

# Wanneer zijn vroege puberteitskenmerken afwijkend?

Rowie Borkus, Floor Neijens, Marja-Liisa Hendriks

**Bij pubertas praecox treden puberteitskenmerken op voor de leeftijd van 8 jaar bij meisjes en 9 jaar bij jongens. Het is een relatief zeldzaam fenomeen in de huisartsenpraktijk, dat potentieel grote consequenties voor de ontwikkeling heeft. Wij geven de huisarts handvatten om met kennis over de normale puberteitsontwikkeling en bijbehorende lichamelijke kenmerken pubertas praecox te kunnen herkennen en deze te onderscheiden van normale variaties. Vroegtijdige herkenning is van belang om onderliggende pathologie uit te sluiten en zo nodig tijdig te kunnen starten met hormoonremming.**

Om in de spreekkamer vragen te kunnen beantwoorden over het optreden van (te) vroege puberteit, is het van belang kennis te hebben van de normale puberteitsontwikkeling. De puberteit start als gevolg van reactivatie van de hypothalamus-hypofyse-gonadale-as (HHG-as). De pulsatiele afgifte van gonadotropine releasing hormone (GnRH) uit de hypothalamus stimuleert de hypofyse tot productie van follikelstimulerend hormoon (FSH) en luteïniserend hormoon (LH). FSH en LH zetten de gonaden aan tot de productie van de geslachtshormonen oestradiol en testosteron. Deze hormonen zorgen voor de uitwendige puberteitsontwikkeling, waaronder borstvorming bij meisjes en ontwikkeling

## CASUS: EEN 9-JARIG MEISJE MET VROEGE PUBERTEITSKENMERKEN

Een 9-jarig meisje meldt zich met haar vader bij de huisarts. Ze wordt gepest op school. Haar vader vertelt dat zij sinds een aantal maanden in de puberteit lijkt. Ze groeit boven haar klas uit. Ook is er sprake van borstvorming en heeft ze wat schaamhaartjes. Ze menstrueert nog niet. Haar vader is niet verbaasd, want hij was zelf ook vroeg in de puberteit. Haar moeder maakt zich zorgen en wil weten of dit normaal is.

## CASUS: EEN 7,5-JARIG MEISJE MET BORSTVORMING

Lise, 7,5 jaar oud, komt op het spreekuur omdat ze sinds kort beginnende borstvorming vertoont. Bij navraag is er geen sprake van pubisbehaaring. Beide ouders zijn op gemiddelde leeftijd in de puberteit geraakt, net als de broer en zus van Lise. De huisarts voelt bij lichamelijk onderzoek beiderzijds een klierschijf onder de tepel [Tanner-stadium M2]. Haar moeder vraagt om een verwijzing naar de kinderarts.

van de uitwendige genitalia bij jongens. Dit proces wordt omschreven als de gonadarche en noemen we gewoonlijk 'de puberteit'.<sup>1-3</sup>

Daarnaast zet een onafhankelijk proces de bijnier aan tot de productie van androgenen. We weten niet wat dit proces triggert. Bijnierandrogenen hebben als voornaamste effect

