

Diagnostiske kriterier for veksthormonmangel hos barn

Pétur B. Júlíusson^{1,2}, Ragnar Bjarnason^{3,4}, Hilde Bjørndalen⁵, Anne Grethe Myhre⁶, Robert Bjerknes²

²Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben, Haukeland Universitetssykehus, Bergen, ³Landspítali University Hospital Department of Pediatrics, Reykjavik, Island, ⁴Væksthuset, SU/Östra, Göteborg, Sverige, ⁵Barnemedisinsk avdeling, Ullevål Universitetssykehus, Oslo og ⁶Barneklubben, Rikshospitalet-Radiumhospitalet, Oslo

Innledning

Lengdevekst er et svært komplekst biologisk fenomen, hvor mange bioaktive substanser kan påvirke vekstplatene. Veksthormon er likevel helt sentralt for å sikre normal tilvekst i barnealder og er sammen med kjønnshormonene ansvarlig for pubertetens vekstspurt. Veksthormonmangel i barnealder gir derfor vanligvis avflatning av tilvekst, og derfor er utredning av veksthormonmangel som regel aktuell når en vurderer det kortvokste barnet eller barn med avflatende tilvekst. Diagnosen veksthormonmangel er enkel når mangelen er uttalt eller fullstendig, men kan være mye vanskeligere når mangelen er partiell. I 2000 publiserte Growth Hormone Research Society (GHRS) retningslinjer for utredning og behandling av veksthormonmangel (1). Disse retningslinjene ble utarbeidet i samarbeid med European Society of Paediatric Endocrinology (ESPE). Måten å utrede veksthormonmangel på har vist seg å være svært varierende i Europa (2), noe som i seg selv kan oppfattes som symptom på en til tider vanskelig diagnose. Et sentralt problem i denne sammenhengen er at man mangler en gullstandard for

diagnosen. Hensikten med denne artikkelen er å diskutere grunnsteinene for diagnosen veksthormonmangel hos barn og presentere et forslag til utredningsprosedyre.

Diagnostikk av veksthormonmangel

Veksthormonmangel kan være et isolert problem, men kan også være ledd i mer uttalt hypofysesvikt som medfører bortfall av andre hormoner. Veksthormonmangel kan være uttalt eller partiell. Ved uttalt mangel måles insulin-like growth factor-1 (IGF-1) og insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) lave, tilveksthastigheten er dårlig og barnet "krysser percentiler". I tillegg finnes gjerne kliniske trekk som umodent ansikt og framstående abdomen. Ved delvis veksthormonmangel påviser en ofte ikke disse biokjemiske funnene eller kliniske trekkene i like uttalt grad, og diagnosen blir vanskeligere. Diagnosen hviler da på klinisk vurdering, hvor auxologi spiller en nøkkelrolle, undersøkelse av veksthormon-insulin-like growth faktor (VH-IGF)-aksen og radiologisk evaluering. Genetiske analyser kan også gi spesifikk etiologisk diagnose, og de vilsikkert ha en mer fremtredende rolle i fremtiden.

¹: Korrespondanse til:
Seksjonsoverlege Pétur B. Júlíusson
Seksjon for endokrinologi og metabolisme
Barneklubben
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Tlf. 55975200
Fax. 55975147
E-post: pjul@helse-bergen.no

1. Klinisk tilnærming - risikovurdering

Klinisk tilnærming innebærer anamnese, informasjon om foreldrehøyde, somatisk undersøkelse med presis auxologi og gjerne oppfølgingsmålinger av høyde for å vurdere tilveksthastighet. De fleste barn som ligger under 2,5 percentilen eller under 2 SD er friske, og trenger derfor ikke utredning. Det er naturligvis viktig å utelukke andre årsaker til dårlig vekst som for eksempel kronisk sykdom (cøliaki, astma), hypothyroidisme, Turner syndrom og skjelettdysplasier. Foreldrehøyde må tas i betraktning når en vurderer barns høyde, og det er viktig å vurdere om barnet befinner seg innenfor target-høyden eller ikke (target-høyde = midtforeldrehøyden \pm 10 cm). Momenter i anamnesen som peker i retning av uttalt veksthormonmangel er neonatal hypoglykemi, ikterus og mikropenis, CNS traume (for eksempel setefødsel) eller infeksjon, bestråling mot CNS og midtlinjedefekter. Kortvoksthet eller dårlig tilveksthastighet er ofte det eneste ledsagende kliniske trekk. GHRS har foreslått følgende auxologiske kriterier for å velge ut de barna som det vil være riktig å utrede (1):

