

ENDOCRINE EVALUATIE IN HET EERSTE LEVENSJAAR BIJ À TERME GEBOREN KINDEREN. GROEIHORMOON /IGF-I AS

Richtlijnen voor diagnostiek van hormonale afwijkingen in het eerste levensjaar bij kinderen verdacht van hypothalame/hypofysaire uitval.

RICHTLIJN opgesteld door de Adviesgroep Groeihormoon van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, bedoeld voor kinderarts-endocrinologen

Vastgesteld 14-12-2012

INHOUDSOPGAVE

GROEIHORMOON

- 1 INLEIDING
 - 1.1 Normaalwaarden groeihormoon
 - 1.2 Stimulatietesten
- 2 DIAGNOSTIEK
 - 2.1 Indicaties en criteria voor verder onderzoek
 - 2.2 Groeihormoon bepalingen
 - 2.3 Groeihormoon stimulatietesten
 - 2.4 IGF-I
- 3 BEHANDELING
- 4 FOLLOW-UP
- 5 SAMENVATTING/BESLISBOOM
- 6 REFERENTIES

1 INLEIDING

In de literatuur zijn weinig leeftijdsgerelateerde normaalwaarden voorhanden wat betreft de spontane groeihormoonsecretie in de leeftijd tot één jaar. Probleem is dat veel studies heterogene groepen beschrijven, waarin zowel à terme, premature als dysmature kinderen geïnccludeerd zijn. Uit enkele studies is duidelijk geworden dat er aanzienlijke verschillen bestaan in de spontane groeihormoonsecretie bij à terme, premature en dysmature kinderen.

Dit literatuuroverzicht beperkt zich tot de à terme geboren kinderen.

Wat betreft de groeihormoonstimulatietests bestaan er nog minder gegevens over deze leeftijdsgroep. Met betrekking tot de in Nederland meest gebruikte tests (Clonidine en Arginine) zijn vrijwel geen studies bekend die de waarde hiervan in deze leeftijdsgroep hebben onderzocht. Toch worden deze tests ook in deze leeftijdsgroep veelvuldig gebruikt

1.1 Normaalwaarden groeihormoon

Het is bekend dat de groeihormoonwaarden bij pasgeborenen en jonge zuigelingen gemiddeld hoger liggen dan bij oudere kinderen (1-6). Deze hoge waarden nemen geleidelijk af in de eerste maanden post partum. Dan ontstaat ook een dag-nacht ritme met hogere waarden 's nachts.

Miller bijvoorbeeld bestudeerde 14 à terme neonaten en deed hierbij GH-samplings a 30 minuten gedurende twaalf uur. Hij bestudeerde hierbij een vroege groep (gemiddeld 28 uur oud) en een late groep (gemiddeld 75 uur oud). De GH-pulsfrequentie was significant groter in de vroege groep. Tevens was de maximale pulse amplitude in de vroege groep groter dan in de late groep. De gemiddelde GH-waarde was ruim 60 mU/l in de vroege groep en 40 mU/l in de late groep⁴. Ook De Zegher zag een versterkte pulstiele GH-release en gemiddeld 2x frequentere bursts dan bij oudere kinderen. De halfwaardetijd van groeihormoon lijkt bij jonge kinderen hetzelfde als bij oudere kinderen, nl 18 minuten³.

Bozzola vond op dag 5 postpartum gemiddelde groeihormoonwaarden van ongeveer 55 mU/l en op de leeftijd van 1 maand van ongeveer 18 mU/l. Deze deed bij dezelfde groepen kinderen tevens bio-assays op GH. Deze essays lieten een zelfde beeld zien, waaruit geconcludeerd mag worden, dat de hoge groeihormoonwaarden bio-actief groeihormoon betreffen¹.

Binder et al lieten zien dat in de eerste week post partum een random afgenomen GH een hoge sensitiviteit (100%) en specificiteit (98%) heeft ten aanzien van de diagnose GHD. Hiervoor gebruikten zij materiaal van de neonatale screeningskaarten⁵.