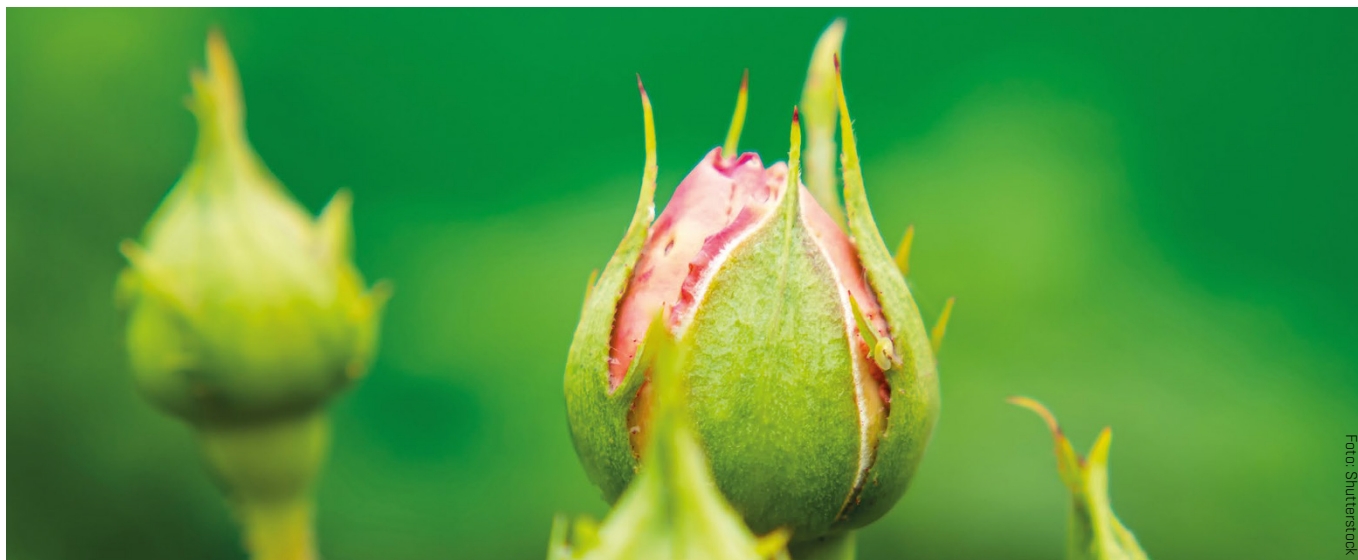
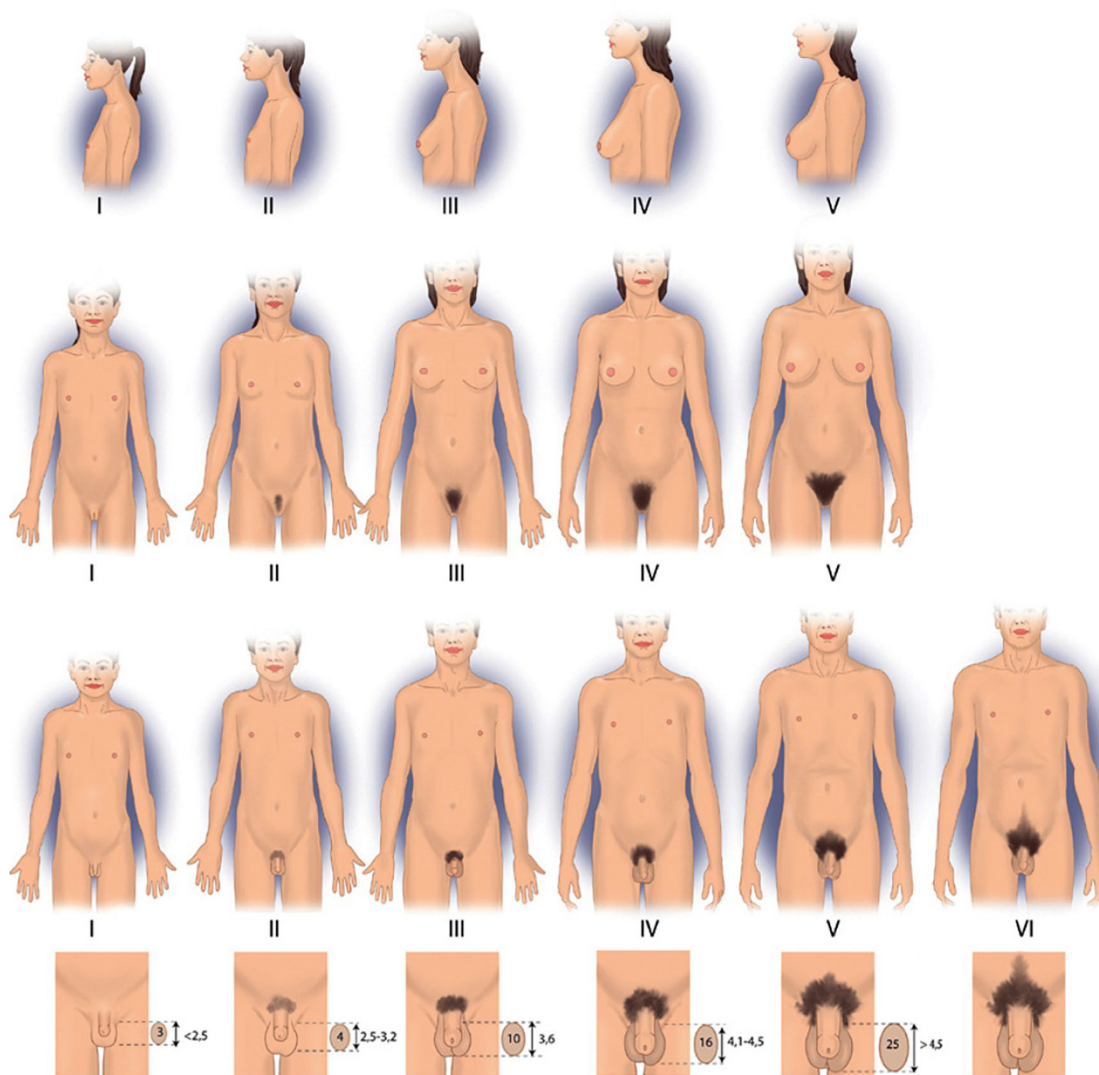


