

Væksthormonmangel hos børn

Jon Nielsen, Rikke Beck Jensen & Anders Juul



KLINISK
PRAKSIS

STATUSARTIKEL

Afdeling for Vækst og
Reproduktion,
Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V12130706

Væksthormonbehandling af børn med GH-mangel er en veletableret behandling, som kan normalisere højden, og som ydermere har en række gavnlige metaboliske virkninger, hvilket dog forudsætter korrekt diagnostik og behandling. Således har man i en nyligt publiceret skandinavisk opgørelse anskueliggjort, at næsten 30% af børn med diagnosen væksthormonmangel ikke opnår sufficient effekt på højden efter et års væksthormonbehandling [1]. I denne statusartikel vil vi resumere den nyeste viden om de underliggende årsager til GH-mangel hos børn, principper for relevant klinisk og biokemisk udredning af børn, hos hvem man har mistanke om GH-mangel, samt principper for GH-behandling af disse børn.

GH secernerer pulsativt til plasma delvist bundet til GH-bindingsprotein [2]. Leverens produktion af (IGF)-I udgør hovedparten af den cirkulerende IGF-I, som medierer de væksthormonvirkninger af GH på de lange rørknogler. IGF-I cirkulerer i høje koncentrationer, men er overvejende bundet til specifikke IGF-bindingsproteiner. Størstedelen (90-95%) af IGF-I er bundet i et højmolekylært kompleks med IGF-bindingsprotein (IGFBP)-3. Kun en lille andel af IGF-I (< 1%) cirkulerer i den frie biologisk aktive form [3, 4].

ÆTIOLOGI

GH-mangel er den hyppigst forekommende mangel på hypofysehormon og kan være kongenit eller erhvervet. GH-mangel forekommer isoleret eller som

led i panhypopituitarisme, hvor et eller flere af de andre hypofysehormoner også mangler.

Kongenit isoleret væksthormonmangel

Isoleret GH-mangel har en incidens på 1 pr. 4.000-10.000 nyfødte. I nogle populationer er helt op til 30% af tilfældene familiært betingede, hvilket tyder på en genetisk betinget ætiologi. Isoleret GH-mangel er påvist som følge af mutationer i *GHRH-R* og *GH1*. Derudover er isoleret GH-mangel beskrevet som følge af heterozygote mutationer i *HESX1* og *SOX3* [5, 6].

Kongenit panhypopituitarisme

Mutationer i en lang række forskellige gener kan medføre varierende hypofyseinsufficiens inklusive GH-mangel. Det drejer sig om gener, der er involveret i hypofysens udvikling som f.eks. *POU1F1*, *PROP1*, *HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *SOX2*, *SOX3*, *TBX19*, *PC1* og *DAX1* [7].

Neonatale symptomer på isoleret GH-mangel kan være prolongeret hypoglykæmi, slaphed, apnø, prolongeret ikterus, mikropenis og kryptorkisme. Andre diagnosticeres først i første eller andet leveår som følge af progredierende vækststagnation. Børn med kongenit hypofyseinsufficiens vil ofte have kliniske karakteristika som midtfacial hypoplasi, let frontal bossing, de er ofte lidt buttede med *babydoll look* og et udseende, som ofte virker yngre end alderen, jf. patienthistorien. En MR-skanning af cerebrum kan give anvisning om ætiologi og sværhedsgrad [8-10].

Erhvervet (organisk) væksthormonmangel

Børn, som tidligere har haft hydrocefalus, meningitis, encefalitis og hovedtraume, er i øget risiko for at få GH-mangel. Ligeledes er børn, som er behandlet for hjernetumor med operation og/eller bestråling, i øget risiko for udvikling af hypofyseinsufficiens.

DIAGNOSTIK AF VÆKSTHORMONMANGEL

Auxologiske kriterier

Vurdering af barnets vækst er yderst vigtigt for at sikre dets generelle trivsel, idet vækststagnation kan ses som følge af psykosomatiske problemstillinger, kroniske sygdomme, malabsorption (hyppigst cøliaki), Turners syndrom (45X) hos piger, (45X/46XY hos drenge), hypotyrose og GH-mangel.

