

IGF-I GENERATIETEST IN DE DIAGNOSTIEK VAN GROEIHORMOON- ONGEVOELIGHEID

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

Vastgesteld 10-06-2016

DOEL

Met de IGF-I generatietest wordt gekeken naar de gevoeligheid voor groeihormoon (GH) bij kinderen met een kleine lengte, bij wie GH-deficiëntie is uitgesloten.

INLEIDING

Bij kinderen met een kleine lengte ($< -2,5$ SDS), bij wie met aanvullend onderzoek een lage IGF-I waarde (< -2 SDS) wordt gevonden, zal een GH provocatietest worden verricht. Afhankelijk van de hoogte van de GH piek bij de provocatietest kan worden gedacht aan GH deficiëntie (GH piek < 20 mU/L), partiële GH deficiëntie (GH piek 20-30 mU/L), neurosecretoire dysfunctie, bioinactief GH molecuul of partiële/totale GH resistentie (GH piek > 30 mU/L) (figuur 1).

Voor het aantonen/uitsluiten van de diagnose neurosecretoire dysfunctie (NSD) kan het beste een 12- of 24 uren GH profiel worden gemaakt. Echter, dit is praktisch moeilijk uitvoerbaar en op dit moment in Nederland niet mogelijk. Bij verdenking op NSD kan de gevoeligheid voor GH worden vastgesteld met een IGF-I generatietest, waarbij een adequate oploop van IGF-I bij een lage dosis GH verwacht wordt.

In de literatuur bestaat geen consensus over de uitvoering van de IGF-I generatietest.

INDICATIES

Aan ieder van de volgende criteria moet worden voldaan:

- Lengte $< -2,5$ SDS
- IGF-I < -2 SDS, bij herhaling (2x), voor kalenderleeftijd. Bij prepubertaire adolescenten (> 11 jaar oud) wordt als afkappunt gebruikt de -2 SDS lijn van 11 jaar (meisjes en jongens).
- Oploop GH in provocatietest > 30 mU/l
- BMI > -2 SDS

NB 1: Om de respons op GH los van het effect van geslachtssteroiden te analyseren wordt priming voor de IGF-I generatietest niet geadviseerd.

NB 2: Over het afkappunt voor IGF-I is discussie mogelijk. Het plasma IGF-I is zowel afhankelijk van leeftijd als van puberteitsstadium. Een van de opties is om in de adolescentie < -2 SDS voor de botleeftijd aan te houden. Het bezwaar daarvan is dat de associatie tussen puberteitsstadium en botleeftijd niet zo erg sterk is. Een andere optie is om de referentiediagrammen van IGF-I naar leeftijd en naar puberteitsstadium van Albertsson-Wikland te gebruiken. De omrekenfactor naar de lokale IGF-I uitslagen in Nederland is echter niet bekend.

UITVOERING

Gedurende 1 week wordt 's avonds $0,7$ mg/m²/dag groeihormoon gegeven. Voor start en op dag 8 wordt om 9.00 uur 's morgens IGF-I en IGFBP-3 bepaald. Indien er onvoldoende respons is kan, na een wash out periode van minstens vier weken, nog 1 week $1,4$ mg/m²/dag worden gegeven met bepaling van IGF-I en IGFBP-3 op dag 0 en 8. Bij onvoldoende respons kan vervolgens, na opnieuw een wash out periode van vier weken, nog 1 week $2,8$ mg/m²/dag worden gegeven.

RESPONS CRITERIUM

Stijging IGF-I van minstens 1 SD op 8e dag.

INTERPRETATIE

Bij voldoende oploop van IGF-I op de laagste dosis zou sprake kunnen zijn van neurosecretoire dysfunctie, bioinactief groeihormoon of defect van de groeihormoon secretagoog receptor en kan een proefperiode met groeihormoon worden overwogen in de standaard dosering voor GH deficiëntie. DNA analyse van GH1 en GHSR kunnen via de afdeling moleculaire genetica van het LUMC en van het Erasmus MC plaatsvinden.

Bij een onvoldoende oploop op de lage dosis, maar een voldoende oploop op de intermediaire en/of hoge dosis is sprake van een partiële GH-resistentie. Hierbij kan een proefperiode met GH worden overwogen met de dosis waarmee de IGF-I respons is gezien. Genetische analyse van GHR, STAT5b en evt ALS dient

plaats te vinden. Bij STAT5b defecten is er altijd sprake van een verhoogd prolactine en meestal zijn er tekenen van immuundeficiëntie. Voor de oploop van IGFBP-3 gelden in beginsel dezelfde overwegingen. De oploop van IGFBP-3 lijkt echter trager te verlopen dan die van IGF-I.

Bij onvoldoende oploop op alle doses is sprake van totale groeihormoonresistentie ten gevolge van een groeihormoonreceptor of post-receptordefect. Analyse van GHR en STAT5b kunnen plaatsvinden op de afdeling moleculaire genetica van het LUMC en van het Erasmus MC.

BEHANDELING

Voor de groeihormoonbehandeling bij kinderen met een verdenking bioinactief GH molecuul, neurosecretoire dysfunctie of partiële groeihormoonresistentie wordt verwezen naar de richtlijn *Behandeling van kleine lengte bij kinderen met groeihormoondeficiëntie*.

Als aanvulling op deze richtlijn is het van belang dat er na 3 maanden altijd een IGF-I wordt bepaald, als maat voor de gevoeligheid voor groeihormoon op langere termijn.

Figuur 1. Overzicht diagnostiek groeihormoon ongevoeligheid

