

Wanneer zijn lange kinderen te lang?

M.A.Breukels en M.A.M.J.de Vroede

Dames en Heren,

Lang zijn wordt steeds meer ervaren als iets positiefs.¹ Grote lengte, gedefinieerd als een lengte boven de +2 standaarddeviaties (SD; synoniem: boven de P_{98}) is dan ook veel minder vaak een reden voor medische consultatie dan kleine lengte. In deze klinische les bespreken wij wanneer aanvullend onderzoek bij lange kinderen geïndiceerd is en welke kinderen in aanmerking komen voor behandeling.

Patiënt A, een 14-jarig meisje, groeide boven de +2 SD (P_{98}). Om een uitspraak te kunnen doen over de te verwachten eindlengte liet de schoolarts een handfoto maken, waaruit met behulp van de Greulich-Pyle-methode² een skeletleeftijd van 12-13 jaar werd bepaald. De conclusie was dat het meisje erg lang zou worden. Patiënte was altijd gezond geweest en kwam uit een lange familie. Vader was 200 cm en moeder 177 cm.

Wij zagen een lang meisje met een lengte van 179,6 cm (boven de +2 SD; P_{98}), een zithoogte van 90,2 cm (verhouding tussen de subischiale beenlengte en de zithoogte: P_{97})³ met een gewicht van 54,5 kg. De puberteit was bijna volledig. Bij algemeen lichamelijk onderzoek vielen geen bijzonderheden op. Haar skeletleeftijd werd door ons bepaald op 13 jaar en 3 maanden. Haar eindlengte zou dus waarschijnlijk boven de 185 cm uitkomen, maar nog wel vallen binnen haar streeflengtegebied ('target height range'; zie verder) van 186,5 (\pm 9) cm.

Na uitgebreid overleg met het meisje en haar ouders werd met oestrogenenbehandeling gestart. Na ruim 1 jaar behandeling was zij uitgegroeid; zij heeft een eindlengte van 184,6 cm bereikt.

Patiënt B, een 15,5-jarige jongen, bezocht de kinderarts elders in verband met zijn grote lengte. Zijn skeletleeftijd was beoordeeld als 15 jaar. Op grond daarvan was een lengtepredictie gedaan van 198 cm. Medicamenteuze remming van de lengtegroei was ontraden. Patiënt groeide qua lengte altijd al boven de +2 SD (P_{98}), ruim boven zijn streeflengte ('target height') van 185,5 cm (vader: 182 cm; moeder: 167 cm). Zijn broers en zussen daarentegen volgden ongeveer de groeicurve van 0 SD.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een lange, magere jongen met lange benen. Zijn lengte was 199,5 cm (3,5 cm boven de +2,5 SD ofwel $P_{99,4}$) en zijn zithoogte 99,9 cm (verhouding subischiale beenlengte-zithoogte: P_{90}). Zijn puberteit was volledig. Omdat hij boven zijn streeflengtegebied groeide, verrichtten wij aanvullend onderzoek. De plasma-homocysteïneconcentratie was normaal. Het chromosoomonderzoek toonde een 47,XXY-karyotype. Zijn skeletleeftijd werd geschat op 15 jaar. Een röntgenfoto van zijn knie toonde open groeischijven.

De enige mogelijkheid om de lengtegroei nog te remmen was epifysiodese rond de knie. Deze orthopedische ingreep heeft plaatsgevonden; zijn eindlengte is 205 cm geworden.

Patiënt C, een meisje van 12 jaar en 4 maanden, werd verwezen in verband met grote lengte. Zij was altijd boven de +2 SD (P_{98}) gegroeid, terwijl haar zusje de curve van 0 SD volgde. Haar moeder was 179,5 cm lang en haar vader 188 cm. Aanvullende anamnese bracht geen bijzondere klachten aan het licht. Het meisje was hoogbegaafd. Een zus van moeder en moeders moeder zouden trombose hebben gehad.

Bij lichamelijk onderzoek zagen wij een meisje van 178,5 cm (boven de +2,5 SD; $P_{99,4}$) met een gewicht van 73,5 kg. Zij had een beginnende puberteit. Zij was licht gedisproportioneerd (verhouding subischiale beenlengte-zithoogte: $> P_{97}$). Omdat dit meisje buiten haar streeflengtegebied groeide en wat gedisproportioneerd was, werd er aanvullend onderzoek verricht.