I Danmark har vi indtil anvendt forskellige højde-

PATIENTHISTORIE

En knap fire år gammel pige blev henvist til vurdering på grund af lav vækst. Hun var adopteret fra Indien, hvorfor hendes fødselsvægt og de biologiske forældres højde ikke var kendt.

Hendes højde var på henvisningstidspunktet 79,5 cm, hvilket var -5,85 standardafvigelse i forhold til danske referencer. Fænotypisk fremstod hun sund og rask, men så betydelig yngre ud, end hun var (Figur 1), og ydermere havde hun let midtfacial hypoplasi, hvilket var foreneligt med kongenit væksthormon (GH)-mangel. Knoglealderen var 1,8 år, hvilket var stærkt retarderet i forhold til den kronologiske alder. *Insulin-like growth factor* (IGF)-I og IGF-bindingsprotein (IGFBP)-3-niveauer var umåleligt, og en arginintest viste en maksimal GH-værdi på 0,51 mE/l (med Delfia-assay).

En opfølgende clonidintest viste maksimal GH-værdi på 1,01 mE/l, og et prolaktinniveau på 78 mE/l. Synacthentesten viste en kortisolstigning til 712 nmol/l. Der blev desuden målt thyroideastimulerende hormon-niveau: 1,2 IE/l, T4: 121 nmol/l og frit T4: 14,8 pmol/l. Der var således ikke mistanke om mangel på andre hypofysehormoner på diagnostidspunktet. En MR-skanning af cerebrum viste normale forhold. Man påbegyndte GH-behandling med somatropin i stigende doser under hensyntagen til serum IGF-I-niveauer, væksten og knoglealderen (Figur 2).

FIGUR 1



En knap fireårig pige med kongenit væksthormonmangel.

kurver [11-13]. Der er netop publiceret nye opdaterede danske højdekurver [14], som kan findes på DPS' hjemmeside [15] og på hjemmesiden www.vækstkurver.dk. Auxologiske parametre bør udtrykkes i standarddeviationsscorer (SDS). Følgende auxologiske kriterier anvendes i vækstvurderingen:

Højdekriterium I

Højden vurderes ved udregning af højde-SDS i forhold til nationale referencer.

- Ved højde-SDS < -2 SDS bør videreudredning overvejes
- Ved højde-SDS < -3 SDS bør barnet altid henvises mhp. udredning.
- Ved højde-SDS < -2,5 SDS, hvor barnet samtidig er født *small for gestational age*, bør det henvises.

Det er væsentligt også at vurdere, hvorvidt det enkelte barns højde er langt under det genetiske potentiale (*target-højde*), selvom højden kan betragtes som »normal« i forhold til populationsnormen. Den genetisk betingede højde udregnes vha. følgende formel:

$$\text{Target-højde SDS} = (\text{fars højde SDS} + \text{mors højde SDS})/2.$$

Højdekriterium II

- Ved højde-SDS > 2 SDS under den genetiske

target-højde-SDS bør yderligere udredning overvejes.

Væksthastighed beregnet ved gentagne højdemålinger er væsentlig. Højdemåling er forbundet med en vis usikkerhed, hvorfor måling hyppigere end hver tredje måned sjældent giver mening. I de første 1-2 leveår er der en vis grad af op- og nedaddeviation på højdekurven forventelig som følge af barnets overgang til fast føde.

