

Bijlage 2. Oorzaken van Afwijkende Lengtegroei

Kleine lengte of trage groei

A. Primaire groeistoornissen

1. Klinische syndromen die geassocieerd zijn met kleine lengte

<p>Syndroom van Down</p>	<p><u>Oorzaak:</u> Het syndroom van Down wordt veroorzaakt door trisomie van chromosoom 21.</p> <p><u>Prevalentie:</u> In Nederland wordt de prevalentie geschat op 14 per 10 000 pasgeborenen met ongeveer 275 jaarlijkse geboorten (de Graaf et al., 2011).</p> <p><u>Symptomen:</u> Symptomen zijn vaak al direct na de geboorte van een kind te zien. Naast de faciale kenmerken (onder andere mongoloïde oogstand, grote tong, korte nek met huidplooien) en andere kenmerken (doorlopende handlijnen, algehele hypotonie) zijn vaak congenitale afwijkingen zoals een aangeboren hartafwijking (50 %) en gastro-intestinale afwijkingen (8%) aanwezig. Ook bestaat een verhoogde kans op bijkomende afwijkingen (coeliakie, hypothyreoïdie, leukemie, infecties, gehoor- en visusstoornissen, vroegtijdige dementie). Het syndroom van Down is de belangrijkste oorzaak van mentale retardatie (Kamphuis, 2010).</p> <p><u>Lengtegroei:</u> Deze kinderen vertonen een groeivertraging vooral in de eerste 3 levensjaren. De puberteit is vaak vervroegd, de groeisput gering. De gemiddelde volwassen lengte voor mannen is 163.4 cm en voor vrouwen 151.8 cm. De uiteindelijke lengte is 3 SD onder de gemiddelde volwassen lengte van de algemene populatie (van Gameraen-Oosterom et al., 2012). Er zijn aparte groeidiagrammen voor kinderen met het Downsyndroom [link invoegen].</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> Syndroom van Down is geen indicatie voor groeihormoonbehandeling.</p>
<p>Syndroom van Turner</p>	<p><u>Oorzaak:</u> In circa 50% gevallen ontbreekt 1 van de X chromosomen (monosomie X, weergegeven als 45, X). In overige gevallen zijn er structurele veranderingen aan een van de X-chromosomen of een mozaïek.</p> <p><u>Prevalentie</u> Dit syndroom komt alleen bij meisjes voor. De prevalentie varieert van 1 op de 2000 tot 1 op 5000 levend geboren meisjes.</p> <p><u>Symptomen:</u> Bij 20-40 % van de meisjes met het syndroom van Turner wordt de diagnose gesteld in de neonatale periode (door prenataal chromosomenonderzoek of postnataal oedeem op de dorsale zijde van handen en voeten en losse nekplooien). Bij de resterende meisjes leiden groeiachterstand, dysmorphe kenmerken en het uitblijven van puberteitskenmerken tot de diagnose (Kant & Walenkamp, 2014;; Grote, 2007). De belangrijkste dysmorphieën zijn 'webbed neck' (pterygium colli), laagstaande en enigszins</p>

	<p>dysplastische oren, lage haarinplanting, kleine mandibula, epicanthus, hoog verhemelte, brede thorax met uiteenstaande tepels en cubitus valgus, maar sommige meisjes met Turner syndroom hebben een (vrijwel) normaal uiterlijk (Kamphuis, 2010). Ongeveer 20% van de meisjes heeft een aangeboren hartafwijking, circa 50% een vorm van gestoorde nieren aanleg. De psychosociale ontwikkeling van meisjes met het Syndroom van Turner verloopt grotendeels gelijk als bij andere meisjes. Echter zijn er een aantal verschillen die veel meisjes kunnen ervaren: zoals moeite kunnen hebben om contacten te maken en te behouden, begrijpen van andermans gedrag en ze kunnen zich een buitenstaander voelen bij leeftijdsgenoten.</p> <p><u>Lengtegroei:</u> Kinderen zijn vrijwel altijd te klein ten opzichte van de Target Height. De gemiddelde volwassen lengte voor vrouwen is 147 centimeter (Groeiwijzer, 2013), ongeveer 20 cm onder de gemiddelde eindlengte van de algemene populatie (-3,5 SDS) (Rongen-Westerlaken, 1997). Specifieke groeicurven voor meisjes met het syndroom van Turner zijn te vinden in leerboeken en op de website van stichting Kind en Groei (www.kindengroei.nl) en via www.growthanalyser.org.</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> Het syndroom van Turner is een officiële indicatie voor groeihormoonbehandeling. De gemiddelde toename van de eindlengte is 6 cm; indien de behandeling op jonge leeftijd begint, is het effect op de eindlengte beter (circa 10 cm) (van Pareren, 2003).</p>
<p>Syndroom van Noonan</p>	<p><u>Oorzaak:</u> Bij het Syndroom van Noonan is er sprake van een mutatie in het gen PTPN11. Er is overlap tussen dit en enkele andere syndromen die worden veroorzaakt door mutaties in genen die coderen voor eiwitten in de zogenaamde Ras-pathway; de verzamelnaam van al die syndromen is "rasopathieën".</p> <p><u>Prevalentie:</u> De prevalentie van het Syndroom van Noonan is ongeveer 1 op de 1000-2500 pasgeborenen.</p> <p><u>Symptomen:</u> Kenmerkend bij dit syndroom zijn een kleine lengte, een typisch gelaat (o.a. hypertelorisme, ptosis, afwijkende oorvorm en -stand) en in ongeveer 70% van de gevallen een aangeboren hartafwijking (vaak pulmonale klepstenose). Voorts kunnen andere verschijnselen optreden: voedingsproblemen, een trage motorische ontwikkeling in het eerste jaar, lymfoedeem, gestoord gehoor en gezichtsvermogen, leerproblemen en bloedingsneiging (Kamphuis, 2010).</p> <p><u>Lengtegroei:</u> De gemiddelde eindlengte voor mannen is 167,4 cm, voor vrouwen 152,7 cm (Shaw et al., 2007). De lengtegroei blijft na het eerste jaar onder -2 SDS. Specifieke groeicurven voor kinderen met het Syndroom van Noonan zijn te vinden op de website van stichting Kind en Groei (www.kindengroei.nl) en via www.growthanalyser.org.</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> Het syndroom van Noonan is geen indicatie voor groeihormoonbehandeling.</p>

