van 4,6 cm) (Drop, 1998). De BoneXpert predictie laat in een normale populatie van jongens van 6-15 jaar en meisjes van 6-13 jaar geen bias zien bij jongens en een 0,8 cm onderpredictie bij meisjes, met een SD van respectievelijk 2,8 cm en 3,1 cm (Martin, 2016). Het is onbekend hoe dit bij kinderen met een grote lengte is.

De betrouwbaarheid van elke eindlengtevoorspelling neemt uiteraard toe naarmate de (skelet)leeftijd ouder is en de lengte toeneemt. De voorspellingsformules zijn nog weinig betrouwbaar bij lange meisjes en jongens met een lengte van minder dan respectievelijk 170 cm en 185 cm. Bij een te verwachten eindlengte >185 cm bij meisjes en >200 cm bij jongens moet (opnieuw) een eindlengtevoorspelling worden gedaan bij een lengte van 170 cm bij meisjes en een lengte van 185 cm bij jongens. Als de puberteit trager verloopt dan normaal kan de eindlengte hoger uitkomen dan oorspronkelijk werd voorspeld. Er moet dus ook aandacht zijn voor het tempo van de puberteit.

In Nederland is lange tijd de predictieformule van De Waal gebruikt (Drop, 1998). Deze maakte gebruik van een inmiddels verouderde TH formule: $(\text{lengte vader} + \text{lengte moeder} + \text{of} - 12 \text{ cm})/2 + 3 \text{ cm}$ correctie voor seculaire trend. Het cohort kinderen waarop de formule was berekend leefde in een tijd dat er inderdaad nog een positieve seculaire trend aanwezig was. Inmiddels is sinds 1997 echter geen seculaire trend meer waarneembaar bij kinderen van Nederlandse afkomst en wordt een verbeterde formule voor de TH gebruikt waarin gecorrigeerd wordt voor correlaties tussen lengtes van beide ouders en de correlatie tussen de lengte van het kind en die van de ouders (zie inleiding). De werkgroep meent, in overleg met dr. De Waal, dat deze formule niet is om te zetten naar een valideerbare predictieformule voor lange kinderen in de huidige tijd. Hiertoe zou aanvullend onderzoek nodig zijn. Wij adviseren om de lengte voorspelling te gebruiken die door het Bone-Expert programma wordt geleverd gebruikt dan wel een handmatige beoordeling van de skeletleeftijd volgens Greulich en Pyle te doen, en een eindlengtepredictie volgens Bayley & Pinneau te berekenen, waarbij rekening wordt gehouden met de gemiddeld 2,5 cm overpredictie bij jongens en de bovengenoemde foutenmarges.

Consequenties voor behandeling

Bij adolescenten met een extreem hoge eindlengte-predictie (gewoonlijk met een diagnose ITS, maar soms ook andere diagnoses, zoals Marfan syndroom), kan worden overwogen om een interventie te doen om de eindlengte te reduceren. Groeiremming met behulp van hoge doses geslachtshormonen behoort in Nederland tot het verleden op basis van het risico op latere fertiliteitsproblemen (Hendriks, 2010; Hendriks, 2011). Percutane epifysiodese beiderzijds is in Nederland, in overeenstemming met veel andere Europese landen, de enige gebruikte methode om een lengtereductie te bewerkstelligen (Goedegebuure, 2018; Hindmarsh, 2018). Nederlands onderzoek laat zien dat dit op een veilige manier kan (Goedegebuure, 2018). Voor een uitgebreide beschrijving, zie Bijlage 2B paragraaf 3. Bij een overmatige eindlengtevoorspelling (boven 185 cm bij meisjes en boven 200 cm bij jongens bij een skeletleeftijd waarop een accurate eindlengtepredictie kan worden berekend) en indien de groeischijven rondom de knie

nog voldoende open zijn, dient de mogelijkheid van epifysiodese overwogen en besproken te worden. Bij jongens wordt epifysiodese echter vrijwel nooit uitgevoerd bij een voorspelde eindlengte <205 cm. Met deze ingreep kan een lengtereductie van circa 1/3 van de nog verwachte groei worden bereikt (Benyi, 2010; Goedegebuure, 2018).

Genetisch onderzoek

Onderzoek naar het Klinefelter-syndroom kan door de algemeen kinderarts worden verricht door middel van een array-analyse. Mocht deze diagnose gesteld worden, vindt verwijzing naar de kinderendocrinoloog plaats voor begeleiding en eventuele behandeling. Indien er in de array duplicaties of deleties of varianten van onduidelijke betekenis worden gevonden, acht de werkgroep overleg met de klinisch geneticus geïndiceerd.

Verwijzing naar de klinisch geneticus vindt plaats bij verdenking op een congenitaal syndroom. Dit is aan de orde als:

1. de lengte-SDS>2,0 is EN gepaard gaat met ontwikkelingsachterstand, EN/OF dysmorphe verschijnselen EN/OF disproportie (zithoogte/lengte ratio SDS<-2 en/of spanwijdte minus lengte >6 cm).
2. de lengte-SDS>2,0 is EN één van de ouders groot is EN dysmorf EN/OF gedisproportioneerd.

Bij een lengte-SDS>3 en/of een lengte-SDS minus TH-SDS>2,5 adviseert de werkgroep het kind te verwijzen naar één van de specifieke “endogenetica” spreekuren (gecombineerd spreekuur van kinderendocrinoloog en klinisch geneticus) voor groeistoornissen of een landelijk expertisecentrum voor groeistoornissen.

Veiligheid

Anamnese en lichamelijk onderzoek behoren tot het standaard arsenaal van de kinderarts en hiervan zijn geen bijwerkingen te verwachten. In veel gevallen zal een röntgenfoto worden gemaakt van de linkerhand/pols, met een geringe stralenbelasting. Voor een gericht laboratoriumonderzoek is een venapunctie nodig. Deze kan pijnlijk zijn, maar dit is gewoonlijk van korte duur. In zeldzame gevallen ontstaat een hematoom, dat enige dagen pijnlijk kan zijn. Het verrichten van een array-analyse kan leiden tot ongewenste “bijvangst”, wat kan leiden tot consultatie van de klinisch geneticus. Whole exome sequencing kan alleen worden aangevraagd door de klinisch geneticus. Voor verdere details, zie de website van het Erfocentrum (Erfocentrum, 2017).

Patiëntenperspectief

In voorbereidende gesprekken met vertegenwoordigers van patiëntenverenigingen bleken patiënten het belangrijk te vinden dat een kind met grote lengte/groeiversnelling tijdig naar een kinderarts wordt verwezen. Daarnaast vond men het belangrijk dat de kinderarts goed op de hoogte is van de oorzaken van grote lengte, de relevante onderwerpen die dienen te worden nagevraagd in de anamnese, punten van aandacht in het lichamelijk onderzoek en van de inhoud van het aanvullend onderzoek. Patiënten en met name hun ouders vinden het belangrijk dat een diagnose op jonge leeftijd wordt gesteld, zodat tijdig stappen kunnen worden ondernomen voor eventueel verder aanvullend onderzoek verband houdend met de diagnose, en zo mogelijk een behandeling kan worden ingesteld.

Met betrekking tot het geadviseerde genetisch onderzoek merkt de werkgroep nog het volgende op. Tot voor kort werd in nationale en internationale richtlijnen gesteld dat met een verdenking

op Klinefelter-syndroom chromosomenonderzoek moet worden verricht. Dit betekende dat de kinderarts het kind en ouders moest uitleggen dat dit werd aangevraagd met het doel om Klinefelter-syndroom al of niet aan te tonen. Het huidige advies van de werkgroep is in plaats van chromosomenonderzoek array-analyse (middels een SNP-array of CGH-array) te verrichten. Dit houdt een verandering in van de informatie die de kinderarts verschaft aan patient en ouders. Deze informatie houdt in: “dat met dit onderzoek zowel verdubbeling van een chromosoom kan worden onderzocht (zoals bijvoorbeeld het Klinefelter-syndroom), als kleine ontbrekende of verdubbelde stukjes DNA, en afwijkende menging van chromosomen van vader en moeder”. De kinderarts kan kind en ouders uitleggen dat het vinden van een diagnose die de afwijkende lengtegroei verklaart positieve gevolgen heeft, in de zin dat niet verder gezocht hoeft te worden, informatie beschikbaar komt over wat dit ziektebeeld inhoudt, welk aanvullend onderzoek nodig is, en welke behandeling kan worden gegeven. Verder dient de kinderarts aan te geven dat er ook een kans is dat iets wordt gevonden wat niet te maken heeft met de grote lengte, of iets waarvan de betekenis onduidelijk is (circa 1-2%). Het vinden van de genetische oorzaak heeft geen consequenties voor acceptatie door een ziektekostenverzekering. De kinderarts dient aan te geven dat de ouders verdere informatie kunnen vinden op de website van de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP, 2017) en van het Erfocentrum (Erfocentrum, 2011).

Professioneel perspectief (bijvoorbeeld tijdsbesparing)

De kinderarts heeft behoefte aan een heldere richtlijn met betrekking tot het diagnostisch proces van een kind dat wordt verwezen met grote lengte. De kinderarts streeft ernaar om een hoge sensitiviteit te bereiken van de diagnostiek, zodat bekende pathologische oorzaken zo spoedig mogelijk kunnen worden onderkend. De richtlijn dient ook gebruikersvriendelijk te zijn, en gemakkelijk toegankelijk.

Vanuit het oogpunt van het kwaliteitsbeleid van de NVK is het van belang dat er een eenduidig landelijk beleid wordt gevoerd op dit en andere terreinen. Hiertoe is een richtlijn nodig die leidt tot duidelijkheid en vermindering van ongewenste praktijkvariatie.

Tijdsbesparing kan worden bereikt door ervoor te zorgen dat bij het eerste consult een formulier met antwoorden op relevante anamnestiche vragen beschikbaar is en een lijst met alle beschikbare groeigegevens danwel groeicurve (Bijlage V). Hierdoor kan tijdens het eerste bezoek een volledige analyse van anamnese, lichamelijk onderzoek en groei plaats vinden, gevolgd door radiologisch onderzoek en het eventueel verrichten van bloedonderzoek.

Beschikbaarheid, werkbaarheid en wenselijkheid van organisatie van zorg aspecten, kosten, voorzieningen, coördinatie, communicatie, gegevensverwerking, taakverdeling, verantwoordelijkheden, et cetera

Beschikbaarheid, werkbaarheid en wenselijkheid van organisatie van zorg aspecten

Een röntgenfoto van de hand/pols voor bepaling van de skeletleeftijd is een standaard procedure in elk ziekenhuis. In veel ziekenhuizen wordt de radioloog verwacht met behulp van de atlas van Greulich-Pyle of Tanner-Whitehouse de skeletleeftijd te rapporteren, en de voorspelde volwassen lengte te berekenen. De ervaring leert dat de kwaliteit van de beoordeling van de skeletleeftijd, en dus van de voorspelde volwassen lengte, uiteenloopt. In andere ziekenhuizen wordt de röntgenfoto elektronisch opgestuurd naar een website van BoneXpert, waarna de skeletrijping, eindlengtepredictie en “bone health” wordt teruggerapporteerd.

De criteria voor verwijzing naar een klinisch geneticus, endogenetica spreekuur of expertisecentrum zijn genoemd in de paragraaf Genetisch onderzoek.

Kosten

Een eerste consult bij de kinderarts (dbc Grote lengte/toenemende groeicurve inclusief de radiologie verrichting “handwortelskelet”) leidt tot declaratie van zorgproduct 991516030 dbc 14E356 met een maximaal tarief van €348,05. Om Klinefelter-syndroom aan te tonen of uit te sluiten werd tot op heden chromosomenonderzoek (karyotype) verricht. Dit onderzoek kost €884,20. In de nieuwe richtlijn wordt geadviseerd om in plaats van een karyotype een array-analyse te verrichten. Voordelen van deze verandering is dat de verrichting goedkoper is (€781,73) en het mogelijk maakt andere oorzaken van grote lengte op te sporen (copy number variants, parentale isodisomie), bij gelijke sensitiviteit voor het detecteren van Klinefelter-syndroom. Een nadeel is dat indien CNVs worden aangetroffen waarvan de betekenis onduidelijk is, of niet gerelateerd aan de lengtegroei, dit extra kosten met zich mee kan brengen (consult klinisch geneticus, genetisch onderzoek bij ouders om te onderzoeken of zij drager zijn van de CNV).

Voorzieningen

Specifieke voorzieningen worden beschreven in de Algemene inleiding.

Coördinatie, communicatie

De coördinatie van de diagnostiek berust bij de kinderarts. Nadat de uitslagen beschikbaar zijn van het specifiek of screenend aanvullend onderzoek, dient de kinderarts een besluit te nemen over de verdere aanpak. Hierbij heeft de kinderarts de volgende opties: 1) Geruststelling van patiënt en ouders, en geen verdere afspraak of terugverwijzing naar de eerste lijn; 2) Geen verdere diagnostiek, maar een vervolgspraak om het beloop van de groei en puberteit verder te observeren; 3) Aanvullende diagnostiek; 4) Consultatie van een klinisch geneticus of kinderendocrinoloog over het te voeren beleid; 5) Verwijzing naar kinderendocrinoloog of klinisch geneticus (of beiden, in het kader van een gemeenschappelijk endogenetica spreekuur voor groeistoornissen). In alle gevallen zullen de bevindingen worden gecommuniceerd naar de verwijzer, huisarts en jeugdarts.

Kosteneffectiviteit

Hierover is geen informatie bekend.

Weging van de evidence, expert opinion van de werkgroep, waarden en voorkeuren van de patiënt, en overige overwegingen

Er zijn geen vergelijkende studies verricht bij kinderen met grote lengte. In drie observationele cohort studies waarin bij kinderen met een grote lengte die naar de kinderarts zijn verwezen op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek aanvullend onderzoek werd verricht, werd in 1,5 tot 12% pathologie gevonden. Om deze reden is de werkgroep van mening dat bij verwezen kinderen met een grote lengte gericht onderzoek moet worden gedaan naar die bepaalde aandoening waarvoor in anamnese en/of lichamelijk onderzoek aanwijzingen gevonden zijn. Hiertoe heeft de werkgroep uitgebreide tabellen opgesteld voor specifieke kenmerken bij anamnese en lichamelijk onderzoek passend bij aandoeningen waarvan het nuttig is om deze op te sporen vanwege de ernst van de aandoening (onder andere Marfan-syndroom), te nemen preventieve maatregelen (Klinefelter-, Sotos-, triple-X- en Marfan-syndroom) en behandelmogelijkheden (Klinefelter-syndroom, Marfan-syndroom, hyperthyreoïdie,

hypogonadisme, GH-overproductie). Door deze aanvullende informatie te verstrekken hoopt de werkgroep de kans te vergroten dat deze aandoeningen (vroegtijdig) worden opgespoord.

Screenend onderzoek wordt bij verwezen kinderen met een grote lengte, in tegenstelling tot gericht onderzoek, niet zinvol geacht omdat dan teveel onnodig onderzoek wordt verricht met een kleine kans op het vinden van pathologie. Dit is een onnodige belasting voor kinderen, en is naar verwachting niet kosteneffectief.

Het vroeg opsporen van jongens met het Klinefelter-syndroom is van belang voor het tijdig onderkennen van bij het syndroom passende psychosociale afwijkingen en aandoeningen als scoliose, hypogonadisme en gynaecomastie. Dit onderzoek kan gedaan worden door de algemeen kinderarts. Er zijn voldoende aanwijzingen dat een array-analyse als eerste screening voldoende betrouwbare informatie geeft over het al of niet aanwezig zijn van Klinefelter-syndroom in vergelijking met een karyogram (Kim, 2018). Alle jongens met dit syndroom zonder mozaïcisme kunnen op deze wijze worden opgespoord, en ook een groot deel van de jongens met een mozaïek Klinefelter-syndroom (Ronde, 2016; Ropke, 2017; Kim, 2018). In geval van een blijvende verdenking op een (laaggradig) mozaïcisme kan na een negatieve uitslag van de array alsnog een karyotypering of FISH worden verricht. Een bijkomend voordeel van de array-analyse is dat hiermee ook andere genetische varianten die geassocieerd zijn met grote lengte kunnen worden ontdekt, zoals copy number variants (CNVs), triple-SHOX en (bij gebruik van SNP-array) uniparentale isodisomie.

De werkgroep is van mening dat bij kinderen waarbij behalve een grote lengte ($\text{lengte-SDS} > 2$) ook een ontwikkelingsachterstand, en/of dysmorphe kenmerken en/of disproportie aanwezig zijn en/of een van de ouders groot is en dysmorf/gedisproportioneerd, de à priori kans op een genetische oorzaak van grote lengte voldoende is om een kind te verwijzen naar de klinisch geneticus.

De werkgroep adviseert om kinderen met een extreem grote lengte ($\text{lengte-SDS} > 3$) en/of een lengte-SDS minus TH-SDS $> 2,5$ met of zonder dysmorphe verschijnselen te verwijzen naar één van de endogenetica sprekers specifiek voor groeistoornissen (gecombineerd spreekuur van kinderendocrinoloog en klinisch geneticus) of een landelijk expertisecentrum voor groeistoornissen.

Aanbevelingen

Zorg dat er bij een kind met grote lengte/groeiversnelling voorafgaande aan het eerste consult een ingevuld vragenformulier met relevante anamnestiche vragen (bijvoorbeeld Bijlage V) en een complete groeicurve beschikbaar is. Gebruik bij het eerste consult het beslisschema (Bijlage 2D) als hulpmiddel voor het maken van een diagnostisch plan.

Let bij de anamnese van een kind met grote lengte/groeiversnelling speciaal op gewicht, lengte en hoofdometre bij de geboorte (of de eerstbeschikbare meting), ontwikkelingsachterstand en spraaktaal-, motorische-, gedrags- of leerproblemen, en eventueel leeftijd van start puberteit.

Denk bij een jongen met spraaktaal-, motorische-, en/of leerproblemen aan het Klinefelter-syndroom (Bijlage 2H).

Denk bij cardiale- en visus-problematiek aan het Marfan-syndroom (Bijlage 2I).

Meet bij een kind met grote lengte/groeiversnelling lengte, gewicht, zithoogte (ZH), hoofdomtrek, spanwijdte, en plot deze metingen in de respectievelijke groeidiagrammen (ook ZH/lengte ratio naar leeftijd) om te beoordelen of deze afwijkend zijn (Bijlage III en IV). Meet ook de lengte en lichaamsproporties bij de ouders indien het kind gedysproportioneerd is.

Richt u bij het lichamelijk onderzoek op de meest voorkomende en klinische relevante pathologische oorzaken van grote lengte, zoals (pseudo)pubertas precox (dus bepaal puberteits-stadia), het Klinefelter-syndroom (Bijlage 2H)(NKV, 2018) en het Marfan-syndroom (Bijlage 2I)(NVK, 2013). Een grote hoofdomtrek kan op het Sotos-syndroom wijzen (bijlage 2J).

Bepaal bij alle kinderen met grote lengte/groeiversnelling op basis van een röntgenfoto van de linker hand de skeletleeftijd. Bereken de eindlengtevoorspelling maar houdt er rekening mee dat deze voorspelling weinig betrouwbaar is voordat lange meisjes en jongens een lengte van respectievelijk 170 cm en 185 cm hebben bereikt.

Gebruik bij een kind met grote lengte/groeiversnelling Bijlage 2K voor het inzetten van verdere diagnostiek naar specifieke oorzaken van grote lengte. Zet bij verdenking op het Klinefelter-syndroom laag-drempelig array-analyse (of karyotype) in.

Verwijs een kind met grote lengte/groeiversnelling naar een klinisch geneticus indien:

- Lengte-SDS>2 EN ontwikkelingsachterstand, EN/OF dysmorphe kenmerken EN/OF disproporties (zithoogte/lengte ratio-SDS<-2 en/of spanwijdte minus lengte >6 cm);
- Lengte-SDS>2 EN één van de ouders groot EN dysmorf EN/OF gedysproportioneerd;

Verwijs naar een endogeneticaspreekuur of expertisecentrum voor groeistoornissen indien:

- Lengte-SDS>3 EN/OF
- Lengte-SDS min TH-SDS>+2,5.

Geldigheid en Onderhoud

De richtlijn dient over vijf jaar opnieuw te worden beoordeeld.

Module	Regi houder (s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Module 2	Secretaris Sectie Endocrinologie NVK	2018	2023	5 jaar	Secretaris Sectie Endocrinologie NVK	Nieuwe technologische ontwikkelingen in de genetica

Het is te verwachten dat in de komende jaren een verdere ontwikkeling zal plaats vinden van moleculair genetische diagnostische mogelijkheden. Tevens is een kostendaling te voorzien van deze technieken. De werkgroep verwacht dat dit de drempel zal verlagen voor het verrichten van genetisch onderzoek.

Literatuur

- Aksglaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K, et al. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr.* 2011;100(6):793-806. PMID: 21362037.
- Albuquerque EV, Scalco RC, Jorge AA. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Diagnostic and therapeutic approach of tall stature. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(6):R339-R353. PMID: 28274950.
- Bayley NB, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age. *J Pediatr.* 1952;40:423-441. PMID: 14918032
- Benyi E, Berner M, Bjernekuil I, et al. Efficacy and Safety of Percutaneous Epiphysiodesis Operation around the Knee to Reduce Adult Height in Extremely Tall Adolescent Girls and Boys. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:740629. PMID: 21151661.
- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):622-626. PMID: 12574191.
- Chiu HH, Wu MH, Chen HC, et al. Epidemiological profile of Marfan syndrome in a general population: a national database study. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(1):34-42. PMID: 24388020.
- Cole TR, Hughes HE. Sotos syndrome. *J Med Genet.* 1990;27(9):571-576. PMID: 2231650.
- Coutant R, Donzeau A, Decrequey A, et al. How to investigate a child with excessive growth? *Ann Endocrinol (Paris).* 2017;78(2):98-103. PMID: 28483364.
- Davies JH, Cheetham T. Investigation and management of tall stature. *Arch Dis Child.* 2014;99(8):772-777. PMID: 24833789.
- Drop SLS, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SMPF. Sex Steroid Treatment of Constitutionally Tall Stature. *Endocrine Reviews* 19(5): 540–558. PMID: 9793756
- Erfocentrum. Erfelijkheid Amersfoort: Erfocentrum (cited 2018 2018 April 6). Available from: www.erfelijkheid.nl. 2011.
- Goedegebuure WJ, Jonkers F, Boot AM, et al. Long-term follow-up after bilateral percutaneous epiphysiodesis around the knee to reduce excessive predicted final height. *Arch Dis Child.* 2018;103(3):219-223. PMID: 29030385.
- Greulich WW, Pyle SJ. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2 ed. California: Stanford University Press; 1959 1959.
- Hannema SE, Savendahl L. The evaluation and management of tall stature. *Horm Res Paediatr.* 2016;85(5):347-352. PMID: 26845047
- Hendriks AE, Boellaard WP, van Casteren NJ, et al. Fatherhood in tall men treated with high-dose sex steroids during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5233-5240. PMID: 20826589.
- Hendriks AE, Laven JS, Valkenburg O, et al. Fertility and ovarian function in high-dose estrogen-treated tall women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):1098-1105. PMID: 21289262.
- Hindmarsh PC. Long-term follow-up after bilateral percutaneous epiphysiodesis around the knee to reduce excessive predicted final height. *Arch Dis Child.* 2018;103(3):207-208. PMID: 29127098.
- Hochberg Z. Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology. 3rd, revised edition eds. Basel: S. Karger AG; 2017.
- ICPED C. ICPED 2017 (cited 2018, 2018 April 6). Available from: <http://www.icped.org>.
- Kim SY, Lee BY, Oh AR, et al. Clinical, Hormonal, and Genetic Evaluation of Idiopathic Nonobstructive Azoospermia and Klinefelter Syndrome Patients. *Cytogenet Genome Res.* 2018. PMID: 29466784.
- Liu F, Hendriks AE, Ralf A, et al. Common DNA variants predict tall stature in Europeans. *Hum Genet.* 2014;133(5):587-597. PMID: 24253421.
- Martin DD, Schittenhelm J, Thodberg HH. Validation of adult height prediction based on automated bone age determination in the Paris Longitudinal Study of healthy children. *Pediatr Radiol* (2016) 46:263–269. PMID: 26573823
- Mussa A, Russo S, De Crescenzo A, et al. Prevalence of Beckwith-Wiedemann syndrome in North West of Italy. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(10):2481-2486. PMID: 23918458.
- Nakamura A, Muroya K, Ogata-Kawata H, et al. A case of paternal uniparental isodisomy for chromosome 7 associated with overgrowth. *J Med Genet.* 2018. PMID: 29455159.
- NKV. Leidraad Syndroom van Klinefelter (cited 2018, 2018 April 6). Available from: <https://klinefelter.nl/leidraad-syndroom-van-klinefelter/>. 2018.
- NVK. Richtlijn Marfan syndroom 2013 (cited 2018, 2018 April 6). Available from: <https://www.nvk.nl/Nieuws/articleType/ArticleView/articleId/1027/Richtlijn-Marfan-Syndroom>. 2013.
- Papadimitriou A, Nicolaidou P, Fretzayas, A et al. Clinical review: Constitutional advancement of growth, also known as early growth acceleration, predicts early puberty and childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):4535-4541. PMID: 20610589.
- Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999;80(2):192-195. PMID: 10325742.
- Ronde P, Swaab H, Giltay JC. Leidraad Klinefeltersyndroom. Nederlandse Klinefelter Vereniging. 2016.
- Ropke A, Tuttmann F. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Aberrations of the X chromosome as cause of male infertility. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(5):R249-R259. PMID: 28611019.
- Ross JL, Roeltgen DP, Kushner H, et al. Behavioral and social phenotypes in boys with 47, XYY syndrome or 47, XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics.* 2012;129(4):769-778. PMID: 22412026.
- Stalman SE, Pons A, Wit JM, et al. Diagnostic work-up and follow-up in children with tall stature: a simplified algorithm for clinical practice. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2015;7:260-267. PMID: 26777036
- Stalman SE, Hellinga I, van Dommelen P, et al. Application of the Dutch, Finnish and British Screening Guidelines in a Cohort of Children with Growth Failure. *Horm Res Paediatr.* 2015;84(6):376-382. PMID: 26448202.

- Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, et al. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116(6):1323-1328. PMID: 16322154.
- Thomsett MJ. Referrals for tall stature in children: a 25-year personal experience. *J Paediatr Child Health*. 2009;45(1-2):58-63. PMID: 19208068.
- Upners EN, Juul A. Evaluation and phenotypic characteristics of 293 Danish girls with tall stature: effects of oral administration of natural 17beta-estradiol. *Pediatr Res*. 2016;80(5):693-701. PMID: 27410906.
- Upners EN, Jensen RB, Rajpert-De Meyts E, et al. Short stature homeobox-containing gene duplications in 3.7% of girls with tall stature and normal karyotypes. *Acta Paediatr*. 2017;106(10):1651-1657. PMID: 28667773.
- Van Dommelen P, Schonbeck Y, Van Buuren S. A simple calculation of the target height. *Arch Dis Child*. 2012;97(2):182. PMID: 22182783.
- Van Rijn RR, Lequin MH, Thodberg HH. Automatic determination of Greulich and Pyle bone age in healthy Dutch children. *Pediatr Radiol*. 2009 Jun;39(6):591-597. PMID: 1912524
- VSOP. Chromosomenonderzoek (cited 2018 2018 April 6). Available from: <http://www.patienteninformatietool.nl/chromosomenonderzoek>. 2017.
- Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):358-363. PMID: 19769613.

Bijlagen bij module 2

Evidence-tabellen

Niet van toepassing. Er zijn geen relevante studies gevonden die voldeden aan de PICO.

Kennislacunes

Het is niet onderzocht of het volgen van deze richtlijn tot een hogere detectiegraad en vroegere opsporing leidt van pathologische oorzaken van grote lengte/groeiversnelling.

Zie verder Bijlage Kennislacunes.

Indicatoren

Zie Bijlage Indicatoren

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 (*Growth Disorders/ or *Body Height/) and tall.ti,ab. (633) 2 (tall* adj1 (child* or stature* or length* or height* or boy* or girl* or adolescen* or individual* or subject* or puber*).ti,ab. (1261) 3 (exp Body Height/ or stature.ti,ab. or ((body or human or patient or female or male) adj height*).ti,ab.) and (tall* or overgrowth).ti,ab. (2932)	152
1997- heden	4 exp Marfan Syndrome/ or Klinefelter Syndrome/ or Fragile X Syndrome/ or Sotos Syndrome/ or Gigantism/ or XYY Karyotype/ or Puberty, Precocious/ or exp Hyperthyroidism/ or Homocystinuria/ or Human Growth Hormone/ or (XYY-syndrome* or "Precocious puberty" or Hyperthyroidism or ("Growth hormone" adj3 overproduction) or Homocystinuria or Marfan* or klinefelter* or "triple x" or "fragile x" or sotos*).ti,ab. (88794)	
Engels	5 tall*.ti,ab. (13948) 6 4 and 5 (478) 7 1 or 2 or 3 or 6 (3277)	
	9 Diagnosis/ or diagnosis.fs. or (diagnos* or detect* or workup or work up).ti,ab. or exp *Clinical Laboratory Techniques/ or laboratory.ti,ab. (5813885)	
	10 exp "Sensitivity and Specificity"/ or (Sensitiv* or Specific*).ti,ab. or (predict* or ROC-curve or receiver-operator*).ti,ab. or (likelihood or LR*).ti,ab. or exp Diagnostic Errors/ or (inter-observer or intra-observer or interobserver or intraobserver or validity or kappa or reliability).ti,ab. or reproducibility.ti,ab. or (test adj2 (re-test or retest)).ti,ab. or "Reproducibility of Results"/ or accuracy.ti,ab. or Diagnosis, Differential/ or Validation Studies.pt. or (patholog* or etiolog* or underlying or idiopathic* or probability).ti,ab. (6612220)	
	11 7 and 9 and 10 (304)	
	12 (child* or schoolchild* or infan* or adolescen* or pediatri* or paediatr* or neonat* or boy or boys or boyhood or girl or girls or girlhood or youth or youths or baby or babies or toddler* or childhood or teen or teens or teenager* or newborn* or postneonat* or postnat* or puberty or preschool* or suckling* or picu or nicu or juvenile?).tw. or exp child/ or pediatrics/ (2976130)	
	13 11 and 12 (205)	
	14 exp guideline/ or guideline*.ti,ab. or consensus.ti. or guideline.pt. or evidence.ti. or criteria.ti. (532354)	
	15 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. or "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (2308892)	
	16 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ (2912025)	
	17 14 or 15 or 16 (5406248)	
	18 13 and 17 (117)	
	19 limit 18 to (english language and yr="1997 -Current") (88)>85 uniek	

Embase (Elsevier)	<p>((('growth disorder'/exp/mj OR 'body height'/exp/mj) AND tall*:ti,ab OR ((tall* NEAR/1 (child* OR stature* OR length* OR height* OR boy* OR girl* OR adolescen* OR individual* OR subject* OR puber*)):ti,ab) OR (('body height'/exp/mj OR stature:ti,ab OR ((body OR human OR patient OR female OR male) NEAR/1 height*):ti,ab)) AND (tall*:ti,ab OR overgrowth:ti,ab)) OR (('gigantism'/exp/mj OR 'marfan syndrome'/exp/mj OR 'sotos syndrome'/exp/mj OR 'klinefelter syndrome'/exp/mj OR 'fragile x syndrome'/exp/mj OR 'karyotype 47,xy'/exp/mj OR 'precocious puberty'/exp/mj OR 'hyperthyroidism'/exp/mj OR 'homocystinuria'/exp/mj OR 'growth hormone deficiency'/exp/mj) AND tall*:ti,ab))</p> <p>AND (diagnos*:ti,ab OR detect*:ti,ab OR workup:ti,ab OR 'work up':ti,ab OR laboratory:ti,ab OR 'laboratory technique'/exp/mj OR 'diagnosis'/exp/mj)</p> <p>AND ('sensitivity and specificity'/de OR sensitiv*:ab,ti OR specific*:ab,ti OR predict*:ab,ti OR 'roc curve':ab,ti OR 'receiver operator':ab,ti OR 'receiver operators':ab,ti OR likelihood:ab,ti OR 'diagnostic error'/exp OR 'diagnostic accuracy'/exp OR 'diagnostic test accuracy study'/exp OR 'inter observer':ab,ti OR 'intra observer':ab,ti OR interobserver:ab,ti OR intraobserver:ab,ti OR validity:ab,ti OR kappa:ab,ti OR reliability:ab,ti OR reproducibility:ab,ti OR ((test NEAR/2 're-test'):ab,ti) OR ((test NEAR/2 'retest'):ab,ti) OR 'reproducibility'/exp OR accuracy:ab,ti OR 'differential diagnosis'/exp OR 'validation study'/de OR 'measurement precision'/exp OR 'diagnostic value'/exp OR 'reliability'/exp OR patholog*:ti,ab OR etiolog*:ti,ab OR underlying:ti,ab OR idiopathic*:ti,ab OR probability:ti,ab)</p> <p>AND (english)/lim AND (embase)/lim AND (1997-2017)/py NOT 'conference abstract':it)</p> <p>AND (infan* OR newborn* OR 'new-born*' OR perinat* OR neonat* OR 'baby'/exp OR baby* OR babies OR toddler* OR 'minors'/exp OR minors* OR 'boy'/exp OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR 'child'/exp OR child* OR children* OR schoolchild* OR 'schoolchild'/exp OR ('school'/exp AND child:ab,ti) OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR 'under age*' OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school*:ab,ti OR 'pediatrics'/exp) (112) 67 uniek</p>
----------------------	---

Exclusietabel

Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Al Kaissi, A	Voldoet niet aan PICO. Geïnccludeerd voor Bijlage 2B (Marfan-syndroom)
Alvarez-Vazquez, P	Voldoet niet aan PICO. Geïnccludeerd voor Bijlage 2B (Klinefelter)
Bramswig, JH	Voldoet niet aan PICO
Braun, RB	Voldoet niet aan PICO. Geïnccludeerd voor Bijlage 2B (Klinefelter)
Buggenhout, van G	Voldoet niet aan PICO. Geïnccludeerd voor Bijlage 2B (Marfan-like)
Coutant, R	Voldoet niet aan PICO. Geïnccludeerd voor Overwegingen (Beslisschema)
Davies, JH	Voldoet niet aan PICO. Geïnccludeerd voor Overwegingen (Beslisschema)
Elias, LLK	Voldoet niet aan PICO
Fredriks, AM	Voldoet niet aan PICO
Hannema, SE	Voldoet niet aan PICO. Geïnccludeerd voor Overwegingen (Beslisschema)
Kant, SG	Voldoet niet aan PICO
Kehrer, M	Voldoet niet aan PICO
Kuechler, A	Voldoet niet aan PICO
Löppönen, T	Voldoet niet aan PICO
Murray, PG	Voldoet niet aan PICO
Narayanaswamy, V	Voldoet niet aan PICO. Geïnccludeerd voor Bijlage 2B (GH-overproductie)
Ogino, W	Voldoet niet aan PICO
Ong, KKL	Voldoet niet aan PICO
Poomthavorn, P	Voldoet niet aan PICO
Sarasua, SM	Voldoet niet aan PICO
Schwab, KO	Voldoet niet aan PICO
Schwartz, CE	Voldoet niet aan PICO
Stalman, SE	Voldoet niet aan PICO. Geïnccludeerd voor Resultaten en Overwegingen (Beslisschema)
Upners, EN	Voldoet niet aan PICO. Geïnccludeerd voor Resultaten
Utine, GE	Voldoet niet aan PICO

Bijlage 2A. Oorzaken van grote lengte met incidentie/prevalentie en overige klinische bijzonderheden, op basis van de International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses (voor toelichting: zie Bijlage 2B)

Primaire groeistoornissen			
ICPED code	Ziektebeeld en pathofysiologie	Incidentie per jaar (<i>I</i>) en prevalentie (<i>P</i>)	Bijzonderheden naast grote lengte
2A.1	Syndromen met geslachtschromosoom anomalie		
2A.1a	Klinefeltersyndroom (1-4) meestal 47,XXY genotype	<i>I</i> : 1-1,5/1.000 (2, 3) <i>P</i> : 1/500	cryptorchisme 0-37% van de gevallen kleine testes voor stadium puberteit infertiliteit of late puberteit gynaecomastie gedragsafwijkingen en autisme motorische achterstand spraaktaalachterstand hypotonie
2A.1b	47,XXY syndroom (4, 5)	<i>I</i> : 1/1.000 <i>P</i> : 1-5/10.000	gedragsafwijkingen en autisme spraaktaalachterstand motorische achterstand scoliose en kyfose hypotonie
2A.1c	47,XXX syndroom (5-7)	<i>I</i> : 1/1.000 <i>P</i> : 1-5/10.000	gedragsafwijkingen en autisme ontwikkelingsstoornissen spraaktaalachterstand motorische achterstand late menarche hypotonie
2A.1d	Triple copy <i>SHOX</i> syndroom (8)	<i>I</i> : 3.7% van meisjes met grote lengte	zithoogte/lengte ratio <-2.0 SDS
2A.1e	Fragile-X-syndroom (9, 10) <i>FMR1</i> trinucleotide mutatie	<i>I</i> : man: 0.94/10.000, vrouw: 0.23/10.000 <i>P</i> : man: 1/7.000, vrouw: 1/11.000	ontwikkelingsstoornissen gedragsafwijkingen en autisme

ICPED code	Ziektebeeld en pathofysiologie	Incidentie per jaar (I) en prevalentie (P)	Bijzonderheden naast grote lengte
2A.3b.1	Marfan-syndroom (11-13) <i>FBN1</i> mutatie	I: 23.3/100.000 P: 10.2/100.000	cardiale afwijkingen: aortaworteldilatatie, mitralisinsufficiëntie scoliose lensdislocatie, retinaloslating hyperlaxiteit: "wrist sign", "thumb sign" Lange, dunne vingers pectus excavatum/carinatum normaal intelligentieniveau Marfanoïde habitus: dun, lange dunne vingers, hyperlaxiteit retardatie trombose subluxatie lens
Marfan-like syndromen			
2A.3a.1	Homocystinurie (14) <i>CBS</i> mutatie	I: 1/157.000	retardatie trombose subluxatie lens
2A.3b.3	Ehler-Danlos syndroom type IV (15) <i>COL3A1</i> mutatie	P: 5 tot 10% van 1/10.000 tot 1/25.000	acrogeria doorschijnende huid hematomen en ecchymoses dissectie arteria carotis colonperforatie craniofaciale typische kenmerken milde tot matige retardatie gedragsafwijkingen: instabiliteit, hyperactiviteit en verlegenheid psychotische stoornissen contracturen aortadilatatie
2A.3c.3	Lujan-Fryns-syndroom (16) <i>MED12</i> mutatie	onbekend	craniofaciale afwijkingen skeletafwijkingen
	Congenitale arachnodactylie met contracturen (17) <i>FBN2</i> mutatie	onbekend	contracturen aortadilatatie
	Loeys-Dietz-syndroom (16) <i>TGFBR1, TGFBR2, SMAD3, SMAD2</i> <i>TGFB2 of TGFB3</i> mutatie	onbekend	aneurysmata craniofaciale afwijkingen skeletafwijkingen
Syndromen met excessieve foetale groei (macrosomie bij geboorte)			
14D.2c	MEN type IIB (18, 19) <i>RET</i> mutatie	P: 1/600.000 (18) en 1/4.000.000 (19)	mucosale neuromen verhoogde kans op medullair schildkliercarcinoom

ICPED code	Ziektebeeld en pathofysiologie	Incidentie per jaar (<i>I</i>) en prevalentie (<i>P</i>)	Bijzonderheden naast grote lengte
2A.3c.11	Sotos-syndroom (21, 22) NSD1 mutatie	I: 1/10.000 en 1/50.000 P: 1-9/100.000	cardiale afwijkingen craniofaciale afwijkingen gedragsafwijkingen macrocefalie voorlopende skeletleeftijd retardatie gedragsafwijkingen en autisme nierpathologie cardiale afwijkingen in 8% hypotonie Sotos score (23)
2A.3c.13	Weaver-syndroom (24) EZH2 mutatie	onbekend, 50 casus in literatuur	macrocefalie ontwikkelingsstoornissen voorlopende skeletleeftijd retrognatie verhoogde kans neuroblastoom
2A.3d.1	Beckwith-Wiedemann-syndroom (25, 26) epigenetische verandering op chromosoom 11p15	I: 1/137.000 (25) P: 1/13.000 (26)	obesitas omphalocèle verhoogd risico op Wilms tumor en embryonale tumoren macrocefalie
14D.5	Phosphatase and tensin homolog hamartoma tumor syndrome (PTEN syndrome) (27, 28) PTEN mutatie	onbekend	macrocefalie ontwikkelingsstoornissen hamartomen en colonpoliepen verhoogd risico op oa mamma-carcinoom en schildkliercarcinoom
Secundaire groeistoornissen			
2B.1	Ten gevolge van hormoonoverproductie		
2B.1a	Groeihormoon overproductie (29) hypofyse-adenoom, overproductie GHRH, McCune-Albright syndroom, MEN1	onbekend, 100 casus in literatuur	klacht bij intracranieële tumor: hoofdpijn, visuele symptomen, verhoogde intracranieële druk hypertensie
2B.1e	Hyperthyreoïdie (30, 31) overproductie schildklierhormoon	<i>I</i> : 0.9/100.000 <15 jaar <i>P</i> : 1/5.000	warmte-intolerantie en zweeten struma gewichtsverlies hartkloppingen

ICPED code	Ziektebeeld en pathofysiologie	Incidentie per jaar (I) en prevalentie (P)	Bijzonderheden naast grote lengte
2B.1f	Geslachtshormoon overproductie		eerder puberteitskenmerken dan verwacht voorlopende skeletleeftijd
3A	Centrale pubertas precox (30, 32) te vroege centrale activering van hypofyse-gonade-as	I: 20/10.000 meisjes, <5/10.000 jongens	
2B.1f.1/2	Perifere (pseudo) pubertas precox (30) te vroege perifere (adrenale of gonadale) activering van hypofyse-gonade-as	onbekend	
2B.1f.1	Adrenogenitaal syndroom (33) enzymdefect in steroïdsynthese	I: 1/5.000 tot 1/15.000 P: 1/10.000	ambigue genitalia bij geboorte voorlopende skeletleeftijd premature pubarche
2B.2	Ten gevolge van hormoondeficiëntie		
2B.2a	Familiaire glucocor-ticoïddeficiëntie (34) ACTH-receptor defect door <i>MC2R</i> , <i>MRAP</i> , <i>NNT</i> of <i>TXNRD2</i> mutatie	P: <1/1.000.000	hyperpigmentatie van huid en tandvlees hypoglycaemie recidiverende infecties failure to thrive
2B.2b	Gonadotropine deficiëntie	onbekend	primaire of secundaire amenorroe stagnatie puberteitsontwikkeling micropenis niet- scrotale testes uitblijven puberteit anosmie
2B.2c	Oestrogeendeficiëntie aromatasedeficiëntie of 17-alfa hydroxylase deficiëntie (46,XX)	onbekend	osteoporose eunuchoide lichaamsproporties hyperglycaemie
2B.2d	Oestrogeenreceptordysfunctie (35) <i>ESR1</i> mutatie	onbekend, 5 casus in literatuur	osteoporose eunuchoide lichaamsproporties
2B.3a	Obesitas (36, 37) toegenomen lineaire groei	P: 14% (NL)	voorlopende skeletleeftijd

Idiopathisch grote lengte

ICPED code	Ziektebeeld en pathofysiologie	Incidentie per jaar (<i>I</i>) en prevalentie (<i>P</i>)	Bijzonderheden naast grote lengte
2C.1	Familiair grote lengte (38) Lengt-SDS>+2 en lengte-SDS binnen target range	80% van idiopathisch grote lengte	lange ouders
2C.2	Non-familiair grote lengte (38) Lengte-SDS>+2 and lengte-SDS buiten target range	15% van idiopathisch grote lengte	ouders normale lengte
	Constitutional advancement of growth (38, 39)	5% van idiopathisch grote lengte	typische groeicurve: groeiversnelling tot 2-4 jaar oud voorlopende skeletleeftijd, zonder tekenen van vroege puberteit of obesitas

Literatuur

1. de Ronde P, Swaab H, Giltay J. Leidraad Klinefeltersyndroom. Nederlandse Klinefelter Vereniging. Leiden: Universiteit Leiden; 2016.
2. Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):622-6.
3. Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child.* 1999;80(2):192-5.
4. Ross J, Roeltgen D, Kushner H, Zinn A, Reiss A, Bardsley M. Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XXY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics.* 2012;129(4):769-78.
5. Gruchy N, Blondeel E, Le Meur N, Joly-Hélas G, Chambon P, Till M. Pregnancy outcomes in prenatally diagnosed 47,XXX and 47,XXY syndromes: a 30-year French, retrospective, multicentre study. *Prenat Diagn.* 2016;36(6):523-9.
6. Otter M, Schrander-Stumpel C, Curfs L. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(3):265-71.
7. Wigby K, D'Epagnier C, Howell S, Reicks A, Wilson R, Cordeiro L, et al. Expanding the phenotype of Triple X syndrome: A comparison of prenatal versus postnatal diagnosis. *Am J Med Genet A.* 2016;170(11):2870-81.
8. Upners E JR, Rajpert-De Meyts E, Dunø M, Aksglaede L, Juul A. Short stature homeobox-containing gene duplications in 3.7% of girls with tall stature and normal karyotypes. *Acta Paediatr.* 2017;106(10):1651-7.
9. O'Byrne J, Sweeney M, Donnelly D, Lambert D, Beattie E, Gervin C. Incidence of Fragile X syndrome in Ireland. *Am J Med Genet A.* 2017;173(3):678-83.
10. Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, Kim E, Fotheringham I, Leal J. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(7):1648-58.
11. Chiu H, Wu M, Chen H, Kao F, Huang S. Epidemiological profile of Marfan syndrome in a general population: a national database study. *Mayo Clinic Proc.* 2014;89(1):34-42.
12. Benoist G. Skeletal Evolution in Marfan Syndrome: Growth Curves From French National Cohort. *Pediatr Res.* 2017.
13. Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, Callewaert BL, De Backer J, Devereux RB, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476-85.
14. Peterschmitt MJ, Simmons JR, Levy HL. Reduction of false negative results in screening of newborns for homocystinuria. *N Engl J Med.* 1999;341(21):1572-6.
15. Barabas AP. Vascular complications in the Ehlers-Danlos syndrome, with special reference to the "arterial type" or Sack's syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1972;13(2):160-7.
16. Graham J, Schwartz C. MED12 related disorders. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:2734-40.
17. Tunçbilek E, Alanay Y. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1(1):20.
18. Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia. 12 ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2011.
19. Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: an overview. *Genet Med.* 2011;13(9):755-64.
20. Tenorio J, Arias P, Martínez-Glez V, Santos F, García-Miñaur S, Nevado J. Simpson-Golabi-Behmel syndrome types I and II. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;20(9):138.
21. Cole T, Hughed H. Sotos syndrome. *J Med Genet.* 1990;27(8):571-6.
22. de Boer L, Roder I, Wit JM. Psychosocial, cognitive, and motor functioning in patients with suspected Sotos syndrome: a comparison between patients with and without NSD1 gene alterations. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(7):582-8.
23. Visser R, Kant SG, Wit JM, Breuning MH. Overgrowth syndromes: from the classics to the new. *Ped Endocr Rev.* 2009;6(3):375-94.
24. Gibson W, Hood R, Zhan S, Bulman D, Fejes A, Moore R. Mutations in EZH2 cause Weaver syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012;90(1):110-8.
25. Weksberg R, Shuman C, Beckwith J. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2010;18(1):8-14.
26. Mussa A, Russo S, Crescenzo A, Chiesa N, Molinatto C, Selicomi A. Prevalence of beckwith-wiedemann syndrome in North West of Italy. *Am J Med Genet.* 2013;161(10):2481-6.
27. Gorlin RJ, Cohen MM, Jr., Condon LM, Burke BA. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome. *Am J Med Genet.* 1992;44(3):307-14.
28. Jelsig AM, Qvist N, Brusgaard K, Nielsen CB, Hansen TP, Ousager LB. Hamartomatous polyposis syndromes: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:101.
29. Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, Nachev E, Lila AR, Lecoq AL, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer.* 2015;22(5):745-57.
30. Bakker van Waarde W, Verrijn Stuart A, Wit JM. Grote Lengte. Noordam C RJ, Schroor E, editor. Amsterdam: VU Boekhandel/uitgeverij bv; 2010.
31. Williamson S, Greene S. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(3):358-63.

32. Teilmann G, Pedersen C, Jensen T, Skakkebaek N, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116(6):1323-8.
33. Leger J. Congenital adrenal hyperplasia 2012 [updated Oct. Available from: www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=418.
34. Clark A, Chan L, Chung T, Metherell L. The genetics of familial glucocorticoid deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(2):159-65.
35. Smith EP, Specker B, Bachrach BE, Kimbro KS, Li XJ, Young MF, et al. Impact on bone of an estrogen receptor-alpha gene loss of function mutation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3088-96.
36. Malecka-Tendera E, Mazur A. Childhood obesity: a pandemic of the twenty-first century. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(2):1-3.
37. CBS i.s.m. RIVM, Trimbos-instituut. Gezondheidsenquête/Leefstijlmonitor. 2016.
38. Stalman S, Pons A, Wit JM, Kamp G, Plötz F. Diagnostic Work-up and Follow-up in Children with Tall Stature: A Simplified Algorithm for Clinical Practice. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015;7(4):260-7.
39. Papadimitriou A, Nicolaidou P, Fretzayas A, Chrousos GP. Clinical review: Constitutional advancement of growth, a.k.a. early growth acceleration, predicts early puberty and childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4535-41.