Foto Shutterstock

Puberteitskenmerken voor de leeftijd van 8 bij meisjes en 9 jaar bij jongens zijn indicaties voor verwijzing naar de kinderarts.

**Figuur 1**

De Tanner-stadia<sup>1,4,6</sup>



**Borstontwikkeling**

- M1: Prepuberaal
- M2: Knopvormige verheffing tepel. Borstklier wordt palpabel als een knoop achter de tepel.
- M3: Eerste duidelijk zichtbare borstcontour.
- M4: Toenemende groei borst, tepelhof wat verheven boven niveau borst.
- M5: Volwassen stadium. Tepelhof verzonken in contour borst.

**Pubisbehaarung jongens en meisjes**

- P1: Prepuberaal
- P2: Kleine hoeveelheid licht gepigmenteerde haartjes aan basis van penis en scrotum of op de grote schaamlippen.
- P3: Beharing donkerder en meer gekruld. Verspreiding lateraal over de pubes.

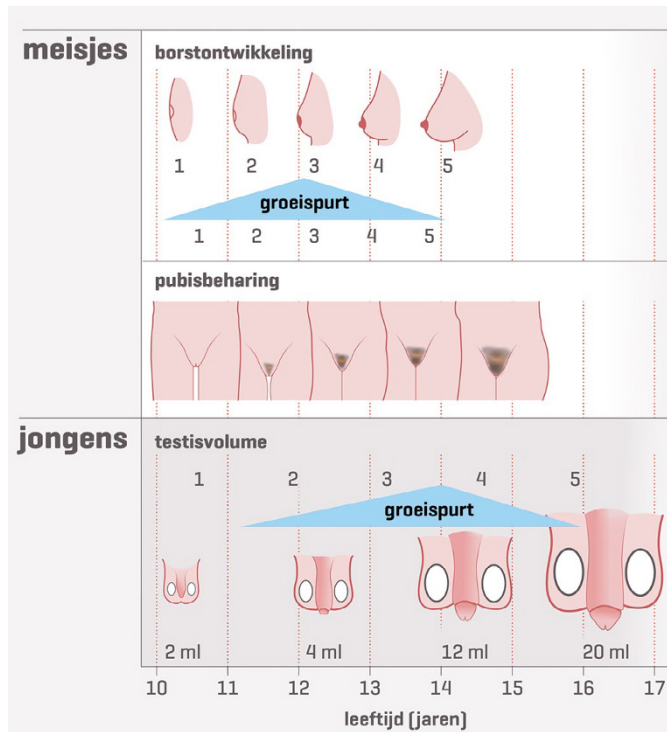
- P4: Volwassen beharing over kleiner oppervlak. Nog geen verspreiding naar mediale oppervlak dij.
- P5: Volwassen beharing qua type en hoeveelheid. 'Omgekeerde driehoek' en beharing binnenzijde dij.
- P6: Beharing langs linea alba [mannen].