<p>Syndroom van Prader-Willi(-Labhart)</p>	<p><u>Oorzaak:</u> De oorzaak is een structurele afwijking in de lange arm op chromosoom nummer 15 (15q11-q13).</p> <p><u>Prevalentie:</u> Het syndroom van Prader-Willi komt veel minder vaak voor dan de hiervoor genoemde syndromen. De prevalentie wordt geschat op 1 op de 10.000-30.000 levendgeborenen (Driscoll et al., 2016).</p> <p><u>Symptomen:</u> Zuigelingen met het syndroom van Prader-Willi zijn hypotoon, vooral in de nekspiermusculatuur. Zij gedijen vaak slecht door verlaagde zuigreflex. De hypotonie neemt na enkele maanden geleidelijk af. Zichtbaar is genitale hypoplasie, een kleine penis en cryptorchisme; puberteitsontwikkeling is bijna altijd afwezig of incompleet. De motorische ontwikkeling is vertraagd. De meeste kinderen zijn licht mentaal geretardeerd. Op de kinderleeftijd treedt een onverzadigbare eetlust op waardoor de kinderen neigen tot (ernstig) overgewicht (Kamphuis, 2010).</p> <p><u>Lengtegroei:</u> Kinderen met het syndroom van Prader-Willi zijn meestal klein en de gemiddelde eindlengte is 150 cm (vrouwen) en 155 cm (mannen) (Stichting September, 2013).</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> Het syndroom van Prader-Willi is een officiële indicatie voor groeihormoonbehandeling. Behandeling met groeihormoon heeft niet alleen een positief effect op de lengtegroei maar ook op de tonus van de thoraxspieren (en dus de ademhaling), lichaamssamenstelling en de botmineralisatie. Bovendien neemt de lichamelijke activiteit toe onder invloed van groeihormoon (Carrel et al., 2010; Festen et al., 2007, 2008)</p>
--	---

2. Botstoornissen (skelet dysplasieën)

Oorzaak: Aangeboren afwijkingen door verstoring in de skeletontwikkeling en -groei. In het meest recente overzicht (Bonafe, 2015) worden 436 verschillende skelet dysplasieën beschreven, veroorzaakt door defecten in 364 genen.

Prevalentie: Er wordt geschat dat dit type afwijkingen bij 1 op de 4000 kinderen voorkomt.

Symptomen: De bekendste en meest voorkomende botgroeistoornis is achondroplasie. Bij achondrodysplasie en hypochondroplasie (beide veroorzaakt door mutaties in het FGFR3 gen) zijn de bovenbenen en bovenarmen kort in verhouding tot de romp. Bij achondroplasie is de disproportie meteen na de geboorte zichtbaar, maar bij premature neonaten, obese of oedemateuze zuigelingen is de disproportie soms moeilijk te herkennen. Een andere relatief veel voorkomende skeletdysplasie is Leri-Weill syndroom, veroorzaakt door een heterozygote mutatie of deletie van het SHOX gen. Hierbij zijn vooral de onderarmen en -benen kort, maar sommige kinderen zijn niet duidelijk gedysproportioneerd. Het is belangrijk deze diagnose te stellen, omdat een SHOX defect een officiële indicatie is voor groeihormoonbehandeling. Een andere aandoening waarbij weinig lichamelijke afwijkingen te zien zijn wordt veroorzaakt door een heterozygote mutatie in het NPR2 gen. Het is nog onvoldoende bekend of groeihormoonbehandeling hierbij is aangewezen. Er zijn ook skeletdysplasieën waarbij vooral een verkorting wordt gezien van handen en voeten. Bij

een heterozygote mutatie van ACAN wordt naast een kleine lengte ook vaak een versnelde skeletleeftijd gezien. Bij de laatstgenoemde aandoeningen is gewoonlijk ook een van de ouders drager van de mutatie. Dit betekent dat de drempel laag moet zijn om een kind met kleine lengte te verwijzen als een van de ouders ook een kleine lengte heeft en zeker als de lichaamsverhoudingen abnormaal zijn (Wit, 2016). Bij de verschillende vormen van osteogenesis imperfecta wordt naast kleine lengte een breed spectrum van andere afwijkingen gezien, variërend van zeer ernstige afwijkingen met perinataal overlijden tot botdeformaties door fracturen die vooral in de vroege jeugd optreden (soms al bij de geboorte). Blauwe sclerae, evenals doofheid en afwijkingen aan het gebit komen ook hierbij voor (Kamphuis, 2010).

Lengtegroei: Bij vrijwel alle skelet dysplasieën is de lengte aangedaan. Gewoonlijk is er een gedisproportioneerde groei, vrijwel altijd ten nadele van de extremiteiten. Na verwijzing wordt gewoonlijk uitgebreid radiologisch onderzoek verricht, en tegenwoordig vaak genetisch onderzoek.

Lengtegroei behandeling: Van alle skelet dysplasieën is alleen een SHOX defect een officiële indicatie voor groeihormoonbehandeling.

3. Small for Gestational Age (SGA) zonder inhaalgroei

Oorzaak: SGA is gedefinieerd als een geboortegewicht en/of lengte < -2 SD gecorrigeerd voor zwangerschapsduur. De gemiddelde lengte na een zwangerschapsduur van 40 weken is gewoonlijk ongeveer 50 cm bij een gewicht dat meestal meer dan 2500 gram is. Het merendeel van de SGA-geboren kinderen vertoont een inhaalgroei in de eerste twee tot drie levensjaren, resulterend in een eindlengte meer dan -2 SDS (Hokken-Koelega et al., 1995; Karlberg en Albertsson – Wikland., 1995; Clayton et al., 2007). Als de lengte SDS beneden -2 SDS blijft wordt gesproken van SGA zonder inhaalgroei, vaak afgekort tot SGA. Diverse factoren kunnen ertoe bijdragen dat een kind SGA-geboren wordt: maternale factoren (o.a. slechte voedingstoestand, hypertensie, hypoxemie, nierziekten, sikkelcelanemie), placenta functie, pariteit en leeftijd van de moeder, roken, en genetische en endocriene factoren (Kamphuis., 2010).

Prevalentie: Per definitie is de prevalentie van een geboortegewicht van < -2 SDS 2,3%, en een zelfde percentage voor geboortelengte. Een geboortegewicht en/of lengte < -2 SDS komt dus ongeveer bij 3-4% van de baby's voor.