Zij had een normaal 46,XX-chromosoompatroon. Stollingsonderzoek verricht op grond van de positieve familieanamnese was normaal, en oogheelkundige en cardiologische onderzoeken leverden geen afwijkende bevindingen op. De homocysteïneconcentratie in plasma was sterk verhoogd: 191 μ mol/l. Enzymbepaling toonde een deficiënte cystathionine- β -synthaseactiviteit en DNA-onderzoek toonde homozygotie voor de 833T>C-mutatie (hierbij is op plaats 833 van het DNA een thymine vervangen door een cytosine), zoals gevonden bij de pyridoxinegevoelige vorm van homocystinurie.

Er werd gestart met pyridoxine (vitamine B₆), foliumzuur en een enigszins eiwitbeperkt dieet. Hierop normaliseerden de homocysteïneconcentraties in het plasma. Er werd besloten af te zien van hormonale groeiremming vanwege het risico op trombose bij homocystinurie en de positieve familieanamnese. Op 16-jarige leeftijd was patiënte uitgegroeid en had zij een eindlengte van 192 cm bereikt.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, locatie Wilhelmina Kinderziekenhuis, afd. Kinderendocrinologie, Lundlaan 6, 3584 EA Utrecht.

Mw.dr.M.A.Breukels, kinderarts (thans: Elkerliek Ziekenhuis, afd. Kindergeneeskunde, Helmond); mw.dr.M.A.M.J.de Vroede, kinderarts-endocrinoloog.

Correspondentieadres: mw.dr.M.A.M.J.de Vroede.

Bij de meeste lange kinderen die een arts bezoeken, wordt alleen een eindlengtepredictie verwacht, maar soms is onderzoek naar onderliggende oorzaken geïndiceerd. Belangrijk is of de groeicurve van het kind binnen het streeflengtegebied valt. De streeflengte wordt berekend voor een meisje door van de gemiddelde ouderlengte 2 cm af te trekken en voor een jongen door bij de gemiddelde ouderlengte 11 cm op te tellen. Het streeflengtegebied is het gebied rond de streeflengte waarin gezonde kinderen hun eindlengte hebben en wordt berekend door 9 cm (dit is circa 1,3 SD van de streeflengte) op te tellen bij, dan wel af te trekken van de streeflengte.

De oorzaken van lange lengte staan in de tabel ingedeeld. Bepalend is of de lengte binnen het streeflengtegebied valt, of er dysmorfe kenmerken of disproportie aanwezig zijn en of er groeiversnelling bestaat.⁴ Of een patiënt dysmorf of gedisproportioneerd is, volgt uit het lichamelijk onderzoek. Uit de meting van de zithoogte kan, na berekening van de verhouding subischiale beenlengte-zithoogte en na vergelijking met Nederlandse referentiewaarden ook bepaald worden of de lengte gedisproportioneerd is.³

Constitutioneel grote lengte. Constitutioneel grote lengte is veruit de meest voorkomende oorzaak van een geproportioneerd lange gestalte. Hierbij leveren anamnese en licha-

melijk onderzoek geen bijzonderheden op. De kinderen komen uit lange families, hun geboortelengte ligt vaak reeds op of boven de P_{75} . De kinderen zijn lang gedurende de hele groeiperiode; de eindlengte ligt binnen het doelgebied. Bij constitutioneel lange kinderen is de skeletleeftijd overeenkomstig de kalenderleeftijd en de leeftijd waarop de puberteit wordt bereikt is normaal, te weten 10,5 jaar bij meisjes, 11,5 jaar bij jongens. Er hoeft geen nadere diagnostiek te worden verricht, tenzij de kinderen er gedisproportioneerd of dysmorf uitzien, of een ouder hebben die buitensporig lang (> 205 cm) is of dysmorfe kenmerken heeft. Een skeletleeftijdsbepaling van het hand-polsskelet met behulp van de Greulich-Pyle-atlas is nodig om aan de hand van de tabellen van Bayley-Pinneau een idee te krijgen van de volwassen eindlengte.⁵