Bijlage 2B. Toelichting met betrekking tot relatief frequente dan wel belangrijke oorzaken van grote lengte/groeiversnelling zonder duidelijke signalen bij anamnese en lichamelijk onderzoek

Op basis van de literatuur search, Bijlage 2A en Bijlage 2D (beslisschema) kan een indruk worden verkregen van de aandoeningen waarbij een grote lengte/groeiversnelling een belangrijk symptoom is. Meestal gaan de aandoeningen gepaard met andere afwijkingen bij anamnese en lichamelijk onderzoek. Deze aandoeningen worden hieronder kort besproken waardoor de kinderarts beter geïnformeerd is over het desbetreffende syndroom/ziektebeeld en de diagnose beter kan worden herkend.

In het algemeen is het voor kind en ouders van belang dat de diagnose tijdig wordt gesteld. Meestal gaat hier een lang traject van onzekerheid aan vooraf, dat dan pas kan worden afgesloten. Daarnaast kan na het stellen van de diagnose duidelijk worden wat de consequenties zijn wat betreft aanvullende diagnostiek, follow-up, behandeling en eventueel onderzoek bij andere familieleden.

1. Primaire groeistoornissen

Voor veel van de hieronder genoemde primaire groeistoornissen is informatie voor medici en patiënten en hun ouders beschikbaar op de website van het Erfocentrum (Erfocentrum, 2011); voor artsen is een apart tabblad met meer achtergrond aanwezig (Meer info voor artsen).

Omdat het apart opzoeken van de diverse groeistoornissen tijdrovend kan zijn, is hieronder van de meest voorkomende ziektebeelden een korte beschrijving gegeven.

1.1 Klinefelter-syndroom (47,XXY)

Onderstaande informatie is grotendeels gebaseerd op de Leidraad Klinefelter-syndroom (Ronde, 2016; NKV, 2018).

Inleiding; incidentie en voorkomen

Het Klinefelter-syndroom komt relatief veel voor: de incidentie is 1,0 tot 1,5 per 1000 geboorten in de algemene bevolking (Ratcliffe, 1999; Bojesen, 2003) en de prevalentie is ongeveer 1/500. De diagnose wordt echter vaak laat gesteld: slechts bij 10% van de jongens wordt de diagnose vóór de puberteit gesteld (Aksglaede, 2013). Bij 10 tot 15% van de mannen met azoöspermie is sprake van het Klinefelter-syndroom (Palermo, 1999; Pina-Neto, 2006).

Het Klinefelter-syndroom is het gevolg van een extra X-chromosoom in het genoom van de lichaamscellen. Mozaïek Klinefelter-syndroom komt in 5 tot 15% van de mannen met Klinefelter-syndroom (met name 46,XY/47,XXY) (Ropke, 2017; Kim, 2018). Over het algemeen leidt mozaïcisme tot een milder fenotype en is hierbij soms sprake van enige zaadcelproductie. Minder vaak komen karyotypes met meer extra X-chromosomen voor (48,XXX, 49,XXXX, etc), of meer Y chromosomen, zoals 48,XXYY, etc). Deze jongens hebben over het algemeen een meer uitgesproken fenotype, met name grotere leer- en spraak-/taal moeilijkheden, en daarnaast anatomische kenmerken van het gelaat (hypertelorisme, epicanthus, simpele oorvorm, prognathie) en

skeletafwijkingen zoals een proximale synostose van radius en ulna (Simpson, 2003; Tartaglia, 2011).

Voor het opsporen van het Klinefelter-syndroom is het verrichten van een karyogram het meest gebruikelijke onderzoek geweest. Wat betreft de gebruikte techniek meent de werkgroep dat een array-analyse (SNP-array of CGH-array) te prefereren is boven het conventionele chromosomen onderzoek. Voordelen van een array-analyse zijn: gelijke sensitiviteit voor het vrijwel alle varianten van Klinefelter-syndroom (Kim, 2018), het is minder arbeidsintensief dan een karyogram, en het is goedkoper (in 2018 €100 goedkoper). Er zijn voldoende aanwijzingen dat een array-analyse als eerste screening voldoende betrouwbare informatie geeft over het al of niet aanwezig zijn van Klinefelter-syndroom in vergelijking met een karyogram (Kim, 2018). Alle jongens met dit syndroom zonder mozaïcisme kunnen op deze wijze worden opgespoord, en ook een groot deel van de jongens met een mozaïek Klinefelter-syndroom (Ronde, 2016; Ropke, 2017; Kim, 2018). In geval van een blijvende verdenking op een (laaggradig) mozaïcisme kan na een negatieve uitslag van de array alsnog een karyotypering of FISH worden verricht.

Kenmerken

Kenmerken op basis waarvan de diagnose Klinefelter-syndroom dient te worden overwogen staan in een tabel vermeld (Bijlage 2H).

Groei

Gemiddeld zijn lengte en gewicht van jongens met Klinefelter-syndroom bij geboorte in de laag-normale range. Groeiversnelling wijst vaak in de richting van een endocriene stoornis (secundaire groeistoornis) of Klinefelter-syndroom, waarbij vanaf de leeftijd van 3 jaar, en met name van 5 tot 9 jaar, vaak een groeiversnelling wordt gezien, door een relatief grote toename van de beenlengte (Ratcliffe, 1999; Aksglaede, 2011). De puberteitsgroeispurt is vaak minder uitgesproken, met een relatief minder grote toename van de ruglengte (Chang, 2015). Aksglaede et al beschreven een gemiddelde eindlengte van 184,3 cm (range 168,4 tot 207 cm) (Aksglaede, 2011) en Ratcliffe (1999) een eindlengte van 186, wat zou overeenkomen met een gemiddeld 4-10 cm hogere eindlengte vergeleken met de betreffende populatie-gemiddelden.

Puberteit

Het Klinefelter-syndroom leidt in bijna alle gevallen vroeg of laat tot hypergonadotroop hypogonadisme. Dit leidt op zijn beurt weer tot belangrijke symptomen van het Klinefelter-syndroom zoals osteoporose en het metabool syndroom. In het algemeen kan gesteld worden dat de symptomatologie van het Klinefelter-syndroom deels te verklaren is door de chromosomale afwijking en deels door het hypogonadisme.

Hypergonadotroop hypogonadisme

Overwogen kan worden om vanaf de leeftijd van 9 à 10 jaar jaarlijks een controle bij de kinderarts te plannen, met lichamelijk onderzoek en bepaling van serum LH, FSH en testosteron. Dit biedt de kinderarts de kans om de jongen met Klinefelter-syndroom en zijn ouders geleidelijk te informeren over de aanvang en de progressie van de puberteit. Zo nodig kan substitutie met testosteron overwogen worden (overleg met kinderarts-endocrinoloog wenselijk).

Ontwikkeling

Een grote groep jongens met Klinefelter-syndroom maakt waarschijnlijk een normale ontwikkeling door, en volgt een opleiding in overeenstemming met de gezinsachtergrond. Ernstige mentale retardatie komt niet veel voor. De gegevens uit sommige onderzoeken laten zien dat met extra begeleiding op school de carrièreplanning op de late tienerleeftijd normaal kan zijn en er geen sprake hoeft te zijn van een verhoogde incidentie van gedragsproblemen of psychische problematiek (Nielsen, 1990; Simpson, 2003).

0 tot 4 jaar

Behandeling van motorische onhandigheid/motorische problemen door fysiotherapeut. De helft van de jongens heeft een spraak/taalachterstand waarvoor hulp van een logopedist kan worden ingeroepen. Verder kan in samenwerking met de jeugdarts gedacht worden aan speciale peuterspeelzalen en gezinsbegeleiding.

4 tot 11 jaar

Ook in deze leeftijdsfase uit zich de spraak- en taalmoeilijkheden. Er zijn woordvindingsproblemen, moeite met het formuleren van zinnen en vertellen van een verhaal. Driekwart van de jongens heeft moeite met leren lezen (leesapraxie of dyslexie). Er wordt geschat dat 2 tot 5 % van de jongens met dyslexie Klinefelter-syndroom heeft (Geschwind, 2000). Ook een verminderde rekenvaardigheid wordt genoemd in de hogere groepen van het basisonderwijs. Het korte termijn geheugen kan zwak zijn, en er kunnen verschijnselen zijn van verminderde concentratie en snel afgeleid zijn door omgevingsprikkels, al of niet gepaard gaande met hyperactiviteit (Geschwind, 2000). Auditieve informatieverwerking verloopt vaak moeilijk, het leren wordt positief ondersteund door de vaak relatief sterke visuele informatieverwerking, waardoor visuele ondersteuning bij het leren kan helpen (Simpson, 2003). Op de kinderleeftijd maken jongens met Klinefelter-syndroom minder makkelijk vrienden. Zij houden vaak niet zo van sporten en voelen zich motorisch vaak onhandig. Ze kunnen teruggetrokken gedrag vertonen, moeite hebben met veranderingen en faalangstig zijn. Er is moeite om “tussen de regels door te lezen”, woorden worden letterlijk genomen en grappen/woordspelingen slecht begrepen.

In de puberteit kan het zelfgevoel verlaagd zijn, ook door lusteloosheid en snelle vermoeidheid. Leerproblemen komen frequent voor (Close, 2015) en kunnen, wanneer niet onderkend en behandeld, tot achterstand op school leiden. Soms worden deze jongens gepest. Eventueel vroegtijdige schoolverlating kan het gevolg zijn. Omdat de eisen vanuit de sociale omgeving toenemen in de puberteit, en de rol van ‘peers’ belangrijker wordt, kan sociale vaardigheidstraining ondersteunend zijn in deze ontwikkelingsfase, gericht op het omgaan met problemen met sociale informatieverwerking. Omdat executieve functies doorrijpen tot ver in de adolescentie, kan neuropsychologisch onderzoek helpen om zorg en ondersteuning op maat te organiseren wanneer er zorgen over gedrag en leren zijn in de puberteit.

1.2 47,XXY

Het 47,XXY syndroom heeft een prevalentie van 1 tot 5/10.000. De aandoening is geassocieerd met een verhoogd risico op sociaal-emotionele problemen zoals attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) en autisme spectrum stoornissen. Waarschijnlijk leidt het extra Y chromosoom tot overexpressie van Y-gebonden genen gerelateerd aan

hersenenontwikkeling en -functie, waardoor het risico op dit fenotype toeneemt (Ross, 2012; Gruchy, 2016).

1.3 47,XXX (Triple-X)

De incidentie van het Triple-X syndroom is 1:1000 vrouwen. De diagnose wordt vaak gemist door het gebrek aan specifieke afwijkingen. Patiënten kunnen zich presenteren met hypertelorisme en epicanthusplooien, platvoeten en clinodactylie. Ze vertonen een vertraagde taalontwikkeling en motorische coördinatieproblemen. Ze hebben gemiddeld 10-20 punten IQ verlies, met name op verbaal gebied (Wigby, 2016). De meisjes hebben tot de leeftijd van 4 jaar een normale lengte. Daarna zijn ze groter dan gemiddeld vanwege hun lange benen en bereiken uiteindelijk een lengte in het hoog-normale gebied of net boven +2 SDS. Scoliose komt vanaf de puberteit regelmatig voor. De meisjes worstelen met een laag zelfvertrouwen en hebben psychologische steun en steun op het gebied van gedrag en opleiding nodig. Op volwassen leeftijd hebben zij vaker last van psychoses en persoonlijkheidsproblemen. Prematuur ovarieel falen komt vaker voor dan in de normale populatie (Otter, 2010).

1.4 Triple copy SHOX

Het short stature homeobox-containing gen (*SHOX*) speelt een belangrijke rol in de regulatie van de lengtegroei. Recent werden in een Deense studie van 81 meisjes met een grote lengte 3 meisjes (3,7%) met één extra kopie van *SHOX* gevonden. Hun lengte-SDS bedroeg 2,87, 3,71 en 3,98 en hun zithoogte/lengte ratio SDS lag met -3,08, -2,00 en -2,18 SDS onder het gemiddelde van de overige meisjes met grote lengte (Upners, 2017). Toekomstig grootschaliger onderzoek is nodig om deze bevinding al of niet te bevestigen.

1.5 Fragiele-X-syndroom

Het Fragiele-X-syndroom is een X-gebonden aandoening met een prevalentie van 1:7.000 bij mannen en 1:11.000 bij vrouwen en wordt veroorzaakt door een trinucleotide repeat in het FMR1 gen (onstabiele expansie van een polymorf CGC repeat in de 5' untranslated regio). Het klassieke beeld van het Fragiele-X syndroom bij jongens bestaat uit een ontwikkelingsachterstand, abnormaal gedrag, autisme spectrum stoornissen, een prominent voorhoofd en kaak, grote oren, macro-orchidisme, mitralisklep prolaps, strabismus en hypermobiliteit van de gewrichten. Heterozygote meisjes kunnen deze kenmerken ook hebben, maar in mindere mate. De groeisnelheid is met name in de prepuberale periode hoger dan normaal, maar normaliseert in de puberteit. Het resulteert uiteindelijk in een normale lengte (Hunter, 2014; O'Byrne, 2017).

1.6 Marfan-syndroom

Het Marfan-syndroom (MFS) is een autosomaal dominante aandoening die veroorzaakt wordt door een mutatie in het FBN1 gen, dat codeert voor fibrilline-1, een eiwit dat zich in de extracellulaire matrix van kraakbeen bevindt. De incidentie bedraagt 23,3/100.000 (Chiu, 2014). De lengte op 17-jarige leeftijd in een Frans cohort was bij jongens $191,2 \pm 8,4$ cm (+2,9 SDS) en bij meisjes: $178,3 \pm 7,6$ cm (+2,7 SDS) (Benoit, 2017).

Ongeveer 25% van de patiënten heeft een “de novo” (dat wil zeggen nieuwe, dus niet overgeërfd van de ouders) mutatie. Het stellen van de diagnose MFS is belangrijk vanwege de aortawortelverwijding die vrijwel altijd op de volwassen leeftijd maar vaak

ook al op de kinderleeftijd wordt gezien. De aortawortelverwijding kan uiteindelijk leiden tot een aortadissectie/ruptuur waardoor een acute hartdood kan optreden.

Een Deens onderzoek liet in een cohort van 412 volwassen patiënten zien dat in circa 1/3 (n=150) van de gevallen een aorta-afwijking voorkwam die operatie behoeftte. Van de 70 patiënten die een dissectie hadden waarvoor acuut ingrijpen noodzakelijk was, werd bij meer dan de helft de diagnose MFS pas op dat moment gesteld (Groth, 2017).

De diagnose Marfan-syndroom wordt gesteld op basis van de revised Ghent criteria (Bijlage 2I-1). Bij een positieve familie anamnese voor Marfan-syndroom, een lensluxatie en aortawortel-dilatatie of een systeemscore ≥ 7 punten, mag de diagnose worden gesteld. Indien er geen positieve familieanamnese is, moet er a) een lensluxatie zijn én een *FBN1* mutatie die een aortawortel-dilatatie kan veroorzaken of b) de aanwezigheid van een aortawortel-dilatatie én een lensluxatie of systeemscore ≥ 7 punten of *FBN1* mutatie. De systeem score is aangegeven in Bijlage 2I-2.

Men moet erop bedacht zijn dat de revised Ghent criteria niet goed toepasbaar zijn op de Aziatische MFS populatie, bij wie minder vaak lensluxatie en een pectus excavatum/carinatum voorkomen, en ook minder vaak afwijkingen in *FBN1*. Hierdoor is de kans op onder-diagnosticeren in deze populatie groter (Franken, 2013). Aangezien de cardiale afwijkingen (zowel mate van aortawortel-dilatatie als mitralisprolaps) sneller kunnen verergeren ten opzichte van de niet-Aziatische populatie, is het vaststellen van de diagnose in die bevolking wel degelijk van belang.

1.7 Marfan-like syndromen

Deze syndromen kenmerken zich door een marfanoïde habitus: laag gewicht voor de lengte (lage BMI), lange dunne vingers en hypermobiliteit. De belangrijkste aandoeningen zijn (zie ook Bijlage 2A):

- Homocystinurie, veroorzaakt door een deficiëntie van het cystathionine β -synthase, gepaard gaand met lensluxatie, pectus carinatum en scoliose. Dit is een autosomaal-recessieve aandoening waarbij eveneens trombo-embolieën, mentale retardatie en osteoporose voorkomt en een verhoogde concentratie van homocysteïne in het serum en urine.
- Ehlers-Danlos-syndroom (Barabas, 1972; Beighton, 1998; Callewaert, 2008).
- Lujan-Fryns-syndroom (Van Buggenhout, 2006; Schwartz, 2007).
- Loeys-Dietz-syndroom (Kuechler, 2015).
- Congenitale contracturale arachnodactylie (Tuncbilek, 2006).
- MEN type IIB (Moline, 2011).

1.8 Sotos-syndroom

Het Sotos-syndroom wordt veroorzaakt door een haploïnsufficiëntie van het NSD1 gen, meestal de novo. De incidentie bedraagt 1:10.000 tot 1:50.000 (Cole, 1990). Kinderen met het Sotos-syndroom hebben een macrocefalie en een geboortelengte boven de 95e percentiel. Het geboortegewicht is vaak minder hoog. De lengte bevindt zich tot de puberteit meestal boven de 2 SDS, maar de eindlengte bevindt zich meestal aan de bovengrens van normaal. Bijna 75% van de patiënten heeft een voorlopende skeletleeftijd. Daarnaast bestaan er mentale retardatie en faciale kenmerken als een prominierend voorhoofd (frontal bossing), hoge haargrens, prominierende kaak, hoog palatum, dolichocephaly (lang/smalle hoofd), antimongoloïde oogstand, d.w.z. oogspalten

met een tegengestelde hoek als bij Aziaten en Down syndroom (Visser, 2009). Om het stellen van de diagnose te bevorderen kan de Sotos-score (Bijlage 2J) worden gebruikt.

2. Secundaire groeistoornissen

2.1 Hyperthyreoïdie

Hyperthyreoïdie is een ziektebeeld dat niet vaak voorkomt op de kinderleeftijd: de incidentie bedraagt 0,9:100.000 beneden de leeftijd van 15 jaar (Williamson, 2010). In 95% van de gevallen is een auto-immuunziekte (Ziekte van Graves) de oorzaak. De meeste verschijnselen en symptomen zijn gelijk aan die bij volwassenen, zoals slaapproblemen, angst, gewichtsverlies, struma, tachycardie en exophthalmus. Er treedt een groeiversnelling op en een versnelde botmaturing (voorlopende skeletleeftijd), die uiteindelijk kan leiden tot een verminderde eindlengte, met name als de hyperthyreoïdie prepuberaal optreedt. Het serum FT4 is verhoogd en TSH onderdrukt.

2.2 Pubertas precox

Geslachtshormonen spelen een belangrijke rol bij de puberteitsspurten. Oestrogenen verhogen de GH-secretie, maar ook de sluiting van de groeischijven. Androgenen worden bij jongens omgezet in oestrogenen en veroorzaken op deze manier (plus een bijdrage van een direct effect van androgenen) de groeisprint en sluiting van de groeischijven. Men spreekt van een pubertas precox als de puberteit intreedt <8 jaar bij meisjes en <9 jaar bij jongens. Bij een centrale pubertas precox (incidentie 20:10.000 bij meisjes, 5:10.000 bij jongens) (Teilmann, 2005) is de hypothalamus-hypofyse-gonaden- as geactiveerd (oorzaken: hydrocephalus, arachnoïdale cyste, hersentumor, meningitis, radiotherapie, trauma, maar meestal idiopathisch bij meisjes). Bij een pseudopubertas precox is er een perifere oorzaak van de pubertas precox (oorzaken: adrenogenitaal syndroom, tumoren van bijnier, ovaria en testikels, McCune-Albright syndroom, exogene geslachtshormonen).

2.3 Groeihormoon (GH) overproductie

GH-overproductie is een zeer zeldzame aandoening op de kinderleeftijd, waarvan de incidentie niet precies bekend is. Kinderen met een GH-overproductie vertonen een groeiversnelling, hebben een grote lengte, hyperhidrose, versterkte eeltvorming in de handpalmen, vergroting van handen en voeten, en soms hoofdpijn/visusklachten indien er sprake is van een hypofysetumor met suprasellaire uitbreiding. Het serum IGF-1 is verhoogd, en tijdens een orale glucose tolerantietest is er onvoldoende suppressie van de GH concentratie. GH-overproductie kan onderdeel zijn van een genetische aandoening, zoals X-linked acrogigantisme, McCune-Albright syndroom, Carney complex en MEN1 (Rostomyan, 2015).

2.4 Grote lengte ten gevolge van hormoondeficiënties

Alle onderstaande oorzaken zijn zeer zeldzaam, incidenties zijn niet bekend.

2.4.1 Familiaire glucocorticoïd deficiëntie

Familiaire glucocorticoïd deficiëntie is een zeer zeldzame autosomaal recessieve afwijking die veroorzaakt wordt door een defect van de receptor voor "adrenocorticotropische hormoon" (ACTH) dat de glucocorticoïd synthese in de bijnier stimuleert. De productie van mineralocorticoiden door de bijnier is normaal. Patiënten presenteren zich op de kinderleeftijd met lage of niet-detecteerbare cortisol en verhoogde ACTH waarden (Elias, 2000; Clark, 2009).

2.4.2 Gonadotropine-deficiëntie

Gonadotropine-deficiëntie kan geïsoleerd of gecombineerd met andere hormoon-deficiënties voorkomen. Congenitale vormen gaan vaak gepaard met cryptorchisme en micropenis. Bij de anamnese moet gevraagd worden naar anosmie (Kallmann-syndroom), eventueel gevolgd door nader onderzoek. Aan deze diagnose moet worden gedacht bij primaire of secundaire amenorroe of als de puberteitsontwikkeling stagneert (Boehm, 2015).

2.4.3 Oestrogeen-deficiëntie

Oestrogeen-deficiëntie kan optreden bij aromatase-deficiëntie. Aromatase-deficiëntie is een autosomaal recessieve aandoening. Jongens met de aandoening hebben behalve een grote lengte een insulineresistentie.

Ook bij XX meisjes met 17-alfa hydroxylase deficiëntie treedt een oestrogeen-deficiëntie op. XY-Individuen met deze aandoening hebben gewoonlijk een vrouwelijk fenotype (en hebben dus een vorm van DSD), en worden soms pas laat gediagnosticeerd (bijvoorbeeld door het ontdekken van een testis in een liesbreuk).

Bij beide aandoeningen kunnen patiënten osteoporose ontwikkelen (Rochira, 2009; Bulun, 2014).

2.4.4. Oestrogeenreceptor dysfunctie

Patiënten hebben hetzelfde fenotype als de patiënten met een aromatasedeficiëntie. In tegenstelling tot die patiënten, heeft exogeen toedienen van oestrogeen-preparaten geen effect, zodat een extreem grote lengte kan worden bereikt (Smith, 1994).

2.5 *Obesitas*

Hoewel obesitas en grote lengte bij volwassenen niet geassocieerd zijn, bestaat er op de kinderleeftijd een statistisch significante associatie tussen de lengte-SDS en BMI-SDS. Verschillende studies hebben laten zien dat obese kinderen gemiddeld 4 tot 5 cm groter zijn in vergelijking met een controlegroep met een normaal gewicht. Ze vertonen een groeiversnelling met een versnelde skeletleeftijd (de Groot, 2017) en vaak een vroege puberteit. Hierdoor bereiken ze meestal een normale eindlengte (Johnson, 2012).

3. *Idiopatisch Grote Lengte (Idiopathic Tall Stature (ITS))*

Deze diagnostische term is in feite een non-diagnose; het geeft alleen maar aan dat geen werkelijke (specifieke) diagnose bekend is.

3.1 Familiaal grote lengte

Familiaal grote lengte is de meest voorkomende oorzaak van grote lengte. De arbitraire definitie is een lengte-SDS binnen de range rondom de TH (+/- 1,6 SD). Voor het stellen van deze diagnose is de familieanamnese zeer belangrijk, met name de lengte van de ouders (op basis hiervan wordt de TH berekend) en het moment van het begin van hun puberteit. Maar ook de ziektegeschiedenis van de ouders is informatief omdat één van de ouders een erfelijke aandoening kan hebben waardoor bij hem/haar een grote lengte bestaat (bijvoorbeeld Marfan-syndroom). Het is belangrijk dat er een onderscheid wordt gemaakt tussen een niet-pathologische dan wel pathologische oorzaak van de grote lengte. Naast een goede (familie-)anamnese, met ook aandacht voor zwangerschapsduur en geboortegewicht/lengte, moet men zich bij het lichamenlijk

onderzoek richten op de kenmerken van de meest voorkomende syndromen die met een grote lengte gepaard gaan (Bijlage 2F). Een volledige groeicurve is essentieel voor het beoordelen of een lengtegroei abnormaal is of niet. Groeiversnelling wijst vaak op een endocriene stoornis.

