

Let op: dit artikel is digitaal vertaald dmv microsoft. Er kunnen dus vreemde zinnen in voorkomen. Lees ook het originele artikel, daarin staan ook de afbeeldingen.

- [Europees tijdschrift voor kindergeneeskunde](#)

Hypertrofische neuropathie: een mogelijke oorzaak van pijn bij kinderen met het Noonan-syndroom en aanverwante aandoeningen

- BEKNOPT VERSLAG
- [Vrije toegang](#)
- [gepubliceerd:05 juni 2023](#)

Hypertrofische neuropathie: een mogelijke oorzaak van pijn bij kinderen met het Noonan-syndroom en aanverwante aandoeningen

- [Fieke Draaisma](#) ,
- [Corrie E.Erasmus](#) ,
- [Hilde MH Braakman](#) ,
- [Melanie CJ Burgers](#) ,
- [Erika KSM Leenders](#) ,
- [Tuula Rinne](#) ,
- [Nens van Alfen](#) &
- [Jos MT Draaisma](#)

[European Journal of Pediatrics](#) (2023) [Citeer dit artikel](#)

- **420** toegangen
- **8** Altmetrisch
- [statistiekendetails](#)

Abstract

Deze studie is gericht op het beschrijven van de bevindingen van zenuwechografie met hoge resolutie bij kinderen met het Noonan-syndroom (NS) en aanverwante aandoeningen die pijn in hun benen ervaren. Deze retrospectieve cohortstudie is uitgevoerd in het NS-expertisecentrum van het Radboud Universitair Medisch Centrum in Nederland. Patiënten kwamen in aanmerking als ze jonger dan 18 jaar waren, klinisch en genetisch gediagnosticeerd met NS of een NS-gerelateerde aandoening, en pijn in hun benen ervoeren. Bij alle kinderen werden anamnese en lichamelijk onderzoek uitgevoerd. Daarnaast werd zenuwechografie met hoge resolutie gebruikt om zenuwhypertrofie te beoordelen en, indien nodig, werd aanvullende spinale magnetische

resonantiebeeldvorming uitgevoerd. Gedurende een periode van 6 maanden zijn vier kinderen, drie met NS en één kind met NS met meerdere lentigines, die pijn aan hun benen ervoeren, kwamen in aanmerking voor opname. Bij twee van hen werd spierzwakte geconstateerd. Hoge resolutie zenuw echografie toonde (gelokaliseerde) hypertrofische neuropathie bij alle patiënten. Eén kind onderging aanvullende spinale magnetische resonantiebeeldvorming, die een sterke verdikking van de zenuwwortels en plexus vertoonde.

Conclusie : Bij de vier geïncludeerde kinderen met een NS en aanverwante aandoeningen ging pijn gepaard met zenuwhypertrofie, wat een verband suggereert tussen deze twee bevindingen. Het gebruik van zenuwechografie met hoge resolutie en spinale magnetische resonantiebeeldvorming kan leiden tot een beter begrip van de aard van deze pijn en de mogelijke associatie met zenuwhypertrofie bij patiënten met NS en aanverwante aandoeningen.

Wat is er bekend:

- *Kinderen met het Noonan-syndroom en aanverwante aandoeningen kunnen pijn in hun benen melden, wat vaak wordt geïnterpreteerd als groeipijn.*
- *Sommige volwassenen met het Noonan-syndroom en aanverwante aandoeningen hebben hypertrofische neuropathie als mogelijke oorzaak van neuropathische pijn.*

Wat is nieuw:

- *Dit is de eerste studie waarbij zenuwechografie met hoge resolutie wordt gebruikt bij kinderen met het Noonan-syndroom en aanverwante aandoeningen die pijn in hun benen ervaren.*
- *Hypertrofische neuropathie werd gediagnosticeerd als mogelijke oorzaak van pijn bij vier kinderen met het Noonan-syndroom en aanverwante aandoeningen.*