**Genitalia externa**

- G1: Prepuberaal
- G2: Vergroting scrotum en testes. Scrotale huid dunner en gerimpelder.
- G3: Penis gegroeid in lengte. Verdere groei testes en uitzakken van scrotum.
- G4: Verdere groei penis. Contouren glans worden zichtbaar. Toenemende pigmentatie scrotale huid.
- G5: Volwassen stadium. Penis rijkt bijna tot onderrand scrotum.

**Figuur 2**

Tijdsbeloop van verschillende puberteitsstadia en de lengtegroei ten opzichte van elkaar, afgezet tegen de [gemiddelde] leeftijd.<sup>2</sup>



de groei van pubis- en okselbehaarung, en volwassen transpiratielucht, en kunnen acne veroorzaken.<sup>4,5</sup> Dit noemen we de adrenarche.

De normale puberteitsontwikkeling verloopt volgens een vast patroon en is ingedeeld in verschillende stadia, de Tanner-stadia, van stadium 1, prepubertair, tot stadium 5, volwassen [figuur 1]. Bij meisjes vormt de borstontwikkeling het eerste teken van de puberteit. Bij jongens begint de puberteit met de groei van de testikels (testisvolume  $\geq 4$  mL).<sup>1,4</sup>

Kenmerkend voor de puberteit is ook de groeispuurt. Onder invloed van geslachtshormonen gaat de hypofyse meer groeihormoon produceren. Bij meisjes start de groeispuurt

**Tabel**

Gemiddelde leeftijd waarop puberteitskenmerken bij Nederlandse kinderen zichtbaar worden.<sup>7</sup>

	Meisjes	Jongens
Pubisbehaarung	P50 [P10 tot 90]* 11,0 [9,4 tot 12,5]	P50 [P10 tot 90]* 11,7 [9,2 tot 13,4]
Uitwendige genitale ontwikkeling	N.v.t.	11,5 [geen data tot 13,0]
Borstontwikkeling	10,7 [9,0 tot 12,2]	N.v.t.
Menarche	13,05 [11,5 tot 14,5]	N.v.t.

\*P = percentiel

**DE KERN**

- Bij pubertas praecox treden puberteitskenmerken op voor de leeftijd van 8 jaar bij meisjes (begin van de borstontwikkeling) en 9 jaar bij jongens (groei van de testis  $\geq 4$  mL). Dit kan centrale of perifere oorzaken hebben.
- Leg bij vragen over de puberteit de secundaire geslachtskenmerken gestructureerd vast volgens de Tanner-stadia en construeer een groeicurve.
- Bij premature thelarche en premature pubarche bij adrenarche is er geen sprake van pathologie. Maak zorgvuldig onderscheid tussen deze onschuldige variaties en pathologie.
- Puberteitskenmerken voor de leeftijd van 8 bij meisjes en 9 jaar bij jongens zijn indicaties voor verwijzing naar de kinderarts.

vrijwel gelijktijdig met het begin van de borstontwikkeling. De menarche volgt meestal na de groeispuurt en hierna groeien meisjes gemiddeld nog 6 cm. Bij jongens vindt de groeispuurt later in de puberteit plaats bij een testisvolume van ongeveer 10 mL (Tanner-stadium G3) [figuur 2].<sup>1,4</sup>