1. Høyde < 3 SD;
2. Høyde $< 1,5$ SD av midtforeldrehøyden;
3. Høyde < 2 SD og tilveksthastighet < 1 SD i over 12 mnd eller fall i høyde $> 0,5$ SD over 12 mnd hos barn over 2 år;
4. Når barn ikke er kortvokst: Tilveksthastighet < 2 SD over 1 år eller $< 1,5$ SD vedvarende over 2 år.

For å bruke disse retningslinjene trenger en følgende vekstkurver med SD-linjer. Foreløpig finnes ikke norske SD-kurver, men de gjeldende svenske vekstkurvene kan brukes til dette formålet. GHRS anbefaler populasjonsrelevant SD-referanse som skal oppdateres hvert 10-20 år (1). Rimelige auxologiske kriterier med utgangspunkt i de norske percentilkurvene vil være:

1. Høyde $< 2,5$ percentilen og aktuell tilveksthastighet < 25 percentilen;
2. Høyde $< 2,5$ percentilen og aktuell høyde under target-høyden;
3. Avflatning i tilveksten tilsvarende en kanal.

2. Undersøkelser av VH-IGF-aksen

Evaluering av VH-IGF-aksen består av målinger av

veksthormon, enten spontanmålinger eller etter stimulasjon, samt målinger av IGF-I og IGFBP-3. Fordi veksthormon utskilles i pulser og har kort halveringstid, har en tradisjonelt lagt opp til målinger av veksthormon i forbindelse med stimulasjonstester.

Stimulasjonstester. Det foreligger over 40 års erfaring med bruk av stimulasjonstester, med arginin beskrevet som stimulasjonstest i 1963. Disse har vært svært lite standardiserte og en oversikt har beskrevet 34 forskjellige stimulasjonstester med hele 189 kombinasjoner (3). Delvis avhengig av tilgangen av veksthormon, har cut-off verdiene variert over tid, fra 3 mikrogram/L til 10 mikrogram/L. I fravær av en "gullstandard" er disse verdiene arbitrære fordi veksthormonsekresjonen er en kontinuerlig variabel (4). De vanligste stimulasjonstestene i Norge har vært arginin, insulin, glukagon, clonidine, levodopa og fysisk aktivitet. For å øke spesifisiteten har en brukt to stimuli, gjerne gitt etter hver andre under samme testen (for eksempel arginin-insulin). Noen har først anvendt "screeningtest" i form av "herjetest" (fysisk aktivitet) eller clonidin (per os), noe som er lett gjennomførbart, for senere å gjøre en "definitiv" test med for eksempel insulin-arginin.

Stimulasjonstestene har helt klare begrensninger. Veksthormonets sekresjonsstatus er et resultat av stimulerende og inhiberende faktorer. Disse varierer med tiden, og testene gir derfor et øyeblikksbilde av veksthormonstatus. Dette medfører bl.a. at disse testene ikke har god reproduktbarhet (variasjonskoeffisient >50 %) (5,6). Testene er generelt ikke fysiologiske, og det mangler alders- og kjønnsavhengige normalverdier. I tillegg til dette er veksthormon-måle-metodene (assay) dårlig standardisert, prediksjon av behandlingseffekten er dårlig og enkelte tester er også ubehagelige, dyre og potensielt farlige (5,6). Dessuten er det debattert om en skal anvende priming eller ikke. I Norge har det vært tradisjon tradisjon å prime med kjønns-hormoner. Det er også viktig å ha i mente at målinger av veksthormon, spontant eller stimulert, representerer kun "half of the coin" (4). Veksthormonfølsomhet og postreseptorfølsomhet vil også ha avgjørende betydning hvordan barn vokser, og dette undersøkes ikke med slike tester.

