

Vokseværk er velkendt men årsagen er fortsat uklar

Fie Brantbjerg Tinning¹, Lise Hestbæk² & Anne-Marie Nybo Andersen¹

STATUSARTIKEL

1) Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet
2) Institut for Idræt og Klinisk Biomekanik, Syddansk Universitet, Odense

Ugeskr Læger
2017;179:VI1160851

Vi har næsten alle erfaringer med vokseværk. Enten i form smerter hos små patienter eller fra deres bekymrede forældre, som forældre til børn eller måske endda i form af erindringer fra barndommen. Men vi har ikke meget faglig viden om vokseværk.

Det hidtil største studie af vokseværk er dansk, udført af Øster & Nielsen og publiceret i 1972. I en undersøgelse med 2.178 skolebørn beskrev forfatterne, at vokseværk var den næsthøypigste årsag til smerter hos børn i alderen 6-19 år, kun overgået af hovedpine [1]. Det er beskrevet, at vokseværk kan give børnene så stærke smerter, at de græder, forhindres i at falde i søvn eller vågner fra søvnen [2]. Formålet med denne artikel er at gøre rede for den epidemiologiske viden om vokseværk, herunder definitioner, relevante differentialdiagnoser og behandling af tilstanden. Endvidere beskrives studier, hvor man har undersøgt ætiologien bag vokseværk.

DEFINITION OG FOREKOMST

Begrebet vokseværk blev, ifølge Øster & Nielsen, første gang introduceret i litteraturen i 1823 af franskmænden *Marcel Duchamp*, der bemærkede, at børn havde en høj prævalens af muskuloskeletale smerter, især om natten, hvilket han benævnte vokseværk [1]. En gennemgang af, hvad nyere studier kan lære os om vokseværks epidemiologi, giver en række paradoksale informationer: Studierne har vist, at 2,6-49,4% af børn i alderen 5-12 år lider af vokseværk [3, 4], og det faktum, at stu-

dierne stammer fra vidt forskellige lande, indikerer, at det er en global tilstand. Vokseværk forekommer hyppigst blandt 4-8-årige, hvilket faktisk er en alder, hvor børn vokser relativt langsomt [5, 6], og smerterne ved vokseværk er oftest lokaliseret til diafysen, hvorimod længdevæksten af knoglerne finder sted i epifyserne [5-7]. Øster & Nielsen fandt, at parametre relateret til vækst, vægt, højde eller vægt-højde-ratio ikke havde nogen relation til incidensen af vokseværk, og at smerterne dermed ikke kunne tilskrives selve væksten i knoglerne [1].

Der er endnu ikke anerkendte diagnostiske kriterier for vokseværk. I en litteraturgennemgang fra 2013 blev en række diagnostiske kriterier foreslået [8] (Tabel 1). Vokseværk er foreslået omdøbt til bl.a. *benign idiopathic paroxysmal nocturnal limb pains of childhood* [5] eller blot tilbagevendende muskuloskeletale smerter hos børn [3], men navnene har ikke vundet indpas i litteraturen eller i folkemunde, hvor betegnelsen vokseværk består.

DIAGNOSTIK OG DIFFERENTIALDIAGNOSER

Et barn med vokseværk og/eller barnets forældre vil ofte søge hjælp hos en praktiserende læge. Familien beskriver typisk, at smerten sidder i begge ben, oftest foran på låret, i læggen eller bag på knæet og er værst om natten. Der kan forekomme perioder uden smerte, og tilstanden har tit stået på i mere end tre måneder. Barnet har ingen begrænsninger i fysisk udfoldelse, og ved den objektive undersøgelse er der ikke nogen positive fund [9].