Invoering

Noonan-syndroom (NS) en verwante aandoeningen zijn een groep van genetisch en fenotypisch gerelateerde aandoeningen. NS en verwante aandoeningen worden veroorzaakt door heterozygote pathogene kiembaanvarianten in genen die behoren tot de RAS-MAPK-route, leidend tot RAS- en ERK-activering [[1](#) , [2](#) , [3](#)]. In deze groep is NS het syndroom met de hoogste prevalentie. Andere NS-gerelateerde aandoeningen zijn NS met meerdere lentigines (NSML), NS met losse anagene haren, NS-achtige aandoening, cardiofaciocutaan syndroom en Costello-syndroom. Er zijn meerdere genen beschreven die betrokken zijn bij NS, maar bij ongeveer 50% van de patiënten is het *PTPN11*- gen aangetast [[1](#) , [2](#)]. NS en aanverwante aandoeningen worden gekenmerkt door symptomen zoals variabele ontwikkelingsachterstand, aangeboren hartafwijkingen, kleine

gestalte en gezichtsdyshormie. Er zijn echter ook andere potentiële kenmerken bij betrokken [2]. Hoewel pijn vaak wordt gemeld bij patiënten met NS, wordt dit niet herkend als een van de belangrijkste kenmerken [2]. Bovendien wordt pijn vooral op volwassen leeftijd gemeld, ook al begint chronische pijn vaak tijdens de kindertijd [4 , 5]. Kinderen beschrijven deze pijn als myalgie, voornamelijk in hun benen, wat vaak wordt geïnterpreteerd als groeipijn [5]. De aard en pathofysiologie van deze pijn zijn nog onduidelijk. Er is gemeld dat de RAS-MAPK-route een rol speelt bij zowel centrale als perifere pijnsensaties [6]. Een recent onderzoek bij volwassenen met NS en aanverwante aandoeningen met hardnekkige neuropathische pijn suggereerde echter hypertrofische neuropathie als mogelijke oorzaak van deze pijn [7]. We waren geïnteresseerd of dit ook te vinden was bij kinderen met NS en aanverwante aandoeningen die pijn in hun benen ervoeren.

materialen en methodes

Deze retrospectieve cohortstudie is uitgevoerd tussen juni 2022 en januari 2023 in het NS-expertisecentrum van het Radboud Universitair Medisch Centrum in Nederland. Patiënten kwamen in aanmerking als ze jonger dan 18 jaar waren, klinisch en genetisch gediagnosticeerd met NS of een NS-gerelateerde aandoening, en pijn in hun benen ervoeren. Anamnese en lichamelijk onderzoek, inclusief neurologisch onderzoek, werden bij alle patiënten uitgevoerd. De spierkracht werd geëvalueerd met behulp van de Medical Research Council (MRC)-schaal voor het beoordelen van de spierkracht. Een maximale score van 5 geeft normale sterkte aan. Alle informatie met betrekking tot de kenmerken van de patiënt en hun lichamelijk onderzoek, ultrasone beeldvorming van zenuwen met hoge resolutie en spinale magnetische resonantiebeeldvorming (MRI) werd gehaald uit ons elektronische medische dossiersysteem (Epic Systems, Verona, WI, VS). De Medisch Ethische Commissie van het Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen heeft bevestigd dat voor dit onderzoek geen ethische goedkeuring nodig was (dossiernummer 2023–16.170). Geïnformeerde toestemming werd verkregen van alle ouders en, indien van toepassing, ook van patiënten van 12 jaar of ouder.

Resultaten

Tussen juni 2022 en januari 2023 hadden vier kinderen, van de 21 (19%) kinderen die in ons expertisecentrum werden gezien, uit drie gezinnen met NS of een NS-gerelateerde aandoening pijn in hun benen.

Patiënt 1 is een 14-jarige vrouwelijke patiënt met de diagnose NS in het eerste levensjaar op basis van een combinatie van haar familiegeschiedenis en klinische kenmerken, waaronder gezichtsdyshormie, voedingsproblemen

en vertraagde motorische ontwikkelingsmijlpalen. Hele exome-sequencing toonde een maternaal overgeërfde, heterozygote, pathogene variant in *PTPN11*(c.172A > G (p.Asn58Asp)). Op de leeftijd van 11 jaar begon ze progressieve krampachtige pijn in de benen te melden, voornamelijk in het rechterbeen, resulterend in inspanningsintolerantie. Op school had ze moeite met traplopen. Neurologisch onderzoek van het rechterbeen toonde zowel proximale als distale spierzwakte van de quadriceps femoris, hamstring en gastrocnemius aan (MRC Graad 4). Zenuwechografie met hoge resolutie toonde uitgebreide hypertrofische neuropathie van de heupzenuw van het foramen ischiadicus tot aan het proximale dijbeen.