Symptomen: SGA-geboren kinderen zijn bij de geboorte te klein en/of te licht voor de duur van de zwangerschap. Gevolgen hiervan kunnen onderverdeeld worden in mentaal (mentale/cognitieve achterstand, schoolproblemen, spraak- en taalproblemen en achterstand executief functioneren), neuromotorisch (achterstand, cerebrale parese en verminderde kwaliteit van bewegen), psychosociaal (aandachtsproblemen, autismespectrumstoornis, internaliserende / externaliserende gedragsproblemen en psychosomatische klachten) en fysiek (groeiachterstand, visuele en gehoorbeperkingen, luchtwegproblemen, voedingsproblemen, liesbreuken, verminderde weerstand en overige fysieke beperkingen) [[link naar richtlijn SGA](#)]

Lengtegroei: Als het kind grote ouders heeft is de kans op een normale volwassen lengte groot. Bij 10-15 % van de SGA-kinderen treedt na de geboorte onvoldoende inhaalgroei op, zij zullen altijd een lengte onder -2 SDS houden. Zeer prematuur geboren kinderen die tevens SGA zijn, hebben vaak een langere periode van inhaalgroei tot ongeveer 4-5 jaar na de geboorte. Kinderen met het syndroom van Silver-Russell vormen een speciale groep: zij zijn in ernstige mate SGA-geboren en vertonen slechts in een zeer klein percentage voldoende inhaalgroei (Clayton et al., 2007).

Lengtegroei behandeling: SGA-geboren kinderen met een persisterende kleine gestalte (< -2,5 SDS) zijn gebaat bij langdurige toediening van groeihormoon, ongeacht de groeihormoonstatus bij de start. Ongeveer 85 % van de SGA-geboren kinderen die te klein blijft zal door groeihormoonbehandeling een normale lengte bereiken (Van Pareren et al., 2003; Clayton et al., 2007). SGA is een officiële indicatie voor behandeling met groeihormoon: indien op de leeftijd van 4 jaar nog geen inhaalgroei plaats heeft en de lengte onder -2,5 SDS valt, is behandeling met groeihormoon geïndiceerd.

B. Secundaire groeistoornissen

1. Orgaanafwijkingen	
Cystische Fibrose (taaislijmziekte)	<p><u>Oorzaak:</u> Cystische Fibrose, ook wel taaislijmziekte genoemd, is een erfelijke ziekte veroorzaakt door een autosomaal recessief defect van het gen CFTR.</p> <p><u>Prevalentie:</u> Cystische fibrose komt bij ongeveer 1.500 mensen voor, waarvan er meer dan 800 volwassen zijn (Longfonds).</p> <p><u>Symptomen:</u> De symptomen beginnen meestal op de zuigelingenleeftijd, soms al bij de geboorte met meconiumileus (5-10 % van de zuigelingen met Cystische Fibrose). Kinderen doen er lang over om op geboortegewicht te komen. Infecties in de longen (hoesten met opgeven van slijm, kortademigheid) zijn vroege verschijnselen evenals onvoldoende toename van gewicht en lengte- of gewichtsafname. Bij oudere kinderen kunnen buikpijnaanvallen en obstipatie voorkomen. De puberteit begint circa twee jaar later dan bij kinderen zonder Cystische Fibrose (Heymans et al., 2015).</p> <p><u>Behandeling:</u> De behandeling van Cystische Fibrose is symptomatisch: medicatie (zoals antibiotica, pancreasenzymen), fysiotherapie en dieet.</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> Cystische fibrose is geen indicatie tot groeihormoonbehandeling.</p>

<p>Coeliakie</p>	<p><u>Oorzaak:</u> Coeliakie wordt veroorzaakt door een blijvende overgevoeligheid voor gluten (eiwitten uit bepaalde granen, zoals tarwe), en wordt soms niet of pas laat herkend.</p> <p><u>Prevalentie:</u> Coeliakie komt in Nederland bij 1 op de 200 kinderen voor (Csizmadia et al., 1999).</p> <p><u>Symptomen:</u> Op alle leeftijden kan coeliakie verschijnselen geven en gediagnosticeerd worden. De symptomen bij kinderen zijn vaak atypisch. Ook kunnen klachten pas op latere leeftijd ontstaan als bijvoorbeeld de lengtegroei achterblijft. Wanneer er geen andere verklaring voor maag-darmsymptomen zijn kan er aan coeliakie gedacht worden [zie link naar IGZ-richtlijn Voedselovergevoeligheid]</p> <p><u>Lengtegroei:</u> Op jonge leeftijd is afbuiging van lengte beschreven maar een afname van gewicht en BMI zijn dan belangrijker (Van Dommelen et al., 2008).</p> <p><u>Behandeling:</u> Na introductie van een glutenvrij dieet treedt inhaalgroei op en verdwijnen de klachten (Boersma et al., 2002; Van Rijn et al., 2004)</p>
<p>2. Endocriene/metabole afwijkingen</p>	
<p>Verworven hypothyreoïdie</p>	<p><u>Oorzaak:</u> De meest voorkomende oorzaak is de auto-immuun- thyreoïditis, de ziekte van Hashimoto.</p> <p><u>Prevalentie:</u> De prevalentie wordt geschat op 1 op de 1450 bij mensen jonger dan 22 jaar (Fayter et al., 2008). De ziekte komt vaker voor bij meisjes dan jongens (2,5:1).</p> <p><u>Symptomen:</u> Meestal treden de verschijnselen na het zesde jaar op en vooral in de adolescentie, maar de ziekte kan al in het eerste levensjaar voorkomen. Over het algemeen ziet men bij deze kinderen naast een groeivertraging en struma, andere verschijnselen van hypothyreoïdie (obstipatie, afgenomen energie, meer slaap, koude-intolerantie, vertraging van de puberteitsontwikkeling en soms myxoedemateuse huidveranderingen). Het beloop is wisselend.</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> Substitutie van thyroxine leidt bij hypothyreoïdie tot inhaalgroei (Kliegman & Geme, 2015).</p>