3.2 *Non-familiair grote lengte*

Men spreekt van idiopathisch non-familiair grote lengte als de lengte-SDS van het kind niet alleen $>+2$ is voor de populatie, maar ook $>1,6$ SD hoger is dan de TH-SDS. Hierbij wordt geadviseerd aanvullend onderzoek te verrichten volgens het beslisschema (Bijlage 2D). Bij een lengte-SDS >3 of een lengte-SDS minus TH-SDS $>2,5$ adviseert de werkgroep het kind te verwijzen naar een endogenetica poli specifiek voor groeistoornissen (gecombineerd spreekuur van kinderendocrinoloog en klinisch geneticus) dan wel landelijk expertisecentrum voor groeistoornissen, zodat een pathologische oorzaak van de grote lengte eventueel uitgesloten kan worden door middel van een op whole exome sequencing (WES) gebaseerd specifiek gen-panel voor groeistoornissen, dan wel trio WES (analyse van het exoom van het kind in vergelijking met dat van beide ouders). Evenals bij familiair grote lengte dient bij een overmatige eindlengtevoorspelling de mogelijkheid van epifysiodese overwogen en besproken te worden.

3.3 *Constitutional Advancement of Growth (CAG) ("vroeg rijper")*

Dit betreft kinderen die snel groeien in de eerste 2 tot 4 levensjaren zonder tekenen van puberteit of obesitas gevolgd door stabilisatie van de lengte SDS (die zich dan gewoonlijk boven de TH-range en populatie-range bevindt) tot het begin van de puberteit, die gewoonlijk (relatief) vroeg begint. De skeletleeftijd loopt voor. Dit beeld wordt als het spiegelbeeld beschouwd van constitutionele trage groei en puberteit en wordt vaak gezien bij kinderen die later pubertas precox en/of obesitas ontwikkelen. De volwassen lengte is normaal (Papadimitriou, 2010). CAG behoort mogelijk tot het spectrum van idiopathische pubertas precox.

Management van Idiopathisch grote lengte (ITS)

Kinderen met de familiale of non-familiaire vormen van ITS en hun ouders maken zich vaak bezorgd dat ze een extreme eindlengte zullen bereiken, en vragen advies of daar eventueel iets aan te doen is. De kinderarts zal daarom gewoonlijk een eindlengtepredictie doen en informatie verschaffen over behandelingsmogelijkheden.

Eindlengtepredictie

Behalve het vaststellen of er al dan niet een pathologische oorzaak is voor de grote lengte, is het maken van een eindlengtepredictie (eindlengtevoorspelling) op basis van de groeicurve, de lengte van de ouders en een skeletleeftijd (bepaling volgens Greulich & Pyle) (Greulich, 1959) van belang. Uiteraard neemt de betrouwbaarheid van een eindlengtepredictie toe naarmate de (skelet)leeftijd ouder is. Bij een te verwachte eindlengte >185 cm bij meisjes en >200 cm bij jongens moet (opnieuw) een eindlengtepredictie worden gedaan bij een lengte van 170 cm bij meisjes en jongens bij 185 cm bij jongens. Als de puberteit trager verloopt dan normaal kan de eindlengte hoger uitkomen dan oorspronkelijk werd voorspeld. Er moet dus aandacht zijn voor het tempo van de puberteit.

Bij jongens met een grote lengte blijkt de eindlengtepredictie aan de hand van de tabellen van Bayley & Pinneau (Bayley, 1952) gemiddeld circa 2,5 cm hoger te zijn (met

een SD van 4,3 cm) dan de werkelijk bereikte eindlengte, in tegenstelling tot een gemiddeld accurate voorspelling bij meisjes (met een SD van 4,6 cm) (Drop, 1998). In Nederland is lange tijd de eindlengtepredictie volgens De Waal gebruikt (Drop, 1998). Deze is echter gebaseerd op een verouderde formule van de TH $[\text{lengte ouders plus of min } 12 \text{ cm}]/2$, plus 3 cm als correctie voor de seculaire trend). Het cohort kinderen waarop de formule was berekend leefde in een tijd dat er inderdaad nog een positieve seculaire trend aanwezig was. Inmiddels is sinds 1997 echter geen seculaire trend meer waarneembaar bij kinderen van Nederlandse afkomst en wordt een verbeterde formule voor de TH gebruikt waarin gecorrigeerd wordt voor correlaties tussen lengtes van beide ouders en de correlatie tussen de lengte van het kind en die van de ouders (zie inleiding). De werkgroep meent, in overleg met dr. De Waal, dat deze formule niet is om te zetten naar een valideerbare predictieformule voor lange kinderen in de huidige tijd.

Een andere methode betreft die van BoneXpert, die gebruikt maakt van de skeletleeftijd van Greulich & Pyle en waarbij de eindlengte automatisch wordt berekend (Martin, 2016). De BoneXpert voorspelling laat in een normale populatie (dus geen kinderen met grote lengte!) van jongens van 6-15 jaar en meisjes van 6-13 jaar geen bias zien bij jongens en een 0,8 cm onderpredictie bij meisjes, met een SD van respectievelijk 2,8 en 3,1 cm (Martin, 2016).

Voor een eindlengtepredictie moet een kind tijdig naar een kinderarts worden verwezen. Het advies aan de jeugdarts en huisarts is om meisjes uiterlijk in te sturen bij een lengte van 170 cm en jongens bij 185 cm.

Consequenties voor behandeling

Groeiremming met behulp van hoge doses geslachtshormonen behoort tot het verleden (Hendriks, 2010; Hendriks, 2011). Percutane epifysiodese beiderzijds is in Nederland de enige gebruikte methode om een eindlengtereductie te bewerkstelligen (Goedegebuure, 2018; Hindmarsh, 2018). Hiertoe moet een kind verwezen worden naar een orthopaed, die ervaring heeft met deze ingreep. Bij twijfel over de eindlengtepredictie, wordt geadviseerd eerst te overleggen met een kinderarts-endocrinoloog. Bij verwijzing naar de orthopaed dienen de groeigegevens, de lichaamsverhoudingen, de lengte van de ouders, de skeletleeftijd en de verwachte eindlengte te worden meegestuurd. Preoperatief wordt door de orthopaed aanvullend een röntgenopname van de been-as en knieën gemaakt, waarop de stand van de benen en de mate van sluiting van de groeischijven van het distale femur en de proximale tibia goed te beoordelen zijn. Peroperatief wordt de groeischijf van het distale femur en de proximale tibia geïdentificeerd middels doorlichting. Per been wordt via twee kleine laterale incisies met een 6 millimeter boor de percutane epifysiodese verricht. De patiënt krijgt postoperatief pijnstilling via een epiduraalkatheter of een PCA-pomp, aangevuld met pijnstilling volgens de WHO-pijnladder. De patiënten worden postoperatief op 2, 6 en 26 weken teruggezien op de polikliniek. Twee weken postoperatief vindt er een wondcontrole plaats. Na 6 weken wordt er een röntgenfoto gemaakt van de knieën, om te beoordelen of de groeischijven gesloten zijn. Een half jaar na de operatie wordt een been-as röntgenopname verricht om te beoordelen of er een eventuele standsafwijking is ontstaan. De resultaten van de operaties die op deze wijze zijn uitgevoerd blijken veilig te zijn, terwijl het aantal complicaties zeer beperkt is (Goedegebuure, 2018). Bij een overmatige eindlengtevoorspelling (boven 185 cm bij meisjes en boven 200 cm bij jongens) bij een skeletleeftijd waarop een accurate eindlengtepredictie kan worden

berekend) en indien de groeischijven rondom de knie nog voldoende open zijn, dient de mogelijkheid van deze ingreep overwogen en besproken te worden, maar bij jongens wordt vrijwel nooit epiphysiodese uitgevoerd bij een lengte <205 cm. Met deze ingreep kan een eindlengtereductie van circa 1/3 van de nog verwachte groei worden bereikt (Benyi, 2010; Goedegebuure, 2018).

Literatuur

- Aksklaede L, Skakkebaek NE, Almstrup K, et al. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with nonmosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr.* 2011;100(6):793-806. PMID: 21362037.
- Aksklaede L, Link K, Giwercman A, et al. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013;163C(1):55-63. PMID: 23345262.
- Barabas AP. Vascular complications in the Ehlers-Danlos syndrome, with special reference to the "arterial type" or Sack's syndrome. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1972;13(2):160-167. PMID: 5034837.
- Bayley NB, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age. *J Pediatr.* 1952;40:423-441. PMID: 14918032
- Beighton P, De Paepe A, Steinmann B, et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). *Am J Med Genet.* 1998;77(1):31-37. PMID: 9557891.
- Benoist G. Skeletal Evolution in Marfan Syndrome: Growth Curves From French National Cohort. *Pediatr Res.* 2017.
- Benyi E, Berner M, Bjernekuil I, et al. Efficacy and Safety of Percutaneous Epiphysiodesis Operation around the Knee to Reduce Adult Height in Extremely Tall Adolescent Girls and Boys. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2010;2010:740629. PMID: 21151661.
- Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(9):547-564. PMID: 26194704.
- Bojesen A, Juul S, Gravholt CH. Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter syndrome: a national registry study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):622-626. PMID: 12574191.
- Bulun SE. Aromatase and estrogen receptor alpha deficiency. *Fertil Steril.* 2014;101(2):323-329. PMID: 24485503.
- Callewaert B, Malfait F, Loeys B, et al. Ehlers-Danlos syndromes and Marfan syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(1):165-189. PMID: 18328988.
- Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome--multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):E508-517. PMID: 25514102.
- Chiu HH, Wu MH, Chen HC, et al. Epidemiological profile of Marfan syndrome in a general population: a national database study. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(1):34-42. PMID: 24388020.
- Clark AJ, Chan LF, Chung TT, et al. The genetics of familial glucocorticoid deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(2):159-165. PMID: 19500760.
- Close S, Fennoy I, Smaldone A, et al. Phenotype and Adverse Quality of Life in Boys with Klinefelter Syndrome. *J Pediatr.* 2015;167(3):650-657. PMID: 26205184.
- Cole TR, Hughes HE. Sotos syndrome. *J Med Genet.* 1990;27(9):571-576. PMID: 2231650.
- de Groot CJ, van den Berg A, Ballieux B, et al. Determinants of Advanced Bone Age in Childhood Obesity. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(4):254-263. PMID: 28365712.
- Drop, de Waal WJ, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Sex Steroid Treatment of Constitutionally Tall Stature. *Endocr Rev* 1999;19(5):540-558. PMID: 9793756
- Elias LL, Huebner A, Metherell LA, et al. Tall stature in familial glucocorticoid deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2000;53(4):423-430. PMID: 11012566.
- Erfocentrum. Erfelijkheid Amersfoort: Erfocentrum. (cited 2018 2018 April 6). Available from: www.erfelijkheid.nl. 2011.
- Franken R, den Hartog AW, van de Riet L, et al. Clinical features differ substantially between Caucasian and Asian populations of Marfan syndrome. *Circ J.* 2013;77(11):2793-2798. PMID: 23986082.
- Geschwind DH, Boone KB, Miller BL, et al. Neurobehavioral phenotype of Klinefelter syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2000;6(2):107-116. PMID: 10899803.
- Goedegebuure WJ, Jonkers F, Boot AM, et al. Long-term follow-up after bilateral percutaneous epiphysiodesis around the knee to reduce excessive predicted final height. *Arch Dis Child.* 2018;103(3):219-223. PMID: 29030385.
- Greulich WW, Pyle SJ. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2 ed. California: Stanford University Press; 1959.

- Groth KA, Stochholm K, Hove H, et al. Aortic events in a nationwide Marfan syndrome cohort. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(2):105-112. PMID: 27550511.
- Gruchy N, Blondeel E, Le Meur N, et al. Pregnancy outcomes in prenatally diagnosed 47, XXX and 47, XYY syndromes: a 30-year French, retrospective, multicentre study. *Prenat Diagn*. 2016;36(6):523-529. PMID: 27018091.
- Hendriks AE, Boellaard WP, van Casteren NJ, et al. Fatherhood in tall men treated with high-dose sex steroids during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(12):5233-5240. PMID: 20826589.
- Hendriks AE, Laven JS, Valkenburg O, et al. Fertility and ovarian function in high-dose estrogen-treated tall women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):1098-1105. PMID: 21289262.
- Hindmarsh PC. Long-term follow-up after bilateral percutaneous epiphysiodesis around the knee to reduce excessive predicted final height. *Arch Dis Child*. 2018;103(3):207-208. PMID: 29127098.
- Hunter J, Rivero-Arias O, Angelov A, et al. Epidemiology of fragile X syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(7):1648-1658. PMID: 24700618.
- Johnson W, Stovitz SD, Choh AC, et al. Patterns of linear growth and skeletal maturation from birth to 18 years of age in overweight young adults. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(4):535-541. PMID: 22124455.
- Kim SY, Lee BY, Oh AR, et al. Clinical, Hormonal, and Genetic Evaluation of Idiopathic Nonobstructive Azoospermia and Klinefelter Syndrome Patients. *Cytogenet Genome Res*. 2018. PMID: 29466784.
- Kuechler A, Altmuller J, Nurnberg P, et al. Exome sequencing identifies a novel heterozygous TGF β 3 mutation in a disorder overlapping with Marfan and Loews-Dietz syndrome. *Mol Cell Probes*. 2015;29(5):330-334. PMID: 26184463.
- Martin DD, Schittenhelm J, Thodberg HH. Validation of adult height prediction based on automated bone age determination in the Paris Longitudinal Study of healthy children. *Pediatr Radiol* (2016) 46:263–269. PMID: 26573823
- Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: an overview. *Genet Med*. 2011;13(9):755-764. PMID: 21552134.
- Nielsen J. Follow-up of 25 unselected children with sex chromosome abnormalities to age 12. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1990;26(4):201-207. PMID: 2090318.
- NKV. Leidraad Syndroom van Klinefelter (cited 2018 2018 April 6). Available from: <https://klinefelter.nl/leidraad-syndroom-van-klinefelter/>. 2018.
- O'Byrne JJ, Sweeney M, Donnelly DE, et al. Incidence of Fragile X syndrome in Ireland. *Am J Med Genet A*. 2017;173(3):678-683. PMID: 28157260.
- Otter M, Schrander-Stumpel CT, Curfs LM. Triple X syndrome: a review of the literature. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(3):265-271. PMID: 19568271.
- Palermo GD, Schlegel PN, Hariprashad JJ, et al. Fertilization and pregnancy outcome with intracytoplasmic sperm injection for azoospermic men. *Hum Reprod*. 1999;14(3):741-748. PMID: 10221707.
- Papadimitriou A, Nicolaidou P, Fretzayas A, et al. Clinical review: Constitutional advancement of growth, a.k.a. early growth acceleration, predicts early puberty and childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4535-4541. PMID: 20610589.
- Pina-Neto JM, Carrara RC, Bisinella R, et al. Somatic cytogenetic and azoospermia factor gene microdeletion studies in infertile men. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39(4):555-561. PMID: 16612480.
- Ratcliffe S. Long-term outcome in children of sex chromosome abnormalities. *Arch Dis Child*. 1999;80(2):192-195. PMID: 10325742.
- Rochira V, Carani C. Aromatase deficiency in men: a clinical perspective. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5(10):559-568. PMID: 19707181.
- Ronde P, Swaab H, Giltay JC. Leidraad Klinefeltersyndroom. Nederlandse Klinefelter Vereniging 2016.
- Ropke A, Tuttmann F. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Aberrations of the X chromosome as cause of male infertility. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(5):R249-R259. PMID: 28611019.
- Ross JL, Roeltgen DP, Kushner, H et al. Behavioral and social phenotypes in boys with 47,XYY syndrome or 47,XXY Klinefelter syndrome. *Pediatrics*. 2012;129(4):769-778. PMID: 22412026.
- Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(5):745-757. PMID: 26187128.
- Schwartz CE, Tarpey PS, Lubs HA, et al. The original Lujan syndrome family has a novel missense mutation (p.N1007S) in the MED12 gene. *J Med Genet*. 2007;44(7):472-477. PMID: 17369503.
- Simpson JL, de la Cruz F, Swerdloff RS, et al. Klinefelter syndrome: expanding the phenotype and identifying new research directions. *Genet Med*. 2003;5(6):460-468. PMID: 14614399.
- Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*. 1994;331(16):1056-1061. PMID: 8090165
- Stemkens D, Roza T, Verrij L, et al. Is there an influence of X-chromosomal imprinting on the phenotype in Klinefelter syndrome? A clinical and molecular genetic study of 61 cases. *Clin Genet*. 2006;70(1):43-48. PMID: 16813603.
- Tartaglia N, Ayari N, Howell S, et al. 48,XXYY, 48,XXXY and 49,XXXXY syndromes: not just variants of Klinefelter syndrome. *Acta Paediatr*. 2011;100(6):851-860. PMID: 21342258.

- Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, et al. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: an epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116(6):1323-1328. PMID: 16322154.
- Tuncbilek E, Alanay Y. Congenital contractural arachnodactyly (Beals syndrome). *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:20. PMID: 16740166.
- Upners EN, Jensen RB, Rajpert-De Meyts E, et al. Short stature homeobox-containing gene duplications in 3.7% of girls with tall stature and normal karyotypes. *Acta Paediatr*. 2017;106(10):1651-1657. PMID: 28667773.
- Van Buggenhout G, Fryns JP. Lujan-Fryns syndrome (mental retardation, X-linked, marfanoid habitus). *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:26. PMID: 16831221.
- Visser R, Kant SG, Wit JM, et al. Overgrowth syndromes: from classical to new. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2009;6(3):375-394. PMID: 19396024
- Wigby K, D'Epagnier C, Howell S, et al. Expanding the phenotype of triple X syndrome: A comparison of prenatal versus postnatal diagnosis. *Am J Med Genet Part A* 2016;170A:2870–2881. PMID: 27644018
- Wikstrom AM, Painter JN, Raivio T, et al. Genetic features of the X chromosome affect pubertal development and testicular degeneration in adolescent boys with Klinefelter syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(1):92-97. PMID: 16817826.
- Williamson S, Greene SA. Incidence of thyrotoxicosis in childhood: a national population based study in the UK and Ireland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72(3):358-363. PMID: 19769613.

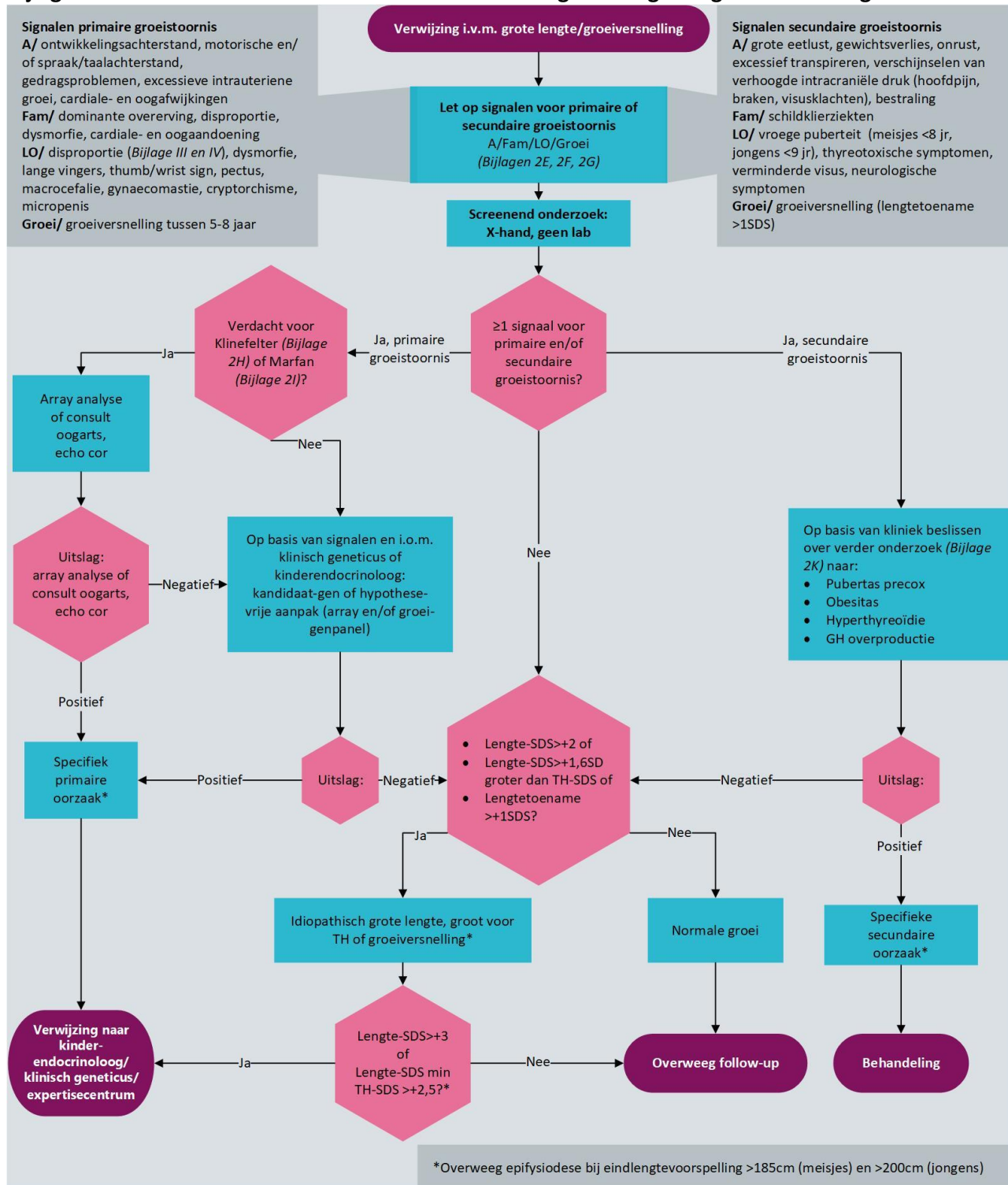
Bijlage 2C. Gedetecteerde aandoeningen bij aanvullend onderzoek van kinderen met grote lengte/ groeiversnelling*

	Thomsett 2009	Stalman 2015	Upners 2016
Alg/acad	alg	alg	acad
Inclusie criteria	0-18,0 jr	0-18,0 jr	0-18,0 jr
N	345	132	293 (alleen meisjes)
Leeftijd (jr)	n.a.	10,9 (3,2 SD)	11,6 (range 1,1 tot 16,8)
Lengte-SDS	n.a.	2,0 (0,7 SD)	2,68 (range 2 tot 4,9)
TH-SDS (Tanner)	n.a.	1,1 (0,7 SD)	1,14 (range -1,6-+3,7)
Klinefeltersyndroom	4 (1%)	0	0
Marfan-syndroom	14 (4%)	0	17 (5,8%)
Triple X	0	0	6 (2,1%)
Sotosyndroom	3 (1%)	0	4 (1,4%)
Beckwith- Wiedemann Syndroom	0	0	1 (0,3%)
(Pseudo) Precocious puberty	10 (3%)	2 (1,5%)	0
Constitutional Advancement of Growth	10 (3%)	3 (2,3%)	0
Idiopathisch	293 (88%)	130 (98,5%)	265 (90,4%)
Totale pathologie	12%	1,5%	9,6%

Afkortingen: acad = academisch centrum; alg = algemeen ziekenhuis; n.a. = niet aanwezig

*percentages zonder decimalen, behalve als <1

Bijlage 2D. Beslisschema voor kinderen verwezen voor grote lengte of groeiversnelling



Bijlage 2E. Speciale punten van aandacht in de anamnese van kinderen met grote lengte/groeiversnelling