Patiënt 2 is het 10-jarige, jongere broertje van patiënt 1. Ook bij hem werd in het eerste levensjaar NS vastgesteld en hij had de bekende pathogene variant in het *PTPN11*- *gen* . Net als zijn zus had hij voedingsproblemen en vertoonde hij een opmerkelijke achterstand in de motorische ontwikkeling. Op de leeftijd van 10 jaar begon hij inspanningsgerelateerde krampachtige pijn in de benen te ervaren, die werd uitgelegd als groeipijn. Paracetamol was effectief bij het beheersen van de pijn. Het neurologisch onderzoek was normaal. Hoge-resolutie zenuwechografie van de onderste ledematen toonde eveneens gelokaliseerde hypertrofische neuropathie van de heupzenuw.

Patiënt 3 is een 13-jarige vrouw met de diagnose NS in de vroege kinderjaren. WES-analyse op de leeftijd van 2 jaar onthulde een heterozygote de novo pathogene *PTPN11*- variant (c.172A > G (p.Asn58Asp)). Op 13-jarige leeftijd werd ze voor het eerst gezien in ons expertisecentrum en meldde ze langdurige pijn in zowel de bovenste als vooral de onderste ledematen. De aard van de pijn was suggestief voor neuropathische pijn, aangezien ze een paroxismaal branderig gevoel en gebieden die gevoelig waren voor aanraking beschreef. Het neurologisch onderzoek was normaal. Hoge-resolutie zenuwechografie toonde normale zenuwdiameters in de bovenste ledematen, maar gelokaliseerde hypertrofische neuropathie van de distale heup- en scheenbeenzenuwen in de onderste ledematen.

Patiënt 4 is een 10-jarige vrouw met de diagnose NSML op basis van een de novo in-frame deletie-insertie in *KRAS* (c.194_195ins21 (p.Ser65delins8)). In een eerdere studie werd beschreven dat deze vrouw NS had, maar vervolgens ontwikkelde ze meerdere lentigines [8]. Van jongs af aan ervoer ze pijn in beide handen en voeten en ontwikkelde ze een stappengang. Als gevolg hiervan kon ze op vierjarige leeftijd alleen in huis lopen, maar was ze buiten rolstoelafhankelijk. Een jaar later werd bij haar de diagnose diffuse sensomotorische polyneuropathie met demyeliniserende kenmerken

gesteld en door progressief functieverlies was ze nu volledig afhankelijk van haar ouders voor dagelijkse activiteiten. Op 10-jarige leeftijd werd ze gezien in ons expertisecentrum en beschreef brandende en kwellende pijn in zowel de bovenste als de onderste ledematen. Neurologisch onderzoek was als volgt: er was atrofie van de handmusculatuur en kuitspieren. Spierzwakte werd gevonden in zowel de bovenste als de onderste ledematen. Er was spierzwakte van de armen (MRC Graad 4); ze kon haar vingers niet spreiden (MRC Graad 0–1) en kon graven 2 slechts lichtjes uitstrekken (MRC Graad 4). Er was een verminderde stand van de duimen (MRC-graad 3–4). Bovendien was er spierzwakte van de heup- en knie-extensoren (MRC Graad 4), de hamstrings (MRC Graad 4-5), voetheffers (MRC Graad 1), peronei (MRC Graad 0) en voetextensoren (MRC Graad 3). –4). In de onderste ledematen waren de gnostische en vitale gewaarwordingen verminderd en waren er geen peesreflexen. In de bovenste ledematen was dit globaal intact. Zenuwechografie met hoge resolutie toonde hypertrofische neuropathie van de rechter brachiale plexus van de extraforaminale wortels C5-T1 tot het infraclaviculaire gebied en de rechter heup- en scheenbeen-zenuw (fig. er was spierzwakte van de heup- en knie-extensoren (MRC Graad 4), de hamstrings (MRC Graad 4–5), voetheffers (MRC Graad 1), peronei (MRC Graad 0) en voetextensoren (MRC Graad 3–4). In de onderste ledematen waren de gnostische en vitale gewaarwordingen verminderd en waren er geen peesreflexen. In de bovenste ledematen was dit globaal intact. Zenuwechografie met hoge resolutie toonde hypertrofische neuropathie van de rechter brachiale plexus van de extraforaminale wortels C5-T1 tot het infraclaviculaire gebied en de rechter heup- en scheenbeen-zenuw (fig. er was spierzwakte van de heup- en knie-extensoren (MRC Graad 4), de hamstrings (MRC Graad 4–5), voetheffers (MRC Graad 1), peronei (MRC Graad 0) en voetextensoren (MRC Graad 3–4). In de onderste ledematen waren de gnostische en vitale gewaarwordingen verminderd en waren er geen peesreflexen. In de bovenste ledematen was dit globaal intact. Zenuwechografie met hoge resolutie toonde hypertrofische neuropathie van de rechter brachiale plexus van de extraforaminale wortels C5-T1 tot het infraclaviculaire gebied en de rechter heup- en scheenbeen-zenuw (fig. [1](#)). Er werd geen echo gemaakt van de contralaterale zijde. De spinale MRI toonde, uitgevoerd onder algemene anesthesie, een sterke vergroting van de extraforaminale spinale zenuwwortels en zowel brachiale als lumbale plexus, zonder tekenen van beknelling in de neuroforamina. Aangezien perifere demyeliniserende neuropathie ongebruikelijk is bij patiënten met NS en aanverwante aandoeningen, werd verdere volledige exome-sequencing voor erfelijke neuropathie uitgevoerd, maar er werd geen genetische afwijking gevonden.

