

Riktlinjer för utredning och behandling med tillväxthormon (STH, somatotropt hormon) hos barn

Reviderad version mars 2010

Barnläkarföreningens endokrinsektions "Nationella rådsgrupp för tillväxtstörningar"

Riktlinjerna är skrivna av Lars Hagenäs, Martin Ritzén, Karin Larsson, Stefan Aronson, Sten Ivarsson, Lars Gelander samt (red.) Berit Kriström och Jan Gustafsson.

Nyttillkomna medarbetare involverade i det nu reviderade dokumentet är Agneta Brännström, Jovanna Dahlgren, Karel Duchon, PO Lubeck, Svante Norgren och Ulf Westgren, i samarbete med övriga ledamöter i Barnläkarföreningens endokrinsektions "Nationella rådsgrupp för tillväxtstörningar"

Innehåll

A Genetik och längdtillväxt

B Tillväxthormonbrist

- 1 Diagnostik
 - 1.1 Auxologi
 - 1.2 IGF-I
 - 1.3 STH-diagnostik
 - 1.4 Prediktionsmodeller
 - 1.5 STH-analyser
 - 1.6 MRT vid utredning av STH-brist
- 2 Skelettåldersbestämning
- 3 Dosering av STH till barn
- 4 Monitorering av behandling
- 5 Bieffekter och effekter långsiktigt

C Kortvuxenhet

- 1 Född liten för gestationsåldern (SGA) och utan tillfredsställande postnatal catch-up tillväxt
- 2 Oförklarlig kortvuxenhet (ISS)

D Adult STH-brist

- 1 Överföring av patienter från barn- till vuxenklirik

E Nationellt kvalitetsregister för Tillväxthormonbehandlade barn

F Referenser

Utredning och behandling av STH-brist hos barn

Metoder för diagnostik av tillväxthormonbrist (tillväxthormon = somatotropt hormon, STH) har varit föremål för diskussion bland barnendokrinologer ända sedan hypofysärt (1960-tal) och sedermera rekombinant (1985) STH blev tillgängliga för behandling. Betydelsen av en så korrekt diagnostik som möjligt är uppenbar både med hänsyn till konsekvenserna av obehandlad STH-brist och med tanke på de kostnader som behandlingen medför.

Behandling i större skala av korta barn introducerades mot slutet av 1980-talet i form av kliniska prövningar. Dessa är numera publicerade (2) och resulterade i att idiopatisk kortvuxenhet är godkänd indikation för behandling i USA, men är det inte i Sverige/Europa. Uppföljning i vuxen ålder av dem som behandlats som barn är viktig, oavsett diagnos, eftersom långtidseffekter av behandling i barndomen inte är kända.

Detta dokument är en sammanfattning av aktuell kunskap/vetenskap och ger den svenska rådsgruppens syn på diagnostik och behandling av STH-brist hos barn. Målgruppen för dokumentet är i första hand svenska barnläkare med endokrinologisk inriktning.

Synpunkter på innehållet mottages tacksamt till rådsgruppen.

I. Genetik

Kroppslängd är en tydligt genetiskt bestämd egenskap. Sannolikt existerar en rad ”storleksgener”. Det finns samtidigt inget som klart talar för att den normala variabiliteten i kroppslängd i en population betingas av genetiska skillnader i aktiviteten av klassiska endokrina faktorer, dvs av somatotropa-axeln. Skillnader i kroppslängd mellan populationer beror antagligen till största delen på omgivningsfaktorer, medan skillnader i kroppslängd inom populationer ofta betingas av genetiska faktorer.

Den uppbyggnad av kunskap om tillväxtplattans fysiologi som nu sker kommer att ge ökad förståelse för variabiliteten av kroppslängd. Till exempel är aktiviteten av FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3) i tillväxtplattan negativt korrelerad till extremiteternas tillväxt vilket visas av den uttalade extremitetsförkortningen som finns vid akondro- och hypokondroplasi. Mutationerna i FGFR3-genen vid dessa skelettdysplasier anses medföra en konstitutivt ökad receptoraktivitet vilket medför minskad proliferation av kondrocyterna i tillväxtplattan (3).

Östrogener har betydelse för slutdifferentieringen av kondrocyterna. Detta har blivit tydligt vid fall med bristande östrogeneffekt beroende på östrogenreceptor (alfa) mutation (4) respektive aromatasbrist (5), vilka ger en förlängd tillväxtperiod med ökad slutlängd. Däremot ger normala variationer i ålder för pubertetsutveckling endast föga påverkan på slutlängden (6).