Vraag naar:	Interpretatie:
Hoofdklacht:	
Voorgaande groeidata, beschrijving groeipatroon	Een complete groeicurve is essentieel voor een adequate beoordeling van de groeistoornis. Sommige syndromen hebben karakteristieke vorm van de groeicurve
Hoe ervaart patiënt grote lengte, coping gedrag? Houding van de ouders met betrekking tot grote lengte.	Behoefte aan psychosociale ondersteuning?
Zwangerschap en geboorte:	
Gewicht, lengte en hoofdomtrek bij geboorte (of de eerst beschikbare meting), zwangerschapsduur	Grote lengte en hoofdomtrek bij geboorte, cave Sotos- of Weaver-syndroom, etc
Voorgeschiedenis:	
Vertraagde milestones, ontwikkelingsachterstand	Geassocieerd met vele syndromen, chromosomale afwijkingen
Voorgaande ziekten en operaties, bestraling	Scoliose- of oogoperatie: cave Marfan-syndroom. Bestraling kan vroege puberteit veroorzaken
Tractus anamnese:	
Symptomen die suggestief zijn voor aandoeningen van hart, ogen, endocriene systeem (verhoogde eetlust, gejaagdheid, transpireren, diarree, versterkte eeltvorming) en centraal zenuwstelsel (CZS) (hoofdpijn, visusstoornissen, misselijkheid, braken). Versnelde gebitsontwikkeling	Visusstoornissen zijn suggestief bij verdenking Marfan-syndroom. Verhoogde eetlust, tachycardie, palpities, transpireren, diarree en gewichtsverlies bij hyperthyreoidie. Versterkte eeltvorming, hoofdpijn, transpireren en visusstoornissen bij GH-overproductie (op basis van hypofyse-adenoom).
Psychosociaal:	
Achterstand in ontwikkeling, sociale omgeving, functioneren op school (soort school, leerprestaties ten opzichte van klasgenoten, ouders en sibs, sociaal gedrag, fysieke activiteiten); taal/spraak ontwikkeling, sociale contacten, autisme, persoonlijkheidsontwikkeling (zelfstandigheid); vitaliteit (stemming, activiteiten, slaappatroon); gedrag (agressief); onverklaarde lichamelijke klachten	Bij vroege puberteit zijn er vaak gedragsproblemen, soms agressief gedrag. Bij Klinefelter, 47,XXY en triple-X vaak spraaktaalachterstand, motorische achterstand, gedrags- en leerproblemen. Bij het Sotos-syndroom, Triple-X-

	en Fragiele-X-syndroom ontwikkelings-achterstand. Bij Klinefelter en 47,XYY afwijkingen in de taal/spraak ontwikkeling. Autisme bij Klinefelter-, 47,XYY-, triple X-, Fragile-X- en Sotos-syndroom
Puberteitsontwikkeling	
Schaamhaar, okselhaar, jeugdpuistjes, volwassen transpiratiegeur, sinds wanneer? Meisjes: borstontwikkeling/ongesteldheid? Jongens: puberteitsontwikkeling, sinds wanneer?	indicatie voor de aanwezigheid van vroege/vertraagde adrenarche of puberteit
Familieanamnese:	
Land van herkomst, etniciteit	Beïnvloedt welk groeidiagram moet worden gebruikt (WHO diagram circa 6 cm lager dan Nederlandse, Aziatische landen circa 6 cm kleiner dan WHO)
Ouderlengtes (bij voorkeur gemeten in plaats van gerapporteerd)	Nodig voor berekening van TH. Als lengte van één of beide ouders >+2 SDS, cave dominante overerving
Consanguiniteit	Versterkt waarschijnlijkheid van recessieve genetische aandoening
Start en tempo van de puberteit van de moeder (start borstontwikkeling, menarche leeftijd)	Geeft indicatie van waarschijnlijkheid van familiair patroon van vroege/vertraagde puberteit
Start en tempo van de puberteit van vader (leeftijd begin pubeshaar, leeftijd van groeispuurt, lang doorgroeid?)	Geeft indicatie van waarschijnlijkheid van familiair patroon van vroege/vertraagde puberteit
Familiegeschiedenis: Marfan-syndroom, cardiale ziekten, plotselinge hartdood, aortawortelverwijding, oogafwijkingen, myopie, hypermobiliteit, scoliose, klaplomp, klompvoeten, navelbreuk/littekenbreuk, endocriene ziekten, MEN-syndroom, trombo-embolieën, ontwikkelingsachterstand	Bepaalt de waarschijnlijkheid van een genetische aandoening (oa Marfan-syndroom en MEN syndroom)

Bijlage 2F. Speciale punten van aandacht bij het lichamelijk en radiologisch onderzoek van kinderen met grote lengte/groeiversnelling. Voor dysmorphe kenmerken: zie tabel 2G

Letten op:	Interpretatie:
Groeiparameters:	
Lengte	Bereken lengte-SDS en afstand tot TH-SDS. Bereken verandering lengte-SDS over de tijd
Zithoogte, Spanwijdte	Een lage zithoogte-lengte ratio SDS (<-2) en grote spanwijdte minus lengte (>6 cm) mogelijk bij Marfan-syndroom, SHOX duplicatie, Klinefelter-syndroom en activerende NPR2 mutatie
Hoofdomtrek	Grote hoofdomtrek bij Sotos-syndroom, Weaver-syndroom en PTEN. Bij Fragiele-X-syndroom gewoonlijk hoog-normaal
Gewicht naar leeftijd (<15 maanden) en naar lengte, BMI	Ondergewicht bij Marfan-syndroom en 47,XXY Overgewicht/obesitas leidt tot groeiversnelling en snelle skeletrijping
Algemene indruk:	
Dysmorphe kenmerken (zie Bijlage 2F)	Primaire groeistoornissen (syndromen)
Globale impressie van de ouders (facies, lichaamsverhoudingen)	Bij dysmorphe kenmerken (vooral facies en handen) en/of afwijkende lichaamsverhoudingen kijken of kind lijkt op een van de ouders en of ouder aanwijzingen voor syndroom heeft
Feminiene bouw bij jongens (brede heupen)	Klinefelter-syndroom
Hyperhydrosis (overmatig zweten)	GH-overproductie
Hypotonie	Klinefelter-, Marfan-, Sotos-syndroom
Hypermobiliteit, hyperlaxiteit	Marfan-syndroom, homocystinurie, MEN type IIB, Ehlers-Danlos-syndroom, Loeys-Dietz-syndroom
Hypertensie	Hyperthyreoïdie
Polsfrequentie, relaxatie van de achillespees reflex	Snelle polsfrequentie en versterkte relaxatie van de achillespees reflex verdacht voor hyperthyreoïdie
Afwijkende fundoscopie, visusverlies, gezichtsveld defect	Tumor of ander proces in centraal zenuwstelsel
Huid:	
Striae (op een andere plek dan buik of benen)	Marfan-syndroom
Hyperpigmentatie	Familiaire corticoid resistentie
Hals:	
Schildklier grootte	Vergroot (of nodus) bij Morbus Graves, PTEN
Thorax:	
Auscultatie	Souffle verdacht voor corvitium (Marfan-syndroom: mitralis-insufficiëntie; Fragiele X: ASD)
Gynaecomastie	Klinefelter-syndroom
Genitalia:	
Puberteits stadium	Vroeg, normaal of laat
Micropenis	Klinefelter-syndroom, hypogonadisme
Cryptorchisme	Klinefelter-syndroom, hypogonadisme
Macroorchidisme	Fragiele-X syndroom
Skelet:	
Scoliose	Klinefelter-, Marfan- en Fragile-X-syndroom
Extremiteten:	
Lange, dunne vingers/tenen	Marfan-syndroom

Whrist and thumb sign positief	Marfan-syndroom
Doorgezakte voetgewelven en/of pes	Marfan-syndroom
Lange grote tenen	<i>CNP</i> duplicatie of activerende mutatie; <i>NPR2</i> duplicatie of activerende mutatie (AD); <i>NPR3</i> inactiverende mutatie (AR)
Versterkte eeltvorming handpalmen	GH-overproductie
<u>Handfoto</u>	
Voorlopend	Constitutional advancement of growth, Sotos-syndroom, Weaver-syndroom
Achterlopend	Oestrogeendeficientie of –resistentie, hypogonadisme

Bijlage 2G. Dysmorphe kenmerken die passen bij oorzaken van grote lengte

Dysmorf kenmerk	Syndroom waarbij dit voorkomt	Dysmorf kenmerk	Syndroom waarbij dit voorkomt
Algemeen		Ogen	
Dun	Marfan, Marfan-like, 47, XYY	Retinaloslating	Marfan
Feminiene lichaamsbouw bij jongen	Klinefelter	Hals en romp	
Enuchoïde lichaamsproporties	Oestrogeenreceptordysfunctie, oestrogeendeficiëntie, hypogonadotroop hypogonadisme, Klinefelter	Accessoire tepel	Simpson-Golabi-Behmel
Asymmetrische groei	Beckwith-Wiedemann	Gynaecomastie	Klinefelter
Hypermobiliteit	Marfan, Marfan-like, Fragiele-X, Ehlers-Danlos	Kyfose	Klinefelter
Hyperpigmentatie huid	Familiaire glucocorticoïdeficiëntie	Omphalocèle	Beckwith-Wiedemann
Hypertensie	GH-overproductie	Pectus excavatum	Marfan, Fragiele X, homocystinurie,
Hypotonie	Klinefelter, Marfan, 47, XXY, 47, XXX, Sotos	Pectus carinatum	Marfan
Lipomen	Simpson-Golabi-Behmel, PTEN	Scoliose	Klinefelter, Marfan, Fragiele X
Macrosomie	Sotos (-like), Simpson-Golabi-Behmel, Weaver, Beckwith-Wiedemann	Souffle	Marfan
Obesitas	Beckwith-Wiedemann	Struma	Hyperthyreoidie
Striae	Marfan, Marfan-like	Genitalia	
Schedel en facies		Cryptorchisme	Klinefelter, hypogonadotroop hypogonadisme
Breed voorhoofd	Sotos, Weaver, Fragiele X	Macroorchidisme	Fragiele X
Bifide uvula	Loeys-Dietz	Micropenis	Klinefelter, hypogonadotroop hypogonadisme
Grote oren	Fragiele X	Extremiteten	
Grove facies	Fragiele X, Simpson-Golabi-Behmel	Acrogeria	Ehler-Danlos type IV
Hydrocephalus	Sotos, Weaver, Fragiele X	Arachnodactylie	Marfan, Marfan-like
Hypertelorisme	Simpson-Golabi-Behmel, Weaver, 47 XXX, Loeys-Dietz syndroom	Camptodactylie	Weaver
Langgerekt gelaat	Marfan, Lujan-Fryns, Fragiele X, Sotos	Clinodactylie	47, XXX
Macroglossie	Beckwith-Wiedemann	Contracturen	Congenitale contracturale arachnodactylie
Prognathie	Sotos	Dolichostenomelie	Marfan, Marfan-like
Prominente kin	Fragiele X, Sotos	Eeltvorming	GH-overproductie
Retrognathie	Marfan, Weaver	Lange benen	Klinefelter, Triple-SHOX, Marfan, Triple-X
Schisis	Simpson-Golabi-Behmel	Pes planus	Fragiele X, Marfan, Triple-X
Ogen		Polydactylie	Simpson-Golabi-Behmel
Lensdislocatie	Marfan, Homocystinurie		

Bijlage 2H. Kenmerken Klinefelter-syndroom

Kenmerken op basis waarvan de diagnose Klinefelter-syndroom dient te worden overwogen. Let op: een enkel symptoom is zelden voldoende om de diagnose te overwegen, een clustering van symptomen maakt de diagnose waarschijnlijker, waarbij op volwassen leeftijd kleine testikels, azoöspermie of ernstige oligozoöspermie en hypergonadotroop hypogonadisme praktisch obligaats zijn. Bij beoordeling van de cognitieve en psychosociale ontwikkeling dienen 1e graads familieleden als maatstaf (Bron: Klinefelter leidraad (2016); (NVK, 2016)

Kinderleeftijd	Micropenis
	Cryptorchisme
	Laat behalen van motorische mijlpalen
	Spraak/taal achterstand
	Leerproblemen
	Sociale of emotionele problemen
	Gedragsproblemen (ADHD, autisme)
	Grote lengte/lengte boven target height range/groeiversnelling bij 5 tot 8 jaar
Puberteit	Vertraagde of stagnerende puberteit
	Eunuchoide habitus*
	Kleine testikels
	Gynaecomastie
	Leerproblemen
	Sociale of emotionele problemen
	Gedragsproblemen (ADHD, autisme)
Volwassen leeftijd	Eunuchoide habitus*
	Gynaecomastie
	Kleine testikels
	Hypergonadotroop hypogonadisme
	Azoöspermie/ernstige oligozoöspermie
	Seksuele dysfunctie
	Osteoporose
	Sociale of emotionele problemen
	Gedragsproblemen (zoals tot uiting komt in moeite met werk/leren)

*Eunuchoide habitus: smalle schouders, brede heupen en neigen tot abdominale vetzucht

Literatuur

NVK. Leidraad Syndroom van Klinefelter Utrecht. (cited 2018, 2018 April 6). Available from: <https://klinefelter.nl/leidraad-syndroom-van-klinefelter/>. 2016.

Bijlage 2I-1. Kenmerken Marfan-syndroom volgens de “Revised Ghent criteria” voor de diagnose Marfan-syndroom (MFS) en gerelateerde aandoeningen (Loeys, 2010)

In de aanwezigheid van een positieve familieanamnese (FA):
1. Ectopia Lentis (EL) + FA voor MFS = MFS.
2. Systemische score ≥ 7 punten + FA voor MFS = MFS.
3. Ao(Aorta diameter) ($Z \geq 2$ boven leeftijd 20 jaar, $Z \geq 3$ onder leeftijd 20 jaar) + FA voor MFS = MFS*.
Bij een negatieve familieanamnese (FA):
1. Ao ($Z \geq 2$) + EL = MFS.
2. Ao ($Z \geq 2$) + FBN1 (fibrillin-1 mutatie) = MFS.
3. Ao ($Z \geq 2$) + Systemische score ≥ 7 punten = MFS.
4. EL + FBN1 met onbekende Ao = MFS.
EL met of zonder systemische kenmerken + FBN1 onbekend met Ao of onbekende FBN1 = Ectopia Lentis-Syndroom
Ao ($Z < 2$) + Syst ≥ 5 (met tenminste 1 skeletkenmerk) zonder EL = MASS (myopie)
Mitralis Valve Prolaps + Ao ($Z < 2$) + Systemische score < 5 , zonder EL = MVPS (mitralis valve prolapse syndroom)

*Zonder onderscheidende kenmerken van SGS (Shprintzen-Goldberg-syndroom), LDS (Loeys-Dietz-syndroom) of vEDS (vascular Ehlers-Danlos-syndroom) en na TGFBR1/2, collageen biochemie, testen van COL3A1 indien geïndiceerd. Er zullen in de toekomst waarschijnlijk andere condities/genen bekend worden.

Afkortingen:

- Ao = aorta diameter op niveau van de sinussen van Valsalva boven de aangegeven Z-score of bij aortawortel dissectie;
- EL = Ectopia Lentis;
- ELS = Ectopia Lentis Syndroom;
- FBN1 = fibrillin-1 mutatie;
- FBN1 onbekend met Ao = FBN1 mutatie die niet eerder geassocieerd is met aortawortel aneurysma/dissectie;
- FBN1 bekend met Ao = FBN1 mutatie die geïndiceerd is in een persoon met aorta aneurysma;
- MASS = myopie, mitralisklep prolaps, borderline ($Z < 2$) worteldilatatie aorta, striae, skelet afwijking fenotype;
- LDS = Loeys-Dietz-syndroom;
- MFS = Marfan-syndroom;
- MVPS = Mitralis Valve Prolapse Syndroom;
- SGS = Shprintzen-Goldberg-syndroom;
- vEDS = vascular Ehlers-Danlos-syndroom;
- Z = Z-score.

Bijlage 2I-2. Systemische score bij het Marfan-syndroom (Loeys, 2010)

Kenmerken	Waarde (punten)*
“Wrist and thumb sign”	3
“Wrist sign” OF “thumb sign”	1
Pectus carinatum	2
Pectus excavatum of andere afwijking van de borstkas	1
Deformiteit van de achterkant van de voet	2
Pes planus (platvoet)	1
Pneumothorax	2
Durale ectasie	2
Protusie van het acetabulum**	2
Lage zithoogte/lengte ratio, verhoogde spanwijdte/lengte ratio en geen ernstige scoliose	1
Scoliose of thoracolumbale kyphose	1
Verminderde elleboog-extensie	1
Gezichtskenmerken (3/5) <ul style="list-style-type: none">• Dolichocephalie• Enophthalmos• Downslant van de oogleden• Hypoplasie jukbeen• Retrognathie	1
Striae huid	1
Myopie >3 dioptrie	1
Mitralisklep prolaps (alle types)	1

*Maximum totaal 20 punten. Score ≥ 7 betekent systemische betrokkenheid.

** Wordt middels een X bekken vastgesteld

Uit onderzoek is bekend dat bij kinderen de systeemscore vaker nog niet ≥ 7 punten is. In de praktijk wordt in expertisecentra voor Marfan-syndroom bij een systeemscore van 3 tot 4 of hoger al een echo van het hart gemaakt en overwogen om een panel voor genen in te zetten voor bindweefselaandoeningen.

Indien kinderen enkele kenmerken van een bindweefselaandoening zoals Marfan-syndroom hebben, wordt geadviseerd laagdrempelig overleg te hebben danwel te verwijzen naar één van de Marfan-syndroom expertisecentra zoals vermeld op de website van Contactgroep Marfan Nederland.

Verder is het van belang om zowel bij patient als familie te vragen naar:

Myopie, ooglensluxatie, aortawortelverwijding, hypermobiliteit, scoliose, klaplong, klompvoeten, navelbreuk/littekenbreuk, familieleden die op relatief jonge leeftijd plots overleden zijn.

Literatuur

Loeys BL, Dietz HC, Braverman AC, et al. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet.* 2010;47(7):476-485. PMID: 20591885.

Bijlage 2J. Kenmerken Sotos-syndroom (de Boer, 2004; Visser, 2009)

Klinische scorelijst Sotosyndroom

Criteria		Punten (som)
<i>Faciale kenmerken*</i>	5 of 6 aanwezig	5
	2, 3 of 4 aanwezig	3
	0 of 1 aanwezig	0
<i>Groei in vergelijking met Target Height (TH)</i>	>2 SDS (alle metingen voor eindlengte)	2
	≤2 SDS (voordat eindlengte is bereikt), in >2 van de afgelopen metingen >2 SDS	2
<i>Skeletleeftijd</i>	>p 90	2
	P = 90 of te oud om skeletleeftijd te bepalen	1
	<p 90	0
<i>Hoofdomtrek</i>	≥2 SDS	1
	<2 SDS	0
<i>Ontwikkeling IQ</i>	IQ <90 of achterlopende ontwikkeling	1
	IQ ≥90	0

Punten 1 tot 4 = Atypisch Sotos-syndroom, 5 tot 8 = dubieus Sotos-syndroom, 9 tot 11 = typisch Sotos-syndroom

*Faciale kenmerken: Frontal bossing (prominerend voorhoofd), hoge haargrens, prominente kaak, hoog palatum, dolichocephaly (lang/smalle hoofd), antimongoloïde oogstand, d.w.z. oogspalten met een tegengestelde hoek als bij Aziaten en Down-syndroom

Literatuur

- de Boer L, Kant SG, Karperien M, et al. Genotype-phenotype correlation in patients suspected of having Sotos syndrome. *Horm Res.* 2004;62(4):197-207. PMID: 15452385
- Visser R, Kant SG, Wit JM, et al. Overgrowth syndromes: from classical to new. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2009;6(3):375-394. PMID: 19396024

Bijlage 2K. Specifiek aanvullend onderzoek bij verdenking op bepaalde aandoening gepaard gaand met grote lengte/groeiversnelling

Tabel 2K.1 Aanvullend onderzoek bij verdenking op primaire groeistoornis

Verdenking op	Aanvullend onderzoek
Klinefelter-syndroom*	Array analyse (SNP of CGH array)
Syndromen anders dan Klinefelter-syndroom	Consult klinisch geneticus
Marfan-syndroom#	Revised Ghent criteria (bijlage 2I) bekijken Consult oogarts Consult (kinder)cardioloog/ echo hart Consult klinisch geneticus DNA onderzoek: FBN1 gen^
Fragiele-X-syndroom	Consult klinisch geneticus DNA onderzoek: FMR1 gen^
Sotos-syndroom§	Consult klinisch geneticus DNA onderzoek: NSD1 gen^
Weaver-syndroom	Consult klinisch geneticus DNA onderzoek: EZH2 gen^

*zie voor kenmerken bijlage 2H;

zie voor revised Ghent criteria/systeem score bijlage 2I;

§zie voor kenmerken bijlage 2J;

^ door klinisch geneticus.

Tabel 2K.2. Aanvullend onderzoek bij verdenking op secundaire groeistoornis of constitutional advancement of growth

Verdenking op	Aanvullend onderzoek
Centrale pubertas precox	LH, FSH, testosteron/oestradiol, GnRH-test, echo genitalia interna bij meisjes
Pseudo-pubertas precox	17-OH-progesteron, androsteendion, testosteron, DHEA, DHEAS; echo bijniere/genitalia interna
Hyperthyreoïdie	FT4, TSH
GH-overproductie	IGF-1, OGTT met GH bepalingen*
Familiaire glucocorticoïd deficiëntie	ACTH +cortisol om 09.00 uur, ACTH test
Gonadotropine deficiëntie	LH, FSH, testosteron/oestradiol, GnRH-test
Homocystinurie	Plasma homocysteïne (indien verhoogd, nuchter herhalen)
Constitutional advancement of growth	Skeletleeftijd: voorlopend zonder de aanwezigheid van puberteitskenmerken

*door kinderendocrinoloog

Module 3 Organisatie van zorg

Wat is er veranderd sinds de laatste richtlijn?

1. De richtlijn voor kleine lengte is uitgebreid van kinderen van 0-10 jaar naar kinderen van 0-18 jaar.
2. Aan de richtlijn is nu ook de diagnostiek naar de oorzaak van grote lengte bij kinderen van 0-18 jaar toegevoegd.
3. Meer aandacht is gegeven aan het meten van de hoofdomtrek en de lichaamsverhoudingen (zithoogte:lengte ratio als SDS voor leeftijd en geslacht, spanwijdte minus lengte in cm). Deze metingen en berekeningen dienen standaard onderdelen te zijn van het lichamelijk onderzoek bij kinderen met kleine en grote lengte.
4. Meer nadruk op het detecteren van dysmorphe kenmerken bij het lichamelijk onderzoek (zie tabellen in de bijlagen in deze richtlijn).
5. Laagdrempeliger overleg met kinderendocrinoloog in de regio.
6. Laagdrempeliger overleg met geneticus, en/of met NFU geaccrediteerde expertisecentra voor groeistoornissen (Leiden, Rotterdam), Silver-Russell-syndroom (Rotterdam), Prader-Willi/PWS-like-syndroom (Stichting Kind en Groei Rotterdam/Nijmegen) of Marfan-syndroom (Amsterdam, Groningen, Leiden, Maastricht, Nijmegen).
7. In enige academische centra zijn gezamenlijk spreekuren gestart van kinderendocrinoloog en klinische geneticus ("endogenetica spreekuur voor groeistoornissen").
8. Wijziging en beperking van het aantal laboratoriumbepalingen als screening bij kinderen met kleine lengte.
9. Verrichten van array analyse (SNP-array of CGH array) in plaats van karyotype bij screening op Turner-syndroom bij meisjes en bij verdenking op Klinefelter-syndroom bij jongens.
10. Opstellen van klinische criteria voor genetisch onderzoek naar *SHOX* haploïnsufficiëntie.
11. Aandacht voor dominant overervende aandoeningen die geassocieerd zijn met kleine lengte, zoals heterozygote mutaties van *NPR2*, *ACAN*, *IHH* en *IGF1R*.
12. Beslisschema's voor kinderen verwezen voor kleine of grote lengte, cq groeiafbuiging of groeiversnelling.

Verloop patiënt door zorgpad - flowcharts

Huisarts en jeugdarts verwijzen kinderen met kleine of grote lengte naar de algemene kinderarts. De huisarts heeft wisselende ervaring met dit onderwerp en kan terugvallen op het hoofdstuk over groeistoornissen in het boek *Kleine kwalen bij kinderen* (J. Eekhof, ISBN 9789036816953, 4e herziene druk nov 2016). Afstemming met LESA Kleine Lengte (Heerdink, 2011; Heerdink, 2011) en met de nieuwe JGZ richtlijn Lengtegroei (<https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/>) zal nodig zijn.

Bij de triage, diagnostiek en behandeling van kinderen met groeistoornissen kunnen er 4 lagen van expertise worden gedefinieerd in de tweede/derde lijn:

1. Algemene kinderarts.
2. Kinderarts-aandachtsvelder kinderendocrinologie.

3. Kinderendocrinoloog of (bij ontwikkelingsachterstand en syndromen) kinderarts erfelijke en aangeboren aandoeningen (EAA) of klinisch geneticus.
4. Kinderendocrinoloog verbonden aan endogeneticaspreekuur voor groeistoornissen dan wel expertisecentrum groeistoornissen.

De algemene kinderarts verricht de triage en initiële diagnostiek en zet in veel gevallen behandeling in.

Wat kan de algemene kinderarts doen?

Anamnese, lichamelijk onderzoek, screenend laboratoriumonderzoek, array-analyse (SNP of CGH-array, of eventueel karyogram) bij meisjes met kleine lengte en jongens met verdenking Klinefelter-syndroom. Voor verdere details, zie beslisschema's en de verschillende Bijlagen.