De Greulich-Pyle-methode is een weliswaar snelle, maar ook tamelijk grove methode: de opeenvolgende stadia liggen over het algemeen 1 jaar uit elkaar. Bovendien zijn bestaande voorspellingsmethoden geënt op groeigegevens van normaal groeiende Amerikaanse kinderen uit de jaren dertig van de vorige eeuw met een normale eindlengte. Deze predicties zijn wellicht nog wel toepasbaar op kinderen in Nederland,^{6, 7} maar niet zonder meer op kinderen met een lange gestalte. Ook subjectieve factoren beïnvloeden de skeletleeftijdsbepaling.

Het is echter onze ervaring dat radiologen en kinderartsen nog steeds op grond van één skeletfoto keiharde uitspraken doen over de verwachte eindlengte. Dit neemt niet weg dat bepaling van de skeletleeftijd van het hand-polsskelet richtinggevend is voor het te volgen beleid.

Indien een eindlengte voorspeld wordt van meer dan 185 cm voor meisjes of meer dan 205 cm voor jongens, kan groeibeperkende behandeling overwogen worden. De indicatie hiervoor is psychosociaal; er is nauwelijks een medische reden voor. De beslissing om te gaan behandelen ligt dan ook bij de patiënt.

Eindlengtebeperking gebeurt via behandeling met geslachtshormonen in hoge doseringen. Oestrogenen bevorderen het sluiten van de groeischijven en versnellen dus de botmaturatie.^{8, 9} De behandeling wordt gestaakt als de epifytaire schijven volledig zijn gesloten. Meisjes worden gewoonlijk behandeld met suprafysiologische doseringen oestrogenen, meestal ethinyloestradiol 200 µg per dag. Daarnaast wordt gedurende 14 dagen per cyclus een progesteronpreparaat (medroxyprogesteron 5-10 mg/dag) toegediend om onttrekkingsbloedingen te bewerkstelligen en zo endometriumhyperplasie te voorkomen. Aangezien het groeiremmend effect van oestrogenen snel intreedt en eindlengtepredictie bij lange meisjes betrouwbaarder is dan bij lange jongens⁹ kan met de start van behandeling meestal gewacht worden tot een lengte van 175 cm is bereikt. Aan jongens worden hoge doses testosteron (Sustanon 250; 500 mg intramusculair elke 2 weken) gegeven. Via omzetting

Oorzaken van grote lichaamslengte bij kinderen

niet-pathologische oorzaken (eindlengte binnen streeflengtegebied)
 constitutioneel grote lengte
 constitutioneel vroeg intredende puberteit
 obesitas

genetische oorzaken (eindlengte boven streeflengtegebied; dysmorphieën of disproportie)
 duplicaties in de geslachtschromosomen
 Klinefelter-syndroom (XXY, XXY, XXXY, mozaïekvormen)
 extra Y (XYY, XYYY et cetera)
 trisomie X
 syndromen
 Marfan (OMIM-nummer 154700)
 homocystinurie (OMIM-nummer 236200)
 fragiele X (OMIM-nummer 309550)
 multipole endocriene neoplasie type 2B (OMIM-nummer 162300)
 Sotos (cerebraal gigantisme), Weaver, Marshall

endocrinologische oorzaken (eindlengte boven streeflengtegebied; groeiversnelling)
 overproductie van groeihormoon
 hyperthyreoidie
 geslachtshormoongerelateerde oorzaken
 pubertas praecox
 pseudopubertas praecox
 aromatasedeficiëntie of oestrogeenongevoeligheid bij jongens

OMIM = on line Mendelian Inheritance in Man; www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM.

in het lichaam van testosteron tot oestrogenen wordt de skeletmaturing bevorderd. Echter, androgenen stimuleren eveneens de groei, zodat het effect van behandeling minder succesvol is dan bij meisjes. Zeker wanneer de behandeling gestart wordt bij een skeletleeftijd (bepaald met de Greulich-Pyle-methode) van ≥ 14 jaar, kan zelfs extra groei worden gezien in vergelijking met onbehandelde kinderen.⁹ Dit was reden om patiënt B niet met androgenen te behandelen, maar om via een orthopedische procedure de groei te beperken.

