

Veksthormonbehandling ved dysmorfe syndromer

Dagfinn Aarskog¹, Robert Bjerknes

Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland sykehus, 5021 Bergen

Innledning

I *Pediatrik Endokrinologi* har vi nylig gitt en oversikt over klinisk og genetisk diagnostikk av dysmorfe syndromer (1). Mange av disse syndromer er forbundet med vekstforstyrrelser som vekstretardasjon, kortvoksthet, overvekt, dysproporsjonert eller asymmetrisk vekst, og ikke sjelden er det nettopp vekstforstyrrelsen som er grunnen for henvisning til en pediatrik undersøkelse. I 5. utgave av David W. Smith's *Recognizable Patterns of Human Malformation* er det listet opp en lang rekke av syndromer med ulike vekstforstyrrelser (2). Flere av de vanlig kjente slike syndromer er omtalt tidligere i *Pediatrik Endokrinologi* slik som: Aarskog syndrom, de Lange syndrom, Laurence-Moon-Biedel syndrom, Noonan syndrom, Prader-Willi syndrom, Silver – Russell syndrom og Williams syndrom.

Etter at rekombinant veksthormon ble tilgjengelig i praktisk talt ubegrensede mengder i 1985, ble det gjort en rekke ukontrollerte behandlingsforsøk ved forskjellige dysmorfe syndromer forbundet med betydelig vekstretardasjon. For å få en viss styring med dette tok Subgruppen i pediatrik endokrinologi og metabolisme i Norsk Pediatrik Selskap alt i 1988 initiativ til en konsensuskonferanse der det ble oppnådd enighet om en restriktiv holdning til å utvide indikasjonsområdet for bruk

av veksthormon utover påvist veksthormonmangel og en pågående klinisk utprøving ved Turner syndrom (3). Etter dette er Turner syndrom og kronisk nyresvikt blitt godkjente indikasjoner både i Norge, de fleste europeiske land og USA. Disse endringene er også innarbeidet i klinisk praksis.

European Society for Pediatric Endocrinology og den tilsvarende sammenslutning i USA og Canada Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society har utarbeidet tilsvarende, om enn noe mindre restriktive retningslinjer (4). Det er vårt inntrykk at retningslinjene vi er blitt enige om i Norge stort sett blir fulgt opp i praksis, og som en følge av dette har vi hatt et lavere forbruk av veksthormon i forhold til befolkningen enn Sverige, Danmark og flere vest europeiske land. I USA er det kanskje den største forskjell mellom liv og lære. I en spørreundersøkelse i 1995 ble 251 pediatrike endokrinologer spurt om hvilken praksis de fulgte vedrørende veksthormonbehandling av pasienter med dysmorfe syndromer. Hele 49% behandlet Silver – Russell syndrom, 42 % Noonan syndrom, 28 % Prader –Willi syndrom, 12% Williams syndrom og 11% Down syndrom (5). I databasen til Kabi International Growth Study (KIGS) fantes det i mars 1998 data på 25.039 pasienter som var behandlet med veksthormon (6). Av disse hadde 3.362 kromosomanomalier (inklusive pasienter med Turner syndrom) og 3.510 diagnosen idiopatisk kortvoksthet. Pasienter med definerte syndromer forbundet med vekstretardasjon utgjorde totalt 777. Blant disse var den største gruppen 170 pasienter med Silver – Russell syndrom, 166 hadde Noonan syndrom og 16 Prader-Willi syndrom (6). KIGS-databasen stammer fra 43 forskjellige land, og dataene tyder på at veksthormon-

¹: Korrespondanse til:
Professor Dagfinn Aarskog
Barneklubben
Haukeland sykehus
5021 Bergen
Tlf: 55975294
Fax: 55975147
E-post: dagfinn.aarskog@pedi.uib.no

behandling av syndromer med vekstretardasjon utenom Turner syndrom ikke er særlig utbredt. Kanskje mest overraskende var det lave antall pasienter med Prader-Willi syndrom i lys av den oppmerksomhet behandling av denne gruppen har fått i de senere år (7).

Inntrykkene etter en gjennomgang av nyere litteratur og fra internasjonale møter og symposier er at det har vært størst interesse for å forsøke å bedre veksten med veksthormonbehandling ved Noonan og Silver – Russell syndrom. Når det gjelder Prader-Willi syndrom, har behandlingsforsøkene ikke bare tatt sikte på en vekststimulerende effekt, men også på å utnytte den gunstige metabolske effekt av veksthormon. Selvom det fortsatt er relativt sparsomt med publiserte resultater av behandlingsforsøk og spesielt resultater av langtidsbehandling, har vi funnet tiden moden for å orientere om hva som synes være dagens rådende oppfatning om hvilken plass behandling med veksthormon eventuelt kan ha ved disse tre syndromer. Alle tre er tidligere omtalt i egne artikler i *Pediatrisk Endokrinologi* slik at fokus nå blir satt på den spontane vekst og utvikling ved det enkelte syndrom, samt de resultater som til nå er oppnådd med veksthormonbehandling.

Silver – Russell syndrom

Barn med Silver – Russell syndrom går inn i den heterogen gruppe på ca. 10 % av barn med intrauterin vekstretardasjon av ukjent årsak og som ved fødsel er små for gestasjonsalder (SGA), og som ikke viser spontan innhentingsvekst i løpet av de to første leveår (8). Syndromet hører til et av de mer vanlige veldefinerte dysmorphe syndromer. De fenotypiske manifestasjoner med bilder av typiske pasienter er tidligere beskrevet i *Pediatrisk Endokrinologi* (9). Imidlertid er det stor variasjon i fenotypen og diagnostiske kriterier er ikke etablert (10,11). Noen pasienter har lite uttalte manifestasjoner, og generelt sett tenderer de til å bli mindre uttalt med alderen. Dette gjør at diagnosen relativt ofte ikke blir stillet, og pasientene faller da inn under gruppen intrauterin vekstretardasjon av ukjent årsak.