Til tross for alle sine begrensninger er stimulasjonstestene likevel oppfattet som viktig brikke i

utredningen av barn mistenkt for veksthormonmangel. I konsensusanbefalingene til GHRS er det anbefalt stimulasjonstest med to stimuli, og at disse skal brukes etter standardisert protokoll (1). Stimulert verdi på < 10 mikrogram/L oppfattes som støtte for diagnosen veksthormonmangel. I en spørreundersøkelse blant 235 medlemmer av ESPE fra 34 forskjellige land, var det 68% av medlemmene som brukte to stimuli (2). Det var stor variasjon i hvilke test ble valgt, men insulin-testen var den vanligste.

Det er derfor viktig å være klar over begrensningene til stimulasjonstestene. De er en av brikkene vi baserer diagnosen på, men diagnosen hviler ikke utelukkende på et resultat fra stimulasjonstester.

Spontansekresjon av veksthormon.

Målingen av veksthormonprofiler, om det er nattprofiler eller døgncprofiler, har mange av de samme begrensningene som stimulasjonstestene (4). I spørreundersøkelsen blant ESPE-medlemmene var det kun 17% som anvendte målinger av spontansekresjon i deres utredning (2). Slangene som er nødvendige for prosedyren er ikke lenger tilgjengelige, og derfor er det ytterst få sentra i dag som kjøper spontanseksjonstester. Målinger av spontansekresjon av veksthormon kan avsløre "sekretorisk dysfunksjon".

Målinger av veksthormon - hvilket assay?

Det har vært stor variabilitet mellom forskjellige laboratorier, og dette kan delvis forklares ut i fra forskjeller i målemetode. I spørreundersøkelsen blant ESPE-medlemmene var det kun 63% av legene som visste hvilke assay ble brukt av hormonlaboratoriet (2).

På Hormonlaboratoriet, Haukeland Universitetssykehus (HUS) og Klinisk Kjemisk Avdeling, Rikshospitalet brukes Immulite 2000 for måling av veksthormon, og referansepreparatet i denne testen er WHO NIBSC 2nd IS 98/574 og konversjonsfaktoren er 1 mikrogram/L = 2,4 mIE/L. På Barneklubben, HUS, har man de senere år brukt 15 mIE/L som cut-off verdi i stimulasjonstestene. Det er likt 6,25 mikrogram/L som er en forsiktig verdi i forhold til den internasjonale konsensusen på 10 mikrogram/L. På Hormonlaboratoriet Aker Universitetssykehus anvendes DELFIA for måling av veksthormon, referansepreparatet her er WHO 80/505 og konversjonsfaktoren er 1 mikrogram/L = 1,8 mIE/L. Her vil cut-off verdi på 15 mIE/L i stimulasjonstest tilsvare 8,3 mikrogram/L.

GHRS har foreslått bruk av referansepreparatet 88/624 med konversjonsfaktor 1 mikrogram/L = 3 mIE/L, mens kun 3% av ESPE medlemmene brukte denne standarden i nevnte spørreundersøkelse (2). I motsetning til dette har European Journal of Endocrinology tidligere i år publisert et annet forslag der det samme referansepreparatet som benyttes i metoden som er i bruk ved Haukeland og Rikshospitalet (IS 98/574) ble anbefalt (7). Det er således ønskelig å forbedre standardiseringen, da ville sammenligning av resultater mellom ulike sentra være enklere, og leger vil da operere med sammenlignbare verdier og derfor kunne "snakke samme språk".