figuur 1

(figuur in originele artikel)

Zenuw-echografiebeelden van patiënt 4 (**C** en **D**) vergeleken met een controlepersoon (**A** en **B**). Bovenste paneel: de proximale heupzenuwen zonder (**A** en **C**) en met (**B** en **D**) dwarsdoorsnedegebieden. De normale zenuw heeft een afmeting van 24 mm^2 , wat een normale maat is voor een 10-jarig kind, terwijl de vergrote zenuw bij het 10-jarige meisje 128 mm^2 is . Onderste paneel: de distale heupzenuwen zonder (**A** en **C**) en met (**B** en **D**) dwarsdoorsnedegebieden. De normale zenuw heeft een afmeting van 23 mm^2 , wat een normale maat is voor dit 10-jarige kind, terwijl de vergrote zenuw bij een 10-jarig meisje 82 mm^2 is

Discussie

We rapporteren drie kinderen met NS en één met NSML die pijn ervaren met of zonder spierzwakte van de ledematen. Zenuwechografie met hoge resolutie toonde in alle vier de gevallen hypertrofische neuropathie. Dit komt overeen met eerdere bevindingen bij volwassenen met NS [7]. Er zijn echter slechts enkele studies die dit onderwerp bij kinderen rapporteren. Een van de volwassenen beschreven door de Ridder et al. met NS als gevolg van pathogene biallelische *LZTR1*- varianten (c.1687G > C (p.Glu563Gln)) en c.2090G > A (p.Arg697Gln)) ervoeren aanhoudende brandende pijn in de nek en schouders, rug en handen en voeten vanaf de leeftijd van 15 jaar. Zenuwechografie met hoge resolutie toonde extraforaminale hypertrofische neuropathie [7]. Conboy et al. gerapporteerd over een 16-jarig meisje met NSML vanwege een familiale pathogene *PTPN11*- variant (c.836A > G (p.Thr279Cys)) waarbij spinale MRI milde verdikking van de caudale lumbale zenuwwortels vertoonde [9]. Verschillende soorten zenuwovergroei worden beschreven bij NS en aanverwante aandoeningen, waaronder neurofibromen, schwannomen en proliferatie van Schwanncellen [7]. Pijn wordt vaak gemeld bij kinderen met NS en aanverwante aandoeningen [4 , 5]. Perifere neuropathische pijn, die wordt gekenmerkt door brandende of stekende pijn, is het gevolg van beschadiging of ziekte van zenuwen, bijvoorbeeld beknelling van zenuwen [7]. Over de oorzaak van de (neuropathische) pijn bij onze patiënten kunnen we alleen maar gissen. Zoals bekend, worden pijnlijke syndromen geassocieerd met verschillende toestanden van gliale activatie, waaronder gliale reactie resulterend in veranderingen van gliale markers en morfologie (bijv. Hypertrofie) en opwaartse regulatie van de MAPK-routes [6 , 10]. We veronderstellen dat de activering van de RAS-MAPK-route bij onze patiënten heeft geleid tot hypertrofische neuropathie en pijn, waarbij de hypertrofische neuropathie ook een versterkende factor voor deze pijn zou

kunnen zijn. De associatie tussen kiembaanmutaties en aan schwannomatose gerelateerde pijn ondersteunt deze hypothese [11].

Vergrote spinale zenuwwortels zijn ook kenmerken van specifieke pathogene varianten bij neurofibromatose 1 [12 , 13]. Neurofibromatose type 1 geeft ook overactivering van de RAS-MAPK-route. MEK-remmers gebruikt bij patiënten met neurofibromatose type 1 gaan gepaard met verminderde pijn [14]. Het is dus mogelijk dat behandeling met een MEK-remmer ook pijn kan verlichten bij patiënten met NS en aanverwante aandoeningen met hypertrofische neuropathie.