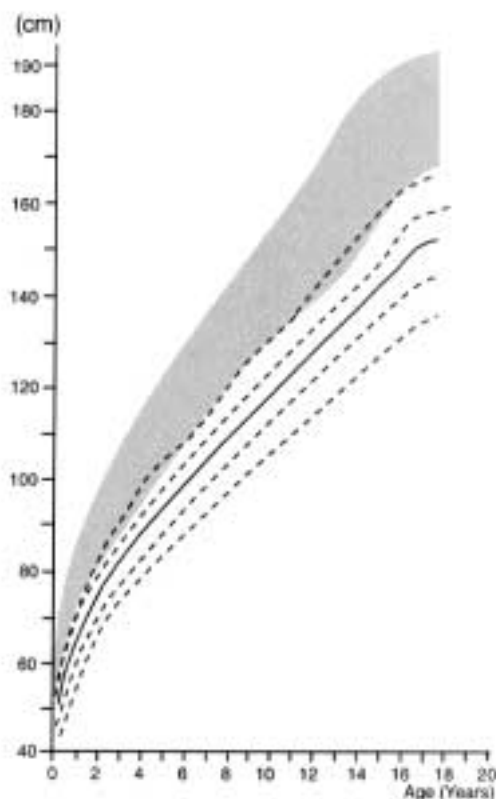
Årsaken til syndromet er ukjent i majoriteten av tilfellene, og variasjonene i det kliniske bildet kan tyde på at også etiologien kan være heterogen. I de seneste år er det funnet at ca. 10

% av pasientene har maternell uniparental disomi av kromosom 7 (11,12). Ved uniparental disomi stammer begge homologe kromosomer eller kromosomavsnitt fra en av foreldrene. Dersom dette involverer et såkalt imprintet gen som bare uttrykkes enten fra den materielle eller paternelle kopi, kan ekspresjonen fra et eller flere gen mangle. Maternell disomi kan således føre til at et imprintet paternelt gen eller gener går tapt, og det kan gi fenotypiske manifestasjoner. Prader - Willi syndrom er et annet eksempel på at maternell disomi kan være årsak til et syndromet. Ved Prader – Willi syndrom er det også påvist at delesjon eller mutasjon kan være årsak til at et imprintet gen går tapt eller mister sin funksjon (13). I analogi med dette kan det derfor være at vi kan få flere muligheter for genetisk diagnostikk av Silver – Russell syndrom, men foreløpig vil det alt overveiende fortsette med å være en klinisk diagnose. Hovedtrekkene i det klassiske kliniske bildet med et lite triangulært ansikt med et relativt stort neurokranium med dominerende bred panne og nedtrukne munnviker er det samme enten syndromet skyldes maternell disomi eller etiologien er ukjent (11, 12).

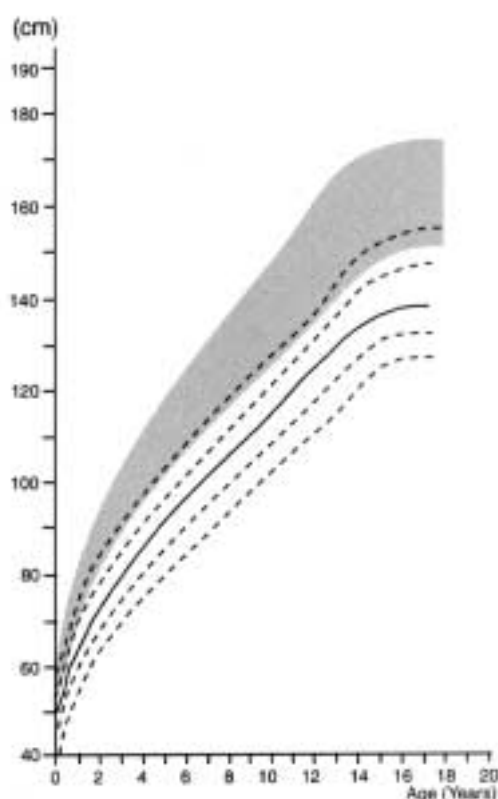
Vekst

Omkring halvparten av barna med Silver – Russell syndrom viser asymmetrisk vekst som kan være begrenset til ansikt, kropp eller ekstremiteter eller presentere seg som hemihypertrofi (10). På basis av vekstdata fra 386 egne pasienter og fra litteraturen har Wollmann og medarbeidere utarbeidet kurver for den spontane vekst hos gutter og jenter med Silver – Russell syndrom (10). Ved fødsel til termin var gjennomsnittslengden for gutter $43,2 \pm 3,7$ cm og vekten 1940 ± 353 g. For jenter var tilsvarende data $43,0 \pm 3,7$ cm og 1897 ± 325 g. I kontrast til dette lå hodeomkretsen innenfor nedre halvdel av normalområdet, noe som gir et inntrykk av relativ makrocefali.

Vanligvis bruker vi percentilkurver for høyde for å vurdere det enkelte barns høyde og vekst. Hos betydelig vekstretarderte barn egner imidlertid ikke disse kurvene seg så godt til å definere nærmere hvor høyden ligger i forhold til percentil. Dette vanskeliggjør sammenligning av grupper av barn og evaluering av effekten av veksthormonbehandling. For å overkomme dette problemet kan det enkelte



Figur 1. Vekstkurve for høyde hos **gutter** med Silver - Russel syndrom. Kurvene viser gjennomsnitt med ± 1 og ± 2 SD. Det skyggelagte område viser til sammenligning ± 2 SD i Prader standard vekstkurve for gutter (Etter (10) med tillatelse fra forfatter og forlag).



Figur 2. Vekstkurve for høyde hos **jenter** med Silver - Russell syndrom. Kurvene viser gjennomsnitt med ± 1 og ± 2 SD. Det skyggelagte område viser til sammenligning ± 2 SD i Prader standard vekstkurve for jenter (Etter (10) med tillatelse fra forfatter og forlag).

barns høyde scores som standard deviasjonscore (*standard deviation score* = SDS) som blir beregnet på følgende måte: $SDS = \frac{X - x}{SD}$, hvor X er den målte høyde, x er gjennomsnittshøyden for alder og kjønn og SD er standard deviasjon for normale barns høyde med samme alder og kjønn. For kortvokste barn vil SDS ha negativt fortegn. Ved tilvekst som er bedre enn gjennomsnittet, for eksempel etter oppstart med veksthormonbehandling, kan en positiv behandlingseffekt beskrives ved at SDS eksempelvis går fra -2.7 til -1.9 . Beskrevet på denne måten var fødselslengden hos gutter med Silver - Russel syndrom $-4,3$ SDS og hos jenter $-3,6$ SDS.