<p>Groeihormoondeficiëntie (GHD)</p>	<p><u>Oorzaak:</u> Volgens de consensusrichtlijn van de Growth Hormone Research Society (2000) en de Nederlandse Consensus Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen dienen andere oorzaken van kleine lengte uitgesloten te worden voordat naar GHD wordt gezocht. GHD kan aangeboren zijn (bijvoorbeeld door een bekende genetische aandoening of een onverklaarde onderontwikkelde hypofyse) of verworven (bijvoorbeeld door een hersentumor, na hersen- of lichaamsbestraling of na een hersenletsel). Meestal treedt GHD op zonder aanwijsbare oorzaak, de zogenaamde idiopathische GHD (Heymans et al., 2015).</p> <p><u>Prevalentie:</u> De prevalentie bij volwassenen in Nederland is ongeveer 175 per 1.000.000 mensen (van Bunderen et al., 2012).</p> <p><u>Symptomen:</u> Het is mogelijk dat een trage groei en korte lengte het enige verschijnsel is, maar er kunnen ook andere, eerdere aanwijzingen zijn voor een tekort aan groeihormoon, zoals hypoglycaemie bij de neonat (slecht drinken, sufheid, zweterigheid), langdurige icterus, microphallus.</p> <p><u>Lengtegroei:</u> Bij een aangeboren GHD zijn de lengte-SDS en gewicht SDS bij de geboorte laag-normaal voor de populatie. Na de eerste vijf tot zes maanden na de geboorte buigen lengte en gewicht af, zodat op de eerste verjaardag de lengte al ruim onder -2 SDS is (Pena-Almazan et al., 2001). Bij een totale GHD kan zonder behandeling de groeivertraging tot een zeer geringe lengte voor de leeftijd leiden (tot wel -10 SDS).</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> Bij een bewezen GHD is suppletie van groeihormoon aangewezen totdat de eindlengte bereikt is. In gevallen van ernstige GHD moet de behandeling voortgezet worden op volwassen leeftijd wegens de metabole effecten van het groeihormoon. GHD is een officiële indicatie voor behandeling met groeihormoon.</p>
<p>3. Psychogeen</p>	
<p>Psychosociale/emotionele deprivatie</p>	<p><u>Oorzaak:</u> Emotionele verwaarlozing kan aanleiding geven tot (soms ernstige) groeivertraging. Een somatische oorzaak moet uiteraard wel uitgesloten worden: bijvoorbeeld, veel drinken (zelfs uit de wc-pot) kan ook bij diabetes insipidus voorkomen.</p> <p><u>Prevalentie:</u> Onbekend</p> <p><u>Symptomen/lengtegroei:</u> Bij de zuigeling manifesteert de emotionele verwaarlozing zich meestal als failure to thrive, waarbij sprake is van een psychomotorische ontwikkelingsachterstand in combinatie met lichamelijke groeivertraging. Bij het oudere kind (> 3 jaar) kan de achterblijvende lengtegroei voorkomen in combinatie met extreme symptomen: (te) veel eten, afval eten. Daarnaast zijn slaapproblemen, enuresis, encopresis, drift- en huilbuien, afgenomen pijnbeleving en psychomotorische ontwikkelingsachterstand mogelijk (Kamphuis, 2010).</p>

	<p><u>Behandeling:</u> De groeihormoonsecretie is tijdens de verwaarlozing onderdrukt, maar normaliseert als het kind uit de verwaarlozende situatie is gehaald (Heymans et al., 2015; Abbott et al., 2011). Groeihormoon is niet geïndiceerd.</p> <p><u>Beleid:</u> Het is vaak moeilijk om de emotionele verwaarlozing aan te tonen: ontkenning door ouders en kind kan hier een rol spelen. Men dient te handelen volgens de JGZ-richtlijn secundaire preventie kindermishandeling (Wagenaar- Fischer et al., 2010) [link naar JGZ-richtlijn secundaire preventie kindermishandeling].</p>
--	---

C. Idiopathisch kleine lengte

Bij een idiopathisch kleine lengte is er sprake van een normale lengte bij de geboorte voor de lengte van de zwangerschap, normale lichaamsverhoudingen, geen aanwijzingen voor chronische organische ziekte, geen psychiatrische stoornis of ernstige emotionele stoornis, normale voedselinname en er is geen bewijs van endocrien tekort. Het tempo van de groei gedurende het groeiproces kan langzaam of normaal zijn. Idiopathisch kleine lengte kan onderverdeeld worden in familiair en niet-familiair.

<p>Familiair kleine lengte</p>	<p><u>Oorzaak:</u> De oorzaak van een familiair kleine lengte dient gezocht te worden in nog onbekende erfelijke factoren.</p> <p><u>Prevalentie:</u> Onbekend</p> <p><u>Symptomen (lengtegroei):</u> De lengte voor de leeftijd ligt onder -2,0 SDS voor de gegeven leeftijd, geslacht en populatie en de lengte is binnen het 'normale' range voor de Target Height (TH). Er is hierbij geen sprake van een pathologische oorzaak van kleine lengte bij één van de ouders. Hoe lang een kind uiteindelijk wordt, is mede afhankelijk van het moment waarop de puberteit begint. Bij de meeste kinderen met een familiale kleine lengte is de puberteitsontwikkeling normaal, maar de puberteit kan ook vertraagd zijn. Er wordt gesproken over late puberteit als bij meisjes op de leeftijd van 13 jaar geen borstgroei is opgetreden of op de leeftijd van 16 jaar geen menarche. Bij jongens wanneer er op de leeftijd van 14 jaar geen testisgroei is opgetreden. Dit zijn de -2SD waarden van de normale variatie. Dat betekent dat 2% van de kinderen per definitie 'te laat' in de puberteit komt, zonder dat sprake is van pathologie.</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> Onderzoek werd verricht naar het effect van behandeling met groeihormoon bij kinderen met idiopathisch kleine gestalte (Bryant et al., 2007; Cohen et al., 2008), waarbij niet werd aangetoond dat de ongeveer 5-7 cm lengtewinst gepaard gaat met verbetering van het psychosociale functioneren en de kwaliteit van leven (Bryant et al., 2007; Theunissen et al., 2002; Visser-van Baalen et al., 2005; Visser-van Baalen, 2007b). In Nederland is groeihormoon voor deze indicatie niet geregistreerd.</p>
--------------------------------	--

<p>Niet- familiale kleine lengte</p>	<p><u>Oorzaak:</u> De oorzaak van een niet-familiair kleine lengte is niet bekend.</p> <p><u>Prevalentie:</u> Onbekend</p> <p><u>Symptomen:</u> Lengte voor de leeftijd ligt <-2 SDS voor gegeven leeftijd, geslacht en referentiepopulatie en ook onder de verwachte Target Height Range. Wanneer een kind een lengte heeft beneden de Target Height Range, zonder pathologische oorzaak bij één van de ouders, wordt dit kind geclassificeerd als niet-familiair kleine lengte. Bij veel kinderen met niet-familiaire kleine lengte is de puberteit vertraagd. Dit beeld komt vaker voor bij jongens dan bij meisjes en wordt gewoonlijk constitutionele vertraagde groei en puberteit genoemd. Vaak speelt hetzelfde probleem bij een of beide ouders (Noordam et al., 2010). Hierbij is er sprake van een klein gestalte, achterlopende skeletleeftijd en uitblijvende testisontwikkeling. De fysiologische prepuberale groeivertraging zorgt voor een groot verschil in lengte met leeftijdsgenoten. De puberteit komt spontaan op gang en de eindlengte leidt er meestal niet onder (Noordam et al., 2010).</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> In Nederland is groeihormoon voor deze indicatie niet geregistreerd.</p>
--------------------------------------	--

Grote lengte of snelle groei

A. Syndromen die geassocieerd zijn met grote lengte

Onderstaande tabel geeft een overzicht van enkele syndromen die kunnen leiden tot een grote lengte.