In Nederland is de gemiddelde leeftijd bij aanvang van de puberteit 10,7 jaar voor meisjes en 11,5 jaar voor jongens, met ongeveer 2 jaar spreiding [tabel].<sup>4,7</sup>

Er wordt vaak gedacht dat de puberteit op steeds vroegere leeftijd aanvangt. Na een seculaire trend in de vorige eeuw, is de timing van vrijwel alle puberteitsstadia echter al enkele decennia stabiel.<sup>8</sup> De leeftijd waarop de menarche optreedt, laat nog wel een licht dalende trend zien.<sup>9</sup>

De timing van de puberteit heeft een familiair aspect, zoals ook de eerste casus suggereert.<sup>3,10</sup> Daarnaast speelt etniciteit een rol. Zo begint de puberteit bij kinderen met een Turkse en Marokkaanse achtergrond gemiddeld enkele maanden later, terwijl de menarche juist vroeger plaatsvindt.<sup>4</sup>

**Pubertas praecox**

Bij pubertas praecox start de puberteitsontwikkeling voor de leeftijd van 8 jaar bij meisjes en 9 jaar bij jongens. Deze definitie is gebaseerd op  $-2$  standaarddeviaties van het gemiddelde. Dit betekent dat ongeveer 2% van de kinderen per definitie 'te vroeg' in de puberteit komt.<sup>1,4</sup> Vroege puberteitskenmerken kunnen we in de eerste lijn registreren onder de ICPC-code T99.05 'te vroege puberteit'. Cijfers over het precieze voorkomen van pubertas praecox in zowel de eerste als tweede lijn ontbreken.

Pubertas praecox kent 2 varianten, afhankelijk van de onderliggende oorzaak. Centrale pubertas praecox is het gevolg van vroegtijdige activatie van de hypothalamus-hypofysegonadale-as.<sup>1</sup> Deze vorm komt meer voor bij meisjes en is bij hen meestal idiopathisch (75-90%).<sup>3,11</sup> Bij jongens is centrale pubertas praecox zeldzamer en veel vaker dan bij meisjes het gevolg van onderliggende (cerebrale) pathologie.<sup>3,10,11</sup> Bij

### VERVOLG CASUS: EEN 7,5-JARIG MEISJE MET BORSTVORMING

De kinderarts beoordeelt Lise en concludeert dat er inderdaad sprake is van borstvorming (M2). Op de groeicurve is er groeiversnelling te zien. De handfoto wijst erop dat de botrijping ongeveer 10 maanden voorloopt. Gezien de thelarche in combinatie met groeiversnelling denkt de kinderarts aan centrale pubertas praecox. Er wordt een GnRH-test verricht, die de diagnose bevestigt. Een MRI-cerebrum laat geen afwijkingen zien. Er is sprake van idiopathische centrale pubertas praecox. In overleg met Lise en haar ouders wordt besloten tot remming van de puberteit.

centrale pubertas praecox doorloopt het kind de verschillende puberteitsfasen vaak versneld.<sup>1</sup> Bij perifere pubertas praecox is de ontwikkeling van puberteitskenmerken het gevolg van blootstelling aan geslachtshormonen uit de bijnier of gonaden, zonder centrale aansturing vanuit de hypothalamus-hypofyse. Oorzaken zijn bijvoorbeeld congenitale bijnierhyperplasie, het McCune-Albright-syndroom of een hormoonproducerende tumor.<sup>1,3,10,11</sup>

Bij zowel centrale als perifere pubertas praecox vinden versnelde groei en botrijping plaats. Uiteindelijk leidt dit tot vroegtijdig sluiten van de groeischijven, wat een kortere eindlengte als gevolg kan hebben. Andere mogelijke gevolgen van pubertas praecox zijn een verstoorde psychosociale ontwikkeling (andere interesses dan leeftijdgenoten, schaamte, overschatting van de leeftijd) en complicaties van eventuele onderliggende oorzaken.<sup>1,3</sup> Over de prevalentie van psychosociale problemen is weinig bekend; er zijn geen Nederlandse cijfers over.