Figur 1 og 2 viser vekstkurver for henholdsvis gutter og jenter med Silver - Russel syndrom. Kurvene viser gjennomsnittshøyde og ± 1 og 2 SD. Som kjent svarer ± 2 SD til ca. henholdsvis 97,5 percentilen og 2,5 percentilen. Hverken gutter eller jenter viser innhentingsvekst etter fødselen, og vekstkurvene faller derfor av i forhold til den normale 2,5 percentilkurve. Ved største avvik er gjennomsnitts SDS $-4,4$ hos gutter og $-4,9$ hos jenter.

Fra 3 - 11 år ligger vekstkurvene betydelig under, men parallelt med 2,5 percentilen med et gjennomsnitt på $-3,9$ SDS hos gutter og $-4,3$ hos jenter. Disse kurvene som i hovedsak bygger på tverrsnittsdata viser ikke noen

pubertetsvekstspurt, men dette kan gjenfinnes i individuelle longitudinelle vekstkurver (10). Pubertas precox har vært beskrevet i noen tilfeller og var tilstede i noe under 10% i det materiale vekstkurvene bygget på (10).

Nær-voksen høyde hos 11 gutter var $151,2 \pm 7,8$ cm (SDS = - 3,7), og endelig høyde hos 29 jenter $139,7 \pm 7,4$ cm (SDS = - 4,2).

Benkjernealderen i forhold til kronologisk alder avtar frem til 3 års alder hos begge kjønn. I barnealderen frem til ca. 10 år er benkjernealderen forsinket med 2,5 – 3 år, men fra da av finner det sted en akselerasjon av skjelettmodningen og benkjernealderen. Dette er det viktig å være oppmerksom på dersom barna blir behandlet med veksthormon, fordi en spontan akselerasjon av benkjernealder kan komplisere evalueringen av effekten av behandlingen.

Veksthormonbehandling

Patogenesen for vekstretardasjonen ved Silver – Russell syndrom er ukjent, på samme måte som den store heterogene gruppen av barn med intrauterin vekstretardasjon som ikke viser innhentningsvekst de første to leveår. Hos den store majoritet av disse barna kan det ikke påvises overbevisende veksthormonmangel eller insensitivitet. Dette kommer til uttrykk ved normal veksthormonrespons på provokasjonsstimuli og normal serum konsentrasjon av IGF-I og IGFBP3. Det har likevel vært antydning at det kan foreligge en viss grad av insensitivitet for IGF-I hos noen av disse barna (14). For barn med Silver – Russell syndrom foreligger bare få undersøkelser, men inntrykket er at de ikke skiller seg fra andre barn med intrauterin vekstretardasjon.

Beregning av sluthøyde etter metoden til Greulich – Pyle på grunnlag av aktuell høyde og benkjernealder er egentlig ikke holdbar ved Silver – Russell syndrom fordi den er utarbeidet for barn uten dysmorfe syndromer eller skjelettdysplasier. Ved Turner syndrom er det nå anbefalt å predikere sluthøyden ved hjelp av den såkalte *Projected Adult Height* (PAH) metoden. Den baserer seg på at den enkelte ubehandlede jenten fortsetter å vokse i sin kanal i den spesifikke vekstkurven for Turner syndrom gjennom barne- og pubertetsalder frem til avsluttet vekst. Dette gir grunnlag for å extrapolere sluthøyden ut fra den aktuelle høydepercentil. PAH-metoden er foreløpig ikke vali-

dert ved Silver – Russell syndrom, men det kan likevel være verd å bruke den sammen med Greulich – Pyle metoden.

Når det gjelder resultater av veksthormonbehandling av pasienter med Silver – Russell syndrom, er det for det meste bare publisert spredte studier med få pasienter. Det største materiale kommer fra den kombinerte database fra Australia og New Zealand (OZGROW). Det omfatter 33 barn, hvorav 22 gutter, med Silver – Russell syndrom som hadde fått opptil 5 års behandling med veksthormon. Gjennomsnittsalder ved starten på behandlingen var 6,7 år, og den gjennomsnittlige forsinkelse i benkjernealderen 1,7 år. Gjennomsnittlig SDS var – 3,1 og tilvekst per år 5,7 cm. Startdosen av veksthormon var 14 IE/m^2 per uke ($\sim 0,6 \text{ mg/kg}$ per uke), hvilket svarer til en vanlig substitusjonsdose, men den ble justert oppover hver 6 mnd dersom tilveksten ble bedømt til å være utilstrekkelig. Den mediane økning over 3 år var $7,3 \text{ IE/m}^2$ per uke. Under behandlingen avtok SDS til – 2,8 etter 1 år, til – 2,2 etter 3 år og til – 2,0 etter 5 år. Beregnet etter benkjernealder var det imidlertid ingen signifikant endring i SDS. Fem av guttene som var fulgt til de var 16 år eller mer, hadde en gjennomsnittlig høyde på 153,5 cm. Dette er 2,3 cm over gjennomsnittlig nær-sluthøyde for gutter i Wollmann og medarbeideres materiale som viste stor spredning med et standardavvik på 7,8 cm (15). Foreløpig er det alt for få barn som er behandlet til sluthøyde til at det kan sies noe sikkert om effekten av veksthormonbehandling ved Silver – Russell syndrom. I tillegg mangler studier med randomisert kontrollgruppe. De foreløpige data tyder likevel på at effekten på den voksne høyde er moderat og på linje eller litt i underkant med det som er oppnådd ved behandling av idiopatisk kortvosthet (16).