Op basis van de bevindingen aanvullend laboratoriumonderzoek (bijvoorbeeld groeihormoon (GH) provocatietesten bij verdenking op GH deficiëntie).

Bij aanwijzingen voor een primaire groeistoornis (op basis van dysmorphe kenmerken en abnormale lichaamsverhoudingen) laagdrempelig overleg met kinderendocrinoloog en/of klinisch geneticus en eventueel verwijzing.

Bij verdenking op Marfan-syndroom, consult oogarts en echo hart en overleg met klinisch geneticus (of kinderarts EAA) verbonden aan een expertisecentrum voor Marfan-syndroom.

Kinderen met een extreem kleine lengte-SDS (<-3) of een extreem grote lengte-SDS (>3) of grote afstand tot TH (lengte-SDS minus TH-SDS $>2,5$) en/of sterke verdenking op een primaire groeistoornis: overleg met kinderarts-endocrinoloog of verwijzen naar endogenetica spreekuur of expertisecentrum groeistoornissen.

Wat kan (in aanvulling op bovenstaande) de kinderarts met endocrinologie als aandachtsgebied doen?

In overleg met de kinderendocrinoloog een SNP-array (bij jongens), en/of een zogenaamde "klein groei-genpanel" aanvragen.

In overleg met de kinderendocrinoloog gericht onderzoek naar een relatief frequent defect in een bepaald gen, door middel van Sanger sequencing en testen op deletie of duplicatie door middel van MLPA, bijvoorbeeld bij tekenen van *SHOX* haploïnsufficiëntie of van een heterozygote *IGF1R* mutatie of deletie.

Wat kan de kinderarts-endocrinoloog doen?

Academische zorg om tot een diagnose te komen, in goede samenwerking met de klinisch geneticus.

Alle beschikbare genetische technieken kunnen worden ingezet behalve WES-trio, die is voorbehouden aan de klinisch geneticus.

Wanneer dient de kinderendocrinoloog te verwijzen naar een expertisecentrum?

Bij het vinden van een zeldzame of nog onbekende afwijking, of bij een lengte-SDS <-3 SDS of (lengte-SDS >3 of lengte-SDS minus TH-SDS $>2,5$) wordt geadviseerd om contact op

te nemen met één van de expertisecentra groeistoornissen. Bij sterk vermoeden of reeds bevestigde bindweefseloefening met kans op aortawortel-dilatatie verwijzen naar een expertisecentrum voor Marfan-syndroom.

Wat moeten wij anders regelen dan nu het geval is?

De werkgroep is van mening dat er geen structurele veranderingen in organisatie van zorg nodig zijn. Wel dient het veld kennis te nemen van de richtlijn (valt onder implementatie).

Kinderarts dient ervoor te zorgen dat vooraf aan een eerste consult zowel de groeicurve als de cijfermatige groeidata beschikbaar zijn.

Een zithoogtebankje dient aanwezig te zijn en worden gebruikt bij ieder kind dat wordt verwezen voor kleine of grote lengte. Verder moet op een betrouwbare manier de spanwijdte kunnen worden gemeten.

Zithoogtebankje

Met een zithoogtebankje wordt de zithoogte van een kind gemeten. Dit bankje/stoeltje moet recht onder de meetplank geplaatst kunnen worden, waardoor de gestrekte rug, billen, schouders en hoofd de verticale plank raken. Hierbij moeten de benen een hoek van 90 graden ten opzichte van het lichaam vormen, waardoor de lordose van de rug het minst is. Dit is bij gebruik voor kinderen met verschillende lengtes alleen haalbaar met een verstelbare voetenplank, of de aanwezigheid van bankjes/stoeltjes met verschillende hoogten. De hoogte van een zithoogtebankje met verstelbare voetenplank kan het beste circa 60 tot 65 cm bedragen.

Metten spanwijdte

- Voor het meten van de spanwijdte zijn professionele spanwijdtemeters verkrijgbaar.
- In afwezigheid van een commercieel beschikbaar apparaat, kan de spanwijdte worden gemeten door het kind tegen een muur te laten staan met de top van de middelvinger van één hand tegen een zijmuur en dan de afstand tussen de zijmuur en een streepje bij de vingertop van de andere hand te meten. Een andere mogelijkheid is het aanbrengen van een krijtbord op een muur in de hoek van een kamer, waarop bij 1 meter een verticale loodlijn is getekend, en waarbij het kind de top van de middelvinger van één hand tegen de zijmuur aanhoudt en met zijn rug tegen het krijtbord staat. Bij het spannen van de armen op deze wijze kan een streepje worden gezet bij de top van de middelvinger van de andere arm, waarna de totale spanwijdte met een centimeter kan worden gemeten. De aanwezigheid van de loodlijn op 1 meter maakt dat de spanwijdte door de verpleegkundige/arts ook bij een grote spanwijdte nauwkeurig kan worden gemeten.

Laboratoriumonderzoek

Alle onderdelen van het hematologisch en biochemisch onderzoek dat deel uitmaakt van het screenend onderzoek zijn routinebepalingen die in elk ziekenhuis beschikbaar zijn. Van vrijwel alle bepalingen wordt de normale range aangegeven door het laboratorium, maar dit geldt niet overal voor de bepaling van serum IGF-1. Gezien de sterke en non-lineaire afhankelijkheid van de serum IGF-1 spiegel van leeftijd, adviseert de werkgroep

dat klinisch chemische laboratoria in alle ziekenhuizen de uitslag van het serum IGF-1 niet alleen in massa eenheden verstrekken (ng/mL of nmol/L), maar ook als SDS (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht). In de ziekenhuizen waar dit niet wordt gedaan, adviseert de werkgroep de betreffende kinderartsen om een actieve rol te spelen om dit te laten invoeren.

Genetische aandoening kunnen gevolgen hebben voor afsluiten verzekeringen, hypotheek et cetera in de toekomst. Het is belangrijk hierover te spreken met patiënt en ouders. Hierbij kan worden verwezen naar de website van het Erfocentrum (Erfocentrum, 2017). Het is noodzakelijk dat goede informatiebrochures en/of websites worden gemaakt om patiënten en hun ouders adequaat te informeren.

Na afloop van het diagnostisch proces dient er terugkoppeling naar zowel huisarts als jeugdarts plaats te vinden. Een poliklinische brief en een overzicht van het aanvullend onderzoek dient ook teruggekoppeld te worden naar de jeugdarts.

Literatuur

Erfocentrum. Erfelijkheid Amersfoort: Erfocentrum; (cited 2018, 2018 April 5). Available from: <https://www.erfelijkheid.nl/>. 2017.

Heerdink N, Klein Ikkink AJ, Boere-Boonekamp MM, et al. Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Kleine lichaamslengte bij kinderen. Huisarts Wet. 2011;54(2):S1-S4.

Heerdink (NKI) AJ, Boere-Boonekamp MM, de Vries L, et al. Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Kleine lichaamslengte bij kinderen Nederlands Huisartsen Genootschap en Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland (cited 2018, 2018 April 6). Available from: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/kleine_lichaamslengte_bij_kinderen.pdf. 2011.

Bijlage 1. Verslag Invitational conference

Datum : 9 januari 2017
Tijd : 15.00 – 17.00 uur
Locatie : Bar Beton, zaal 5C, eerste verdieping Utrecht Centraal Station

Aanwezigen: J.A. de Wilde (AJN), G.J. ter Heege (Belangenvereniging van Kleine Mensen), A. ter Heege (Belangenvereniging van Kleine Mensen), M. de Groot (Belangenvereniging van Kleine Mensen), I. Woudstra (Contactgroep Marfan Nederland), R. Leurs-Kout (Klub Lange Mensen), G. Zandwijken (Stichting Kind en Groei), M. Willemse (Turner Contact Nederland), M. Goebel (Turner Contact Nederland), T. Verbree (Turner Contact Nederland), A. Driessen-Smits (V&VN), M. Simon (VKG), R. Odink (NVK), J.M. Wit (NVK), W. Oostdijk (NVK, voorzitter), I. Mostovaya (Kennisinstituut van Medisch Specialisten), A. Rozeboom (Kennisinstituut)

1. Opening en kennismaking

Wilma Oostdijk opent de invitational conference en heet iedereen van harte welkom. Er wordt een kort voorstelrondje gehouden.

2. Toelichting doel van de bijeenkomst en proces richtlijnontwikkeling

Irina Mostovaya geeft een presentatie over het proces van richtlijnontwikkeling en de achtergronden van de herziening van deze richtlijn worden kort toegelicht.

3. Concept-afbakening en inhoudelijke hoofdlijnen

De door de werkgroep vooraf opgestelde knelpunten worden plenair besproken.

1. Waarde aanvullend onderzoek kinderen 0 – 10 jaar met kleine lengte.

De aanleiding van dit knelpunt is dat bij 0-10-jarige kinderen die worden verwezen met verdenking op een kleine lengte niet is aangetoond wat de waarde is van de groeianalyse, in combinatie met een zorgvuldige anamnese en lichamelijk onderzoek, als triage voor de afweging om al of niet aanvullend screenend laboratorium- en radiologisch onderzoek in te zetten.

De genodigden delen deze gedachte. Het is belangrijk om de groeianalyse als verwijscriteria mee te nemen, maar er dient breder te worden gekeken. De (kleine) lengte kan niet het enige criteria zijn en de vraag is of selecteren op groei voldoende is om de achterliggende pathologie te vinden. De partijen geven aan dat de lengte van de ouders hierbij ook een rol speelt, ook wanneer de ouders een verschillende lengte hebben. Het is niet voldoende om alleen van de target height uit te gaan, een familieanamnese dient ook te worden meegenomen. Enerzijds wil je geen kinderen missen en anderzijds wil je kinderen niet onterecht doorverwijzen, de afweging tussen sensitiviteit en

specificiteit is belangrijk bij dit knelpunt. De patiëntenverenigingen geven aan dat de patiënten naast lichamelijke ook psychische factoren ervaren, dus men zal het prettiger vinden als dit kan worden voorkomen door een vroege diagnose.

Het meten van de geboortelengte wordt benoemd als aandachtspunt om mee te nemen in de anamnese. Dit is wel lastiger en de meting is minder betrouwbaar.

Er is een afstemming nodig tussen de jeugdarts en de kinderarts, waarbij het van belang is dat de jeugdarts de eerste screening doet voor verwijzing naar de kinderarts die het aanvullend onderzoek uitvoert.

2. Waarde aanvullend onderzoek kinderen 10– 18 jaar met kleine lengte.

Aanleiding van dit knelpunt is deels gelijk met het vorige knelpunt. Hierbij speelt daarnaast mee dat de huidige richtlijn is opgezet voor 0-10 jaar. Het knelpunt is om criteria voor verwijzing op te stellen. Door de variatie in de start van de puberteit is het niet makkelijk om criteria voor 10 – 18 jaar te hanteren. Hierbij is de interpretatie van groei moeilijk, met name het onderscheid tussen een goedaardige “late rijper” en een pathologische oorzaak van groeiachterstand. Op deze leeftijd hebben psychische aspecten een grote rol. Het nadeel is wel dat deze lastiger te definiëren zijn. Net als bij het vorige knelpunt is de familieanamnese belangrijk, zeker bij afwijkende groeicurves. Voor dit knelpunt zijn de analyse van het puberteitsstadium en de familieanamnese van belang. Daarnaast is het belangrijk om alert te zijn op het ontwikkelen van eetstoornissen.

3. Waarde aanvullend onderzoek kinderen met een grote lengte.

Dit knelpunt is ontstaan omdat er weinig bekend is over kinderen met een grote lengte. Er is weinig literatuur beschikbaar over de frequentie waarmee pathologische oorzaken worden gevonden bij kinderen met een grote lengte en daarbij of analyse van groei een zinvolle triage stap zou kunnen zijn. Hierbij komt het dilemma overeen met de vorige twee knelpunten: wil je zoveel mogelijk kinderen uitsluiten of includeren. De patiëntenverenigingen geven aan dat het Marfan-syndroom en/of een te grote lengte vaak te laat wordt opgemerkt en gediagnosticeerd, terwijl er wel behoefte bestaat aan een vroege diagnose, zodat tijdig kan worden begonnen met behandeling en een adequaat vervolgonderzoek. Hierbij speelt het initiatief dat ouders nemen om de diagnose te achterhalen ook een rol. Er wordt opgemerkt dat de waarde van het stellen van de diagnose beperkt is als dit geen consequenties heeft.

4. Waarde chromosomenonderzoek syndroom van Turner.

Er is discrepantie tussen het gangbare advies in tekstboeken en in de NVK-richtlijn om bij alle meisjes met kleine lengte chromosomenonderzoek uit te voeren om het Turner-syndroom aan te tonen of uit te sluiten, en observaties in de poliklinische praktijk, waarbij bleek dat dit slechts in circa 20-50% van de meisjes dit inderdaad werd gedaan.

De vraag hierbij is: is het terecht dat veel kinderartsen nu in de huidige praktijk het chromosomenonderzoek niet uitvoeren als er bij lichamelijk onderzoek geen enkel symptoom van Turner-syndroom te zien is?

De partijen erkennen het probleem, maar schrikken van het lage aantal daadwerkelijk uitgevoerde chromosomenonderzoek. Het blijft een lastige afweging, enerzijds wil je niet bij alle meisjes een chromosomenonderzoek uitvoeren en anderzijds heeft een late diagnose effect op de meisjes. De vermoedens van ouders kunnen hierbij wel serieuzer worden meegenomen.

5. Inhoud screeningspakket kinderen met een kleine lengte

Het is onbekend of het screeningspakket van aanvullende onderzoeken kan worden gesimplificeerd zonder verlies aan sensitiviteit om de bijbehorende aandoeningen op te sporen. Bij deze vraag is de interpretatie van de skeletleeftijd van belang; de lengteratio kan niet worden bepaald op kalenderleeftijd maar op skeletleeftijd. Bij het pakket is genetisch onderzoek een onderdeel, even als urineonderzoek. Wat zijn de kosten van deze onderzoeken?

Schriftelijke reacties gegeven namens NHG en Zorginstituut NHG

1. Om een goede afweging te maken wat de waarde is van de verwijzing heeft een huisarts goede informatie nodig. Bij vraag van jeugdarts voor verwijzing ontbreekt vaak een onderbouwing voor de verwijzing. Een curve wordt meegestuurd maar exacte gegevens van de verschillende metingen onderbreken vaak. Vaak worden ouders geïnstrueerd om bij hun bezoek aan de huisarts het groene boekje mee te nemen. Het is een tijdrovend proces om de verschillende metingen uit het groene boekje te halen en vervolgens in te voeren in het enige programma (groeicalculator) dat gratis beschikbaar is voor huisartsen, om zo te zien of een kind voldoet aan de criteria voor verwijzing zoals in de LESA vermeld staan en deze te koppelen aan de gegevens uit de anamnese.
2. Er is inderdaad een behoefte aan een richtlijn voor 10-18 jaar. (kleine aanmerking: De richtlijn 0-10jr is destijds wel met beste evidence opgezet i.t.t. de consensus van voorheen)
3. Grote lengte: Goede Nederlandse richtlijnen zouden wenselijk zijn. Op dit moment varen wij onder anderen op de aanbevelingen van J.H. Davies uit Engeland.
4. Geen commentaar
5. Het zou mooi zijn als bepaalde onderzoeken die in de huisartspraktijk al gedaan zijn overgenomen zouden kunnen worden in de tweede lijn.

Zorginstituut

Het Zorginstituut Nederland ziet wel graag dat de richtlijn wordt aangeboden voor opname in het register van kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten. Op het moment van aanbieding toetsen wij, om de kwaliteit in het Register te borgen, de kwaliteitsstandaarden en meetinstrumenten aan het Toetsingskader. Voor die kwaliteit is het belangrijk dat de ontwikkelde richtlijn voldoet aan het toetsingskader:

- * Wordt de richtlijn tripartiet ontwikkeld? Zijn ZN, de Patiëntenfederatie NL, de NFU en de NVZ betrokken?

* Is er aandacht voor doelmatigheid, een scherpe indicatiestelling, informatie voor de patiënt, aandacht voor zelfmanagement, de koppeling aan meetinstrumenten, de koppeling aan een informatiestandaard, aandacht voor de organisatie van zorg?

* Zijn er meetinstrumenten met betrekking tot dit onderwerp ontwikkeld en/of worden deze aan de nieuwe richtlijn gekoppeld, of worden er nieuwe meetinstrumenten ontwikkeld en oude meetinstrumenten verwijderd?

4. Rondvraag knelpunten

Ten eerste wordt er rondgevraagd of er nog belangrijke onderwerpen en knelpunten missen.

Door de Belangenvereniging van Kleine Mensen wordt de vraag gesteld of ook ouders kunnen participeren aan deze richtlijn. Aan de patiëntenverenigingen is gevraagd of ze willen participeren aan deze richtlijn en hier wordt nog een afspraak voor vastgelegd. Wellicht dat de ouders als achterban via de patiëntenverenigingen kunnen deelnemen. Deelname aan de werkgroep is niet praktisch, omdat er dan ook andere taken van hen worden verwacht.

Er wordt door diverse partijen benadrukt dat er aandacht dient te zijn in de richtlijn voor de verschillende gedachten van ouders over de definitie en gevolgen van kleine en grote lengte. De V&VN geeft aan dat de visie van de verpleegkundigen wordt gemist, met name om mee te denken over de psychische factoren. De beste plaats hiervoor is de JGZ-richtlijn.

Klub Lange Mensen geeft aan dat behandelingen niet vaak worden vergoed. AJN benoemt het afbakenen van behandeling, met name voor kleine lengte.

Ten tweede wordt gevraagd aan alle aanwezigen de knelpunten te benoemen welke naar hun mening de hoogste prioriteit hebben. De NVK geeft aan dat het van belang is om voldoende draagvlak te creëren, zoals bij het bewustzijn van de rol van de puberteitsontwikkeling. Er dient door de werkgroep voldoende aandacht te worden gestoken in de implementatie. Turner Contact Nederland benoemt dat we breder moeten kijken dan de groeistoornissen vanaf de eerste lijn als belangrijkste knelpunt. AJN sluit zich hierbij aan en benadrukt de aandacht voor de afstemming tussen de JGZ en de NVK-richtlijn en daarbij ook de afstemming tussen de artsen zelf met duidelijke verwijscriteria en afspraken rondom verwijzen. Wit vult aan dat er in Finland een digitaal automatisch verwijzingssysteem wordt gehanteerd, waarbij de patiënt automatisch wordt doorverwezen bij een afwijkend groeipatroon.

VKGN benoemt de aandacht voor de rest van de familie, naast de patiënt, en het belang van de JGZ om te handelen bij afwijkingen en ook bij patiënten waarbij het minder duidelijk is maar er wel te verwachten symptomen zijn als belangrijkste knelpunt.

Stichting Kind en Groei sluit zich hierbij aan, het is een lastige groep en ook lastig te definiëren welke patiënten er worden gemist. Bij meisjes met het

Turner-syndroom wordt steeds eerder gestart met de groeihormoonbehandeling, maar ongeveer 10 % van de aanvraag voldoen niet aan de voorwaarden. Dit benadrukt de afweging tussen het wel en niet terecht verwijzen en onderzoeken. Denk hierbij ook aan de richtlijn groeihormoonbehandeling.

V&VN benoemt het belang van de samenwerking met JGZ met de juiste afstemming als belangrijkste knelpunt.

De Marfan-syndroom patiëntenvereniging benoemt de tijdige preventie als belangrijkste knelpunt, de leeftijd van diagnose is erg divers in deze groep patiënten.

De vertegenwoordiger van Klub Lange Mensen vindt het moeilijk om het belangrijkste knelpunt aan te geven. Met zijn eigen ervaring was hij liever eerder door de huisarts doorverwezen, dus goede voorlichting aan de huisarts over de verwijscriteria is van belang. Ook speelt hierbij de definitie van 'gezond' van de omgeving een rol. Echter, Belangenvereniging Kleine Mensen geeft aan dat met de mensen die de diagnose niet willen weten rekening dient te worden gehouden. Zij benoemen de rol van de ouders en opvoeders (voordat de richtlijn eigenlijk start) als belangrijkste knelpunt, waarbij ook tussen de diverse specialisaties goede afstemming en communicatie plaats moet vinden (tussen huisarts, JGZ en verpleegkundigen en met de ouders). AJN benadrukt daarbij de positie van de huisarts, en ook de terugkoppeling van de kinderarts naar de jeugdarts.

5. Vervolgafspraken

Alle aanwezige partijen krijgen het verslag samen met een pdf van de presentatie van deze invitational conference toegestuurd met reactiemogelijkheid. De werkgroep zal een raamwerk richtlijn opstellen, mede op basis van de resultaten van deze invitational conference. Dit raamwerk wordt toegestuurd naar de aanwezige partijen inclusief een korte motivatie.

Alle aanwezige partijen (en uitgenodigde partijen die hebben aangegeven hier behoefte aan te hebben) krijgen de conceptrichtlijn toegestuurd voor commentaar tijdens de commentaarfase

5. Sluiting

Wilma Oostdijk dankt iedereen voor de aanwezigheid en sluit de vergadering om 17.00 uur.

Bijlage 2. Implementatieplan

Inleiding

In de huidige richtlijn zijn zowel voor kleine lengte als grote lengte diverse aanbevelingen gedaan om kinderen met een onderliggende pathologie op te sporen. Het heeft zeker 3 jaar geduurd voordat de oude richtlijn "Kleine Lengte" in een groot deel van het land werd toegepast. Voor de implementatie is toentertijd gebruik gemaakt van voorlichting op refereeravonden, een NVK-symposium en internationale wetenschappelijke publicaties. Het is wenselijk dat de periode van implementatie van de huidige richtlijn korter zal zijn, en dat men in Nederland zo snel mogelijk uniform te werk zal gaan bij de diagnostiek van groeistoornissen. Bij de implementatie voorziet men onderstaande punten, waarvoor suggesties worden gedaan.

Werkwijze

De werkgroep heeft per aanbeveling het volgende geïnventariseerd:

- belemmerende en bevorderende factoren;
- het tijdsfad voor implementatie;
- verwachte impact op zorgkosten;
- randvoorwaarden voor implementatie;
- mogelijke oplossingen en verantwoordelijken.

Implementatie tijdlijn

- Kennisnemen van richtlijn: 0 tot 1 jaar.
- Aanpassen manier van meten zithoogte en spanwijdte: 1 tot 3 jaar.
- Aanpassen manier van rapportage van IGF-1 als SDS: 1 tot 3 jaar.

Impact op zorgkosten

- De huidige DBC is voor consult kinderarts inclusief lab en kosten voor handfoto; dit verandert niet met de nieuwe richtlijn.
- De weinige beschikbare gegevens suggereren dat ondanks dat de huidige NVK en internationale richtlijn aanbeveelt dat bij elk meisje met onbegrepen kleine lengte chromosomenonderzoek wordt verricht, dit slechts bij een deel wordt gedaan. Indien het implementatie traject succesvol is, zal mogelijk het percentage meisjes waarbij dit onderzoek wordt gedaan toenemen. Dit zou dan leiden tot toename van de kosten. Hoeveel meisjes dit per jaar in totaal zijn is onduidelijk. Echter, het volgen van de nieuwe richtlijn zal naar verwachting ook gezondheidswinst opleveren, omdat meisjes met Turner-syndroom eerder worden gediagnosticeerd, en daardoor eerder kunnen worden onderzocht op bijkomende anatomische afwijkingen, en eerder worden behandeld met groeihormoon.
- De werkgroep adviseert om bij meisjes met kleine lengte/groeiabwijking in plaats van een karyotype een array-analyse te verrichten. Dit betekent een reductie van de prijs met €100, terwijl het aantal gesteld diagnoses naar verwachting zal toenemen in de vorm van copy number variants waarvan bekend is dat deze groeiachterstand veroorzaken, en diverse syndromen veroorzaakt door uniparentale isodisomie.

- Het is mogelijk dat implementatie van de nieuwe richtlijn zal leiden tot meer genetisch onderzoek bij kinderen met grote lengte. Daartegenover staat dat dit mogelijk zal leiden tot diagnosticeren van pathogene oorzaken op jongere leeftijd, met positieve gevolgen voor de kwaliteit van de zorg (met name wat betreft Marfan-syndroom en Klinefelter-syndroom).
- De werkgroep heeft geen zicht op zorgvariatie in Nederland en kan daarom niet goed inschatten wat de consequentie zal zijn op de patiëntenstroom als de richtlijn wordt geïmplementeerd. Het is mogelijk dat de richtlijn zal leiden tot meer verwijzingen naar de kinderarts-endocrinoloog. Hier staat een potentiële gezondheidswinst tegenover (eerdere diagnose, in sommige gevallen mogelijkheden tot tijdige behandeling, bijvoorbeeld bij *SHOX* haploïnsufficiëntie).