Kända ”storleksgener”

Antalet könskromosomer korrelerar tydligt till kroppslängd. Turners och Klinefelters syndrom är kända exempel på detta. SHOX-genen på X- och Y-kromosomens korta arm är en sådan storleksgen (7). SHOX-genen ligger i den pseudoautosomala regionen på X- (och Y-kromosomen) och undgår därför X-kromosomal inaktivering. Förlust av den ena SHOX-allelen medför en haploinsufficiens av denna transkriptionsfaktor med disproportionell kortvuxenhet som följd.

Mutationer av gener i den somatotropa axeln inklusive mutationer i hypofysära differentieringsfaktorer

I klinisk vardag har man sällan nytta av mutationsdiagnostik.

För fysiologisk förståelse är det dock värdefullt med den mutationskunskap som tillkommit på senare år och det kan vara av värde att analysera prov i särskilt utvalda fall, samråd i så fall med barnendokrinolog.

Man har tidigare brukat indela ärftliga former av isolerad STH-brist i nedanstående grupper utan att den genetiska bakgrunden varit känd. Mutationer av STH-genen (GH-1; GH-N), varav vissa möjligen kan ha en dominant-negativ effekt, kan vara orsaken till flera av dessa tillstånd (8).

Typ 1A IGHD är autosomt recessiv med total avsaknad av STH. Drabbade individer har grav tillväxtrubbning och utvecklar blockerande antikroppar vid STH-behandling.

Typ 1B IGHD är också autosomt recessiv. En sparsam produktion av STH kan förekomma varför STH-antikroppar inte utvecklas vid behandling. Den kliniska fenotypen är mer variabel än vid typ 1A.

Typ II IGHD är autosomt dominant med variabel fenotyp. Är förenligt med viss STH-sekretion.

Typ III IGHD är X-bundet recessiv och förekommer i samband med immunglobulinbrist. Den är förenlig med reducerad STH-sekretion.

Störningar i hypofysens differentiering: Anläggning och utveckling av hypofysen har visats vara beroende av en rad signalsubstanser och transkriptionsfaktorer (9). Vissa av dessa är också aktiva efter organogenesen i egenskap av transkriptionsfaktorer för olika hypofyshormon. Mutationer av sådana transkriptionsfaktorer har påvisats hos individer med multipel hypofysär hormonbrist. Bland annat är mutationer kända i generna för *PROP1*, *POU1F1* (f.d. *PIT-1*), *HESX1*, *LHX3*, *LHX4* (10) och *RIEG*. Kännedom om den kliniska bilden vid dessa mutationer är värdefull vid utredning av misstänkt STH-brist. Området kompliceras av att fenotypen ofta är högst variabel för mutationer i en och samma transkriptionsfaktor. Man skall vara uppmärksam på möjligheten av tillkommande hypofysära hormonbrister under uppväxten i fall av uttalad isolerad STH-brist. Det bör påpekas att anatomisk differentieringsrubbning av hypofysen i form av ektopisk baklob inte är kopplat till någon mutation i kända gener.

PROP-1 genen är viktig för normal differentiering av bl.a. STH-, PRL- och TSH-producerande celler. Individer med mutationer i *PROP-1* får defekter i produktionen av dessa hormoner och ibland också i ACTH- och gonadotropinproduktionen. Vissa av hormonbristerna blir mer uttalade med åldern (11). Vanligen är STH- och PRL-bristen tydlig redan från tidig ålder medan gonadotropinbrist och ACTH-brist kan utvecklas senare under barndomen. Vissa individer med *PROP-1* mutation har förstörad sella. Troligen orsakas detta av att adenoypofysen i dessa fall postnalt har genomgått en period av expansion följt av involution. *PROP-1* mutationer är autosomt recessiva.

POU1F1 (*PIT-1*) genen behövs både för differentiering av STH-, PRL- och TSH-producerande celler och för den normala transkriptionen av generna för dessa hormoner.

STH- samt PRL-bristen är uttalad medan TSH-bristen kan vara variabel. Både autosomt recessiva och dominant mutationer har beskrivits.

