



<b>Titel:</b>	Væksthormon: Udredning af væksthormonmangel og behandling med væksthormon hos børn og unge
<b>Forfattergruppe:</b>	Peter Christiansen, Line Cleemann, Niels Feilberg, <b>Dorte Hansen</b> , Eva Mosfeldt Jeppesen, Jesper Johannesen, Kurt Kristensen, Jannet Svensson
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Endokrinologiudvalget
<b>Kontaktperson:</b>	Dorte Hansen: <a href="mailto:dorte.hansen@dadlnet.dk">dorte.hansen@dadlnet.dk</a>

## Væksthormon: Udredning af væksthormonmangel og behandling med væksthormon hos børn og unge

### Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Udredning af væksthormonmangel	2
Behandling med væksthormon	3
Bivirkninger til væksthormonbehandlingen	4
Monitorering	5
Transition	5
Referencer	5
Interessekonflikter	5
Appendiks	6

### Resume

Væksthormonbehandling anvendes i Danmark primært til patienter med væksthormonmangel, men kan under bestemte forudsætninger også tilbydes til patienter med Turner syndrom, Prader-Willi syndrom, kronisk nyreinsufficiens, SHOX-gen mutation eller til børn født small for gestational age (SGA).

Det kan være vanskeligt entydigt at stille diagnosen væksthormonmangel, og denne bør baseres på en sammenfatning af vækstdata, kliniske, biokemiske samt radiologiske fund.

Behandling med væksthormon kræver i barnealderen en tæt opfølgning til monitorering af vækst samt løbende dosisjustering.

Udredning for væksthormonmangel samt behandling med væksthormon er en ekspertopgave, der bør varetages af pædiatriske endokrinologer.

### Baggrund

Der kan være mange årsager til lav højde såsom genetisk disposition, konstitutionel forsinket vækst og pubertet, skeletdysplasi, SGA, hypothyroidisme, Turner syndrom, cøliaki eller anden kronisk sygdom, men også diagnosen væksthormonmangel bør overvejes.

Prævalensen af væksthormonmangel vurderes internationalt til at være omkring 1:4.000-10.000. Væksthormonmangel kan være medfødt, erhvervet eller idiopatisk:

#### Medfødt

- Midtlinjedefekter (ex. hypofysehypoplasi/aplasi, septo-optisk dysplasi)
- Genetiske mutationer (ex. GH1, POU1F1, PROP1)

#### Erhvervet

- Cerebral infektion
- Traumer (incl. perinatale traumer, kirurgi)
- Tumorer (ex. kraniofaryngeom, germinom)
- Kranial bestråling (ved malign sygdom)
- Infiltration (ex. histiocytose, lymfom)

I Danmark er skønsmæssigt 1200 børn og unge (< 18 år) i behandling med væksthormon. De fleste med baggrund i egentlig væksthormonmangel, men også andre veldefinerede patientkategorier kan tilbydes behandlingen. Aktuelt findes i Danmark nedenstående registrerede indikationer for væksthormonbehandling:

- Væksthormonmangel (se nedenfor)
- Turner syndrom (ved sikkert vigende vækst, startes typisk fra 2-4 års alderen)
- Prader-Willi syndrom (startes ofte allerede før 1-års alderen)
- Kronisk nyreinsufficiens (ved GFR<50% og sikkert vigende vækst)
- SHOX-gen defekt (ved sikkert vigende vækst)
- SGA (manglende catch-up vækst ved 4-års alderen, højde <-2,5SD, og højde >1SD under targetheight SD)

Væksthormonbehandling uden for indikation bør kun undtagelsesvist forekomme.

## Udredning af væksthormonmangel

Diagnosen væksthormonmangel baseres på en sammenfatning af vækstdata, kliniske og radiologiske fund, IGF-1 bestemmelse samt væksthormonstimulationstests, idet der ikke findes entydige metoder til at stille diagnosen.

#### a) *Vækstdata:*

Alle foreliggende højde og vægt data indtegnes på vækstkurve og væksthastigheden vurderes. Børn med isoleret væksthormon mangel vokser ofte normalt i de første 6-9 måneder efter fødslen, idet kosten er den afgørende faktor for vækst tidligt i livet. Højde SDS sammenholdes med targetheight SDS. Der bestemmes siddehøjde med beregning af kropsproportioner. Disse er ved væksthormon mangel normale i modsætning til ved eks. Turner syndrom eller skeletdysplasier.

#### b) *Kliniske fund:*

Patienten med klassisk GH mangel kan have et umodent udseende med dukkeansigt (fremskudt pande, lille dybtliggende næse, lille mellemansigt), fedtansamling over maven, evt reduceret muskelmasse og muskelkraft. Der kan være sen lukning af fontanelle, midtlinjedefekter (læbeganespalte, spaltet uvula) og hos drenge mikropenis og retentio testis.

c) *Biokemiske fund:*

Ved kongenit væksthormonmangel kan barnet have neonatal hypoglykæmi og prolongeret, ukonjugeret icterus. Hos større børn må væksthormonmangel mistænkes hos patienter med lav IGF-1 værdi. Fejlkilder kan dog være malnutrition, leversygdom samt akut og kronisk sygdom med inflammation, der kan medføre lave IGF-1 værdier. Omvendt kan IGF-1 ligge relativt højt hos overvægtige børn trods væksthormonmangel. Vigtigt at IGF-1 værdierne relateres til referenceområde, der tager hensyn til køn, alder og pubertetsstatus.