Hvis der hersker tvivl om diagnosen, kan en grundig objektiv undersøgelse afsløre bagvedliggende årsager til smerter, som f.eks. kontusion, distortion eller fraktur, juvenil idiopatisk arthritis eller infektioner i led eller bindevæv. Hvis barnet har såkaldte røde flag i form af halten, eller smerterne er ensidige, kraftige og/eller primært relateret til et led samt hovedsageligt til stede i dagtiden, vil der være behov for at udrede barnet for andre lidelser. Det kan blive nødvendigt med billeddiagnostiske og parakliniske undersøgelser for at udelukke tumor, fraktur, hæmatologiske og reumatiske lidelser. En række relevante, men ikke udtømmende, differentialdiagnoser er foreslået af *Mohanta* (Tabel 2) [5]

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Vokseværk forekommer typisk i alderen 3-12 år, smerterne opstår oftest om natten, er typisk lokaliseret i begge ben og er ikke relateret til led. Der er ingen begrænsninger i barnets aktivitet, og der er perioder uden smerter. Vokseværk er en benign lidelse, der forsvinder i takt med, at barnet vokser op.
- ▶ At stille diagnosen vokseværk kræver, at lægen udelukker alvorlige differentialdiagnoser ved brug af anamnese og klinisk undersøgelse samt evt. parakliniske undersøgelser.
- ▶ Der er ikke solid viden om årsagerne til vokseværk, ej heller en almen vedtaget definition. Forskning viser, at vækst alene ikke kan være forklaring på smerterne, og at faktorer som D-vitamin, fysisk aktivitet, smertetærskel, psykologi og muligvis amning kan have indflydelse på udviklingen af vokseværk, men evidensen bag disse forklaringsmekanismer er svag.

BEHANDLING OG PROGNOSE

Behandling af vokseværk er kun sparsomt undersøgt og kan omfatte massage af benene, evt. suppleret med lette analgetika [6, 10], hvilket oftest vil få smerterne til at forsvinde i løbet af natten. Det er dog usikkert, om behandlingen direkte afhjælper smerterne, eller om smerterne blot er selvlimiterende [5]. Studier har vist, at vokseværk har et benignt forløb og forsvinder spontant, når barnet vokser op [5]. En del af behandlingen er derfor endvidere at berolige børn og forældre og gøre det klart, at smerterne går over og ikke giver følger senere i livet [5].

ÆTIOLOGI

Ætiologien for lidelsen er ukendt. Siden smerterne fik navnet vokseværk i 1823, har forskningen hovedsageligt koncentreret sig om fire overordnede områder:

1) anatomi og knogletæthed, 2) *restless legs syndrome*, 3) psykologi og smertetærskel samt 4) døgnrytmen.

I **Tabel 3** er epidemiologiske studier, der adresserer ætiologien bag vokseværk, præsenteret. Studierne er fundet ved en systematisk søgning i PubMed og EMBASE efter studier med en studiepopulation på > 100 børn, og i det følgende vil fundene blive beskrevet.

Relation til anatomi og knogletæthed

Det er overvejet, om smerterne kan forklares ved knoglernes indbyrdes position eller ved homøostase. *Kaspiris & Zafropoulou* fandt i 2009, at børnene havde mere vokseværk, når de havde været fysisk aktive. Han tilskrev det udtrætning af knoglerne [6] og henviste til et tidligere studie af *Friedland et al* [11], som ved at måle hastigheden af ultralydbølger gennem knogler fandt, at børn med vokseværk havde en lavere knogledensitet end voksne i de tibiale knogler og foreslog, at nedsat knogledensitet var en del af patogenesen for smerterne, uden at redegøre for de kliniske implikationer [11].

I flere studier har man undersøgt fodknoglernes position som en mulig årsag til vokseværk. Studierne har vist, at fodindlæg i skoene kan afhjælpe smerterne [10, 12], men der er ikke sammenlignet med kontrolgrupper. D-vitaminmangel hos børn har i nyere studier været mistænkt for at give knoglesmerter. Studier har vist, at børn med vokseværk havde et lavt serum D-vitaminiveau, og ved at give vitamintilskud kunne man reducere og forkorte perioden med smerter [13-15]. Ingen af disse studier havde dog kontrolgrupper. Da produktionen af D-vitamin bl.a. afhænger af mængden af melanin i huden, undersøgte man ligeledes, om der var sammenhæng mellem vokseværk og pigmentering. *Vehapoglu et al* påviste i et tyrkisk studie, at mørkhårede børn med mørke øjne oftere fik vokseværk end lyshårede og blåøjede børn [13]. Forfatterne mente, at sammenhængen kunne skyldes, at børn med mere pigment skulle eksponeres længere tid for sol for at opnå