Ter voorkoming of beperking van deze gevolgen kunt u bij centrale pubertas praecox behandeling met puberteitsremmers overwegen.

#### Premature pubarche

Premature pubarche is het ontstaan van pubisbehaaring voor de leeftijd van 8 jaar bij meisjes en 9 jaar bij jongens. Dit is meestal het gevolg van een fysiologisch vroege activatie van de bijnier-as (premature adrenarche). De productie van bijnierandrogenen kan naast pubis- en okselbehaaring ook leiden tot transpiratiegeur en acneklachten. In principe treedt er geen groeiversnelling op, maar de botrijping kan wel iets voorlopen (wat op te maken is uit een botfoto).<sup>1,3-5</sup>

Pathologische oorzaken van premature pubarche, zoals een hormoonproducerende tumor of congenitale bijnierhyperplasie, komen minder vaak voor (5-10%), maar moeten worden uitgesloten.<sup>5</sup> Aanwijzingen hiervoor zijn een snel beloop, progressieve groeiversnelling of tekenen van virilisatie.<sup>3,5</sup>

#### Premature thelarche

Premature thelarche is het geïsoleerd voorkomen van borstontwikkeling, zonder andere puberteitskenmerken. Er is geen toename van de groeisnelheid of versnelde botrijping. De borstontwikkeling kan uni- of bilateraal zijn, is vaak wisselend

aanwezig en verloopt niet progressief. Het komt vooral voor bij kinderen in de eerste 2 levensjaren en rond de leeftijd van 6 jaar. Op de zuigelingenleeftijd is het vaak het gevolg van nog niet volledig onderdrukte secretie van gonadotrofines (minipuberteit). Dit is een onschuldig beeld en behoeft geen interventie.<sup>1,3,4</sup>

Het is belangrijk om premature thelarche te onderscheiden van pubertas praecox.

#### BENADERING DOOR DE HUISARTS

Om als huisarts een goede inschatting te kunnen maken bij puberteitsvragen is een zorgvuldige anamnese van belang.

- Vraag wanneer de eerste puberteitskenmerken zijn ontstaan, en in welke volgorde en in welk tempo ze optraden. Zijn er andere klachten die aanwijzingen geven voor onderliggende pathologie? Hoofdpijnklachten en visusstoornissen kunnen bijvoorbeeld passen bij intracraniale afwijkingen. Ook kennis over de puberteitsontwikkeling van de ouders kan bijdragen. Aangezien de timing van de puberteit deels familiair bepaald wordt, maakt dat een idiopathische oorzaak van vroege puberteitskenmerken bij het kind meer of minder waarschijnlijk. Anderzijds kan de familieanamnese ook aanwijzingen geven voor genetische afwijkingen die samenhangen met premature puberteit, zoals neurofibromatose type 1.<sup>10</sup>
- Bij lichamelijk onderzoek is het goed om de Tanner-stadia te gebruiken om de puberteitskenmerken van het kind te objectiveren en gestructureerd vast te leggen.
- Bij meisjes met overgewicht kan het soms lastig zijn om borstontwikkeling te onderscheiden van 'vetborstjes'. Bij echte thelarche voelt u een klierschijf onder de tepelhof.<sup>10</sup>
- Bij jongens kan beoordeling van het testisvolume bijdragen. Bepaling van het volume kan met behulp van een orchidometer: een ketting van kralen met verschillende volume's ter vergelijking. Niet elke huisarts zal zich hierin echter bekwaam voelen. In dat geval is het belangrijk om een globaal oordeel te vormen over het genitaal, zoals een gemeten penislengte en de mate van pubisbehaaring.
- Bepaal de lengte van het kind en zet deze af tegen eerdere groeigegevens (ouders kunnen deze bekijken via het ouderportaal van het Centrum voor Jeugd en Gezin) om eventuele groeiversnelling te kunnen bepalen.
- Via TNO zijn groeidiagrammen beschikbaar, die ook de normaalverdeling (10-90% percentiel) van de Tanner-stadia weergeven. Dit kan voor u en de ouders heel inzichtelijk maken hoe groot de normale spreiding is. Deze diagrammen zijn beschikbaar voor kinderen van Nederlandse, Turkse, Marokkaanse en Hindoestaanse afkomst.
- Wees bij lichamelijk onderzoek alert op bijzonderheden die aanwijzingen geven voor een onderliggende oorzaak. Abdominale massa's of snel verlopende virilisatie kunnen wijzen op een hormoonproducerende tumor. Café-au-lait-vlekken hangen samen met het McCune-Albright-syndroom, wat een oorzaak kan zijn van perifere pubertas praecox.