Concluderend, bij kinderen met NS en aanverwante aandoeningen die pijn in hun benen ervaren, kan hypertrofische neuropathie aanwezig zijn en wordt deze waarschijnlijk ondergerapporteerd. Het gebruik van zenuwechografie met hoge resolutie en MRI van het hele lichaam of de wervelkolom kan leiden tot een beter begrip van de aard van deze pijn en de mogelijke associatie met hypertrofische neuropathie .De mate waarin hypertrofische neuropathie voorkomt bij kinderen zonder pijn in hun benen moet nog worden vastgesteld. Om dit concept in de klinische praktijk te bestuderen, raden we aan om zenuwechografie met hoge resolutie uit te voeren bij kinderen met en zonder pijn. Hoewel MRI-onderzoek van het hele lichaam of de wervelkolom kan worden gebruikt als screeningsinstrument, zoals bij neurofibromatose type 1, is dit niet het voorkeurscreeningsinstrument bij kinderen vanwege de noodzaak van algemene anesthesie [12 , 13] .

Beschikbaarheid van data

De gegevens van deze studie zijn op verzoek verkrijgbaar bij de corresponderende auteur.

Referenties

- Zenker M (2022) Klinisch overzicht van RASopathieën. Am J Med Genet C 190 (4): 414-424. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32015>
- [Artikel CAS Google geleerde](#)
- Zenker M, Edouard T, Blair JC, Cappa M (2022) Noonan-syndroom: verbetering van herkenning en diagnose. Aarts Dis Kind 107 (12): 1073-1078. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-322858>
- [Artikel PubMed Google geleerde](#)
- Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A (2018) De RASopathie-familie: gevolgen van kiembaanactivering van de RAS / MAPK-route. Endocr Rev 39(5):676-700. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00232>

- [Artikel PubMed Google geleerde](#)
- Vegunta S, Cotugno R, Williamson A, Grebe TA (2015) Chronische pijn bij het Noonan-syndroom: een niet eerder gemeld maar veel voorkomend symptoom. Am J Med Genet A 167 (12): 2998-3005. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37337>
- [Artikel CAS Google geleerde](#)
- Croonen A, Harmsen M, van der Burgt I, Draaisma J, Noordam C, Essink M et al (2016) Waargenomen motorische problemen in het dagelijks leven: focusgroepinterviews met mensen met het Noonan-syndroom en hun familieleden. Am J Med Genet A 170: 2349-2356. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37814>
- [Artikel PubMed Google geleerde](#)
- Ji R, Gereau R, Malcangio M, Strichartz G (2009) MAP-kinase en pijn. Hersenonderzoek Rev 60(1):135-148. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.011>
- [Artikel CAS PubMed Google geleerde](#)
- de Ridder W, van Engelen B, van Alfen N (2022) Neurologische kenmerken van het Noonan-syndroom en gerelateerde RASopathieën: pijn en zenuwvergroting gekenmerkt door zenuwechografie. Am J Med Genet A 188: 1801-1907. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62714>
- [Artikel PubMed Google geleerde](#)
- Swarts JW, Kleimeier LER, Leenders EKSM, Rinne T, Klein WM, Draaisma JMT (2022) Lymfatische anomalieën tijdens het leven bij patiënten met het Noonan-syndroom: retrospectieve cohortstudie. Am J Med Genet A 188(11):3242-3261. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62955>
- [Artikel CAS PubMed PubMed Centraal Google geleerde](#)
- Conboy E, Dhamija A, Wang M, Xie J, Dyck J, Bridges AG et al (2016) Paraspinale neurofibromen en hypertrofische neuropathie bij het Noonan-syndroom met meerdere lentigines. JMed Genet 53:123-126. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103177>
- [Artikel CAS PubMed Google geleerde](#)