<p>Fragiele X syndroom</p>	<p><u>Oorzaak:</u> De oorzaak van het Fragiele X-syndroom is een mutatie in het FMR1-gen op het X-chromosoom (Garber et al., 2008).</p> <p><u>Prevalentie:</u> Het is een zeldzame, erfelijke aandoening die vaker voorkomt bij jongens (1/4000) dan bij meisjes (1/6000) door de locatie op het X-chromosoom, waarbij de jongens in de regel ernstiger zijn aangedaan.</p> <p><u>Symptomen:</u> Jonge kinderen hebben vaak geen opvallende uiterlijke kenmerken. Wanneer een kind ouder wordt, neemt de herkenbaarheid toe: een relatief lang gezicht, grote oren, en een geprononceerde kin. Het Fragiele X syndroom gaat vaak gepaard met een verstandelijke beperking met bepaalde gedragskenmerken, zoals 'op autisme gelijkend gedrag'. Bij veel van de kinderen is de familieanamnese positief (Garber et al., 2008; Wit et al., 1999).</p> <p><u>Lengtegroei:</u> Kinderen met het fragiele X syndroom hebben soms een grote schedelomtrek. De skeletleeftijd loopt meestal voor op de kalenderleeftijd, waardoor de eindlengte doorgaans niet excessief is. De geboortelengte van deze kinderen is meestal normaal (Wit et al., 1999).</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> Geen.</p>
----------------------------	--

<p>Klinefelter syndroom</p>	<p><u>Oorzaak:</u> Klinefelter syndroom wordt veroorzaakt door een extra X chromosoom bij een genetische man (dus 47,XXY).</p> <p><u>Prevalentie:</u> De prevalentie wordt geschat op 1 op 600 pasgeborenen jongens (Wikström et al, 2011).</p> <p><u>Symptomen:</u> De diagnose wordt vaak pas in de volwassenheid of late adolescentie gesteld en komt vaak aan het licht op basis van stagnatie van de ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken, vanwege het ontstaan van gynaecomastie bij adolescenten of in het kader van een infertiliteitsonderzoek bij volwassenen. Het klinische beeld van het Klinefelter syndroom is een grote gestalte (doch lang niet altijd boven +2 SDS), gynaecomastie en kleine en vast-voelende testikels. Adolescenten en volwassen mannen kunnen afwijkende lichaamsproporties hebben, namelijk relatief lange benen en armen. Tijdens de puberteit kunnen zij gedragsproblemen en matige schoolprestaties hebben (Wit et al, 1999).</p> <p><u>Lengtegroei:</u> Deze kinderen zijn over het algemeen langer dan gemiddeld (circa 6 cm langer dan de target height SDS) en dit lijkt voornamelijk te komen door een grotere beenlengte. Er is een toename van de groeisnelheid tussen vijf en acht jaar gerapporteerd. De omvang en timing van de groeispuurt tijdens de puberteit verschilt niet van normale jongens (Wikström et al., 2011). Gemiddeld zijn lengte en gewicht van jongens met Klinefeltersyndroom bij geboorte in de laag-normale range. Tussen het 5e en 8e jaar is er een gemiddeld hogere groeisnelheid door een relatief grote toename van de beenlengte (Ratcliffe, 1999; Aksglaede, 2011). De puberteitsgroeispuurt 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). Kinderen met het Klinefelter syndroom kunnen motorische- en spraakachterstand, gedrags- en leerproblemen hebben.</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> In de meeste gevallen is de eindlengte nog binnen de normale spreiding. In verband met stagnerende puberteitsontwikkeling en gynaecomastie wordt soms testosteron voorgeschreven.</p>
<p>Marfan syndroom</p>	<p><u>Oorzaak:</u> Het Marfan syndroom is een autosomaal, dominante overervende aandoening van het bindweefsel door een mutatie in het FBN1 gen. Het vroeg stellen van de diagnose bij het Marfan syndroom is belangrijk vanwege de kans op hart- en vaatproblematiek.</p> <p><u>Prevalentie:</u> De prevalentie van het Marfan syndroom is 1 op 10000 (Wit et al., 1999).</p> <p><u>Symptomen:</u> Belangrijke symptomen zijn een grote lengte (vooral benen en armen), hart- en vaatproblematiek, hyperlaxiteit van de gewrichten, thoracale deformaties (bv “kippenborst”) en een slechte visus. Vrijwel alle patiënten hebben arachnodactylie, wat vastgesteld kan worden met het thumb sign en wrist sign. De diagnose Marfan syndroom wordt gesteld aan de hand van klinische en genetische bevindingen. Er wordt daarbij uitgegaan van de Gent II criteria (Loeys et al., 2010). Het Marfan syndroom kan moeilijk te herkennen zijn bij jonge kinderen (Iams, 2010).</p>

	<p><u>Lengtegroei:</u> Mensen met Marfan zijn vaak dun en lang. Vooral de ledematen zijn vaak buiten proportioneel lang.</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> Gewoonlijk is de lengte nog binnen de normale spreiding of daar niet ver boven. Bij extreem grote eindlengtepredictie kan behandeling zijn aangewezen (epifyseodese, of bij jongens eventueel hoge doses testosteron (Wit et al., 1999).</p>
Sotos syndroom	<p><u>Oorzaak:</u> De oorzaak van dit syndroom is een mutatie in het gen NSD1.</p> <p><u>Incidentie:</u> De incidentie van dit syndroom is 1 per 14000 (Tatton-Brown et al., 2015)</p> <p><u>Symptomen:</u> Symptomen zijn een snelle lengtegroei in de eerste levensjaren, gevolgd door een stabiele lengtegroei boven de normale spreiding. De botleeftijd is vaak versneld. Dymorfe kenmerken zijn een prominent voorhoofd, grote hoofdomtrek, hoge haarlijn, prominente kin, omlaag lopende palpebrale fissuren). Er is een licht verhoogde kans op maligniteiten. Op peuter- en kinderleeftijd is de fijne motoriek en ontwikkeling vertraagd (Wit et al, 1999).</p> <p><u>Lengtegroei:</u> Bij dit syndroom is de geboortelengte gewoonlijk boven +2SDS. Het gewicht is vaak niet evenredig toegenomen en hierdoor zijn kinderen met dit syndroom meestal lang en dun. Voor de puberteit hebben de meeste kinderen een lengte en hoofdomtrek boven de 2SD, maar er treedt normalisatie op van de lengte tijdens de puberteit en hierdoor is de lengte van de meeste volwassenen niet significant boven de lengtenorm (Tatton-Brown et al., 2015).</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> De behandeling is gericht op de verbetering van motorische en intellectuele functies. De eindlengte is vaak niet excessief en om deze reden is groeiremmingstherapie zelden nodig (Wit et al, 1999).</p>
Beckwith-Wiedemann syndroom	<p><u>Oorzaak:</u> Bij het Beckwith-Wiedemann syndroom is er sprake van een groeiontregeling en tumorgenese door een mutatie of deletie van "imprinted genes" in de chromosomale regio 11p15.5.</p> <p><u>Incidentie:</u> De incidentie van dit syndroom wordt geschat op 1 op 13700.</p> <p><u>Symptomen:</u> Symptomen zijn exomphalos (navelbreuk), macroglossie (grote tong) en gigantisme (reuzengroei). Andere symptomen zijn een laag bloedsuikergehalte bij de geboorte en een groot voorhoofd. Kinderen met het Beckwith-Wiedemann syndroom hebben een vergroot risico (ongeveer 8.6%) voor het ontwikkelen van embryonale tumoren. De meest voorkomende tumor is de Wilms tumor (Brioude et al., 2013).</p> <p><u>Lengtegroei:</u> Een kind met het Beckwith-Wiedemann syndroom groeit in de kinderjaren sneller dan leeftijdsgenoten. Dit stabiliseert na een aantal jaren en de eindlengte is vaak normaal.</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> Vrijwel nooit nodig.</p>