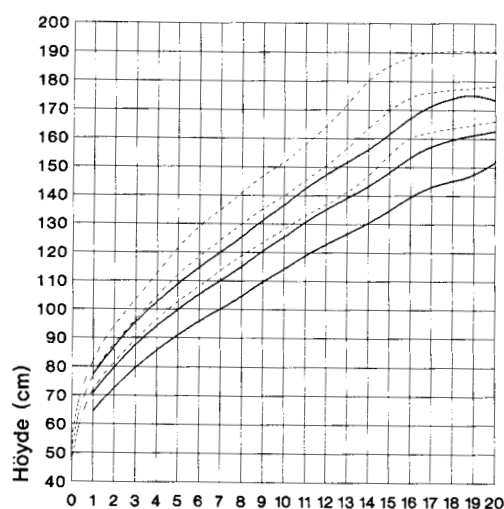
Noonan syndrom

Noonan syndrom kan betraktes som en vidtgående fenokopi av Turner syndrom, men som opptrer med samme hyppighet hos begge kjønn. Det kliniske bilde er tidligere beskrevet i *Pediatrik Endokrinologi* (17). Syndromet er autosomt dominant arvelig, men bare ca. 30 % av tilfellene er familiære mens resten oppfattes som nymutasjoner. Molekylærgene-

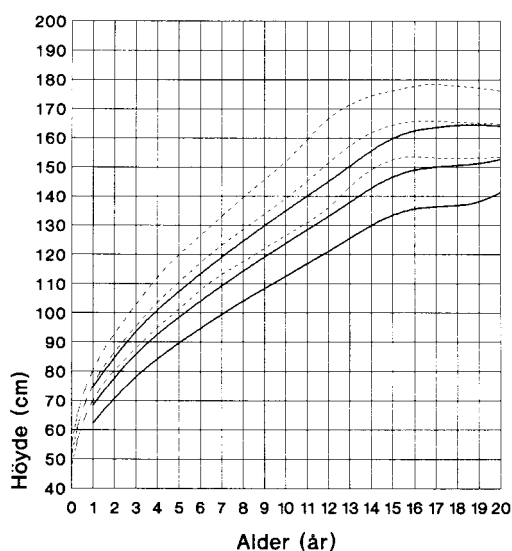
tiske studier har vist kobling til kromosom 12, men det er foreløpig ingen mulighet for genetisk diagnostikk. Insidensen blir oppgitt mellom 1 : 1.000 og 1 : 2.500 levendefødte, og syndromet er nok underdiagnostisert i Norge. Dette kan skyldes at der er stor variabilitet i de kliniske manifestasjoner som også blir mindre uttalt med alder. Kardinalsymptomene er kortvoksthet, kongenitte hjertefeil, oftest pulmonalstenose, og de spesielle dysmorfe trekk som viser stor likhet med det man finner ved Turner syndrom (17).

Vekst

Barn med Noonan syndrom har gjerne normal fødselslengde og vekt. På basis av tverrsnittsdata som tilsammen omfatter observasjoner av 256 barn, er det konstruert syndromspesifikke vekstkurver for gutter og jenter (18, 19). På figur 3 og 4 er disse kurvene inntegnet sammen med 2,5-, 50- og 97,5 percentilen for norske barn. Som det fremgår har barn med Noonan syndrom en gjennomsnittshøyde i barnealderen tilsvarende 2,5 percentilen for normale norske barn. Puberteten er i gjennomsnitt forsinket med to år med lite uttalt vekstspurt (18,19). Den endelige voksne høyde nås først bortimot



Figur 3. Vekstkurve for høyde hos **gutter** med Noonan syndrom. Kurvene viser gjennomsnitt \pm 2 SD (heltrukne linjer) sammenlignet med tilsvarende kurver fra norsk normalmateriale. Etter (19) med tillatelse fra forfatter og forlag.



Figur 4. Vekstkurve for høyde hos **jenter** med Noonan syndrom. Kurvene viser gjennomsnitt \pm 2 SD (heltrukne linjer) sammenlignet med tilsvarende kurver fra norsk normalmateriale. Etter (19) med tillatelse fra forfatter og forlag).

20 års alder og ligger på ca. 162,5 cm for menn og 153 cm for kvinner, hvilket svarer til 2,5 percentilen for voksne norske menn og kvinner. Det kan være at de syndromspesifikke vekstkurvene ikke er helt representative for gruppen med Noonan syndrom fordi materiale kan ha en bias ved å inkludere relativt mange pasienter med uttalte kliniske manifestasjoner. Vekstkurvene ligger godt over de syndromspesifikke kurver for Turner syndrom, men uansett har ca. 50% av barn med Noonan syndrom høyder som ligger under 2,5 percentilen.

Veksthormonbehandling

Der foreligger en rekke undersøkelser av veksthormonsekresjonen og IGF-I aksens ved Noonan syndrom. Disse tyder på at det generelt sett ikke er noen overbevisende tegn til veksthormonsvikt, men fra 10 – 45% av barna har hatt en veksthormonrespons på mindre enn 20 mE/l ved provokasjonstester, og som en konsekvens av det har serumnivået av IGF-I og IGFBP3 tendert til å ligge i nedre normalområde (20, 21). Både IGF-I og IGFBP3 stiger adekvat ved veksthormonbehandling, slik at der ikke er tegn til veksthormoninsensivitet.

Interessen for å forsøke veksthormonbehandling ved Noonan syndrom skyldes for endel likheten av de kliniske manifestasjoner med Turner syndrom. Av de syndromspesifikke vekstkurvene fremgår det imidlertid at ca. 50% av barn med Noonan syndrom har aktuelle høyder som ligger like under eller over 2,5 percentilen, og som derfor ikke er aktuelle kandidater for veksthormonbehandling etter de retningslinjer det er konsensus om i Norge. Et annet forhold som bør overveies er om en behandlingen kan ha en uheldig effekt på en eventuell medfødt hjertefeil. Omtrent 50% av barn med Noonan syndrom har hjertefeil og ca. 60% av disse skyldes pulmonalstenose (21). Pasienter med en gjennomsnittlig maksimal venstre ventrikkel tykkelse på mer enn 1 cm ved ekkokardiografisk undersøkelse blir etter dagens retningslinjer ansett for å ha en mulig risiko for utvikling av hypertrofisk kardiomyopati under veksthormonbehandling (20,21).