- Ji R, Berta T, Nedergaard M (2013) Glia en pijn: is chronische pijn een gliopathie. Pijn 154:S10-S28.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.06.02211>
- [Artikel PubMed PubMed Centraal Google geleerde](#)
- Jordan JT, Smith MJ, Walker JA, Erdin S, Talkowski ME, Merker VL et al (2018) Pijn correleert met kiembaanmutatie bij schannomatose. Medicijn 97(5):e9717.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009717>
- de Blank PMK, Gross AM, Akshintala S, Blakeley JO, Bollag G, Cannon A et al (2022) MEK-remmers voor manifestaties van neurofibromatose type 1: klinisch bewijs en consensus. Neuro-oncologie 24(11):1845-1856.
<https://doi.org/10.1093/neuonc/noac165>
- Leoni C, Viscogliosi G, Onesimo R, Verdolotti T, Biagini T, Mazza T et al (2023) Verder geval van vergrote spinale zenuwwortels bij KRAS-gerelateerd Noonan-syndroom. Clin Genet 9.
<https://doi.org/10.1111/cge.14308>
- Well L, Careddu A, Stark M, Farschtschi S, Bannas P, Adam G et al (2021) Fenotypering van spinale afwijkingen bij patiënten met neurofibromatose type 1 met behulp van MRI van het hele lichaam. Sci Rep 11:16889. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96310-x>
- [Artikel CAS PubMed PubMed Centraal Google geleerde](#)

[Referenties downloaden](#)

Dankbetuigingen

Erika Leenders en Jos Draaisma zijn lid van het European Reference Network for Developmental Anomalies and Intellectual Disability (ERN-ITHACA).

Auteurs informatie

Auteurs en affiliaties

- **Afdeling Kindergeneeskunde, Radboud Instituut voor Gezondheidswetenschappen, Radboud Universitair Medisch Centrum, Amalia Kinderziekenhuis, Nijmegen, Nederland**
- Fieke Draaisma, Melanie CJ Burgers & Jos MT Draaisma
- **Afdeling Kinderneurologie, Donders Instituut voor Hersenen, Cognitie en Gedrag, Radboud Universitair**

**Medisch Centrum, Amalia Kinderziekenhuis, Nijmegen,
Nederland**

- Corrie E. Erasmus & Hilde MH Braakman
- **Afdeling Menselijke Erfelijkheid, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, Nederland**
- Erika KSM Leenders & Tuula Rinne
- **Afdeling Neurologie, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen, Nederland**
- Nens van Alfen

bijdragen

Alle auteurs hebben bijgedragen aan de conceptie en het ontwerp van de studie. Materiaalvoorbereiding, dataverzameling *en* analyse werden uitgevoerd door Fieke Draaisma en Jos Draaisma. De eerste versie van het manuscript is geschreven door Fieke Draaisma en alle auteurs hebben eerdere versies van het manuscript becommentarieerd. Alle auteurs hebben het definitieve manuscript gelezen en goedgekeurd .

Corresponderende auteur

Correspondentie met [Jos MT Draaisma](#) .

Ethische verklaringen

Ethische goedkeuring

Dit is een observatieonderzoek. De Medisch Ethische Commissie van het Radboud Universitair Medisch Centrum Nijmegen heeft bevestigd dat er geen ethische goedkeuring vereist is (dossiernummer 2023-16170).

Toestemming om deel te nemen

Schriftelijke geïnformeerde toestemming werd verkregen van de ouders.

Toestemming voor publicatie

De auteurs bevestigen dat menselijke onderzoeksdeelnemers geïnformeerde toestemming hebben gegeven voor publicatie van de afbeeldingen in de bovenste en onderste panelen van Fig. [1](#).

Concurrerende belangen

De auteurs verklaren geen tegenstrijdige belangen.

Extra informatie

Gecommuniceerd door Peter de Winter

Opmerking van de uitgever

Springer Nature blijft neutraal met betrekking tot jurisdictieclaims in gepubliceerde kaarten en institutionele voorkeuren.

Rechten en machtigingen

Open toegang Dit artikel is gelicenseerd onder een Creative Commons Attribution 4.0 International-licentie, die het gebruik, delen, aanpassen, verspreiden en reproduceren in elk medium of formaat toestaat, zolang u de oorspronkelijke auteur(s) en de bron op gepaste wijze vermeldt, geef een link naar de Creative Commons-licentie en geef aan of er wijzigingen zijn aangebracht. De afbeeldingen of ander materiaal van derden in dit artikel zijn opgenomen in de Creative Commons-licentie van het artikel, tenzij anders aangegeven in een kredietlijn bij het materiaal. Als materiaal niet is opgenomen in de Creative Commons-licentie van het artikel en het door u beoogde gebruik niet is toegestaan door wettelijke voorschriften of het toegestane gebruik overschrijdt, moet u rechtstreeks toestemming krijgen van de houder van het auteursrecht. Ga naar om een kopie van deze licentie te bekijken <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> .