TABEL 1

Smerter i begge ben	Forslag til kriterier for vokseværk [8].
Smerterne begynder i alderen 3-12 år	
Smerten begynder typisk sidst på dagen eller om natten	
Smerterne er ikke til stede om morgenen	
Der er ingen begrænsninger i aktivitetsniveau, og barnet halter ikke	
Den typiske lokalisation af smerterne er anteriort på låret, læggen og bagsiden af knæet	
Smerterne er ikke i leddet, men i musklerne	
Smerterne er ikke konstante, og der er smertefrie dage og nætter	
Disse perioder kan vare dage til måneder	
Ved kliniske undersøgelser findes ingen anormaliteter, ingen tegn på ortopædkirurgiske problemer, hævelse, rødme, ømhed, lokalt traume, infektion eller bevægingskrænking	
Der er ingen positive fund ved måling af f.eks. sænkning, radiografi og knogleskanninger	
Ovenstående kriterier har været til stede i 3 mdr.	
Ingen påvirket almentilstand	

TABEL 2

Skader, herunder sportsskader, uheld, <i>battered child syndrome</i> , Osgood-Schlatters sygdom, chondromalacia patellae	Differentialdiagnoser til vokseværk [5].
Infektioner: osteomyelitis, septisk arthritis, underhudsbetændelse, absces	
<i>Tumor</i>	
Benign: osteoid osteom, cyste, fibrøs dysplasi, kæmpecelletumor, histiocytose X og osteokondrom.	
Malign: osteosarkom, Ewings sarkom, leukæmi, neuroblastom	
Kongenit og under udvikling: hypermobilitet, displacerede femorale epifyseskiver, genu valgum, platfod, lateral diskusformet menisk, patellasubluksation	
Andre: Calvé-Legg-Perthes' sygdom, osteochondritis dissecans, diverse muskuloskeletale smertesyndromer, seglcellekrise, <i>restless legs syndrome</i> , juvenil idiopatisk arthritis	

samme D-vitaminproduktion som børn med mindre pigment. Hypotesen er dog ikke blevet bekræftet i andre studier. Det er fortsat uklart, om børns knoglestatus, position og D-vitaminstatus har sammenhæng med vokseværk.

Relation til *restless legs syndrome*

Restless legs syndrome er defineret som en trang til at bevæge benene på grund af en undefinerbar ubehagelig følelse, med særlig forværring om aftenen eller natten, og søvnen kan til tider påvirkes [16]. *Wong et al* fandt i 2014 i et klinisk studie, at *restless legs syndrome* var relateret til vokseværk [16]. Disse resultater støtter en ældre hypotese om, at vokseværk er en subgruppe under samme sygdomsbillede som *restless leg syndrome* [17]. *Champion et al* fandt i 2012 i et tvillingestudie med 176 deltagere, at vokseværk var arveligt, og at vokseværk hyppigere var til stede i familier med *restless*

TABEL 3

Studier af årsager til vokseværk (VV) med en studiepopulation > 100 personer.