Målinger av IGF-I og IGFBP-3. IGF-I og IGFBP-3 måles lave ved veksthormonmangel. De fleste forfattere anbefaler målinger av IGF-I og IGFBP-3 i den initiale utredningen av barn mistenkt for å ha veksthormonmangel. I spørreundersøkelsen til ESPE medlemmene var det 80 % som målte IGF-I initialt (2). Noen forfattere har konkludert med at IGF-I er nødvendig for å stille diagnosen veksthormonmangel, men at dette ikke er tilstrekkelig alene for å stille diagnosen (8). Hos pasienter som har fått CNS-bestråling eller har CNS-tumor kan en se veksthormonmangel med normalt IGF-I (9). Fordelene med IGF-I målinger er at der foreligger liten døgnavariasjon og normative data er tilgjengelige for alder og kjønn. Ved tolking av IGF-I må en likevel ha i mente at nivåene er avhengig av ernæringsstatus, IGF bindeproteiner må fjernes eller blokkeres effektivt, verdiene hos de yngste pasientene er spesielt lave og ofte vanskelig å tolke, samt at det kan være nokså betydelige variasjoner mellom laboratorier. Dessuten er IGF-I nivåer avhengige av alder, kjønn og pubertet. Per i dag foreligger det ikke noe referansepreparat, så målingene er ikke standardiserte. Det har vært anbefalt at verdier <10 percentilen bør initiere nærmere utredning i og med at forstyrrelse i VH-IGF-aksen ikke kan utelukkes (8). IGFBP-3 oppfattes som bra supplement til IGF-I, den er enkel å måle, har også liten døgnavariasjon, den er mindre aldersavhengig enn IGF-I og er mindre påvirket av ernæringsstatus enn IGF-I (8).

3. Bildediagnostikk. Røntgen venstre hånd for vurdering av benkjernealder hører med i utredning av barn med mistanke om veksthormonmangel. MR-bilder av CNS med spesialsnitt av hypothalamus/hypofysen er indisert hos alle med bekreftet

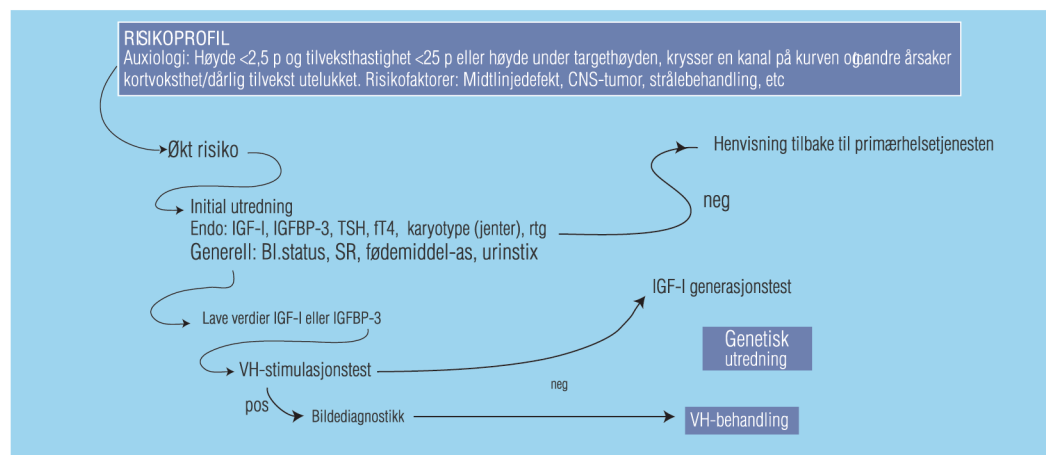
veksthormonmangel. En vil da se spesielt etter avvik som hypoplasi av hypofysen, agenesi av hypofysetilkken, ektopisk neurohypofyse, septo-optisk dysplasi og tumores (1).

4. Genetiske undersøkelser. I de siste årene har kunnskapen om genetiske årsaker til kortvoksthet økt betraktelig. Laron syndrom ble beskrevet i 1989 (10), men de siste årene har en også beskrevet mutasjoner i GH1 genet (bio-inaktivt veksthormon), STAT5b genet (defekt i VH signal transduksjon), IGF-I genet og IGF-I reseptor genet (11). Dysproporsjonal kortvoksthet kan henge sammen med SHOX- eller FGFR-3-mutasjoner, barn født lette eller korte i forhold til gestasjonssalderen med mutasjon i IGF-I, og samtidig utfall i andre hypofysehormoner med mutasjon i HESX-1, PROP-1, eller Pit-1 gene. I en nylig oversikt-artikkel gir Walenkamp og Wit en meget god oversikt over dette temaet, der de bl.a. presenterer et flytskjema som kan være veiledende med tanke på hvilke pasienter det er hensiktsmessig å utrede genetisk (11). Samarbeid med genetiker vil være verdifull i denne sammenheng.