Det er rapportert i alt 7 studier av veksthormonbehandling ved Noonan syndrom (20,21). De fleste har bare inkludert få pasienter, og vi vil her nøye oss med å referere kort resultatene av to av de større studier. En pågående multisenter studie i UK inkluderte 30 barn (19 gutter og 11 jenter) med gjennomsnittsalder 8,9 år for behandling med en farmakologisk dose veksthormon på 28 IE/m²/uke (~ 1,19 IE/kg/uke) (21). Til sammenligning ble det foretatt observasjoner i en gruppe på 10 barn (6 gutter og 4 piker) som hadde høyder større enn inklusjonskriteriet som var SDS større enn -2,0. I det første behandlingsåret bedret SDS seg signifikant fra -3,01 til -2,36 og høydetilveksten fra gjennomsnittlig 4,9 til 8,9 cm per år. Til nå har 23 barn gjennomført 3 års behandling og SDS har bedret seg fra -2,7 ved starten til -1,9 etter 3 år. Høydetilveksten per år endret seg fra et gjennomsnitt på 4,4 cm før behandlingen til 8,5 cm første behandlingsår, 6,2 cm andre og 5,8 cm tredje behandlingsår. I kontrollgruppen var det ingen signifikant endring i SDS i treårsperioden. Gjennomsnittlig høydetilvekst per år over 3 år i kontrollgruppen var 5,5 ± 0,8 cm mot 6,9 ± 1,2 cm i behandlingsgruppen.

I en rapport fra National Cooperative Growth Study i USA omtales resultater fra en gruppe på 42 barn med Noonan syndrom som ble behandlet med veksthormon i en substitu-

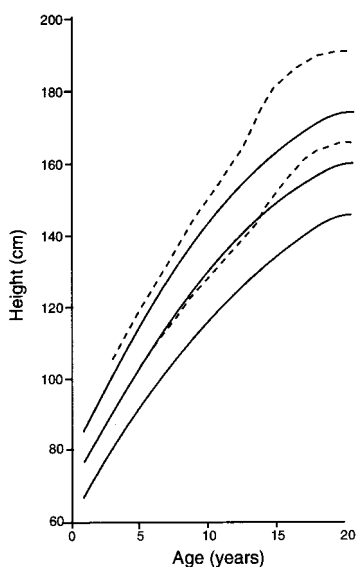
sjonsdose på 0,62 IE/kg/uke i opptil 8,5 år (22). Gjennomsnittsalderen ved starten på behandlingen var 10,6 år. I løpet av første behandlingsår økte tilveksten per år fra gjennomsnittlig 4,3 til 8,0 cm. Den gjennomsnittlige SDS før behandlingen var -3,3, og den bedret seg til -2,6 etter 1 års behandling og videre til -2,1 etter 4 år. Til nå er 6 barn fulgt til endelig voksen høyde, og av disse oppnådde 3 høyder over den predikterte. I den britiske studien var det brukt dobbelt så stor dose som i den amerikanske, uten at det var noe forskjell på den kortstiktede effekten.

Det trengs flere studier med flere barn som har nådd endelig voksen høyde før det kan trekkes noen konklusjoner om den langsiktige behandlingseffekt av veksthormon ved Noonan syndrom. Her bør også randomiserte kontrollgrupper inngå. Så langt minner behandlingsresultatene på dem som er oppnådd hos barn med idiopatisk kortvoksthet, og om dette legges til grunn kan det kanskje forventes en gjennomsnittlig økning i den voksne høyde på 3-5 cm etter en behandlingstid på 5-6 år.

Prader – Willi syndrom

Selv med lang erfaring kan den kliniske diagnosen av Prader - Willi syndrom være vanskelig fordi de dysmorfe manifestasjoner er lite spesifikke, kan være lite uttalte og forandre seg med alderen. Dette gjør at syndromet blir underdiagnostisert i småbarnsalderen før det utvikles særlig overvekt og overdiagnostisert hos overvektige, mentalt retarderte barn i prepubertets- og pubertetsalder. Til hjelp for diagnosen er det utarbeidet et scoringssystem basert på tilstedeværelse av et sett med major kriterier og minor kriterier som vi har publisert tidligere i *Pediatrik Endokrinologi* (23). Prevalensen av syndromet blir oppgitt til ca. 1:15.000 levende fødte.

Det er nå klarlagt at årsaken til Prader – Willi syndrom er tap av ekspresjon av gener fra en region på den lange arm nær centromeren av det paternelle kromosom 15 (15q11 – q13). I ca. 75% av tilfellene skyldes dette en delesjon av dette kromosomavsnittet, i ca. 25% maternell uniparental disomi og mindre enn 5% en mutasjon. Både delesjonen og uniparental disomi kan påvises ved rutinemessig genetisk diagnostikk. Det kliniske bilde er



Figur 5.

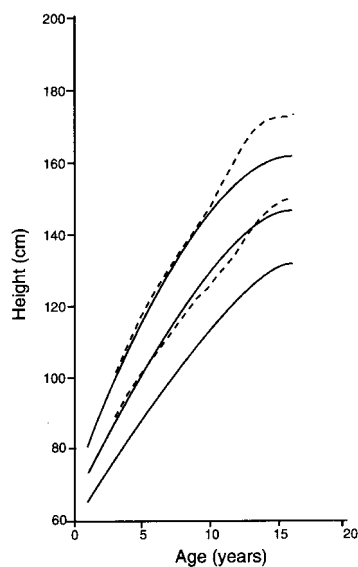
De heltrukne linjer viser 3, 50 og 97 percentilene for høyde hos **gutter** med Prader – Willi syndrom sammenlignet med 3 og 97 percentilen hos normale gutter (Etter (24) med tillatelse fra forfatter og forlag).

det samme uansett hvilke genetisk mekanisme som ligger til grunn.

Vekst

På basis av data fra den spontane vekst hos 317 barn (208 gutter og 109 jenter) med Prader – Willi syndrom har Wollmann og medarbeidere utarbeidet syndromspesifikke vekstkurver for gutter og jenter (24) Ved fødselen var gjennomsnittslengden for gutter $50,2 \pm 2,8$ cm og vekten 2945 ± 570 g, og tilsvarende for jenter $48,9 \pm 3,3$ cm og 2782 ± 594 g. Disse data bekrefter at fødselslengden hos barn med Prader – Willi syndrom er normal, mens vekten er lett redusert.