De diverse studies vinden kort post partum lage IGF-I spiegels, die geleidelijk toenemen. Miller vond gemiddelde waarden van 17,8 ng/ml in de vroege groep van 28 uur oud en 33,2 ng/ml in de late groep van 75 uur oud. Dit zelfde beeld wordt in andere studies ook gevonden en wordt wel omschreven als een "GH resistentie bij foetus en neonat". De waarde van IGF-I metingen als diagnosticum wordt in deze leeftijdscategorie om voornoemde reden laag geacht.

1.2 Stimulatietesten

Cornblath toonde reeds in 1964 aan dat groeihormoonafgifte bij pasgeborenen stimuleerbaar is met Insuline Tolerantie Testen ondanks de reeds hoge basale groeihormoon waarden². De risico's van deze test zijn echter algemeen bekend, zeker in deze leeftijdscategorie.

Over de waarde van growth-hormone-releasing factor (GRF)-testen bestaan tegenstrijdige berichten. Shimano vond een goede stimuleerbaarheid na GRF, maar hij gebruikte een zeer heterogene groep kinderen⁷. Lanes daarentegen zag geen toename na GRF en schreef dit toe aan de reeds hoge basale waarde⁸.

Chanoine deed bij een groep gezonde kinderen van 0,5 – 12 maanden oud glucagontesten. Deze vond

daarbij geen significante oploep van het GH. Dit werd eveneens verklaard uit de zeer hoge basale GH-waarden (basaal reeds > 10 µg/l), die bij het begin van de testen gevonden werden⁹.

Er zijn ons geen studies bekend, die de sensitiviteit en specificiteit van de diverse testen op deze leeftijd hebben onderzocht. Wel zijn er meerdere studies waarin de uitslagen van stimulatie met Arginine en Clonidine worden gegeven bij klinische tekenen van panhypopituitarisme. In een publicatie van Wit en Van Unen wordt bijvoorbeeld een groep kinderen beschreven met een neonatale panhypopituitarisme, waarbij gekeken werd naar het moment van groeiafbuiging (vroeg of laat). Al deze kinderen ondergingen een ATT en een Clonidine- of inslaaptest op het moment van groeiafbuiging. De hoogst gemeten piek-groeihormoon na stimulatie bedroeg 6,5 µg/l (13 mU/l). Bij twee kinderen uit de "late afbuiggroep" werden testen gedaan op zeer jonge leeftijd, die op dát moment (dus vóór afbuiging) nog een goede GH-respons lieten zien. Herhaling van deze testen op het latere moment van groeiafbuiging liet toen een deficiënte oploep zien. Hieruit kan geconcludeerd worden dat aanvankelijk incomplete GH-deficiëntie mogelijk is, ook bij andere tekenen van congenitale panhypopit, die later evolueert naar een complete GH-deficiëntie¹⁰. Probleem bij enkele andere studies is, dat een slechte oploep bij de diverse testen gebruikt wordt als inclusie criterium of als bewijs voor GH-deficiëntie. Op basis hiervan kan uiteraard niets gezegd worden over de bruikbaarheid van de testen op deze leeftijd.

Van Tijn deed bij 19 kinderen, die als CTDS uit de CHT-screening waren gekomen, Arginine-testen op de leeftijd van 3 maanden. Hierbij werd een significant verschil gevonden tussen de gemiddelde piek-GH uitslagen tussen de kinderen met afbuigende groei op de leeftijd van 3 jaar en normale groei op leeftijd van 3 jaar. Hierbij bestond vrijwel geen overlap tussen beide groepen (piek GH 0 – 23,4 mU/l bij groeigeretardeerde kinderen en 21,2 – 41,4 mU/l bij normaal groeiende kinderen)¹¹.

Het IGF-I gehalte liet weliswaar een significant verschil zien tussen beide groepen, maar er was een grote overlap. Bij 3 kinderen werd naast de Arginine-test ook nog een GHRH-test verricht. Alle drie kinderen toonden afbuigende groei. Stimulatie met GHRH liet een hoge piek GH zien bij zeer lage responsen op Arginine. Hieruit wordt geconcludeerd dat de interpretatie van de GHRH-test moeilijk is en de waarde voor de klinische praktijk waarschijnlijk klein is.