Te ondernemen acties door verschillende stakeholders

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties:

1) Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden. In eerste instantie zal een digitale versie beschikbaar komen op de website van de NVK.
- Publiciteit door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en hierover rapporteren op congressen. De werkgroep voorziet een publicatie in Praktische Pediatrie en twee internationale publicaties (mini-reviews) in Hormone Research in Pediatrics.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen, bv actieve inzet om dit onderwerp in te brengen op refereeravonden.
- Ontwikkelen van powerpoint presentatie, die gebruikt kan worden in het assistenonderwijs.
- Ontwikkelen van E-learning module, in samenwerking met het E-health programma van de European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE).
- Ontwikkelen en aanpassen van patiënteninformatie. Samen met VKGN en AJN zal een versie van de richtlijn voor patiënten worden ontwikkeld in voor hen begrijpelijke taal en geplaatst op www.thuisarts.nl.
- Gezamenlijk afspraken maken over continu modulair onderhoud van de richtlijn.

2) Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen, bv actieve inzet om dit onderwerp in te brengen op refereeravonden
- Gebruik maken van de door de NVK ontwikkelde powerpoint presentatie, die gebruikt kan worden in het assistenonderwijs
- In gebruik nemen van door NVK ontwikkelde E-learning module
- Bijdragen aan de ontwikkeling en aanpassing van patiënteninformatie. Samen met NVK en AJN zal een versie van de richtlijn voor patiënten worden ontwikkeld in voor hen begrijpelijke taal en geplaatst op www.thuisarts.nl.

3) Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.

- Gebruik maken van de door de NVK ontwikkelde powerpoint presentatie, die gebruikt kan worden in het assistenonderwijs

4) *AJN Jeugdartsen Nederland (AJN)*

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden. In eerste instantie zal een digitale versie beschikbaar komen op de website van de AJN.
- Publiciteit door over de richtlijn te publiceren in het Tijdschrift voor Jeugdgezondheidszorg.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen, bijvoorbeeld actieve inzet om dit onderwerp in te brengen op refereeravonden.
- Gebruik maken van de door de NVK ontwikkelde powerpoint presentatie, die gebruikt kan worden in het onderwijs voor jeugdartsen.
- De door NVK te ontwikkelen E-learning module gebruiken bij de opleiding en nascholing van jeugdartsen.
- Bijdragen aan de ontwikkeling en aanpassing van patiënteninformatie. Samen met NVK en VKGN zal een versie van de richtlijn voor patiënten worden ontwikkeld in voor hen begrijpelijke taal en geplaatst op www.thuisarts.nl.

5) *Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG)*

- Bekend maken van de richtlijn onder de leden.
- Publiciteit door over de richtlijn te publiceren in het tijdschrift Huisarts en Wetenschap.
- Ontwikkelen van gerichte bijscholing/trainingen.
- Gebruik maken van de door de NVK ontwikkelde powerpoint presentatie, die gebruikt kan worden in de huisartsenopleiding en de nascholing voor huisartsen.
- Informatie verstrekken aan de leden over de te ontwikkelen patiënteninformatie, inclusief de versie van de richtlijn voor patiënten op www.thuisarts.nl.

6) *De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals*

- Verspreiden van de richtlijn onder de leden. Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.
- Aanpassen lokale patiënteninformatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.
- Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

7) *Het Kennisinstituut van Medisch Specialisten*

- Toevoegen van richtlijn aan richtlijndatabase (www.richtlijndatabase.nl).
- Opnemen van dit implementatieplan in de richtlijndatabase op een voor alle partijen goed te vinden plaats.

Afstemming met huisartsen en jeugdartsen:

De huisarts en jeugdarts verwijzen naar de kinderarts in verband met kleine of grote lengte. De huisarts heeft wisselende ervaring met dit onderwerp. Afstemming met LESA – Kleine Lengte (Heerdink, 2011; Heerdink, 2011) en met de nieuwe JGZ richtlijn Lengtegroei (<https://www.ncj.nl/richtlijnen/alle-richtlijnen/>) is nodig. T.z.t. revisie van het hoofdstuk Groeistoornissen in het boek Kleine kwalen bij kinderen.

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
1 ^e Opstellen van formeel implementatieplan	<1 jaar	40 uur	Assistentie NVK medewerkers	Onvoldoende financiële ruimte bij NVK	Onderdeel maken van kwaliteitsplan van NVK	NVK	
2 ^e Scholing per geografische regio	1 tot 3 jaar	geen	Betrokkenheid van leden sectie endocrinologie NVK	Tijdgebrek, mogelijk suboptimale prioritering	Gestructureerd nascholingstraject	Sectie Kinderendocrinologie NVK	
3 ^e Website openen voor commentaar op de Richtlijn	1 tot 3 jaar	20 uur	Financiën en motivatie NVK	Weinig financiële ruimte en belangstelling	Overleg Sectie Endocrinologie met NVK bestuur	NVK	

¹ Barrières kunnen zich bevinden op het niveau van de professional, op het niveau van de organisatie (het ziekenhuis) of op het niveau van het systeem (buiten het ziekenhuis). Denk bijvoorbeeld aan onenigheid in het land met betrekking tot de aanbeveling, onvoldoende motivatie of kennis bij de specialist, onvoldoende faciliteiten of personeel, nodige concentratie van zorg, kosten, slechte samenwerking tussen disciplines, nodige taakherschikking, et cetera.

² Denk aan acties die noodzakelijk zijn voor implementatie, maar ook acties die mogelijk zijn om de implementatie te bevorderen. Denk bijvoorbeeld aan controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite, publicatie van de richtlijn, ontwikkelen van implementatietools, informeren van ziekenhuisbestuurders, regelen van goede vergoeding voor een bepaald type behandeling, maken van samenwerkingsafspraken.

³ Wie de verantwoordelijkheden draagt voor implementatie van de aanbevelingen, zal tevens afhankelijk zijn van het niveau waarop zich barrières bevinden. Barrières op het niveau van de professional zullen vaak opgelost moeten worden door de beroepsvereniging. Barrières op het niveau van de organisatie zullen vaak onder verantwoordelijkheid van de ziekenhuisbestuurders vallen. Bij het oplossen van barrières op het niveau van het systeem zijn ook andere partijen, zoals de NZA en zorgverzekeraars, van belang.

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1 tot 3 jaar of 3-5 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Kleine lengte							
Zorg ervoor dat er een ingevuld vragenformulier (bijvoorbeeld Bijlage V) en een complete groeicurve beschikbaar is voorafgaande aan het eerste consult. Gebruik bij het eerste consult het beslisschema (Bijlage 1E) als gids bij het maken van een diagnostisch plan bij kinderen met kleine lengte.	1 tot 3 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn. Medewerking van jeugdartsen en huisartsen in de regio om standaard de groeicurve aan te leveren voorafgaand aan een eerste consult.	Gebrek aan kennis van richtlijn. Gebrek van medewerking van jeugdartsen, huisartsen en/of eigen secretariaat.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen. Organiseren binnen eigen ziekenhuis dat groeicurve standaard vooraf aan eerste consult wordt aangeleverd.	Kinderartsen. NVK, LHV, AJN. Opleiders kindergeneeskunde in ziekenhuizen.	
Let bij de anamnese van een kind met kleine lengte/groeiabuijing speciaal op zwangerschapsduur, gewicht, lengte en hoofdmtrek bij de geboorte (of de eerste beschikbare meting), doorgemaakte ziekten en medicatie, en de familieanamnese (zie verder Bijlage 1F).	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn.	Gebrek aan kennis van richtlijn.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen.	Artsen. NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders kindergeneeskunde in ziekenhuizen.	
Let bij het lichamelijk onderzoek van een kind met kleine lengte/groeiabuijing speciaal op lichaamsverhoudingen (zithoogte/lengte ratio, spanwijdte minus lengte)(Bijlage III en IV), hoofdmtrek en dysmorfe kenmerken (zie verder Bijlage 1G en 1H).	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn.	Gebrek aan kennis van richtlijn.	Uitrollen richtlijn naar praktiserende kinderartsen.	Kinderartsen. NVK. Opleiders kindergeneeskunde in ziekenhuizen.	

Verricht bij alle kinderen die zijn verwezen voor kleine lengte/groeiabuijing een screenend röntgenonderzoek van de linker hand en pols, met als vraagstelling skeletleeftijd en anatomische afwijkingen verdacht voor skeletdysplasie (Bijlage 1N).	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn.	Gebrek aan kennis van richtlijn. Weerstand radiologen.	Uitrollen richtlijn naar praktiserende kinderartsen. Overleg NVK met Nederlandse Vereniging voor Radiologie.	Kinderartsen. NVK. Opleiders kindergeneeskunde in ziekenhuizen.	
Verricht bij alle meisjes met een lengte-SDS<-2 EN/OF een lengte-SDS die tenminste 1,6 SD kleiner is dan de TH-SDS, met of zonder dysmorphe kenmerken, genetische diagnostiek op Turner-syndroom door middel van (bij voorkeur) array-analyse of (eventueel) karyotypering	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn.	Gebrek aan kennis van richtlijn.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen.	Artsen. NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders kindergeneeskunde in ziekenhuizen. Opleiders jeugdartsen en huisartsen.	
Let bij alle kinderen met een lengte-SDS<-1 en een hoge zithoogte/lengte ratio SDS en een spanwijdte die kleiner is dan de lengte speciaal op fenotypische kenmerken als gespierd uiterlijk, cubitus valgus, korte of gebogen bovenarmen, aanwijzingen voor Madelungse deformiteit, dislocatie van de ulna en spierhypertrofie. Bij fenotypische afwijkingen (Bijlage 1J) is de kans op het aantonen van een SHOX-defect aanzienlijk hoger.	1 tot 3 jaar	Mogelijk toename: aanschafkosten krukje voor meten zithoogte.	Kennis van de richtlijn. Beschikbaarheid over de juiste apparatuur.	Gebrek aan kennis van richtlijn. Geen beschikking over de juiste apparatuur.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen. Indien van toepassing: aanschaf van juiste apparatuur. Overleg NVK met VKGN	Artsen. NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen. Ziekenhuisorganisaties.	
Verricht in overleg met de klinisch geneticus of kinderendocrinoloog genetisch onderzoek naar SHOX haploinsufficiëntie (door middel van	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn.	Gebrek aan kennis van richtlijn.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen. Overleg NVK met VKGN	Kinderartsen en klinisch genetici. NVK en VKGN. Opleiders	

<p>sequentie analyse en MLPA, inclusief enhancer gebieden, eventueel als onderdeel van een specifiek “klein” groei-genpanel) als aan één van de volgende voorwaarden wordt voldaan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lengte-SDS<-2 EN (zithoogte/lengte SDS>1 OF spanwijdte ≥3 cm lager dan de lengte) • Lengte-SDS<-1 EN typische kenmerken van Leri-Weill syndroom bij (lichamelijk onderzoek (Madelung deformiteit, cubitus valgus, korte onderarmen, spierhypertrofie, dislocatie van de ulna) OF op röntgenfoto’s van de hand, pols of onderarm). • Lengte-SDS<-2 EN een ouder met ≥1 van de volgende kenmerken: lengte-SDS<-2, (zithoogte/lengte-SDS>1 EN spanwijdte≥3 cm lager dan de lengte), typische kenmerken van Leri-Weill syndroom 						<p>kindergeneeskunde en klinische genetica in ziekenhuizen.</p>	
<p>Verricht bij alle kinderen die zijn verwezen voor kleine lengte laboratoriaanscreening bestaande uit Hb, Ht, erythrocyten, rode cel indices (MCH, MCV, MCHC, WDR), serum IGF-1, FT4, TSH, IgA-anti-tissue transglutaminase antilichamen, totaal IgA, Na, K, kreatinine, Ca, P en alkalische fosfatase. De serum IGF-1 waarde dient in nmol/L of ng/mL en</p>	<p>1 tot 3 jaar</p>	<p>Geen</p>	<p>Kennis van de richtlijn.</p>	<p>Gebrek aan kennis van richtlijn.</p>	<p>Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen.</p> <p>Indien van toepassing: organiseren binnen het ziekenhuis dat het serum IGF-1 waarde niet alleen in nmol/L of ng/mL, maar ook als SDS (voor leeftijd en geslacht) wordt gerapporteerd door het laboratorium.</p>	<p>Kinderartsen en klinisch chemici. NVK en NVKCL. Opleiders kindergeneeskunde in ziekenhuizen.</p>	

SDS (voor leeftijd en geslacht) te worden gerapporteerd door het laboratorium en door de kinderarts te worden geïnterpreteerd met inachtneming van het puberteitsstadium en voedingstoestand.					Overleg NVK met Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde		
Voeg bij kinderen <3 jaar met groeiafbuiging en/of "failure to thrive" een bloedgas bepaling toe aan de laboratoriumscreening. Voeg bij kinderen ≥10 jaar met afbuiging van lengte-SDS en (afbuiging van BMI-SDS of BMI-SDS<-1) de volgende bepalingen toe: leukocyten en leukocytendifferentiatie, BSE of CRP in het bloed en calprotectine in de faeces.	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn.	Gebrek aan kennis van richtlijn.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen. Overleg NVK met Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde	Kinderartsen en klinisch chemici. NVK en NVKCL. Opleiders kindergeneeskunde in ziekenhuizen.	
Indien na de eerste screening (na uitsluiten van Turner-syndroom) verdenking op een primaire groeistoornis blijft bestaan bij kinderen met kleine lengte al of niet met bijkomende dysmorphe kenmerken en/of disproportie en/of dominante overerving en/of extreem kleine lengte (<-3 SDS), overleg dan met een kinderarts-endocrinoloog of klinisch geneticus over de eventuele indicatie voor aanvullend genetisch onderzoek (bijvoorbeeld array-analyse of groei-genpanel) of	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn.	Gebrek aan kennis van richtlijn.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen. Overleg VKGN	Kinderartsen. NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders kindergeneeskunde in ziekenhuizen.	

verwijzing naar een academisch centrum of expertisecentrum voor groeistoornissen.							
Grote lengte							
Zorg dat er bij een kind met grote lengte/groeiversnelling voorafgaande aan het eerste consult een ingevuld vragenformulier met relevante anamnestiche vragen (bijvoorbeeld Bijlage V) en een complete groeicurve beschikbaar is. Gebruik bij het eerste consult het beslisschema (Bijlage 2D) als hulpmiddel voor het maken van een diagnostisch plan.	1 tot 3 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn. Medewerking van jeugdartsen en huisartsen in de regio om standaard de curve aan te leveren voorafgaand aan een eerste consult.	Gebrek aan kennis van richtlijn. Gebrek van medewerking van jeugdartsen, huisartsen en/of eigen secretariaat.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen. Organiseren binnen eigen ziekenhuis dat groeicurve standaard vooraf aan eerste consult wordt aangeleverd.	Kinderartsen. NVK, LHV, AJN. Opleiders kindergeneeskunde in ziekenhuizen.	
Let bij de anamnese van een kind met grote lengte/groeiversnelling speciaal op gewicht, lengte en hoofdromp bij de geboorte (of de eerstbeschikbare meting), ontwikkelingachterstand en spraaktaal-, motorische-, gedrags- of leerproblemen, en eventueel leeftijd van start puberteit. Denk bij een jongen met spraaktaal-, motorische-, of leerproblemen aan het Klinefelter-syndroom (Bijlage 2H). Denk bij cardiale- en visus-problematiek aan het Marfan-syndroom (Bijlage 2I).	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn.	Gebrek aan kennis van richtlijn.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen.	Artsen. NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders kindergeneeskunde in ziekenhuizen.	
Meet bij een kind met grote lengte/groeiversnelling lengte, gewicht, zithoogte (ZH),	<1 jaar	Mogelijk toename: aanschafkosten krukje voor	Kennis van de richtlijn. Beschikbaarheid over	Gebrek aan kennis van richtlijn.	Uitrollen richtlijn naar praktiserende kinderartsen. Indien van toepassing: aanschaf	Kinderartsen. NVK. Opleiders kindergeneeskunde in	

hoofdomtrek, spanwijdte, en plot deze metingen in de respectievelijke groeidiagrammen (ook ZH/lengte ratio naar leeftijd) om te beoordelen of deze afwijkend zijn (Bijlage III en IV). Meet ook de lengte en lichaamsproporties bij de ouders indien het kind gedisproportioneerd is.		meten zithoogte.	de juiste apparatuur.	Geen beschikking over de juiste apparatuur.	van juiste apparatuur.	ziekenhuizen. Ziekenhuisorganisaties	
Richt u bij het lichamelijk onderzoek op de meest voorkomende en klinische relevante pathologische oorzaken van grote lengte, zoals (pseudo)pubertas precox (dus bepaal puberteits-stadia), het Klinefelter-syndroom (Bijlage 2H)(NKV, 2018) en het Marfan-syndroom (Bijlage 2I)(NVK, 2013). Een grote hoofdomtrek kan op Sotos-syndroom wijzen (bijlage 2J).	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn.	Gebrek aan kennis van richtlijn.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen.	Artsen. NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen.	
Bepaal bij alle kinderen met grote lengte/groeiversnelling op basis van een röntgenfoto van de linker hand de skeletleeftijd. Bereken de eindlengtevoorspelling maar houdt er rekening mee dat deze voorspelling weinig betrouwbaar is voordat lange meisjes en jongens een lengte van respectievelijk 170 cm en 185 cm hebben bereikt.	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn.	Gebrek aan kennis van richtlijn.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen.	Kinderartsen. NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen.	
Gebruik bij een kind met grote lengte/groeiversnelling Bijlage 2K	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn.	Gebrek aan kennis van richtlijn.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen.	Kinderartsen. NVK en andere verenigingen die de	

voor het inzetten van verdere diagnostiek naar specifieke oorzaken van grote lengte. Zet bij verdenking op het Klinefelter-syndroom laagdrempelig array-analyse (of karyotype) in.						richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen.	
Verwijs een kind met grote lengte/groeiversnelling naar een klinisch geneticus indien: *lengte-SDS>2 EN ontwikkelingsachterstand, EN/OF dysmorphe kenmerken EN/OF disproporties (zithoogte/lengte ratio SDS<-2 en/of spanwijdte minus lengte >6 cm); *lengte-SDS>2 EN één van de ouders groot EN dysmorf EN/OF gedisproportioneerd; *Verwijs naar een endogeneticaspreekuur of expertisecentrum voor groeistoornissen indien lengte-SDS>3 OF lengte-SDS min TH-SDS>+2,5	<1 jaar	Geen	Kennis van de richtlijn.	Gebrek aan kennis van richtlijn.	Uitrollen richtlijn naar betrokken beroepsgroepen. Overleg VKGN	Kinderartsen. NVK en andere verenigingen die de richtlijn autoriseren. Opleiders in ziekenhuizen.	

Literatuur

- Heerdink N, Klein Ikkink AJ, Boere-Boonekamp MM, et al. Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Kleine lichaamslengte bij kinderen. *Huisarts Wet.* 2011;54(2):S1-S4.
- 5 Heerdink (NKI) AJ, Boere-Boonekamp MM, de Vries L, et al. Landelijke Eerstelijns Samenwerkings Afspraak Kleine lichaamslengte bij kinderen Nederlands Huisartsen Genootschap en Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland. (cited 2018, 2018 April 6). Available from: https://www.nhg.org/sites/default/files/content/nhg_org/uploads/kleine_lichaamslengte_bij_kinderen.pdf. 2011.
- 10 Prakash S, Guo D, Maslen CL, et al. Single-nucleotide polymorphism array genotyping is equivalent to metaphase cytogenetics for diagnosis of Turner syndrome. *Genet Med.* 2014;16(1):53-59. PMID: 23743550.

Bijlage 3. Indicatoren

Inleiding

In de gezondheidszorg anno 2018 zijn kwaliteit en transparantie belangrijke onderwerpen. Dit is terug te zien in de ontwikkeling van richtlijnen voor medisch handelen en indicatoren om dit handelen te kunnen meten. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde verwacht met deze indicatorenset een stimulans te geven aan professioneel handelen in de kindergeneeskunde en bij andere medisch specialismen betrokken bij de behandeling van groeistoornissen en zo te komen tot steeds betere patiëntenzorg. Op het tijdstip van autorisatie van deze richtlijn is het automatisch ophalen van de hieronder genoemde indicatoren helaas (nog) niet mogelijk. Dit betekent dat het meten van een indicator tot een grote registratielast kan leiden, omdat alle gegevens handmatig uit het patiëntendossier moeten worden gehaald.

Doel van de indicatorenset

Het doel van de indicatorenset is om kwaliteit van zorg en implementatie van de richtlijn Triage en Diagnostiek van Groeistoornissen bij kinderen te kunnen meten in de tweede lijn.

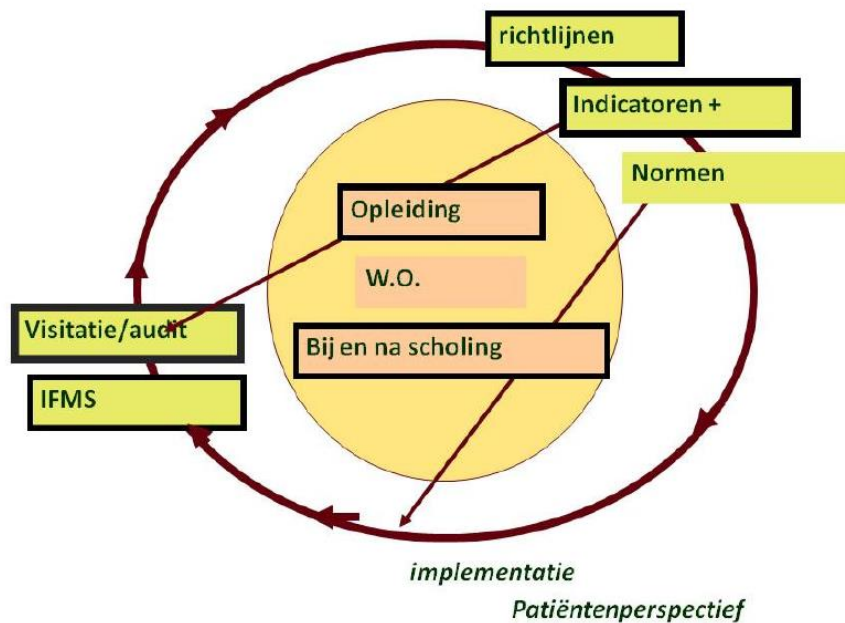
Algemene informatie betreffende indicatoren

Meten van kwaliteit

Het primaire doel van kwaliteitsmeting voor medisch specialisten is het verbeteren van kwaliteit van zorg door het inzichtelijk maken (meten) van uitkomsten, processen, randvoorwaarden en structuren. Door inzichtelijk te maken hoe de zorg geleverd wordt kunnen aanknopingspunten voor kwaliteitsverbetering worden geïdentificeerd. Door het aanpakken van deze punten wordt de kwaliteit van zorg beter. Goede kwaliteit van zorg wordt gedefinieerd als zorg die veilig, effectief, patiëntgericht, tijdig en efficiënt is en die toegankelijk is voor iedere zorgvrager uit de bevolking.

Het kwaliteitsbeleid van medisch specialisten heeft als uitgangspunt continue verbetering en borging van kwaliteit van zorg. Belangrijke doelstelling is dan ook het realiseren van verbeteringen door middel van het realiseren van een kwaliteitscyclus. Een geïntegreerd kwaliteitsbeleid kenmerkt zich door onderlinge samenhang van de verschillende basisinstrumenten in een kwaliteitscyclus (zie ook figuur B3.1). Richtlijnen vormen als professionele standaard de basis voor goede zorg. Op basis van de richtlijnen worden indicatorensets ontwikkeld. Indicatoren (en kwaliteitsregistraties) helpen de specialist om inzicht te krijgen in de kwaliteit van het eigen handelen (kwaliteitsmeting). Het gebruik van richtlijnen en indicatoren wordt gestimuleerd wanneer ze worden ingepast in de methodiek van de kwaliteitsvisitatie. Anderzijds kan de kwaliteitsvisitatie informatie opleveren over gebieden waarin behoefte is aan nieuwe richtlijnen of aan ondersteuning bij implementatie van richtlijnen. Tenslotte wordt de kwaliteitscyclus ook bevorderd wanneer er aandacht besteed wordt aan richtlijnen en kwaliteitsmeting in bij- en nascholing.

Figuur B3.1 Kwaliteitscyclus



Onderbouwing

Idealiter worden indicatoren afgeleid van een bestaande richtlijn of zijn anderszins evidence based. Dit is echter lang niet altijd mogelijk. In dat geval zal genoeg moeten worden genomen met de consensus van een aantal deskundigen (expert opinion).

Soorten indicatoren

Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de mate van kwaliteit van de geleverde zorg (Lawrence, 1997). Een indicator is dus het middel waarmee de kwaliteitsmeting wordt uitgevoerd. Het definiëren van een indicator is het operationaliseren van wat men wilt meten. Om een indicator te gebruiken is informatie nodig en wordt op basis van deze informatie een berekening gedaan.