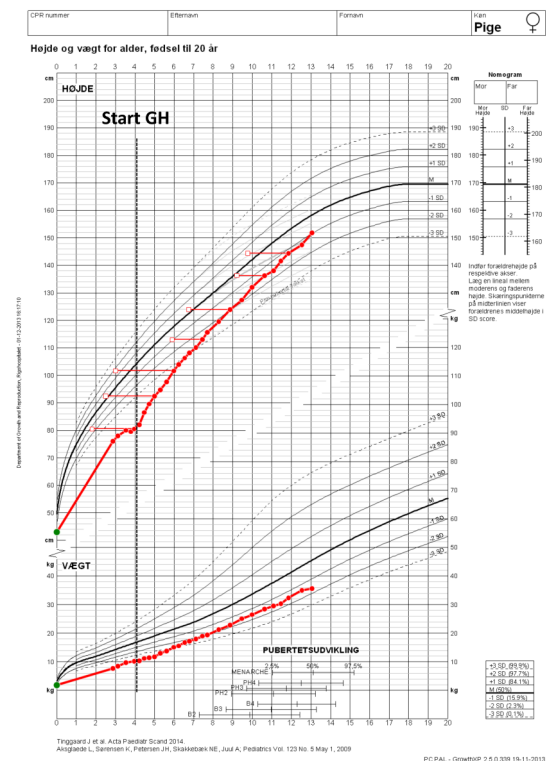
Højdekriterium III

- Ved en nedaddeviation af højden (efter toårsalderen) på > 1 SD bør videre udredning overvejes.

Mens den genetiske *target-højde* udelukkende er baseret på forældrenes højde, er en sluthøjdeberegning (*predicted adult height (PAH)*) baseret på det individuelle barn og dets aktuelle højde samt knoglealder. Knoglealder bestemmes per konvention på et røntgenbillede af venstre (ikkedominante) hånd. Knoglealder kan vurderes radiologisk vha. forskellige metoder hvoraf, de hyppigst benyttede er Greulich-Pyles og Tanner-Whitehouses. Der er imidlertid stor interobservervariation i den manuelle radiologiske bestemmelse af knoglealderen, hvorfor en danskudviklet computeriseret metode (BoneXpert), som mini-

FIGUR 2

Højde- og vægterkurver, som viser højde og knoglealder før og under væksthormonbehandling i forhold til normalkurver for danske børn [14].



merer usikkerheden, har vundet indpas [15]. Automatiseret knoglealderbestemmelse vha. BoneXpert giver ligeledes anledning til en sluthøjdeprædiction, som er mere præcis end de tidligere manuelle metoder [16].

Biokemisk diagnostik af væksthormonmangel

Måling af serumkoncentrationerne af IGF-I og IGFBP-3

Væksthæmmede børn vurderes initialt med bestemmelse af serum-IGF-I. IGF-I-niveauet afspejler den integrerede 24-timers GH-sekretion [17] og udviser, i modsætning til GH, kun ringe døgnvariation [3]. IGF-I kan kun vurderes i relation til store alders- og kønsrelaterede normalværdier med samme assay bestemt i samme laboratorium [18]. IGF-I og IGFBP-3 påvirkes af GH-sekretionen, men andre faktorer (ernæring, leverfunktion og nyrefunktion) påvirker også niveauerne [4]. Børn med GH-mangel har oftest subnormale IGF-I- og IGFBP-3-værdier, men koncentrationer i den lave del af normalområdet kan ses [19].

Væksthormonstimulationstestning

Der bør foretages en hypofysestimulationstest hos børn som formodes at have GH-mangel pga.:

1) auxologiske kriterier, 2) lav eller lav-normal IGF-I- og/eller IGFBP-3-koncentration eller som følge af 3) kendt organisk årsag (tumor i centralnervesystemet, operation for hjernetumor eller cerebral strålebehandling). Forskellige GH-assays og stimulationstest bidrager til variation i undersøgelsesresultaterne mellem centrene [20, 21]. I Danmark anvendes en arginintest som førstetest, og ved patologisk arginintest foretages en clonidintest, medmindre den er kontraindiceret. To patologiske GH-stimulationstest (afskæringsniveauet er afhængigt af GH-assay) bør afstedkomme MR-skanning af cerebrum mhp. uerkendt intrakranial patologi som årsag til GH-mangel [10, 15].

BEHANDLING MED VÆKSTHORMON

GH administreres som en daglig subkutan injektion inden sengetid vha. injektionspen af barnet selv eller hos mindre børn af forældrene. GH kan doseres efter overfladeareal, legemsvægt eller afhængig af IGF-I-niveau. I Danmark begynder man med en dosis på 12,5 mikrogram/kg/dag i fire uger, og er behandlingen uden bivirkninger, øges der til fuld dosis på 25 mikrogram/kg/dag, og herefter kan dosissen justeres afhængigt af serum IGF-I-niveauet (og klinisk respons). Dosis titreres således primært efter serum IGF-I-niveauet, som, man tilstræber, skal ligge inden for referenceområdet.