2 DIAGNOSTIEK

2.1 Indicaties en criteria voor verder onderzoek

Verdergaand onderzoek naar een mogelijke GH-deficiëntie dient plaats te vinden indien er klinische symptomen bestaan van een GH-deficiëntie of indien er andere symptomen bestaan die geassocieerd zijn met een eventuele GH-deficiëntie, zoals bijvoorbeeld tekenen van een panhypopituitarisme.

Indicaties voor verder onderzoek

1 of meer van de volgende criteria:

- Congenitaal TSH-deficiëntie-syndroom (CTDS) blijkend uit CHT-screening
- Persistierende hypoglycaëmieën (glucose < 2,6 mmol/l ondanks adequate glucose intake van meer dan 10 mg/kg/minuut)
- Andere klinische aanwijzingen voor panhypopituitarisme zoals micropenis, icterus prolongatus en midlinedefecten (schizis, hypertelorisme, congenitale blindheid of fundusafwijkingen, corpus callosum agenesie)
- Afwijkingen bij beeldvormend onderzoek van de hypothalamus/hypofyse regio

2.2 Groeihormoon bepalingen

De verschillende bepalingsmethoden voor groeihormoon, die in gebruik zijn, vertonen bij patiënten gemeten waarden met een sterke variatie. Voor details betreffende deze problematiek verwijzen wij naar het betreffende hoofdstuk in de *Consensus diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen*¹².

Het is de vraag of in deze leeftijdsgroep het primair verrichten van groeihormoonstimulatietests nodig en wenselijk is.

Gezien de in de literatuur genoemde hoge basale, gemiddelde en piek groeihormoonwaarden in de eerste weken/maanden postpartum acht de werkgroep het zinvol als screening eerst een aantal random groeihormoonafnames te doen, zo vroeg mogelijk postpartum. Dit zou bijvoorbeeld kunnen plaatsvinden gecombineerd met eventuele andere noodzakelijke bloedafnames (bijvoorbeeld glucose controles).

Naast de random afnames zijn andere momenten waarop een oploop van groeihormoon verwacht mag worden (hypoglycaemie, stress, ziekte) ideale momenten om groeihormoonbepalingen te doen.

Indien bij deze afnamen hoge groeihormoonwaarden gevonden worden is het onwaarschijnlijk dat er sprake is van een groeihormoondeficiëntie op dat moment. Verdere groeihormoonstimulatietests hoeven dan in eerste instantie niet verricht te worden.

De vraag is natuurlijk wat als afkapgrens gekozen moet worden. De bij oudere kinderen gehanteerde grens van 20 mU/l is wellicht te laag voor zuigelingen. Toch blijkt uit de meeste studies, dat de kinderen met een evidente panhypopituitarisme, waarbij tevens verdenking is op een groeihormoondeficiëntie, de piek groeihormoonwaarden na stimulatie niet boven de 20 mU/l uitkomen.

Het voorstel van de werkgroep is dan ook als afkapgrens toch 20 mU/l aan te houden voor zowel de random of basale GH afnamen als de piekwaarde bij een groeihormoon-stimulatietest. Een voorbehoud dient gemaakt te worden voor die gevallen, waarin er zeer sterke klinische verdenking bestaat op een groeihormoondeficiëntie. Dit is bijvoorbeeld het geval bij het bestaan van multiple as-afwijkingen, persisterende hypoglycaemieën ondanks adequate correctie van een eventuele bijnierinsufficiëntie of zeer duidelijke afwijkingen in het hypofyse/hypothalamus gebied bij beeldvormend onderzoek. In deze gevallen lijkt een afkapgrens van 30 mU/l reëel.

2.3 Groeihormoon stimulatietesten

Naar de mening van de werkgroep kan van verdere stimulatietesten worden afgezien indien voldoende hoge "losse" groeihormoonwaarden worden gevonden, zoals hierboven beschreven.

Indien er echter bij herhaling lage groeihormoonwaarden worden gevonden, bij blijvende verdenking op een mogelijke groeihormoondeficiëntie, zal toch een stimulatietest dienen plaats te vinden. Gezien de rapportages in enkele artikelen en de ervaring in eigen land, gaat de voorkeur daarbij uit naar een Arginine-, een Clonidine- of eventueel een Glucagontest. Voor deze testen is de werkgroep van mening dat een nuchtere periode van maximaal 3 tot 4 uur voldoende is. Tot de leeftijd van ongeveer 3 maanden maakt het tijdstip van de dag niet zoveel uit, vanwege het nog ontbreken van een dag-nachtritme.