De bijwerkingen van oestrogenen zijn meestal licht en omvatten gewichtstoename, kuitkrampen, nausea, migraine, menstruatiestoornissen, hypertensie, hyperpigmentatie van de tepels en hyperprolactinemie. In enkele gevallen wordt trombose beschreven, echter meestal in samenhang met andere risicofactoren, zoals immobilisatie.⁹ Bij jongens worden gewichtstoename, gynaecomastie, afname van het testisvolume en oedeem gezien, en soms priapisme en acne fulminans als ernstiger bijwerkingen.⁹ Een follow-up-onderzoek van 10 jaar toonde geen invloed op fertiliteit en het ontstaan van maligniteit.⁹

Bij een deel van de lange kinderen loopt de skeletleeftijd voor en treedt de puberteit vroeger in; er is sprake van een 'constitutioneel vroeg intredende puberteit'. De lengte ligt dan aanvankelijk boven het streeflengtegebied, maar de eindlengte valt erbinnen. Doorgaans is hier geen behandeling nodig.^{4, 8}

Ook obese kinderen zijn meestal groot; vaak loopt hun skeletleeftijd vóór en gaan zij vroeger de puberteit in. De eindlengte wordt dus eerder bereikt en is niet groter dan bij niet-obesen.¹⁰

Genetische oorzaken. Er dient aanvullend onderzoek plaats te vinden bij kinderen die groeien in een groeikanal dat boven dat van hun streeflengtegebied ligt, die dysmorf of gedysproportioneerd zijn of een dysmorf of gedysproportioneerde ouder hebben. Duplicaties van de geslachtschromosomen zijn een oorzaak van grote lengte. Bij het Klinefelter-syndroom, meestal 47,XXY, maar ook 48,XXYY, 48,XXXYY en mozaïekvormen, en bij het 47,XYY-syndroom zijn de benen relatief lang ten opzichte van de rug. Het Klinefelter-syndroom wordt gekenmerkt door kleine, stevig aanvoelende testes, gynaecomastie en hypergonadotroop hypogonadisme; het gaat gepaard met cognitieve stoornissen en gedrags- en psychologische problemen.¹⁰ Bij het 47,XYY-syndroom daarentegen zijn de testes normaal, maar zijn de motorische achterstand en spraakachterstand en de gedragsproblematiek ernstiger. Karyotypering leidt, zoals bij patiënt B, tot de diagnose. Deze afwijkingen zijn niet zeldzaam: het Klinefelter-syndroom heeft een prevalentie van 1/500 à 1/1000 jongens, XYY komt voor bij 1/1000 jongens. Bij meisjes leiden extra X-chromosomen, zoals trisomie X, dat een prevalentie heeft van 1/1000 meisjes, tot een grote eindlengte.¹⁰ Andere genetische of syndromale oor-

zaken met eindlengten boven het streeflengtegebied zijn vermeld in de tabel.^{11,12}

Bijzondere aandacht verdient de homocystinurie (on line Mendelian Inheritance in Man, nummer 236200; www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=OMIM). In tegenstelling tot de klassieke beschrijving van een patiënt met een verminderd intellect en een marfanoïde habitus wordt in Nederland vaak de pyridoxinegevoelige variant (833T>C) gevonden, die gepaard gaat met een niet erg afwijkend fenotype en een normale intelligentie, zoals het geval was bij patiënt C. Verhoogde plasmaconcentraties van homocysteïne leiden tot de diagnose. Homocystinurie is een contra-indicatie voor behandeling met hoge doses geslachtshormonen, gezien het verhoogde risico op trombotische complicaties.