Bivirkninger er sjældne, men man bør nævne risikoen for intrakranial hypertension, Calvé-Legg-Perthes sygdom og glukoseintolerans, inden behandlingen påbegyndes. Risikoen for malignitet er tidligere diskuteret pga. rapporter om mulig risiko for leukæmi efter GH-behandling i Japan i 1990'erne, men disse risici har ikke efterfølgende kunnet bekræftes i internationale sikkerhedsdatabaser. Børn og unge, som har GH-mangel og er i komplet remission efter tumorer eller maligne sygdomme, kan behand-

FAKTABOKS

Væksthormonmangel forekommer isoleret eller som led i panhypopituitarisme.

Væksthormonmangel kan være genetisk betinget og give manifestationer i neonatalperioden eller tidlig væksthæmning.

Væksthormonmangel kan også erhverves senere i børne- og ungeårene og forårsage anledning til vækststagnation.

Initial diagnostik indebærer vækstvurdering med nyeste nationale højdekurver, og måling af serumkoncentrationerne af hhv. *insulin-like growth factor-1* og *insulin-like growth factor-binding protein-3*.

Behandling af hypofyseinsufficiens hos børn foregår på højt specialiserede afdelinger.

les med GH, men bør kontrolleres nøje mhp. tilbagefald. S-thyroxinværdier kan falde under GH-behandling pga. den forøgede perifere dejodering af T4 til T3.

Monitorering af væksthormonbehandling

Mens børnene er i GH-behandling, skal de følges med kliniske kontroller hver tredje måned. Den kliniske kontrol indebærer vurdering af kompliance, kontrol af injektionsteknik, auxologisk kontrol, vurdering af pubertetudvikling samt medicinudlevering og almindelig klinisk kontrol. Der tages blodprøver til kontrol af IGF-I-, IGFBP-3- og glykeret hæmoglobin-niveauer samt thyroideale. En gang årligt tages der røntgenbillede af venstre hånd mhp. knoglealderbestemmelse og sluthøjdeberegning. Supplerende hypofyse-testning kan foretages med års mellemrum ved mistanke om progredierende endokrinopati.

Behandlingsrespons

Behandlingen med GH fortsættes, til sluthøjden er nået, og der er bred enighed om, at behandlingen har eklatant positiv og normaliserende virkning på højden. GH-behandling af børn med GH-mangel har været givet i mange årtier, oprindeligt med hypofysært udvundet GH, men siden 1985 med genteknologisk fremstillet 22kDa GH. Det antages, at hovedparten af børnene opnår en sluthøjde, der er tæt på deres individuelle genetiske potentiale, og at den største del af højdetilvæksten opnås i den præpubertale vækstfase [22].

Ud over påvirkning af den lineære vækst medfører GH-mangel nedsat muskelmasse og muskelstyrke, øget fedtmasse, særligt en øget mængde visceral fedt, nedsat knoglemineralisering og nedsat energiomsætning. Behandling med GH har en gunstig effekt på kropssammensætningen ved at stimulere opbygning af muskelmasse og knoglemasse samt reducere fedtmasse og øge energiomsætningen [23].

Retestning af hypofysefunktion efter afsluttet længevækst

Unge, som har fået stillet diagnosen GH-mangel i barndommen, skal genundersøges i voksenlivet mhp. om de skal tilbydes forsat GH-behandling efter afsluttet vækst eller ej [24]. Ved GH-behandling i transitionsfasen anvendes serum-IGF-I-niveauer som markør for korrekt dosis, idet man tilstræber en IGF-I-SDS på mellem 0 og +2 SD i forhold til alders- og kønsrelateret normalmateriale.

SUMMARY

Jon Nielsen, Rikke Beck Jensen & Anders Juul:

Growth hormone deficiency in children

Ugeskr Læger 2014;176:V12130706

Growth hormone (GH) deficiency may be of congenital origin and may present with typical clinical signs and symptoms very early in postnatal life, but may also present later during childhood with growth deceleration. In a short-statured child suspected of GH deficiency, diagnostic procedures include appropriate auxological measurements using updated national growth references, bone age determination, and biochemical evaluation. GH dose is adjusted every three months based on height changes and serum insulin-like growth factor-I concentration. After cessation of linear growth, GH secretion should be re-evaluated during transitional care from a paediatric to an adult endocrinological setting.