Til tross for at betydelige spise- og trivselsproblemer er vanlig i første leveår har barna normal tilvekst i denne perioden. I 2. til 3. leveår finner det imidlertid sted en signifikant reduksjon i tilveksten slik at gjennomsnittlig SDS ved 3 års alder er $-1,81$ for gutter og $-1,57$ for jenter, mens vekten i forhold til høyden er normal. Fra 3-års alder øker vekten raskt, og samtidig med dette blir tilveksten normal slik at 50 percentilen for høyde korrespon-



Figur 6.

De heltrukne linjer viser 3, 50, og 97 percentilen for høyde hos **jenter** med Prader – Willi syndrom sammenlignet med 3 og 97 percentilen hos normale jenter (Etter (24) med tillatelse fra forfatter og forlag).

derer med 2,5 percentilen hos friske barn frem til tidlig pubertetsalder (Figur 5 og 6). I skolealderen er det derfor bare ca. halvparten av pasientene som har aktuelle høyder under 2,5 percentilen. I prepubertet og pubertet utblir den normal vekstspurt slik at den endelige voksne høyde ender på $161,6 \pm 8,1$ cm hos menn og $150,2 \pm 5,5$ cm hos kvinner. Den manglende vekstspurt har vært satt i forbindelse med hypogonadisme og sen eller inkomplett pubertetsutvikling hos mange barn med Prader – Willi syndrom (25). Imidlertid er veksten ved hypogonadisme karakterisert ved at tempoet i pubertetsspurten er svekket uten at dette resulterer i minsket totalvekst i puberteten eller den endelige voksne høyde.

Skjelettmodning og benkjernealder ligger innenfor normalområdet hos de fleste barn med Prader - Willi syndrom, men ca. en tredjedel tenderer til å ha lett forsinket benkjerneutvikling spesielt i pubertetsalderen (7). I motsetning til dette har barn med ordinær adipositas akselerert vekst og benkjerneutvikling, og i prepuberteten er overvektige barn i typiske tilfeller avansert med ca. et år i både høyde- og

benkjernealder i forhold til kronologisk alder. Puberteten er tilsvarende fremskyndet slik at de ender opp med en endelig voksen høyde innenfor normalområdet.

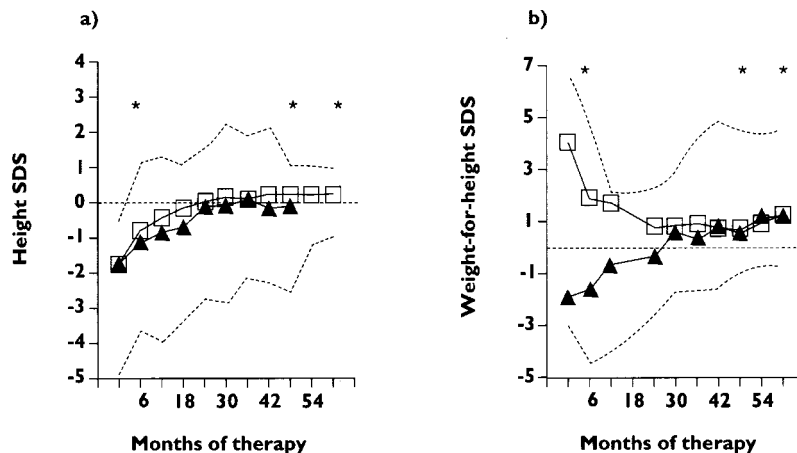
Veksthormonbehandling

Til tross for at det etterhvert er kommet til en økende kunnskap om den genetiske basis for Prader - Willi syndrom, er de patogenetiske mekanismer for de kliniske manifestasjoner stadig lite kjent. Det er postulert at hypothalamiske sentre er involvert, men der er lite håndfast dokumentasjon. Likevel er det relativt sterke indisier på at det foreligger en viss grad av veksthormonsvikt som er blitt relatert til hypothalamisk dysregulering. Flere undersøkelser har vist nedsatt sekresjon av veksthormon hos Prader - Willi-pasienter med utviklet adipositas (26,27), men tolkningen av disse funn blir komplisert av at vanlig alimentær adipositas også er forbundet med nedsatt sekresjon (26). Det er også påvist relativt lave serumnivåer av IGF-I, IGFBP3 og insulin, som også kan tyde på at der kan foreligge en partiell veksthormonmangel (27, 28).

Effekt på vekst: En rekke studier har vist at behandling av barn med Prader - Willi syndrom fra småbarnsalder til pubertetsalder med veksthormon i doser mellom 0,1 – 0,2 IE/

kg/dag (~ 0,033 – 0,066 mg/kg/dag) fører til betydelig økt veksthastighet i første behandlingsår (29). Responsen på veksthastigheten er større enn det som er funnet ved tilsvarende behandling av barn med idiopatisk kortveksthastighet og er mer i samsvar med responsen hos barn med påvist veksthormonmangel. Dette styrker antagelsen om at der foreligger en viss veksthormonsvikt hos barn med Prader-Willi syndrom. To nyere studier viser resultater av opptil 5 års behandling som er ganske like. I den første studien fra Sveits ved Eiholzer og l'Allemand ble 18 prepubertale barn i alderen 4 mnd til 9 år behandlet med veksthormon i en dose på 24 IE/m²/uke (~ 0,037 mg/kg/dag) (7). Behandlingen resulterte i en kraftig innhentningsvekst både hos de 10 yngste og initialt undervektige barna og de 8 prepubertale overvektige (Figur 7a), slik at begge grupper nådde gjennomsnittshøyde i løpet av 3. behandlingsår. Benkjernealderen var lett forsinket før behandlingen i den prepubertale gruppen og avanserte under behandlingen slik at benkjernealder korresponderte med kronologisk alder. Prediksjonen av endelig voksen i forhold til foreldre mål-høyde økte med 11 cm beregnet etter Bayley - Pinneaus metode. Det ble også observert en økning i lengden av hender og føtter.

En annen studie fra Sverige ved Lindgren og



Figur 7.