B. Secundaire groeistoornissen die kunnen leiden tot grote lengte of snelle groei

B. Secundaire groeistoornissen die kunnen leiden tot grote lengte of snelle groei	
<p>Overmatige groeihormoonproductie (Hypofysair gigantisme indien begonnen op de kinderleeftijd; acromegalie indien begonnen op volwassen leeftijd)</p>	<p><u>Oorzaak:</u> De overmaat aan groeihormoon leidt o.a. tot een verhoogde productie van IGF-1 (insulin-like growth factor-1). Beide hormonen versnellen de groei. De meest voorkomende oorzaak van acromegalie is een micro- of macroadenoom in de hypofyse, dat te veel groeihormoon maakt.</p> <p><u>Incidentie:</u> De incidentie is drie tot vier per miljoen per jaar. Overmatige productie van het GH hormoon komt bij kinderen zelden voor.</p> <p><u>Symptomen:</u> Aan een overmatige groeihormoonproductie kan worden gedacht wanneer syndromen en familiair grote gestalte uitgesloten zijn, en de lengte SDS blijft toenemen. Kinderen die een overmatige groeihormoonproductie hebben, hebben meestal geen opvallende uiterlijke kenmerken. Wel ziet men soms een vergeling van de handpalmen. Acromegalie is gekenmerkt door grove gelaatstreken, grote neus en oren, dikke lippen, grote tong, en grote plompe handen en voeten.</p> <p><u>Groei:</u> Bij het optreden vóór de puberteit ontstaat reuzengroei (gigantisme), doordat de epifysair schijven in de lange pijpbeenderen nog niet gesloten zijn en lengtegroei nog mogelijk is.</p> <p><u>Behandeling:</u> De behandeling kan bestaan uit alleen een operatie of alleen geneesmiddelen, maar kan ook bestaan uit een combinatie hiervan.</p>
<p>Vroege puberteit (pubertas praecox)</p>	<p><u>Oorzaak:</u> Pubertas praecox wordt gedefinieerd door het optreden van borstontwikkeling (al dan niet met pubesbehaaring) bij meisjes voor de leeftijd van 8 jaar, en door tekenen testisgroei (minimaal 4 ml) of pubesbehaaring en/of verhoogde testosteronspiegels voor de leeftijd van 9 jaar (Voorhoeve & Oostdijk., 2010). Er zijn twee vormen van pubertas praecox: centraal en perifeer. In de meeste gevallen van centrale pubertas praecox is de oorzaak onbekend. Soms is een tumor in het hypothalamie gebied of elders in de hersenen de oorzaak. In alle gevallen wordt de rem die in de kinderleeftijd zit op het hormonale systeem dat de puberteit in gang zet, los getrokken op een te vroege leeftijd. Hierdoor komt de LH en FSH secretie op gang, en daardoor de secretie van testosteron (bij jongens) en oestradiol (bij meisjes). De perifere vorm van pubertas praecox is veel zeldzamer en kan bijvoorbeeld worden veroorzaakt door adrenogenitaal syndroom en androgeen-producerende tumoren. Daarnaast zijn er nog andere variaties van de puberteit, zoals premature adrenarche (een vroege oploop van androgene hormonen uit de bijnier), premature thelarche (een vroege borstontwikkeling zonder hormonale veranderingen en zonder versnelde groei), premature menarche (vroeg optreden van vaginale bloedingen) en twee types contrasexuele puberteitsontwikkeling (gynaecomastie bij de jongen en virilisatie/hirsutisme bij het meisje).</p>

	<p><u>Incidentie</u>: De incidentie wordt geschat op 1:5000/10000 met een man-vrouw verhouding van 1:10 (Partsch et al., 2001).</p> <p><u>Symptomen</u>: Tekenen van puberteit in combinatie met versnelde lengtegroei en skeletrijping.</p> <p><u>Lengtegroei</u>: Als gevolg van een verhoging van geslachtshormonen neemt de groeisnelheid toe. De rijping van de groeischijven gaat echter nog sneller. Daarnaast verloopt de puberteit gewoonlijk niet alleen eerder maar ook sneller dan normaal, zodat het kind al op jonge leeftijd een volwassen stadium bereikt. Door de verkorte groeiperiode en versnelde botrijping blijft de eindlengte vaak aan de kleine kant (Voorhoeve & Oostdijk., 2010).</p> <p><u>Lengtegroei behandeling</u>: De behandeling van een centrale pubertas praecox bestaat uit een geneesmiddel (GnRH analoog) dat ervoor zorgt dat het lichaam minder geslachtshormonen aanmaakt, zodat de puberteit wordt vertraagd of stopgezet totdat leeftijdsgenoten de puberteit bereiken. Bij een perifere pubertas praecox is de behandeling afhankelijk van de oorzaak.</p>
Hyperthyreoïdie	<p><u>Oorzaak</u>: Bij hyperthyreoïdie maakt de schildklier te veel schildklierhormoon aan. Een te snel werkende schildklier komt vaker voor bij vrouwen dan bij mannen. Bij 95% van de gevallen is de ziekte van Graves de oorzaak.</p> <p><u>Prevalentie</u>: De prevalentie is 8 per 1000 patiënten (van Lieshout et al., 2013). Hyperthyroïdie is zeldzaam op de kinderleeftijd.</p> <p><u>Symptomen</u>: Hyperthyroïdie kan verschillende klachten geven: zoals warmte-intolerantie, hyperactiviteit, versterkte zweetproductie, hartkloppingen, gewichtsverlies, menstruatiestoornissen, diarree, stemmingswisselingen, slaapstoornissen en vermoeidheid. Daarnaast kan het zorgen voor tachycardie, systolisch hartgeruis, verhoogde polsdruk, tremoren, struma, exofalmos en groeiversnelling.</p> <p><u>Lengtegroei</u>: De lengtegroei is licht versneld, gewoonlijk samen met een versnelling van de skeletleeftijd.</p> <p><u>Lengtegroei behandeling</u>: Behandeling van de hyperthyreoïdie normaliseert de lengtegroei.</p>