Over het algemeen wordt er een indeling gemaakt in drie typen indicatoren, namelijk structuur-, proces- en uitkomstindicatoren (Donabedian, 1980).

Structuurindicatoren geven informatie over de (organisatorische) randvoorwaarden waarbinnen zorg wordt geleverd. Een voorbeeld van een structuurindicator is 'De aanwezigheid van een zithoogtebankje'.

Procesindicatoren geven informatie over de handelingen die binnen een zorgproces worden uitgevoerd om kwaliteit te leveren. Het kenmerk van procesindicatoren is dat ze direct beïnvloedbaar zijn: ze meten hoe (vaak) iets is gedaan. Een voorbeeld van een procesindicator is 'Percentage meisjes met kleine lengte bij wie genetisch onderzoek naar Turner-syndroom wordt verricht'.

Uitkomstindicatoren geven informatie over de uitkomsten van zorgprocessen gemeten op patiëntniveau. Uitkomstindicatoren zijn van vele factoren afhankelijk en daardoor vaak moeilijk te herleiden tot kwaliteit van directe patiëntenzorg. Een voorbeeld van een uitkomstindicator is:

Het percentage meisjes met het Turner-syndroom dat een eindlengte bereikt boven de -2 SDS lijn voor volwassen vrouwen.

Methodiek

Werkwijze

In een aantal vergaderingen heeft de werkgroep Triage en Diagnostiek van Groeistoornissen bij Kinderen een selectie gemaakt van de aanbevelingen van de richtlijn Triage en Diagnostiek van Groeistoornissen bij Kinderen die in aanmerking kwamen voor kwaliteitsverbetering of de andere bovengenoemde doelen. Daarna is in een aantal vergaderingen gekomen tot concretisering en afbakening van de indicatoren. De indicatoren zijn samen met de richtlijn Triage en Diagnostiek van Groeistoornissen bij Kinderen ter commentaar voorgelegd aan de deelnemende wetenschappelijke verenigingen, en na aanpassingen op basis van feedback, ter autorisatie aangeboden samen met de richtlijn.

Resultaat

Het betreft een indicatorenset gemaakt door en voor medisch specialisten betrokken bij de diagnostiek van patiënten met groeistoornissen. Er is een selectie gemaakt van de onderwerpen die, naar de mening van de werkgroep, het meest relevant zijn en daardoor de meeste prioriteit hebben. Er is hierbij aansluiting gezocht bij de aanbevelingen van de richtlijn Triage en Diagnostiek van Groeistoornissen bij Kinderen. Daarnaast moesten de indicatoren, direct of indirect, beïnvloedbaar zijn door de beroepsgroep. Bovendien werd gezocht naar indicatoren die verschillen tussen instellingen kunnen detecteren. Er is gekozen voor een mix van indicatoren op verschillende kwaliteitsdomeinen, die valide zijn als maat voor de kwaliteit van zorg. Tevens dient er een juiste balans te zijn tussen belang en administratielast. De gekozen indicatoren zijn betrouwbaar en valide.

Overzicht indicatoren

Er werden vier indicatoren ontwikkeld; één structuurindicator, drie procesindicatoren, en nul uitkomstindicatoren.

Tabel 3B.2 Vier indicatoren

	Indicator	Type
1	Aanwezigheid van mogelijkheid om lichaamsverhoudingen te meten.	structuur
2	Percentage patiënten waarbij voorafgaande aan het eerste consult de groeidata beschikbaar zijn.	proces
3	Percentage vrouwelijke patiënten met een kleine lengte waarbij genetische diagnostiek naar het Turner-syndroom is uitgevoerd.	proces
4	Percentage patiënten met een kleine of grote lengte waarbij na afronding van het diagnostisch proces een brief met terugkoppeling is verstuurd naar de jeugdarts.	proces

In onderstaande paragrafen worden de indicatoren verder uitgewerkt.

Factsheets indicatoren

Tabel 3B.3 Aanwezigheid van mogelijkheid om lichaamsverhoudingen te meten

Structurele vastlegging van uitkomst van operatieve behandeling	
Operationalisatie	Is op de polikliniek kindergeneeskunde een zithoogtebankje aanwezig en is er een mogelijkheid om de spanwijdte te meten?
Teller	Niet van toepassing
Noemer	Niet van toepassing
Type indicator	structuurindicator
In- en exclusiecriteria	Onder de aanwezigheid van een mogelijkheid om lichaamsverhouding te meten wordt verstaan: 1) de aanwezigheid van een zithoogtebankje 2) de mogelijkheid (ruimte in de spreekkamer) om de spanwijdte te meten. Beide moeten aanwezig zijn wil de structuurindicator met "Ja" worden beantwoord.
Kwaliteitsdomein	<ul style="list-style-type: none">Effectiviteit: het leveren van nauwkeurige en juiste zorg gebaseerd op wetenschappelijke kennis.
Meetfrequentie	Eenmaal per jaar
Verslagjaar	2020
Rapportagefrequentie	Eenmaal per jaar

Toelichting

Achtergrond en variatie in zorg

Het doel van deze indicator is om het structureel vastleggen van de lichaamsverhoudingen van een kind, dat is doorverwezen wegens een kleine of grote lengte, te implementeren in de Nederlandse ziekenhuizen.

Momenteel is er veel variatie in Nederlandse ziekenhuizen in hoeverre lichaamsverhoudingen bij een eerste consult worden gemeten. Het structureel meten van lichaamsverhoudingen draagt bij tot het tijdig opsporen van primaire groeistoornissen (bij kinderen met kleine lengte met name varianten van skeletdysplasie), wat de diagnose van een onderliggende oorzaak van een groeistoornis kan bespoedigen.

Door het meten van de lichaamsverhoudingen (zithoogte, spanwijdte) en het vaststellen van afwijkingen hierin, kan de diagnostiek al of niet worden gericht op primaire groeistoornissen. Met de inzet van de nieuwe genetische diagnostische technieken kan op deze manier bij een deel van deze kinderen een monogenetische oorzaak van de groeistoornis worden aangetoond, waardoor ondersteuning en eventueel behandeling (eerder) kan plaats vinden.

Definities

Zithoogtebankje

Met een zithoogtebankje wordt de zithoogte van een kind gemeten. Dit bankje/stoeltje moet recht onder de meetplank geplaatst kunnen worden, waardoor de gestrekte rug, billen, schouders en hoofd de verticale plank raken. Hierbij moeten de benen een hoek van 90 graden en opzichte van het lichaam vormen, waardoor de lordose van de rug het minst is. Dit is bij gebruik voor kinderen met verschillende lengtes alleen haalbaar met een verstelbare voetenplank, of de aanwezigheid van bankjes/stoeltjes met verschillende hoogten. De hoogte van een zithoogtebankje met verstelbare voetenplank kan het beste circa 60 tot 65 cm bedragen.

Meten spanwijdte

- Voor het meten van de spanwijdte zijn professionele spanwijdtemeters verkrijgbaar.
- Een andere mogelijkheid is het aanbrengen van een krijtbord op een muur in de hoek van een kamer, waarop bij 1 meter een verticale loodlijn is getekend, en waarbij het kind de middelvinger van één hand tegen de zijmuur houdt, en met zijn rug tegen het krijtbord staat. Bij het spannen van de armen op deze wijze kan een streepje worden gezet bij de top van de middelvinger van de andere arm, waarna de totale spanwijdte met een centimeter kan worden gemeten. De aanwezigheid van de loodlijn op 1 meter maakt dat de spanwijdte door de verpleegkundige/arts ook bij een grote spanwijdte nauwkeurig kan worden gemeten.

Registreerbaarheid

Er is sprake van een minimale tijdsinvestering om deze indicator te registreren. Feitelijk gaat het alleen om 'ja' of 'nee' op de gestelde, duidelijk gedefinieerde, vraag/indicator.

Mogelijke versturende factoren

Op dit moment is er geen sprake van een mogelijke versturende factor. Men heeft de mogelijkheid om lichaamsverhoudingen te meten of niet.

Mogelijke ongewenste effecten

De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van deze indicator.

Tabel 3B.4 Beschikbaarheid groeidata vooraf aan eerste consult

Percentage patiënten waarbij vooraf aan de eerste consult groeidata beschikbaar is	
Operationalisatie	Wat is het percentage patiënten waarbij voorafgaande aan het eerste consult groeidata beschikbaar zijn?
Teller	Alle patiënten die verwezen zijn naar de kinderarts wegens een kleine of grote lengte, waarbij voorafgaand aan het consult groeidata beschikbaar zijn. Onder groeidata wordt verstaan zowel de groeicurve, als de ruwe getallen van lengte en gewicht
Noemer	Alle patiënten die verwezen zijn naar de kinderarts wegens een kleine of grote lengte.
Type indicator	Procesindicator
In- en exclusiecriteria	Inclusiecriteria: <ul style="list-style-type: none">• patiënten die verwezen zijn naar de kinderarts wegens een kleine of grote lengte Exclusiecriteria: <ul style="list-style-type: none">• Er is geen groeicurve beschikbaar, omdat het kind uit het buitenland is verhuisd, waar de groei niet is bijgehouden. Dit moet zijn gedocumenteerd in het patiëntendossier.• Kinderen die niet gemeten kunnen worden vanwege contracturen, mentale retardatie
Kwaliteitsdomein	<ul style="list-style-type: none">• Effectiviteit: het leveren van nauwkeurige en juiste zorg gebaseerd op wetenschappelijke kennis.• Tijdigheid: het leveren van zorg op de juiste tijd, verhinderen van wachttijden voor patiënten en medewerkers
Meetfrequentie	Eenmaal per jaar
Verslagjaar	2020
Rapportagefrequentie	Eenmaal per jaar

Toelichting

Achtergrond en variatie in zorg

Het doel van deze indicator is om ervoor zorg te dragen dat de kinderarts de juiste achtergrondinformatie heeft om een groeistoornis te kunnen diagnosticeren. Een groeicurve kan veel informatie verschaffen over de onderliggende oorzaak van een groeistoornis. In de praktijk bestaat er regionaal veel variatie in hoeverre groeicurves, inclusief de ruwe data, tijdig worden aangeleverd bij een verwijzing naar de kinderarts. De werkgroep is van mening dat een

234

234

kinderarts er zorg voor dient te dragen dat voorafgaand aan elk consult van een kind dat is doorverwezen wegens een kleine of grote lengte de groeigegevens aanwezig moeten zijn om al tijdens het eerste consult een inschatting te kunnen maken wanneer de groeistoornis is ontstaan en of er sprake is van groeiafbuiging. Ook de relatie van het gewicht ten opzichte van de lengte in de loop van de tijd kan op deze manier worden ingeschat en meegewogen worden in het diagnostische traject.

Definities

Niet van toepassing.

Registreerbaarheid

Het streven is om de gegevens automatisch op te kunnen halen vanuit de EPD. Op het tijdstip van autorisatie van deze richtlijn is dit helaas (nog) niet mogelijk. Dit betekent dat het meten van deze indicator tot een grote registratielast zou kunnen leiden, omdat alle gegevens handmatig uit het patiëntendossier moeten worden gehaald. De werkgroep is van mening dat de registratielast wel opweegt tegen het belang van de indicator.

Mogelijke versturende factoren

Door het uitsluiten van de patiënten van wie er geen groeicurve beschikbaar is, omdat zij uit het buitenland zijn verhuisd of om andere bovengenoemde exclusiecriteria, zal casemix worden voorkómen. De werkgroep is van mening dat er bij deze indicator geen sprake zal zijn van case-mix of bias.

Indien geen groeigegevens beschikbaar zijn, bijvoorbeeld kinderen die pas recent terug zijn na langdurig verblijf in het buitenland of kinderen van wie de ouders hen niet naar het consultatiebureau hebben gebracht, zal de kinderarts gewoonlijk een vervolgspraak maken om te kunnen beoordelen of al of niet groeiafbuiging optreedt.

Mogelijke ongewenste effecten

De werkgroep heeft de verwachting dat deze indicator niet leidt tot ongewenste effecten

Tabel 3B.5 Genetische diagnostiek bij meisjes met een kleine lengte

Percentage vrouwelijke patiënten met een te kleine lengte, bij wie genetische diagnostiek is uitgevoerd	
Operationalisatie	Wat is het percentage vrouwelijke patiënten verwezen vanwege een kleine lengte, bij wie genetische diagnostiek naar het Turner-syndroom is uitgevoerd?
Teller	Het aantal vrouwelijke patiënten verwezen vanwege een kleine lengte, bij wie genetische diagnostiek is uitgevoerd
Noemer	Het aantal vrouwelijke patiënten verwezen vanwege een kleine lengte
Type indicator	Procesindicator
In- en exclusiecriteria	<p>Inclusiecriteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> vrouwelijke patiënten die verwezen zijn naar de kinderarts wegens een te kleine lengte, die zich presenteren met een lengte-SDS <-2 OF een lengte-SDS die 1,6 SD lager is dan de target height genetische diagnostiek: micro-array of karyotypering genetische diagnostiek moet binnen 6 maanden na het eerste consult zijn uitgevoerd. <p>Exclusie criterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ouders en/of kind weigeren genetische diagnostiek. Dit moet zijn vastgelegd in het patiëntendossier
Kwaliteitsdomein	<ul style="list-style-type: none"> Effectiviteit: het leveren van efficiënte, nauwkeurige en juiste zorg gebaseerd op wetenschappelijke kennis en afspraken binnen de beroepsgroepen. Tijdigheid: het leveren van de juiste zorg op de juiste tijd, verhinderen van wachttijden voor

	patiënten en medewerkers
Meetfrequentie	Eenmaal per jaar
Verslagjaar	2020
Rapportagefrequentie	Eenmaal per jaar

Toelichting

Achtergrond en variatie in zorg

Het doel van deze indicator is om ervoor zorg te dragen dat bij alle meisjes, die verwezen zijn naar een kinderarts wegens een kleine lengte, genetische diagnostiek naar het Turner-syndroom wordt uitgevoerd. De werkgroep is van mening dat dit zal bijdragen aan een tijdige diagnostiek van onderliggende groeistoornissen, omdat ook bij meisjes bij wie kleine lengte het enige symptoom is er wel sprake kan zijn van het Turner-syndroom (geschat op 2 tot 3%, Module 2).

Door het tijdig stellen van deze diagnose kunnen eventuele andere problemen die bij deze afwijking voorkomen (bijvoorbeeld aandoeningen van hart en nieren, hypogonadisme) tijdig worden opgespoord en kan groeihormoonbehandeling tijdig worden gestart.

Definities

Niet van toepassing.

Registreerbaarheid

Deze indicator kan desgewenst worden getoetst met de instrumenten ten behoeve van kwaliteitsvisiting door de wetenschappelijke vereniging. Het streven is om de gegevens automatisch op te kunnen halen vanuit het EPD. Op het tijdstip van autorisatie van deze richtlijn is dit helaas (nog) niet mogelijk. Dit betekent dat het meten van deze indicator tot een grote registratielast zou leiden, omdat alle gegevens handmatig uit het patiëntendossier moeten worden gehaald. De werkgroep is van mening dat de tijdsinvestering die nodig is om de gegevens te verkrijgen wel opweegt tegen de waarde van de indicator.

Mogelijke versturende factoren

De werkgroep is van mening dat bij het meten van deze procesindicator er geen risico is op misinterpretatie van resultaten door casemix of bias.

Mogelijke ongewenste effecten

De werkgroep is van mening dat door het gebruik van deze indicator er geen risico is op ongewenste effecten.

Tabel 3B.6 Terugkoppeling uitkomsten diagnostisch proces aan jeugdarts

Structurele vastlegging van uitkomst van operatieve behandeling	
Operationalisatie	Wat is het percentage kinderen verwezen wegens een kleine of grote lengte waarbij na afronding van de diagnostiek een brief naar de jeugdarts is gestuurd met terugkoppeling?
Teller	Aantal kinderen verwezen wegens een kleine of grote lengte waarbij na afronding van de diagnostiek een brief naar de jeugdarts is gestuurd met terugkoppeling
Noemer	Aantal kinderen verwezen wegens een kleine of grote lengte
Type indicator	Procesindicator
In- en exclusiecriteria	Inclusiecriteria: <ul style="list-style-type: none"> • patiënten die verwezen zijn naar de kinderarts wegens een kleine of grote lengte • ook wanneer de huisarts het kind heeft verwezen dient een jeugdarts hier terugkoppeling over te krijgen. Exclusiecriteria: <ul style="list-style-type: none"> • geen

Kwaliteitsdomein	<ul style="list-style-type: none"> Effectiviteit: het leveren van nauwkeurige en juiste zorg gebaseerd op wetenschappelijke kennis.
Meetfrequentie	Eenmaal per jaar
Verslagjaar	2020
Rapportagefrequentie	Eenmaal per jaar

Toelichting

Achtergrond en variatie in zorg

Het doel van deze indicator is om het structureel terugkoppelen van de uitkomsten van het diagnostisch proces aan de (verwijzende of behandelende) jeugdarts in kaart te brengen. Momenteel bestaat er veel variatie in hoeverre deze terugkoppeling aan de jeugdarts plaatsvindt. Voor de jeugdarts, wiens taak het is om onder andere groei vast te leggen en te monitoren, is het belangrijk te weten of er een diagnose is gesteld, en een eventuele behandeling is ingesteld. Het terugkoppelen van de diagnose kan ook een leerpunt zijn voor de jeugdarts. Als er geen diagnose is gesteld is en het kind is terugverwezen naar de eerste lijn is het met het oog op de toekomst belangrijk dat de jeugdarts op de hoogte is van de verrichte diagnostiek.

Definities

Niet van toepassing.

Registreerbaarheid

Deze indicator kan desgewenst worden getoetst met de instrumenten ten behoeve van kwaliteitsvisiteatie door de wetenschappelijke vereniging. Het streven is om de gegevens automatisch op te kunnen halen vanuit het EPD. Op het tijdstip van autorisatie van deze richtlijn is dit helaas (nog) niet mogelijk. Dit betekent dat het meten van deze indicator tot een grote registratielast zou leiden, omdat alle gegevens handmatig uit het patiëntendossier moeten worden gehaald. De werkgroep is van mening dat de tijdsinvestering die nodig is om de gegevens te verkrijgen wel opweegt tegen de waarde van de indicator.

De werkgroep is van mening dat bij het meten van deze procesindicator er geen risico is op misinterpretatie van resultaten door casemix of bias.

Mogelijke versturende factoren

Op dit moment is er geen sprake van een mogelijke versturende factor.

Mogelijke ongewenste effecten

De werkgroep verwacht geen ongewenste effecten van deze indicator.

Literatuur

Donabedian A. Explorations in quality assessment and monitoring (vol. I): the definition of quality and approaches to its assessment. Michigan, Ann Arbor: Health Administration Press, 1980.

Lawrence M, Olesen F, et al. Indicators of quality in health care. European Journal of General Practice 1997;3:103-8.

Bijlage 4. Kennislacunes

Het literatuuronderzoek heeft aangetoond dat op geen van de uitgangsvragen een bevredigend antwoord kon worden gevonden.

Kleine Lengte

1. Met betrekking tot de vraag “Bij welke kinderen met een kleine lengte in de leeftijd 0 tot 18 jaar is aanvullend onderzoek geïndiceerd?” zijn de volgende kennislacunes te onderscheiden:
 - a) Voor de meeste pathologische oorzaken van kleine lengte/groei afbuiging is onbekend in hoeveel procent de betreffende stoornis zich zonder andere symptomen kan presenteren. Uitzonderingen zijn groeihormoondeficiëntie (waarbij bij verreweg de meeste kinderen er behalve de groeistoornis geen andere symptomen zijn) en coeliakie (waarvan diverse studies hebben aangetoond dat dit kan voorkomen zonder duidelijke gastro-intestinale verschijnselen).
 - b) De optimale criteria (afkappunten) met betrekking tot de drie relevante aspecten van lengtegroei (lengte in vergelijking met de populatie, lengte in vergelijking met de genetische achtergrond (Target Height) en afbuiging van de lende) om een hoge sensitiviteit te bereiken zijn voor de meeste pathologische oorzaken onbekend. Alleen voor Turner-syndroom zijn hierover gegevens beschikbaar (Van Buuren 2004).
2. Met betrekking tot de vraag “Wat is de waarde van chromosomenonderzoek om het Turner-syndroom aan te tonen of uit te sluiten bij meisjes met een te kleine lengte?” zijn de volgende kennislacunes te onderscheiden:
 - a) Er zijn slechts twee studies gevonden naar de diagnostische opbrengst van genetisch onderzoek naar Turner-syndroom bij meisjes waarbij bij lichamelijk onderzoek geen verdenking bestond op dit syndroom. Hierin was niet specifiek aangegeven welke dysmorphe kenmerken wel of niet aanwezig waren, en wat de afstand was van de lengte-SDS tot de TH-SDS.
 - b) Het is onvoldoende bekend wat de consequenties zijn van gebruik van een array-analyse in plaats van een karyotype op: 1) De opbrengst wat betreft de diverse varianten van Turner-syndroom; 2) De opbrengst van andere pathologische oorzaken van kleine lengte, met name van copy number variants (CNVs) in andere chromosomen die geassocieerd zijn met kleine lengte en uniparentale disomie (UPD); 3) Het detecteren van CNVs met onduidelijke betekenis en; 4) Het detecteren van ongewenste informatie (bv genetische varianten die zijn geassocieerd met latere gezondheidsrisico's).
 - c) Het is duidelijk dat de sensitiviteit van het detecteren van Turner-syndroom afhankelijk is van de afkappunten die worden gebruikt voor de drie componenten van lengtegroei, en dat een hogere sensitiviteit direct gerelateerd is aan hogere kosten. Het is echter onduidelijk bij welke sensitiviteit de financiële consequenties maatschappelijk acceptabel zijn.

3. Wat is de waarde van aanvullend onderzoek naar *SHOX* haploinsufficiëntie bij kinderen met kleine lengte?
 - a) Het is onduidelijk wat de frequentie is van *SHOX* haploinsufficiëntie bij kinderen die geen enkel teken hebben dat wijst op een variant van Leri-Weill Dyschondrosteose (in geen van de gepubliceerde studies is precies aangegeven wat bijvoorbeeld de zithoogte/lengte ratio was, de afstand tussen spanwijdte en lengte, en de uitslagen van de röntgenfoto van de hand en pols).
 - b) Daarom kan niet worden ingeschat wat de opbrengst aan positieve uitkomsten is indien de criteria worden gebruikt zoals in de richtlijn voorgesteld.

4. Wat is de waarde van onderzoek naar anemie, nieraandoeningen, calcium/fosfaataandoeningen, hypothyreoïdie, groeihormoondeficiëntie en inflammatie als screening bij kinderen en adolescenten die worden verwezen met kleine lengte en/of groeiafbuiging?
 - a) Voor geen van deze aandoeningen zijn gegevens beschikbaar over het percentage van patiënten die als eerste en enige symptoom een groeiafbuiging vertonen.
 - b) Het is onbekend in hoeverre de verwachte frequentie van patiënten met trage groei zonder andere symptomen een screening bij alle patiënten die zich melden met kleine lengte/groeiafbuiging wettigt.

Grote Lengte

1. Bij welke kinderen met een grote lengte/groeiversnelling in de leeftijd 0-18 jaar is aanvullend onderzoek geïndiceerd?
 - a) Het percentage kinderen met een pathogene oorzaak die is geassocieerd met grote lengte waarbij behalve de ongewone lengtegroei geen ander symptoom aanwezig is, varieert van 1,5 tot 12%.
 - b) Het is onbekend of een grotere bewustwording over de presentatie van jongens met Klinefelter-syndroom bij de jeugdarts, huisarts en kinderarts het mogelijk zal maken om een hoger percentage jongens met Klinefelter-syndroom op een vroegere leeftijd te detecteren dan tot nu toe.
 - c) Het is onbekend of het consequent onderzoeken van een kind met grote lengte/groeiversnelling volgens de revised Ghent criteria het mogelijk zal maken om een hoger percentage jongens met Marfan-syndroom op een vroegere leeftijd te detecteren dan tot nu toe.

Andere kennislacunes

1. Wat is de gezondheidswinst van de implementatie van deze NVK-richtlijn, in vergelijking met de standaard zorg zoals het op dit moment geleverd wordt aan kinderen met een kleine lengte/groeiafbuiging of grote lengte/groeiversnelling?
 - a. Subvraag: Worden er meer diagnoses gesteld?
 - b. Subvraag: Worden diagnoses eerder gesteld? (met name bij *SHOX* haploinsufficiëntie, Turner-syndroom, Marfan-syndroom en Klinefelter-syndroom)
2. Het is niet duidelijk wat de frequentie is van groeistoornissen bij kinderen die niet naar de kinderarts worden verwezen, en wat de consequenties hiervan zijn.

Literatuur

van Buuren S, Van Dommelen P, Zandwijken GR, et al. Towards evidence based referral criteria for growth monitoring. Arch Dis Child. 2004;89(4):336-341. PMID: 15033842.