Panel a) viser høyde SDS og b) vekt for høyde SDS for barn med Prader - Willi syndrom før og opptil 5,5 års behandling med veksthormon. Heltrukken linje med åpen firkant viser utviklingen hos 10 initialt undervektige barn, og linje med fylt trekant tilsvarende hos 8 prepuberale overvektige barn. De prikkede linjer viser spredning for begge grupper kombinert. Signifikante forskjeller merket med stjerne (Omarbeidet etter (7) med tillatelse fra forfatter og forlag).

Ritzen inkluderte 18 prepubertale barn i alderen 3-12 år med Prader – Willi syndrom som ble behandlet med veksthormon i 5 år (30). Barna ble delt i to like store grupper. Den første gruppen ble behandlet med veksthormon i en dose på 0,1 IE/kg/dag (~ 0.033 mg/kg/dag) i 2 år. Den andre gruppen fikk ikke behandling første året, og deretter veksthormon i en dose på 0,2 IE/kg/dag andre året. Etter dette ble behandlingen avbrutt i 6 måneder i begge grupper, og så startet opp på ny med en dose på 0,1 IE/kg/dag. I første behandlingsår kom det til en dramatisk økning i høyde SDS og barna beholdt den oppnådde høydepercentil under den fortsatte behandling. Fire av barna hadde oppnådd endelig voksne høyde som lå innenfor 2 SD fra mål høyden.

Effekten på veksten i disse to studier er ganske lik og viser at behandling med veksthormon fører til en opphentningsvekst som ligner mye på den man finner hos barn med påvist veksthormonmangel.

Effekt på metabolismen: Hos pasientene i Eiholzer og l'Allemands undersøkelse økte vekten i forhold til høyde fra et gjennomsnitt på - 1,91 til 0,64 SDS hos de yngste initialt undervektige barna, og minket fra 3,95 til 0,71 SDS hos de overvektige prepubertale barna (Figur 7b). Lindgren og Ritzén benyttet seg av body mass index (BMI) og fant at den sank signifikant i første behandlingsåret fra 3,0 til 1,5 SDS i første gruppen av barn og fra 2,8 til 1,2 SDS i den andre. Under behandlingspausen på 6 mnd steg BMI i begge grupper, men etter at behandlingen ble tatt opp igjen stabiliserte BMI seg på 1,7 SDS i første gruppe og 2,5 SDS i andre.

Ved vanlig adipositas er "lean body mass" (LBM) øket proporsjonalt i forhold til den økte fettmasse. Dette ikke er tilfelle hos barn med Prader - Willi syndrom som viser signifikant nedsatt LBM både i forhold til normalvektige barn og enda mer i forhold til overvektige, samtidig som den relative mengde kroppsfett er øket i forhold til barn med vanlig adipositas (31).

Disse undersøkelsene viser at pasienter med Prader – Willi syndrom kan lagre fett med en mindre økning i LBM enn normale barn. Under behandling med veksthormon minsker mengden av kroppsfett samtidig som LBM øker (7, 29, 30). Økt muskelmasse kan også påvises ved CT-undersøkelse av lårmuskulatu-

ren, og behandlingen fører også til økt muskelstyrke og økt fysisk aktivitet (27, 30).

Det er kjent at prevalensen av diabetes type 2 og glukoseintoleranse er høyere hos pasienter med Prader –Willi syndrom enn i normalbefolkningen. Lindgren og Ritzén fant at 16 av de 18 barna i deres undersøkelse hadde normal fastende insulin, glukose og HbA1c gjennom hele behandlingsperioden på 5 år. Etter en periode med rask vektøkning utviklet to barn type 2 diabetes, men forholdene normaliserte seg etter seponering av veksthormon (30).

Konklusjon

Silver – Russell og Noonan syndrom

Det foreligger foreløpig bare sparsomme resultater som viser langtidseffekten av behandling med veksthormon både ved Silver – Russell og Noonan syndrom, og bare få barn er behandlet frem til endelig sluthøyde. Så langt tyder disse resultatene på at effekten på den voksne høyde er moderat og på linje, eller litt i underkant, med det som er oppnådd ved idiopatisk kortvoksthet. Som ved idiopatisk kortvoksthet er det store individuelle variasjoner i behandlingseffekten, men der finnes ingen metode til å identifisere barn som vil respondere bedre enn gjennomsnittet. Vårt standpunkt vil være at det i dag ikke foreligger noe grunnlag for å behandle barn med Silver – Russel og Noonan syndrom annerledes enn det vi har foreslått ved idiopatisk kortvoksthet (16). Hovedregelen vil da være at en forsøksbehandling med veksthormon bare unntaksvis kan overveies når følgende krav er innfridd:

- Barnet er i skolealder og har bare minimal pubertetsutvikling;
og
- Aktuell høyde \leq 3 SD for alder og kjønn;
og
- Årlig høydetilvekst er \leq 10 percentilen;
og
- Predikert sluthøyde etter Greulich – Pyle metoden \leq 150 cm for jenter og \leq 160 cm for gutter;
og
- Kortvoksheten innebærer en betydelig belastning for barnet.

Behandlingen avsluttes senest når beregninger etter Greulich – Pyles tabeller viser gjenstående vekst på mindre enn 2-3 cm. Før en eventuell behandling må både foreldre og barn informeres grundig slik at de har realistiske forventninger til hva som evt. kan oppnås etter årelang behandling med daglige injeksjoner.

Prader - Willi syndrom

Liksom ved Silver – Russell og Noonan syndrom er det bare få barn med Prader – Willi syndrom som til nå er behandlet med veksthormon frem til endelig sluthøyde. Imidlertid viser resultatene entydig at behandlingseffekten ved Prader – Willi syndrom er klart bedre og nærmest på linje med det som oppnås ved partiell veksthormonsvikt. Behandlingen fører også til en normalisering av lengden av hender og føtter.