KORRESPONDANCE: Anders Juul, Afdeling for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: anders.juul@regionh.dk

ANTAGET: 12. februar 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 16. juni 2014

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

LITTERATUR

1. Bang P, Bjerknes R, Dahlgren J et al. A comparison of different definitions of growth response in short prepubertal children treated with growth hormone. *Horm Res Paediatr* 2011;75:335-45.
2. Baumann GP. Growth hormone isoforms. *Growth Horm IGF Res* 2009;19:333-40.
3. Juul A, Møller S, Mosfeldt-Laursen E et al. The acid-labile subunit of human ternary insulin-like growth factor binding protein complex in serum: hepatoplasmaic release, diurnal variation, circulating concentrations in healthy subjects, and diagnostic use in patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4408-15.
4. Juul A. Serum levels of insulin-like growth factor I and its binding proteins in health and disease. *Growth Horm IGF Res* 2003;13:113-70.
5. Mullis PE. Genetic control of growth. *Eur J Endocrinol* 2005;152:11-31.
6. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic causes and treatment of isolated growth hormone deficiency – an update. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:562-76.
7. Alatzoglou KS, Dattani MT. Genetic forms of hypopituitarism and their manifestation in the neonatal period. *Early Hum Dev* 2009;85:705-12.
8. Mehta A, Hindmarsh PC, Mehta H et al. Congenital hypopituitarism: clinical, molecular and neuroradiological correlates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:376-82.
9. Gareil C, Leger J. Contribution of magnetic resonance imaging in non-tumoral hypopituitarism in children. *Horm Res* 2007;67:194-202.
10. GH Research Society. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
11. Andersen E, Hutchings B, Jansen J et al. Højde og vægt hos danske børn. *Ugeskr Læger* 1982;144:1760-5.
12. Wikland KA, Luo ZC, Niklasson A et al. Swedish population-based longitudinal reference values from birth to 18 years of age for height, weight and head circumference. *Acta Paediatr* 2002;91:739-54.
13. Birkebæk NH, Kamperis K, Main KM et al. Anbefaling af ens vækstkurver i Danmark. *Ugeskr Læger* 2007;169:1669-71.
14. Tinggaard J, Aksglaede L, Sørensen K et al. The 2014 Danish references from birth to 20 years for height, weight and body mass index. *Acta Paediatr* 15. okt 2013 (epub ahead of print).
15. www.paediatri.dk/endokrinolog-vaekst-vejil (14. dec 2013).
16. Thodberg HH, Kreiborg S, Juul A et al. The BoneXpert method for automated determination of skeletal maturity. *IEEE Trans Med Imaging* 2009;28:52-66.
17. Unrath M, Thodberg HH, Schweizer R et al. Automation of bone age reading and a new prediction model improve adult height prediction in children with short stature. *Horm Res Paediatr* 2012;78:312-9.
18. Blum WF, Albertsson-Wikland K, Rosberg S et al. Serum levels of insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF binding protein 3 reflect spontaneous growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1610-6.
19. Juul A, Bang P, Hertel NT et al. Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:744-52.
20. Juul A, Skakkebaek NE. Prediction of the outcome of growth hormone provoca-

- tive testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. *J Pediatr* 1997;130:197-204.
21. Granada ML, Sanmarti A, Lucas A et al. Assay-dependent results of immunoassayable spontaneous 24-hour growth hormone secretion in short children. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1990;370:63-70.
 22. Juul A, Bernasconi S, Clayton PE et al. European audit of current practice in diagnosis and treatment of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res* 2002;58:233-41.
 23. Darendeliler F, Lindberg A, Wilton P. Response to growth hormone treatment in isolated growth hormone deficiency versus multiple pituitary hormone deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011;76(suppl 1):42-6.
 24. Carrel AL, Allen DB. Effects of growth hormone on body composition and bone metabolism. *Endocrine* 2000;12:163-72.
 25. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A et al. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005;152:165-70.