Reference	Studiepopulation, n, alder	Studiedesign	Fund	Teorier om VV-ætiologi
Øster & Nielsen, 1972, Danmark [1]	337 med VV 1.841 kontroller 6-19 år	Case-kontrol	Børn med VV har oftere hovedpine og mavesmerter, og oftere forældre med smerter	VV kan skyldes psykologisk reaktion på forældrenes smerter eller nedsat smertetærskel i disse familier
Evans & Scutter, 2007, Australien [10]	74 med VV 104 kontroller 4-6 år	Case-kontrol	Forskellen på fodknoglernes individuelle position kan ikke forklare VV	Fodknoglernes position har ikke indvirkning på VV
Kaspiris et al, 2007, Grækenland [2]	130 med VV 402 kontroller 4-12 år	Case-kontrol	Børn der får modermælk i mere end 40 dage har lavere sandsynlighed for at udvikle VV	Modermælk har muligvis en immunologisk eller metabolisk beskyttende effekt over for VV
Viswanathan & Khubchandani, 2008, Indien [26]	122 med VV 311 kontroller 3-9 år	Case-kontrol	Børn med VV har oftere hypermobile led	Hypermobilitet kan være en del af årsagen til VV
Kaspiris & Zafiropoulou, 2009, Grækenland [6]	130 med VV 402 kontroller 4-12 år	Case-kontrol	VV er hyppigere hos børn der har lavet intensiv fysisk motion	VV er et lokalt overbelastningssyndrom i ekstremiteterne
Qamar et al, 2011, Pakistan [14]	100 med VV 5-12 år	Caseserie	VV børn har lavt D-vitaminsniveau	VV kan være en tidlig manifestation af histologiske ændringer i knoglematrix
Champion et al, 2012 [18]	176 (88 tvillingepar) med VV 3-16 år	Tvillingestudie	VV er genetisk og <i>restless leg syndrome</i> forekommer oftere hos børn med VV	VV og <i>restless leg syndrome</i> deler genetisk komponent
Wong et al, 2014, Australien [16]	43 med VV 187 kontroller 3-16 år	Case-kontrol	Børn med VV har forøget sandsynlighed for at have øget aktivitet under søvn	VV har samme fænotype som <i>restless leg syndrome</i>
Vehapoglu et al, 2015, Tyrkiet [13]	120 med VV 4-12 år	Interventionsstudie med opfølgning efter 3 mdr.	VV børn har lavt D-vitaminsniveau og børnenes smerter forsvinder ved behandling med D-vitamin	VV kan skyldes D-vitaminmangel, og kan muligvis kureres ved at give D-vitamin
Park et al, 2015, Korea [15]	183 med VV 2-15 år	Tværsnitsstudie	VV børn har lavt D-vitaminsniveau	VV kan skyldes D-vitaminmangel

leg syndrome, samt at de to sygdomme måske derfor deler en genetisk komponent [18].

Relation til smertetærskel og psykologi

I 1950 foreslog *Naish & Apley*, at der var øget prævalens af emotionelle forstyrrelser i familier med børn, der var ramt af vokseværk [7]. Siden viste *Apley*, at børn der var tilbøjelige til at opleve enten hovedpine, mavesmerter eller vokseværk, havde en højere sandsynlighed for at få de andre smerter [19]. Denne sammenhæng blev yderligere bekræftet af *Øster*, der desuden kædede mavesmerter, hovedpine og vokseværk sammen med hyppigheden af forældrenes oplevelse af smerte [20]. I dette studie forklarede man fænomenet som enten en psykologisk reaktion eller nedsat familiær smertetærskel. *Haskes et al* påviste, at børn med vokseværk havde en lavere smertetærskel end andre børn i samme alder [21]. Denne konklusion blev senere bakket op af resultaterne af et studie af *Pathrina et al*, der viste, at børn med vokseværk havde større reaktion af de dybe tryksensorer i huden på skinnebenet, end voksne havde [22]. Forfatteren mente dermed, at det er tolkningen af det sensoriske input, der er anderledes hos disse børn.

Relation til døgnrytme

Eftersom vokseværk primært er til stede om aftenen og natten, har mange forskere været interesseret i parametre, der udviser tydelig døgnvariation. *Kaspiris & Zafiropoulou* påviste i 2009, at 90% af væksten af benene skete om natten, hvilket er det samme tidsrum, hvor børnene havde de værste smerter [6]. Dog var længdevæksten ikke lokaliseret i de områder, der var mest smertefulde for børnene [6]. *Ekman* har foreslået, at smerterne afhænger af melatoninniveauet i kroppen [23]. Det viste sig ligeledes i et studie fra 2011, at børn, der lider af vokseværk, hyppigt har parasomni. Forfatteren mente, at dette kunne hænge sammen med de natlige smerter [24]. Ingen af disse hypoteser er endnu blevet bekræftet.