Een stimulatietest zal eveneens alsnog dienen te worden verricht, indien er later afbuiging van de groei optreedt, ondanks aanvankelijk normale groeihormoonwaarden, bij een kind met andere aanwijzingen voor hypothalamus-hypofyse dysfunctie.

Indien er voldoende klinische verdenking is op een groeihormoondeficiëntie, zoals boven beschreven, acht de werkgroep het verrichten van één stimulatietest voldoende om bij een afwijkend testresultaat in aanmerking te komen voor groeihormoonverstrekking.

Als afkapgrenzen voor de piek-groeihormoon-concentratie na stimulatie kunnen dezelfde waarden gehanteerd worden als in paragraaf 1.2 vermeld.

2.4 IGF-I

De waarde van IGF-I bepalingen lijkt voor deze leeftijdsgroep gering als eerste screening op een groeihormoondeficiëntie. Een hoog of hooggemiddeld IGF-I maakt echter een groeihormoondeficiëntie minder waarschijnlijk.

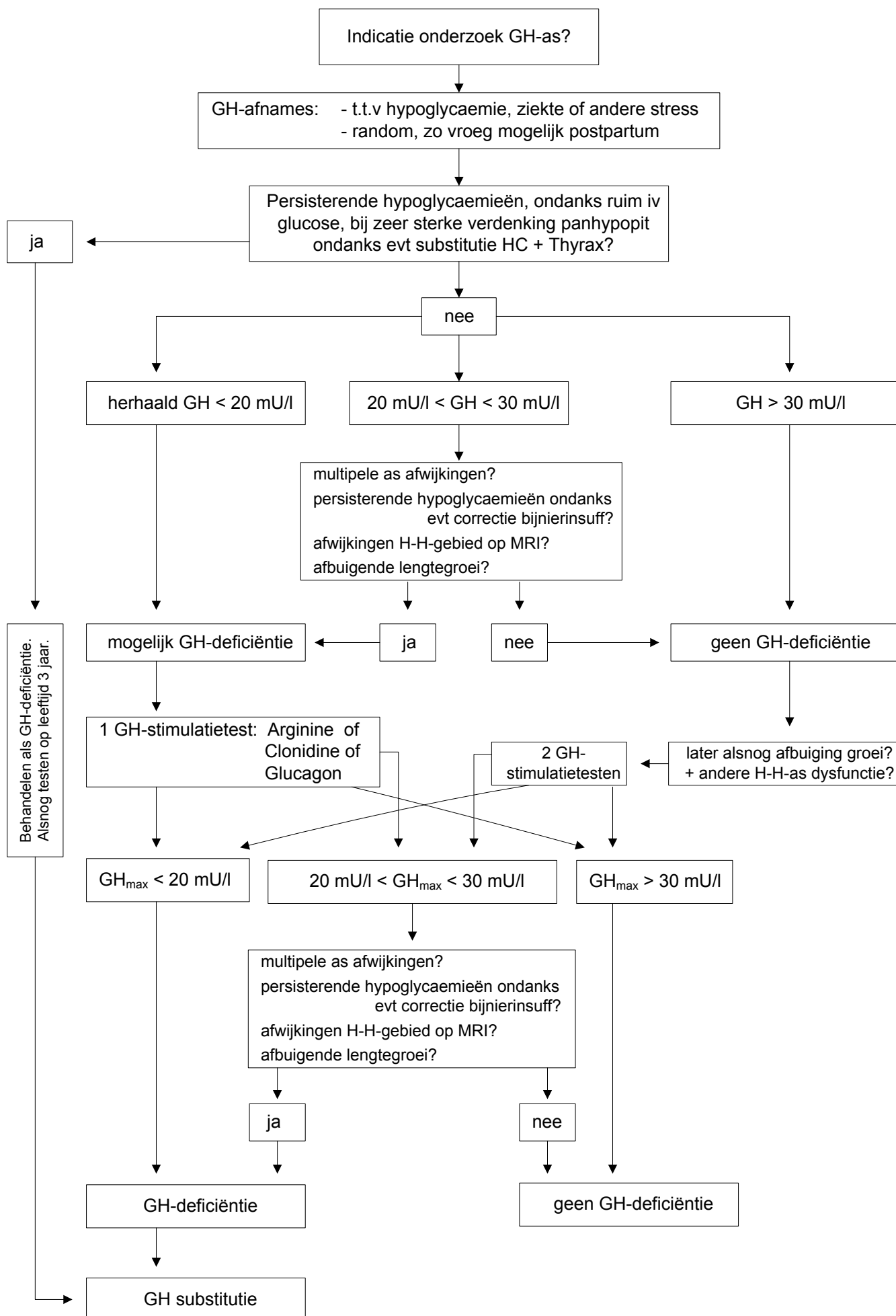
3 BEHANDELING

Voor algemene informatie over groeihormoonbehandeling wordt verwezen naar de richtlijn Groeihormoonbehandeling kinderen in Nederland. Voor GH-behandeling in het eerste levensjaar wordt verwezen naar het hoofdstuk Behandeling van de richtlijn *Behandeling van kleine lengte bij kinderen met groeihormoondeficiëntie*.

4 FOLLOW-UP

Voor de follow-up wordt verwezen naar het hoofdstuk Follow-up van de richtlijn *Behandeling van kleine lengte bij kinderen met groeihormoondeficiëntie*.

5 SAMENVATTING/BESLISBOOM



6 REFERENTIES

1. Bozzola M, Tettoni K, Locatelli F, Radetti G, Belloni C, Autelli M et al. Postnatal variations of growth hormone bioactivity and of growth hormone-dependent factors. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150(10):1068-1071.
2. Cornblath M, Parker ML, Reisner H, Forbes AE, Daughaday WH. Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full-term infants. *J Clin Endocrinol* 1965; 25:209-218.
3. de Zegher F, Devlieger H, Veldhuis JD. Properties of growth hormone and prolactin hypersecretion by the human infant on the day of birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(5):1177-1181.