Oppsummering og utredningsforslag

Diagnostikk av veksthormonmangel hviler på nøyaktig vurdering av klinikken (anamnese, auxologi), radiologisk vurdering av skjelettalder og hypofyse/hypothalamus, samt VH-IGF-aksen (Figur 1). Når klinikken vekker mistanke om defekter i VH-IGF-aksen vil en begynne med å måle IGF-I og IGFBP-3. I tilfelle lave verdier (<10 percentilen) vil

en gå videre til stimulasjonstester. Stimulasjonstest med ett stimulus er vanligvis oppfattet som tilfredsstillende dersom pasienten har fått stråling mot CNS, eller har kjent CNS-patologi (for eksempel midlinjedefekt). Hos pasienter med samtidig utfall av andre hypofysehormoner, lav tilveksthastighet og lav IGF-I kan en begynne behandling uten stimulasjonstest. For andre barn vil en utføre test med to stimuli (for eksempel arginin-insulin). Bruk av et begrenset typer stimulasjonstester er å anbefale fordi det er viktig å høste erfaring med noen få tester. På universitetssykehusene i Norge er arginin-insulin den mest vanlige testen. Hos barn yngre enn to år anvendes gjerne arginin-glukagon test. Clonidin- og fysisk aktivitetstest er også i bruk i Norge, men disse anvendes da som "screeningtester" og følges opp av andre tester hos barn som ikke har hatt spontan eller stimulert veksthormonverdi over akseptert cut-off-verdi. I Norge er det vanlig å bruke 15 mIE/L som cut-off-verdi, men det er viktig å kjenne til målemetodikken som er brukt på hormonlaboratoriet. Hvis stimulasjonstestene er positive vil en gå videre med bildediagnostikk i form av MR med spesialsnitt av hypothalamus/hypofysen. Hvis stimulasjonstesten er normal eller gir svært høy stimulert veksthormonverdi må IGF-I-generasjonstest vurderes. Genetisk utredning må en ha i mente, spesielt i tilfelle dysproporsjonell kortvoksthet eller når barnet har utfall av andre hormoner i tillegg til veksthormon (11). I fremtiden er det trolig at genetiske tester og prediksjonsmodeller kommer til å spille en viktigere rolle enn de gjør i dag.



Figur 1 Skjematisert framstilling av utredningen av veksthormonmangel hos barn.

Referanser

1. Consensus Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Growth Hormone Deficiency in Childhood and Adolescence: Summary Statement of the GH Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3990-3.
2. Juul A, Bernasconi S, Clayton PE, Kiess W, DeMuinck-Keizer Schrama S. European Audit of Current Practice in Diagnosis and Treatment of Childhood Growth Hormone Deficiency. *Horm Res* 2002;58:233-41.
3. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 2001;11:137-65
4. Gandrud LM, Wilson DM. Is growth hormone stimulation testing in children still appropriate? *Growth Horm IGF Res* 2004;14:185-94.
5. Ranke MB. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. I: MB Ranke, red. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. Basel: Karger, 2003:107-28.
6. Albertsson-Wikland K, Rosberg S. Methods of evaluating spontaneous growth hormone secretion. I: MB Ranke, red. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. Basel: Karger, 2003:129-59.
7. Trainer PJ, Barth J, Sturgeson C, Wieringa G on behalf of the collaborative. Consensus statement on the standardisation of GH assays. *Eur J Endocrinol* 2006;155:1-2.
8. Blum WF, Schweitzer R. Insulin-like growth factors and their binding proteins. I: MB Ranke, red. *Diagnostics of endocrine function in children and adolescents*. Basel: Karger, 2003:166-99.
9. Rosenfeld RG, Cohen P. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. I: MA Sperling, red. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: Saunders, 2002:211-88.
10. Godowski PJ, Leung DW, Meacham LR, Galgani JP, Hellmiss R, Keret R, et al. Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:8083-7.
11. Walenkamp MJE, Wit JM. Genetic disorders in the growth hormone - insulin-like growth factor-I axis. *Horm Res* 2006;66:221-30.