Endocrinologische oorzaken. Er is ook een groep lange kinderen zonder dysmorf kenmerken of gedysproportioneerde groei, bij wie een duidelijke groeiversnelling opgetreden is. Dit betekent dat de groeicurve de percentiellijnen doorkruist. Groeiversnelling treedt normaliter op tijdens de puberteitsfase, maar is abnormaal in de jaren vóór de puberteit. Het klinisch onderzoek naar de aan- of afwezigheid van vroegtijdige puberteitsontwikkeling laat toe deze groep verder te differentiëren. Geen van onze 3 patiënten viel in deze groep. Details over dit onderwerp zijn elders te vinden.¹⁰

Dames en Heren, de meeste lange kinderen komen uit lange families, groeien binnen hun streeflengtegebied en hoeven dus niet verder onderzocht te worden. De betrouwbaarheid van de eindlengtepredicties op basis van hand-polsfoto's wordt vaak overschat, maar de skeletleeftijd is wel richtinggevend voor het te volgen beleid. Eventueel kan de eindlengte beperkt worden door een tijdig (vóór de skeletleeftijd van 14 jaar bij jongens of bij een lengte van 175 cm bij meisjes) ingestelde behandeling met hoge doses geslachtshormoon. Een lengte ver boven het streeflengtegebied en dysmorfieën of disproportie bij een lang kind of de ouders zijn een indicatie voor aanvullend onderzoek. Men kan hierdoor aandoeningen op het spoor komen met vérstrekken-de gevolgen. Sommige hiervan zijn bovendien een contra-indicatie voor behandeling. Numerieke chromosoomafwijkingen zijn bij jongens en meisjes niet zeldzaam. De homocystinurievariant die in Nederland vaak voorkomt leidt vaak niet tot grote afwijkingen en kan met normale intelligentie gepaard gaan.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 26 oktober 2004

Literatuur

- 1 Binder G, Grauer ML, Wehner AV, Wehner F, Ranke MB. Outcome in tall stature. Final height and psychological aspects in 220 patients with and without treatment. *Eur J Pediatr* 1997;156:905-10.
- 2 Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of hand and wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press; 1959.
- 3 Gerver WJ, Bruin R de. Relationship between height, sitting height and subischial leg length in Dutch children: presentation of normal values. *Acta Paediatr* 1995;84:532-5.
- 4 Drop SL, Greggio N, Cappa M, Bernasconi S. Current concepts in tall stature and overgrowth syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14 Suppl 2:975-84.
- 5 Bayley N, Pinneau SR. Tables for predicting adult height from skeletal age: revised for use with the Greulich-Pyle hand standards. *J Pediatr* 1952;40:423-41.
- 6 Beek FJ. Hedendaagse validering van de atlas van Greulich en Pyle voor het bepalen van de skeletleeftijd. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003; 147:689-90.
- 7 Rijn RR van, Lequin MH, Robben SGF, Hop WCJ, Kuijk C van. De Greulich&Pyle-atlas voor het bepalen van de skeletleeftijd nog steeds bruikbaar in een hedendaagse Nederlandse blanke populatie. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003;147:701-4.
- 8 Sotos JF. Overgrowth disorders. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:517-29.
- 9 Drop SL, Waal WJ de, Muinck Keizer-Schrama SM de. Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. *Endocr Rev* 1998;19:540-58.
- 10 Ambler G. Overgrowth. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:519-46.
- 11 Sotos JF. Overgrowth. Section IV. Genetic syndromes and other disorders associated with overgrowth. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36: 157-70.
- 12 Sotos JF. Overgrowth. Section V. Syndromes and other disorders associated with overgrowth. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:89-103.

Abstract

When is a tall child too tall? – 3 children presented with tall stature. A 14-year-old girl of 179,6 cm was found to be within her target height range and was treated with oestrogen. A 15,5-year-old boy of 199,5 cm was beyond his target height range and was found to have a 47,XXX karyotype; growth was inhibited with epiphysiodesis. A 12-year-old girl of 178,5 cm and very long legs was beyond her target height range but was found to have homocysteinaemia, a contraindication for hormonal-growth inhibition. Her final height was 192 cm. Children growing above the 98th percentile of the growth curve are considered too tall. Most children with tall stature are constitutionally tall and remain within their target height range; no additional investigation is needed. In contrast, growth above this range or disproportionate growth and/or the presence of dysmorphic features in the child or parents warrants further investigation and may reveal important diagnoses. Height prediction based on bone age reading plays a key role in the management of tall children. Treatment with sex steroids may be used in an attempt to limit final height, but some conditions underlying tall stature are a contraindication for this treatment.
Ned Tijdschr Geneeskd 2005;149:1021-4