- Wanneer puberteitskenmerken te vroeg zichtbaar worden, is een verwijzing naar de kinderarts geïndiceerd. Uitzondering hierop is premature borstvorming op de zuigelingenleeftijd, zonder progressief beloop of andere puberteitskenmerken. Dit strookt met de richtlijn van het Centrum voor Jeugd en Gezin, die bij deze kinderen 6-maandelijke follow-up door de jeugd- of huisarts adviseert.<sup>4</sup> Voorwaarde is dat u zich bekwaam genoeg acht om een afwijkend beloop en eventuele pathologie uit te sluiten. Eventueel kunt u overleggen met de jeugd- of kinderarts.

## DE ROL VAN DE KINDERARTS

De kinderarts zal beoordelen of er inderdaad mogelijk sprake is van pubertas praecox en dan aanvullend onderzoek inzetten om dit te bepalen en onderscheid te maken tussen een centrale en perifere oorzaak. Aanvullend onderzoek kan bestaan uit bepaling van de skeletleeftijd, basale hormoonbepalingen en een GnRH-test. Zo nodig volgt aanvullend onderzoek naar onderliggende oorzaken, bijvoorbeeld een MRI-hersenscan bij centrale pubertas praecox.

Bij premature pubarche maakt de kinderarts onderscheid tussen onschuldige pubarche of pathologie als gevolg van verhoogde mannelijke hormonen. Dit gebeurt op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek, de groeicurve en zo nodig aanvullend onderzoek, zoals bepaling van het steroidprofiel. Bij jongens kan premature pubarche het gevolg zijn van centrale puberteit. Belangrijk onderscheidend kenmerk is het testisvolume. Bij een volume van  $\geq 4$  mL is er een vermoeden van centrale pubertas praecox en indicatie voor een GnRH-test.

Bij centrale pubertas praecox zal de kinderarts tijdelijke puberteitsremming met een GnRH-analoog overwegen (depotinjectie) en hierover met ouders en kind beslissen. Belangrijkste doel is aansluiting van de sociaal-emotionele ontwikkeling bij leeftijdgenoten. Een bijkomend effect is het beperken van eindlengteverlies. De behandeling onderdrukt tijdelijk de aanmaak van geslachtshormonen en stopt de verdere puberteitsontwikkeling. De timing hiervan is belangrijk: de tot dan toe gevormde borstontwikkeling zal niet verdwijnen en bij laat starten is er geen lengtewinst.

Over het algemeen geven GnRH-analogen weinig bijwerkingen. Vooral aan het begin van de behandeling kunnen opvliegers en hoofdpijn voorkomen, naast gevoeligheid op de injectieplaats of een allergische reactie. Ook stemmingswisselingen kunnen voorkomen. Stoppen van de remming gaat in overleg met ouders en kind, en gebeurt meestal rond de leeftijd waarop de puberteit gemiddeld begint. Bij stoppen op deze leeftijd zijn er geen aanwijzingen dat hormoonremming voor pubertas praecox effect heeft op het eindresultaat van geslachtskenmerken, de fertiliteit of de botdichtheid.<sup>12</sup>

## CONCLUSIE

Als huisarts bent u vaak het eerste aanspreekpunt voor vragen over de puberteit. Door een gestructureerde aanpak en

kennis van de normale ontwikkeling kunt u de meeste vragen zelf beantwoorden. U weet nu bijvoorbeeld dat de puberteitsontwikkeling van het meisje uit de eerste casus niet afwijkend is en die uit de tweede casus wel.