Samtidig med udredning for væksthormonmangel bør anden kronisk sygdom, der kan forårsage lav højde, ex. hypothyreose, mave-tarm sygdom, nyresygdom, leversygdom, hjertesygdom, skeletdysplasi og Turner syndrom udelukkes.

d) *Billediagnostiske undersøgelser:*

Ved væksthormonmangel ses oftest forsinket knoglealder.

Ved verificeret væksthormon mangel vurderes hypofysen ved MR cerebrum.

e) *Væksthormonstimulationstest:*

Hos patienter med lav IGF1-værdi undersøges videre med væksthormon stimulationstest. Da sensitiviteten og specificiteten af den enkelte test er relativ lav, skal der foreligge to abnorme test foretaget på to forskellige dage for at diagnosen er verificeret. I Danmark er der tradition for at anvende Arginin stimulationstest, der ved nedsat respons efterfølges af Clonidin test (se særskilte vejledninger). Grænseværdien for væksthormonmangel sættes i Danmark ved  $\text{GH}_{\text{max}}$  6 ng/ml sv.t. 18 mU/l (afhængigt af assay). Dette er dog en arbitrært fastlagt grænseværdi, der bør ses i sammenhæng med det kliniske billede og de radiologiske fund.

Hos overvægtige og i perioden før pubertet ses ofte lave værdier for  $\text{GH}_{\text{max}}$  under stimulationstesten. Således risiko for overdiagnosticering af GH-mangel. Der er ikke konsensus om, hvorvidt præpubertære patienter bør primes med kønshormon forud for stimulationstesten. Hvis den første stimulationstest viser lav  $\text{GH}_{\text{max}}$ , kan der primes før anden stimulationstest. Hos pubertas tarda patienter dog allerede før første test. Hos præpubertære drenge kan der fra 12-13 års alderen primes med eksempelvis en enkelt injektion Testosteron Depot100 mg intramuskulært 3 dage før testen, og hos præpubertære piger primes fra omkring 11-12 års alderen med eksempelvis tablet estradiol 1-2 mg dagligt i 3 dage op til testen. Hos patienter med mistænkt væksthormonmangel bør øvrige hypofysehormoner også undersøges. Den anden væksthormonstimulationstest kan evt. kombineres med en synacthen test. Patienter med samtidig hypothyreose skal have opstartet Eltroxin substitutions behandling og være euthyreoide, før væksthormonstimulationstesten gennemføres.

Døgnprofil for GH-produktion samt insulin hypoglykæmi test anvendes i Danmark kun sjældent i udredningen af væksthormonmangel, og i givet fald kun i samråd med pædiatrisk endokrinolog.

e) *Genetiske undersøgelser:*

Ved flere tilfælde af GH mangel indenfor familien bør der laves genetiske undersøgelser (ex mutationer i GH1, POU1F1, PROP1, GHRH-receptor).

## Behandling med væksthormon

Behandlingen består i injektioner af humant rekombinant væksthormon. I Danmark er der aktuelt seks indregistrerede væksthormon præparater (Norditropin, Omnitrope, Genotropin, Nutropin, Humatrope, Zomacton). Medicinen udleveres vederlagsfrit til patienterne fra ambulatoriet.

Væksthormon injektionerne gives én gang dagligt før sengetid for at efterligne den naturlige natlige øgning af væksthormon udskillelsen. Dosis justeres ud fra patientens kropsvægt og under hensyntagen til diagnose. Hos overvægtige patienter og hos meget unge patienter kan det dog være

mere relevant at dosere ud fra overfladeareal eller idealvægt for højden. For at undgå bivirkninger gives halv dosis den første måned.

Vejledende væksthormondosis for de forskellige indikationer:

- Væksthormonmangel: 25-35 µg/kg/døgn
- SGA og Prader-Willi syndrom: 35 µg/kg/døgn
- Nyreinsufficiens, Turners syndrom og SHOX-gen defekt: 45-50 µg/kg/døgn

## Bivirkninger til væksthormonbehandling

Generelt ses en lav forekomst af bivirkninger til væksthormonbehandling. Ødemer, artralgi og myalgi er almindelige, godartede og forbigående bivirkninger efter opstart af behandling.

Thyroideafunktionen bør testes efter start af behandling og efter dosisjusteringer, da der hos nogle patienter ses et fald i T4, primært betinget af en øget perifer omdannelse af T4 til T3.

Hos nogle patienter kan insulinresistens samt hyperglykæmi induceres af væksthormonbehandlingen. Patienterne bør derfor observeres for tegn på glucoseintolerans (HbA<sub>1c</sub> bestemmelse). Risikoen er størst hos overvægtige eller ved disposition for type 2 diabetes og hos børn født SGA.