4. Miller JD, Esparza A, Wright NM, Garimella V, Lai J, Lester SE et al. Spontaneous growth hormone release in term infants: changes during the first four days of life. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76(4):1058-1062.
5. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz AR. Rational approach tot the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5):2219-2226.
6. Crofton PM, Midgley PC. Cortisol and growth hormone responses to spontaneous hypoglycaemia in infants and children. *Arch Dis Child* 2004;89:472-478.
7. Shimano S, Suzuki S, Nagashima K, Yagi H, Sakaguchi M, Kuroume T. Growth hormone responses to growth hormone releasing factor in neonates. *Biol Neonate* 1985; 47(6):367-370.
8. Lanes R, Nieto C, Bruguera C, Moncada G, Moret LA, Lifshitz F. Growth hormone release in response to growth hormone-releasing hormone in term and preterm neonates. *Biol Neonate* 1989; 56(5):252-256.
9. Chanoine JP, Rebuffat E, Kahn A, Bergmann P, Van Vliet G. Glucose, growth hormone, cortisol, and insulin responses to glucagon injection in normal infants, aged 0.5-12 months. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(10):3032-3035.
10. Wit JM, van Unen H. Growth of infants with neonatal growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 1992; 67(7):920-924.
11. Van Tijn DA. Early diagnosis of growth hormone/IGF-I deficiency in infants with congenital hypothyroidism of central origin: clues and pitfalls. Chapter 6 in: Neonatal screening for hypothyroidism of central origin. Early detection and follow up of hypothalamic-pituitary disorders. Thesis, Amsterdam, 2008.
12. de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Waelkens JJJ, Ross HA. Meting van groeihormoon en groeifactoren. In: de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Boukes FS, Oostdijk W, Rikken B, redactie. Diagnostiek kleine lichaamslengte bij kinderen. Uitkomsten CBO consensusbijeenkomst. Alphen aan den Rijn: Van Zuiden Communications B.V., 1998: 90-91.