Puberteitskenmerken voor de leeftijd van 8 (meisjes) en 9 jaar (jongens) zijn in principe afwijkend en reden om naar de kinderarts te verwijzen. Uitzondering is premature borstvorming (thelarche) in de eerste 2 levensjaren, die eventueel door uzelf herkend en vervolgd kan worden. Bij progressieve borstontwikkeling, groeiversnelling of bijkomende puberteitskenmerken verwijst u alsnog naar de kinderarts om pathologie uit te sluiten. ■

## LITERATUUR

1. Heymans HSA, Derksen-Lubsen G, Draaisma JMTh, Van Goudoever JB, Nieuwenhuis EES, redactie. Leerboek kindergeneeskunde. Utrecht: De tijdstroom, 2015.
2. Feather A, Randall D, Waterhouse M, editors. Kumar and Clark's Clinical Medicine. Amsterdam: Elsevier, 2021.
3. Elchuri SV, Momen JJ. Disorders of pubertal onset. *Prim Care* 2020;47:189-216.
4. Deurloo J, Lanting C, Maris S, van der Vlucht I. Richtlijn Seksuele ontwikkeling. Utrecht: Nederlands Centrum Jeugdgezondheid, maart 2014.
5. Rosenfield RL. Normal and premature adrenarche. *Endocr Rev* 2021;42:783-814.
6. Claahsen-van der Grinten HL, Schroot EJ. Premature pubarche en premature thelarche. *Praktische Pediatrie* 2012;2:88-93.
7. Van Zoonen R, Vlasblom E, Van Dommelen P, Lanting C, Beltman M. JGZ-Richtlijn Lengtegroei. Utrecht: Nederlands Centrum Jeugdgezondheid, 2019.
8. Mul D, Fredriks AM, Van Buuren S, Oostdijk W, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Pubertal development in the Netherlands 1965-1997. *Pediatr Res* 2001;50:479-86.
9. Talma H, Schonbeck Y, Van Dommelen P, Bakker B, Van Buuren S, Hirasing RA. Trends in menarcheal age between 1955 and 2009 in the Netherlands. *PLoS One* 2013;8:e60056.
10. Bradley SH, Lawrence N, Steele C, Mohamed Z. Precocious puberty. *BMJ* 2020;368:I6597.
11. Cheuiche AV, Da Silveira LG, De Paula LCP, Lucena IRS, Silveiro SP. Diagnosis and management of precocious sexual maturation: an updated review. *Eur J Pediatr* 2021;180:3073-87.
12. Mul D, Hughes IA. The use of GnRH agonists in precocious puberty. *Eur J Endocrinol* 2008;159:S3-8.

Borkus R, Neijens FS, Hendriks M-L. Wanneer zijn vroege puberteitskenmerken afwijkend? *Huisarts Wet* 2022;65:DOI:10.1007/s12445.2139-x.  
Radboudumc, afdeling Eerstelijns geneeskunde, Nijmegen: R. Borkus, huisarts in opleiding, rowie.borkus@radboudumc.nl. Rijnstate Ziekenhuis, afdeling Kindergeneeskunde, Arnhem: F.S. Neijens, kinderarts. Amsterdam UMC, locatie AMC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Amsterdam: dr. M-L Hendriks, huisarts, huisartsdocent, kaderhuisarts Urogynaecologie.  
Mogelijke belangenversterving: niets aangegeven.