Hofteskred (epifysiolyse) ses sjældent. Opmærksomhed på om barnet halter.

Skoliose kan progrediere hos alle børn i hurtig vækst. Væksthormonbehandling har imidlertid ikke vist sig at forøge hyppigheden eller sværhedsgraden af skoliose.

Benign intrakraniell hypertension er en meget sjælden bivirkning ved væksthormonbehandling. Må mistænkes ved kraftig hovedpine, synsforstyrrelser, kvalme og/eller opkastning. Hvis mistanken bekræftes bør væksthormonbehandlingen afbrydes. Klinisk erfaring har vist at genoptagelse af behandlingen ofte er mulig uden recidiv.

Ved interkurrent, ikke alvorlig sygdom kan væksthormonbehandlingen fortsætte uændret, men behandlingen bør pauseres ved akut kritisk sygdom.

Hos børn med Prader-Willi syndrom i væksthormonbehandling er der rapporteret dødsfald. Der foreligger dog ikke data, der kan bekræfte, hvorvidt der er tale om en øget eller en reduceret risiko i forhold til ubehandlede. Børnene havde én eller flere af følgende risikofaktorer: svær fedme, respirationsinsufficiens, søvnapnø i anamnesen eller uidentificeret infektion i åndedrætsorganerne. Før væksthormonbehandlingen påbegyndes hos disse patienter, bør de undersøges for tegn på luftvejsobstruktion (øre-næse-halslæge) eller søvnapnø (polysomnografi) samt underlægges effektiv vægtnkontrol.

Ved væksthormonmangel som følge af behandling for malign sygdom anbefales det tidligst at starte væksthormonbehandlingen ét år efter afsluttet cancerbehandling og uden tegn til recidiv. Det er endnu uafklaret, hvorvidt væksthormonbehandling i sig selv på sigt kan give øget risiko for malign sygdom, men i givet fald anses risikoen for at være ekstrem lille.

## Monitorering

Patienten følges med ambulante kontroller hver 3-6. måned med registrering af højde og vægt, bivirkninger, compliance og blodprøvekontrol.

Som minimum monitoreres IGF-1, HbA<sub>1c</sub>, TSH og FT4 ved alle de ambulante besøg, thyroidea parametre dog kun årligt efter det første år. Hos patienter med strukturelle forandringer i hypofysen kontrolleres ACTH og cortisol årligt eller alternativt gennemføres synacthentest.

Væksthormondosis justeres løbende ud fra væksthastigheden samt aktuelle IGF-1 værdi. Der tilstræbes, at IGF-1 ligger øverst i normalområdet, og bør ikke længerevarende overstige +2SD.

Knoglealderen bestemmes med 1-2 års intervaller.

Hos patienter med Turner syndrom, SGA og nyreinsufficiens vurderes højdegevinsten efter 1 års behandling. Ved stigning i højde SDS < ½-1 seponeres behandlingen.

## Transition

Hos patienter med idiopatisk isoleret væksthormonmangel, Turner syndrom, SGA og nyreinsufficiens seponeres væksthormonbehandlingen, når patienten er stort set udvokset, dvs. hvis væksthastigheden er mindre end 2 cm/år og/eller hvis knoglealderen er over 14 år hos piger hhv. 16 år hos drenge.

Patienter med idiopatisk væksthormonmangel skal tidligst 4 uger efter ophør af behandlingen have foretaget fornyet væksthormon stimulationstest til vurdering af evt. behov for væksthormon behandling i voksenalderen. I fortolkningen af testen anvendes diagnostiske kriterier for væksthormonmangel i voksenalderen.

Patienter med behov for livslang væksthormonbehandling skal, når de er udvoksede henvises til voksenendokrinologisk regi. Det gælder patienter med:

- Multipel hypofyseinsufficiens
- Organisk betinget hypofysedysfunktion (ex. tumorer, traume, bestråling)
- Genetisk betinget væksthormonmangel

Onkologiske patienter med risiko for senere udvikling af væksthormonmangel skal ligeledes følges i endokrinologisk regi udover barnealderen.

## Referencer

1. 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. Jour Clin Endocr Metab. 2000;85(11):3990-3
2. Stanley T. Diagnosis of growth hormone deficiency in childhood. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2012;19(1):47-52

3. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1587-1609
4. Deal CL, Tony M, Höybye C, Alle DB, Tauber M, Christiansen JS. Growth Hormone Research Society workshop summary: consensus guidelines for recombinant hman growth hormone therapy in Prader-Willi syndroe. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):E1072-87
5. Juul A, Bernasconi S, Carel JC, Clayton PE, Kiess W, Schrama S. Growth hormone treatment and risk of solid tumours. *Horm Res.* 2003;60:103-4
6. Carel JC, Butler G. Safety of recombinant human growth hormone. *Endocr Dev.* 2010;18:40-54
7. Wetterau LA. The pros and cons of sex steroid priming in growth hormone stimulation testing. *J Pediatr Endocr Met.* 2012;25:1049-55

## Interessekonflikter

Ingen

## Appendix