Referanseliste

1. Aarskog D, Njølstad PR, Bjercknes R. Klinisk dysmorfologi: En oversikt. *Pediatrik Endokrinologi* 2000; 14: 29-37.
2. Jones KL. *Smith's Recognizable patterns of human malformations*. 5. utgave. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997.
3. Aagenæs Ø, Aarskog D, Dahl-Jørgensen K et al. Indikasjoner for veksthormonbehandling i Norge. *Pediatrik Endokrinologi* 1993; 7: 34.
4. American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics. Considerations related to the use of recombinant human growth hormone in children. *Pediatrics* 1997; 99: 122-9.
5. Wyatt DT, Mark D, Slyper A. Survey of growth hormone treatment practices by 251 pediatric endocrinologists. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3292-7.
6. Ranke MB, Dørr H-G, Sanhke N, Partsch C-J, Schwarz H-P, Wollmann H-A et al. Therapie des Kleinwuchses mit Wachstumshormon. *Monatschr Kinderheilk* 2000; 148: 746-61.
7. Eiholzer U, l'Allemand D. Growth hormone normalizes height, prediction of final height and hand length in children with Prader-Willi syndrome after 4 years of therapy. *Hormone Res* 2000; 53: 185-92.
8. Albertson-Wikland K, Karlberg J, Natural growth in children born small for gestational age with and without catch-up growth. *Acta Paediatr Scand* 1994; Suppl 399: 64-70.
9. Knudtzon J, Aarskog D. Russell-Silver syndrom. *Pediatrik Endokrinologi* 1988; 2: 83-5.
10. Wollmann HA, Kirchner T, Enders H, Preece MA, Ranke MB. Growth and symptoms in Silver- Russell syndrome: review on the basis of 386 patients. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 958-68.
11. Price SM, Stanhope R, Garret C, Preece A. The spectrum of Silver-Russell syndrome: a clinical and molecular genetic study and new diagnostic criteria. *J Med Genet* 1999; 36: 837-42.
12. Bernard L E, Penaherrera MS, Van Allen MI, Wang MS, Young S-L, Gareis F. Clinical and molecular findings in two patients with Russell – Silver syndrome and UPD7, comparison with non – UPD7 cases. *Am J Med Genet* 1999; 87: 230-6.
13. Davies PSW, Valley R, Preece MA. Adolescent growth and pubertal progression in the Silver – Russell syndrome. *Arch Dis Child* 1988; 63: 130-5.
14. de Zegher F, DuCaju MVL, Heinrichs C, Maes M, De Schepper J, Craen M et al. Early discontinuous high dose growth hormone treatment to normalize height and weight of short children born small for

Nå oppleves vanligvis ikke vekstretardasjonen som hovedproblemet hverken for foreldre eller barn med Prader – Willi syndrom. Ved vurdering av indikasjon for behandling blir derfor de gunstige metabolske effekter med reduksjon av BMI , økt LBM, økt muskelmasse og –styrke, samt økt fysisk aktivitet kanskje vel så viktig som effekten på veksten.

Statens Legemiddelverk har nylig godkjent bruk av veksthormon ved Prader – Willi syndrom både i forhold til vekst og kroppssammensetning. Det vil da være naturlig å bruke en dose på 0,1 IE/kg/dag (~ 0,033 mg/kg/dag) som har vist seg gunstig i de svenske behandlingsforsøk (30, 31). Spesielt pasienter med svær adipositas må overvåkes nøye med henblikk på glukosestoffsiftet med måling av fastende insulin, glukose og glykosylert hemoglobin (31).

- gestational age: results over 6 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1558-61.
15. Rakover Y, Dietsch S, Ambler GR, Chock C, Thomsett M, Cowell CT. Growth hormone therapy in Silver – Russell syndrome. 5 years of experience of the Australian and New Zealand growth database (OZGROW). *Eur J Pediatr* 1996; 155: 851-87.
 16. Aarskog D, Bjerknes R. Veksthormonbehandling ved idiopatisk kortvoksthet. *Pediatrisk Endokrinologi* 2000; 14: 5-15.
 17. Knudtzon J, Aarskog D. Noonan syndrom. *Pediatrisk Endokrinologi* 1991; 5: 52-60.
 18. Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet* 1986; 30: 150-3.
 19. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 220-7.
 20. Kelnar CJH. Growth hormone therapy in Noonans syndrome. *Hormone Res* 2000; 53 suppl 1: 77-81.
 21. Cotterill AM. Effectiveness of growth hormone therapy in Noonan syndrome. Hindmarsh PC (ed) *Current indications for growth hormone therapy*. *Endocr Dev*, Karger, Basel 1999; vol 1: p. 188.
 22. Romano AA, Blethen SL, Dana K, Noto RA. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: The National Cooperative Growth Study experience. *J Pediatr* 1996; 128: S18-S21.
 23. Knudtzon J, Aarskog D. Prader - Willi syndrom: En oppdatering. *Pediatrisk Endokrinologi* 1993; 7: 92-4.
 24. Wollmann HA, Schulz U, Grauer ML, Ranke MB. Reference values for height and weight in Prader – Willi syndrome based on 315 patients. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 634-42.
 25. Kauli R, Prager-Lewin R, Laron Z. Pubertal development in Prader – Labhart – Willi syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 763-7.
 26. Lindgren AC, Hagenäs L, Müller J, Blichfeldt S, Rosenborg M, Brismar T, Ritzén EM. Growth hormone treatment of children with Prader – Willi syndrome affects linear growth and body composition favourably. *Acta Paediatr* 1998; 87: 28-31.
 27. Carrel AL, Myers SE, Whitman BY, Allen DB. Growth hormone improves body composition, fat utilization, physical strength and agility, and growth in Prader – Willi syndrome: a controlled study. *J Pediatr* 1999; 134: 215-21.
 28. Eiholzer U, Weinmann C, Torresani T, Molinari L, Prader A. Low insulin, IGF-I, and IGFBP3 levels in children with Prader – Labhart – Willi syndrome. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 890-3.
 29. Lindgren AC, Ritzén EM. Tilvæksthormonbehandling av barn med Prader – Willi syndrom. *Pediatrisk Endokrinologi* 1998; 12: 53-7.
 30. Lindgren AC, Ritzén EM. Five years of growth hormone treatment of children with Prader – Willi syndrome. Swedish National Growth Hormone Advisory Group. *Acta Paediatr* 1999; 88, suppl 433: 109-11.
 31. Brambilla P, Bosio L, Manzoni P, Pirotbelli A, Beccaria L, Chiumello G. Peculiar body composition in patients with Prader – Labhart – Willi syndrome. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1369-74.