Andre teorier om vokseværks natur

På grund af den tætte association til ændret smertetærskel har forskere overvejet, om vokseværk kan være en prædisponerende faktor for fibromyalgi [21, 25], og *Bishop et al* fandt en ikkesignifikant association mellem reumatiske lidelser og ledinflammation i familier med børn, der led af vokseværk [25], disse lidelser er dog ikke nærmere specificeret af forfatteren. Vokseværk er

også blevet koblet til hypermobilitet [26] og dermed til lidelser, som hypermobilitet er relateret til, som f.eks. bursitis, kondylitis eller fibromyalgi. Dette er dog senere blevet delvist afvist i et studie, hvor man fulgte op på børn med vokseværk (dog kun i fem år) og ikke så en øget incidens af fibromyalgi [27]. Et ældre studie af *Hawksley* fra 1931 viste ligeledes, at vokseværk ikke kunne relateres til ovenstående lidelser [28].

På baggrund af viden om modermælks positive indflydelse på et barns udvikling, undersøgte *Kaspiris et al* i 2007, om amning havde en indvirkning på vokseværk. De fandt, at hvis barnet blev ammet i 40 dage eller mere, var hyppigheden af vokseværk 20% mod 32% i kontrolgruppen [2], men forskerne gav ingen forklaring på mekanismen bag denne forskel.

SAMMENFATNING

Vokseværk er en hyppig smertelidelse hos børn. Vokseværk er milde til svære smerter (overvejende i benene) og er primært til stede om natten. Differentialdiagnoser udelukkes ved grundig anamnese og objektiv undersøgelse evt. suppleret med biokemiske undersøgelser samt billeddiagnostik. Sygdommens forløb er benignt, men smerterne kan skabe stor frustration hos både børn og forældre. Ætiologien bag vokseværk er uklar, men i løbet af det seneste årti er der kommet en stigende interesse for at afklare årsager til lidelsen. Der er fundet sammenhæng med blandt andet lavt D-vitamin-niveau, udtrætning af knoglerne, lavere smertetærskel og *restless legs syndrome*, og muligvis er vokseværk arveligt. Studierne af vokseværk er små og mangelfulde, men resultaterne tyder på, at der er brug for en multidisciplinær tilgang til lidelsen for bedre at kunne forstå den og dermed kunne forebygge og behandle tilstanden. En fremtidig udfordring er at beskrive klare kriterier for tilstanden, så smerter, der skyldes relevante differentialdiagnoser, ikke mistolkes som værende vokseværk, og så gode epidemiologiske studier af vokseværk kan bidrage til mere viden om tilstandens natur og eventuelle forebyggelse.

SUMMARY

Fie Brantbjerg Tinning, Lise Hestbæk & Anne-Marie Nybo Andersen:

Growing pains are well-known, but the cause remains unclear

Ugeskr Læger 2017;179:V11160851

A common complaint from children is growing pains: a mild to severe pain located primarily in the legs and being most intense in evenings and during sleep. The diagnosis is based on the characteristics of the pain and careful clinical examination. The pain disappears as the child grows up. Research has suggested that the pain occurs more often in children who suffer from vitamin D deficiency, low bone density, low pain threshold, restless legs syndrome and in

children who were breastfed for less than 40 days from birth. There are not yet any firm conclusions about the aetiology.