C. Idiopathisch grote lengte

<p>Familiaire grote lengte</p>	<p><u>Oorzaak:</u> De oorzaak van een familiair grote lengte dient gezocht te worden in nog onbekende erfelijke factoren.</p> <p><u>Prevalentie:</u> Omdat het merendeel van de kinderen met een lengte $>+2$ SDS een familiale grote lengte hebben, kan de prevalentie op circa 2% worden geschat.</p> <p><u>Symptomen (lengtegroei):</u> Lengte SDS $> +2.0$ en lengte SDS is binnen de Target Height Range. Meestal is er geen significante botleeftijd vooruitgang. Het gaat hierbij om een groot kind van grote ouders. Een zeer grote lengte in één ouder kan een dominante stoornis weerspiegelen (bijvoorbeeld Marfan syndroom).</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> Groeiremming met behulp van een behandeling met een hoge doses geslachtshormonen wordt de laatste jaren vrijwel niet meer voorgeschreven. Bij vrouwen is de belangrijkste reden dat bij vrouwen die als adolescent hiermee behandeld waren, op latere leeftijd een verhoogd risico op vruchtbaarheidsstoornissen werd gevonden. Bij na onderzoek bij behandelde mannen werden iets lagere testosteronwaarden en iets hogere FSH waarden gevonden, wat mogelijk tot klachten zou kunnen leiden op latere leeftijd (Hendriks et al., 2012). Daarnaast geldt voor beide geslachten dat de maatschappelijke acceptatie van bovengemiddelde lengte is vergroot. In extreme gevallen kan epifyseodese worden verricht.</p>
<p>Niet- familiale grote lengte</p>	<p><u>Oorzaak:</u> Onbekend. In sommige gevallen is er een versnelde groei en rijping, de tegenhanger van de constitutionele vertraagde groei en rijping.</p> <p><u>Prevalentie:</u> Onbekend.</p> <p><u>Symptomen:</u> Lengte SDS $> +2.0$ en hoogte SDS buiten de Target Height Range. In een groot kind met een lengte buiten de Target Height Range van de ouders moet de term "idiopathisch" alleen worden toegepast na uitsluiting van andere oorzaken.</p> <p><u>Lengtegroei behandeling:</u> Hetzelfde als bij familiale grote lengte</p>

Referenties:

- Boersma, B., Houwen, R. H. J., Blum, W. F., Van Doorn, J., & Wit, J. M. (2002). Catch-up growth and endocrine changes in childhood celiac disease. *Hormone Research in Paediatrics*, 58(Suppl. 1), 57-65.
- Bonafe, L., Cormier-Daire, V., Hall, C., Lachman, R., Mortier, G., Mundlos, S., ... & Spranger, J. (2015). Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision. *American journal of medical genetics Part A*, 167(12), 2869-2892.
- Brioude, F., Lacoste, A., Netchine, I., Vazquez, M. P., Auber, F., Audry, G., ... & Rossignol, S. (2013). Beckwith-Wiedemann syndrome: growth pattern and tumor risk according to molecular mechanism, and guidelines for tumor surveillance. *Hormone research in paediatrics*, 80(6), 457-465.
- Bryant, J., Baxter, L., Cave, C.B. en Milne, R. (2007). - Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. *Cochrane database Syst Rev* 6, Issue 2, Art. No.: CD 004440 DOI: 10.1002/14651858.CD004440.pub2
- Bunderen van, C. C., van Nieuwpoort, I. C., Arwert, L. I., Heijmans, M. W., Franken, A. A. M., Koppeschaar, H. P. F., ... & Drent, M. L. (2012). Effect van groeihormoonbehandeling op sterfte bij volwassenen met ernstige groeihormoondeficiëntie. *NTVG*.
- Carrel, A. L., Myers, S. E., Whitman, B. Y., Eickhoff, J., & Allen, D. B. (2010). Long-term growth hormone therapy changes the natural history of body composition and motor function in children with Prader-Willi syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(3), 1131-1136.
- Clayton, P. E., Cianfarani, S., Czernichow, P., Johannsson, G., Rapaport, R., & Rogol, A. (2007). Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(3), 804-810.
- Cohen, P., Rogol, A. D., Deal, C. L., Saenger, P., Reiter, E. O., Ross, J. L., ... & Wit, J. M. (2008). Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: a summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(11), 4210-4217.
- Cszimadia, C. G., Mearin, M. L., von Blomberg, B. M. E., Brand, R., & Verloove-Vanhorick, S. P. (1999). An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *The Lancet*, 353(9155), 813-814.
- De Graaf, G., Vis, J. C., Haveman, M., Van Hove, G., de Graaf, E. A., Tijssen, J. G., & Mulder, B. J. (2011). Assessment of Prevalence of Persons with Down Syndrome: A Theory-based Demographic Model. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 24(3), 247-262.
- Dommelen van, P., Grote, F. K., Oostdijk, W., de Muinck Keizer-Schrama, S. M., Boersma, B., Damen, G. M., ... & Van Buuren, S. (2008). Screening rules for growth to detect celiac disease: a case-control simulation study. *BMC pediatrics*, 8(1), 35.
- Driscoll, D. J., Miller, J. L., Schwartz, S., & Cassidy, S. B. (2016). Prader-Willi syndrome. *GeneReviews* (®).
- Fayter, D., Nixon, J., Hartley, S., Rithalia, A., Butler, G., Rudolf, M., ... & Westwood, M. (2008). Effectiveness and cost-effectiveness of height-screening programmes during the primary school years: a systematic review. *Archives of disease in childhood*, 93(4), 278-284.
- Festen, D. A. M., Wevers, M., Lindgren, A. C., Böhm, B., Otten, B. J., Wit, J. M., ... & Hokken-Koelega, A. C. S. (2008). Mental and motor development before and during growth hormone treatment in infants and toddlers with Prader-Willi syndrome. *Clinical Endocrinology*, 68(6), 919-925.
- Festen, D. A., Wevers, M., De Weerd, A. W., Van Den Bossche, R. A., Duivenvoorden, H. J., Otten, B. J., ... & Hokken-Koelega, A. C. (2007). Psychomotor development in infants with Prader-Willi syndrome and associations with sleep-related breathing disorders. *Pediatric research*, 62(2), 221-224.
- Gameren-Oosterom van, H. B., Van Dommelen, P., Oudesluys-Murphy, A. M., Buitendijk, S. E., Van Buuren, S., & Van Wouwe, J. P. (2012). Healthy growth in children with Down syndrome. *PLoS One*, 7(2), e31079.