KORRESPONDANCE: Fie Brantbjerg Tinning. E-mail: fietinning@gmail.com

ANTAGET: 21. februar 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. april 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Oster J, Nielsen A. Growing pains. *Acta Paediatr Scand* 1972;61:329-34.
- Kaspiris A, Zafiropoulou C, Tsadiria O et al. Can breastfeeding avert the appearance of growth pains during childhood? *Clin Rheumatol* 2007; 26:1909-12.
- Abu-Arafeh I, Russell G. Recurrent limb pain in schoolchildren. *Arch Dis Child* 1996;74:336-9.
- Evans AM, Scutter SD. Prevalence of "growing pains" in young children. *J Pediatr* 2004;145:255-8.
- Mohanta MP. Growing pains: practitioners' dilemma. *Indian Pediatr* 2014;51:379-83.
- Kaspiris A, Zafiropoulou C. Growing pains in children: epidemiological analysis in a Mediterranean population. *Joint Bone Spine* 2009;76: 486-90.
- Naish JM, Apley J. "Growing pains": a clinical study of non-arthritic limb pains in children. *Arch Dis Child* 1951;26:134-40.
- Walters AS, Gabelia D, Frauscher B. Restless legs syndrome (Willis-Ekbom disease) and growing pains: are they the same thing? *Sleep Med* 2013;14:1247-52.
- Asadi-Pooya AA, Bordbar MR. Are laboratory tests necessary in making the diagnosis of limb pains typical for growing pains in children? *Pediatr Int* 2007;49:833-5.
- Evans AM, Scutter SD. Are foot posture and functional health different in children with growing pains? *Pediatr Int* 2007;49:991-6.
- Friedland O, Hashkes PJ, Jaber L et al. Decreased bone speed of sound in children with growing pains measured by quantitative ultrasound. *J Rheumatol* 2005;32:1354-7.
- Lee HJ, Lim KB, Yoo J et al. Effect of foot orthoses on children with lower extremity growing pains. *Ann Rehabil Med* 2015;39:285-93.
- Vehapoglu A, Turel O, Turkmen S et al. Are growing pains related to vitamin D deficiency? *Med Princ Pract* 2015;24:332-8.
- Qamar S, Akbani S, Shamim S et al. Vitamin D levels in children with growing pains. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;21:284-7.
- Park MJ, Lee J, Lee JK et al. Prevalence of vitamin D deficiency in Korean children presenting with nonspecific lower-extremity pain. *Yonsei Med J* 2015;56:1384-8.
- Wong MW, Williamson BD, Qiu W et al. Growing pains and periodic limb movements of sleep in children. *J Paediatr Child Health* 2014;50:455-60.
- Walters AS. Is there a subpopulation of children with growing pains who really have restless legs syndrome? *Sleep Med* 2002;3:93-8.
- Champion D, Pathirana S, Flynn C et al. Growing pains: twin family study evidence for genetic susceptibility and a genetic relationship with restless legs syndrome. *Eur J Pain* 2012;16:1224-31.
- Apley J. A common denominator in the recurrent pains of childhood. *Proc R Soc Med* 1958;51:1023-4.
- Oster J. Recurrent abdominal pain, headache and limb pains in children and adolescents. *Pediatrics* 1972;50:429-36.
- Hashkes PJ, Friedland O, Jaber L et al. Decreased pain threshold in children with growing pains. *J Rheumatol* 2004;31:610-3.
- Pathirana S, Champion D, Jaaniste T et al. Somatosensory test responses in children with growing pains. *J Pain Res* 2011;4:393-400.
- Ekman R. Is there a role of melatonin in the development of growing pains? *Med Hypotheses* 2009;72:223-5.
- Aeschlimann F, Werner H, Jenni O et al. Are growing pains a parasomnia? *Pediatr Rheumatol Online J* 2011;9 (suppl 1):225.
- Bishop JL, Northstone K, Emmett PM et al. Parental accounts of the prevalence, causes and treatments of limb pain in children aged 5 to 13 years: a longitudinal cohort study. *Arch Dis Child* 2012;97:52-3.
- Viswanathan V, Khubchandani RP. Joint hypermobility and growing pains in school children. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:962-6.
- Uziel Y, Chapnick G, Jaber L et al. Five-year outcome of children with "growing pains": correlations with pain threshold. *J Pediatr* 2010; 156:838-40.
- Hawksley JC. Race, rheumatism and growing pains. *Arch Dis Child* 1931;6:303-6.