- Garber, K. B., Visootsak, J., & Warren, S. T. (2008). Fragile X syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 16(6), 666-672
- Grote, F. K. (2007). Assessment of short stature in children: auxological screening and diagnostic work-up. Department Pediatrics, Medicine/Leiden University Medical Center (LUMC), Leiden University.
- Hendriks, A. E. J., Geneeskunde, A. I., & de Jong, F. H. (2012). Vruchtbaarheid na behandeling met hoge doses geslachtshormonen ter groeiremming. *NED TIJDSCHR GENEESKD*, 156(A3982), A3982.
- Heymans, H.S.A.; Derksen-Lubsen, G.; Draaisma, J.M.T.; Goudoever, J.B. van; Nieuwenhuis, E.E.S (2015). *Leerboek kindergeneeskunde*. De Tijdstroom
- Hokken-Koelega, A. C. S., De Ridder, M. A. J., Lemmen, R. J., Den Hartog, H., De Muinck Keizer-Schrama, S. M., & Drop, S. L. (1995). Children born small for gestational age: do they catch up?. *Pediatric research*, 38(2), 267-272.
- Iams, H. D. (2010). Diagnosis and management of Marfan syndrome. *Current sports medicine reports*, 9(2), 93-98.
- Kamphuis, M. (2010). Jgz-richtlijn: 'Signalering van en verwijscriteria bij kleine lichaamslengte'. *Ned Tijdschr Geneesk*, 154(A2366), A2366.
- Kant, S. G., & Walenkamp, M. J. (2014). Genetische oorzaken van kleine lengte. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde*, 82(1), 26-34.
- Karlberg, J., & Albertsson-Wikland, K. (1995). Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatric Research*, 38(5), 733-739.
- Kliegman, S., & Geme, S. S. (2015). *Nelson Textbook of Pediatrics*, 2-Volume Set. Medicine.
- Kist-van Holthe, J. E., Bulk-Bunschoten, A. M. W., Wensing-Souren, C. L., Vlieg-Boerstra, B. J., Kneepkens, C. M. F., Kuijpers, T., ... & HiraSing, R. A. (2014). JGZ-richtlijn Voedselovergevoeligheid. *JGZ Tijdschrift voor jeugdgezondheidszorg*, 46(2), 36-42.
- Lieshout van, J., Felix-Schollaart, B., Bolsius, E. J. M., Boer, A. M., Burgers, J. S., Bouma, M., & Sijbom, M. (2013). NHG-Standaard Schildklierandoeningen (tweede herziening). *Huisarts Wet*, 56(7), 320-30.
- Loeyes, B.L., Dietz, H.C., Braverman, A.C., Callewaert, B.L., De, B.J., Devereux, R.B., 10 Hilhorst-Hofstee, Y., Jondeau, G., Faivre, L., Milewicz, D.M., Pyeritz, R.E., Sponseller, P.D., Wordsworth, P., De Paepe, A.M. (2010). The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome. *J Med Genet*, 47, 476-485
- Noordam C., Rotteveel J., Schroor E. J. (2010). *Werkboek kinderendocrinologie Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde*.
- Pareren van, Y., Mulder, P., Houdijk, M., Jansen, M., Reeser, M., & Hokken-Koelega, A. (2003). Adult height after long-term, continuous growth hormone (GH) treatment in short children born small for gestational age: results of a randomized, double-blind, dose-response GH trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(8), 3584-3590.
- Partsch, C. J., & Sippell, W. G. (2001). Pathogenesis and epidemiology of precocious puberty. Effects of exogenous oestrogens. *Human reproduction update*, 7(3), 292-302.
- Pena-Almazan, S., Buchlis, J., Miller, S., Shine, B., & MacGillivray, M. (2001). Linear growth characteristics of congenitally GH-deficient infants from birth to one year of age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(12), 5691-5694.
- Rongen-Westerlaken, C., Corel, L., Broeck, J. V. D., Massa, G., Karlberg, J., Albertsson-Wikland, K., ... & Wit, J. M. (1997). Reference values for height, height velocity and weight in Turner's syndrome. *Acta Paediatrica*, 86(9), 937-942.
- Rijn van, J. C. W., Grote, F. K., Oostdijk, W., & Wit, J. M. (2004). Short stature and the probability of coeliac disease, in the absence of gastrointestinal symptoms. *Archives of disease in childhood*, 89(9), 882-883.
- Shaw, A. C., Kalidas, K., Crosby, A. H., Jeffery, S., & Patton, M. A. (2007). The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Archives of disease in childhood*, 92(2), 128-132.
- Tatton-Brown, K., Cole, T. R., & Rahman, N. (2015). Sotos syndrome. *GeneReviews* (®).

- Theunissen, N.C., Kamp, G.A., Koopman, H.M., Zwinderman, K.A., Vogels, T. en Wit, J.M. Quality of life and self-esteem in children treated for idiopathic short stature. *J Pediatr.* 2002;140(5):507-15
- Visser-van Balen, H., Geenen, R., Moerbeek, M., Stroop, R., Kamp, G.A., Huisman, J., Wit, J.M. en Sinnema, G. (2005). Psychosocial functioning of adolescents with idiopathic short stature or persistent short stature born small for gestational age during three years of combined growth hormone and gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *Horm Res*;64(2):77-87.
- Voorhoeve, P.G., Oostdijk, W. (2010). Hoofdstuk 4 Puberteitsontwikkeling. *Sectie Kinderendocrinologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde*, 39.
- Wagenaar-Fischer, M. M., Heerdink-Obenhuijsen, N., Kamphuis, M., & De Wilde, J. (2010). JGZ-richtlijn Secundaire preventie kindermishandeling. Bilthoven: RIVM.
- Wikström, A. M., & Dunkel, L. (2011). Klinefelter syndrome. *Best practice & research clinical endocrinology & metabolism*, 25(2), 239-250. Wit, J.M., Muinck Keizer-Schrama, S.M.P.F de, Delemarre-van de Waal, H.A. (1999). *Groeistoornissen*. Maarssen: Elsevier/Bunge, ISBN: 9063484194
- Wit, J. M., Oostdijk, W., Losekoot, M., van Duyvenvoorde, H. A., Ruivenkamp, C. A., & Kant, S. G. (2016). Mechanisms in endocrinology: novel genetic causes of short stature. *European journal of endocrinology*, 174(4), R145-R173.