HESX-1 genen uttrycks temporärt under organogenesis och är viktig för utveckling av både hypofys och vissa medellinjestrukturer i hjärnan. Mutationer i denna gen har beskrivits vid septooptisk dysplasi (SOD), vilket omfattar hypofysinsufficiens som kan drabba alla hormonaxlarna kombinerat med optikshypoplasi samt varierande förekomst av agenesi av septum pellucidum och/eller corpus callosum. Fenotypen är mycket variabel. Autosomt recessiv arvsång förekommer vid SOD men även individer som är heterozygota för *HESX-1* mutation kan visa kliniska symtom.

Mutationer i GHRH-receptorn.

Recessiva mutationer i genen för GHRH-receptorn leder till underutveckling av somatotroperna i adenoypofysen med diminutiva cirkulerande STH-nivåer och postnatal grav kortvuxenhet. Även ghrelinreceptor-agonister saknar förmåga att inducera STH-frisättning hos dessa patienter. Totalt sett är detta en mycket ovanlig orsak till STH-brist. De flesta rapporterade fallen har haft Pakistanskt ursprung. Sannolikt har vissa fall av IGHD typ 1B denna bakgrund.

Mutationer i STH-receptorn

Mutationer i STH-receptorn medför STH-okänslighetssyndrom (GHIS, Larons syndrom) med mycket låga nivåer av IGF-I och de STH-beroende bindarproteinerna för IGF (IGFBP-3 och ALS). Födelselängden är enbart måttligt sänkt men postnatal tillväxt kan, i varierande grad, vara gravt drabbad med oftast extrem kortvuxenhet. Eftersom majoriteten av de beskrivna mutationerna drabbar den extracellulära delen av receptorn blir cirkulerande nivåer av GHBP (growth hormone binding protein) också låga. Denna situation tillsammans med utebliven IGF-I stegring vid provbehandling med STH indikerar GHIS och motiverar DNA-analys av receptorstrukturen. Mutationerna är recessiva och heterozygota individer är symptomfria, både auxologiskt och biokemiskt.

Mutationer i IGF-I genen

Endast ett känt fall av homozygot förlust av IGF-I är publicerat. Denna patient hade grav tillväxthämning redan vid födelsen och fortsatt gravt komprometterad postnatal tillväxt. Han hade kraftfullt förhöjda STH-nivåer samt normala IGFBP3 nivåer.

Screening för hypofysära differentieringsfaktorer

Av 415 patienter i det sk Genesisprogrammet, vilka undersöktes pga uttalade symtom på STH-brist hade 25 individer mutationer i genen för PROP1, 4 i genen för POU1F1 (PIT1), 2 i genen för HESX1, 2 i genen för LHX3, 14 i genen för GH1 (GHN) samt 4 i genen för GHRH. I denna starkt selekterade grupp fanns påvisbara mutationer hos 21 % av patienterna med multipel hormonbrist och hos 7 % av de med isolerad STH-brist.

I norra Sverige finns en stor population med en mutation i LHX3 genen, som hos f.n. 6 homozygota individer medför en multipel hormonbrist (utom ACTH) och karakteristisk syndrombild identifierbar neonatalt (10).

B Tillväxthormonbrist

1. Diagnostik

Diagnosen tillväxthormonbrist (STH-brist, growth hormone deficiency, GHD) bör grundas på en sammanvägning av auxologiska, kliniska, radiologiska och biokemiska variabler.

The National Institute for Clinical Excellence (NICE, UK) sammanfattar i sin översikt av ämnesområdet (12) att "GH-deficiency is primarily a clinical diagnosis, supported by auxological measurements, biochemical and radiological findings". Även Sizonenko et al. (13) skriver i en extensiv översiktsartikel att "our ability to make a definite diagnosis of GHD remains limited".

I diagnostiken av STH-brist bör följande variabler vägas in:

1.1. Auxologi

Längd i stående och sittande bör mätas på ett reproducerbart sätt – helst med traktion. Kroppsproportioner bör beräknas och jämföras med referensmaterial. Beräkning av föräldrars proportioner är emellanåt klargörande. Spannmått kan vara av stort värde. Vikt tas med barnet iförd endast underkläder.

Pubertetsbedömning behöver göras för att tillväxt skall kunna tolkas.

Kronisk sjukdom och otillfredsställande psykosociala förhållanden

Försenad tillväxt och pubertetsstart men sannolikt opåverkad slutlängd är typiskt för måttlig kroppslig stress, som vid t.ex. astma. Allvarigare och mer långdragen stress kan påverka slutlängden. Omgivningsstress liksom nutritionssituation och kroppslig sjukdom påverkar förmågan att utnyttja genetisk längdpotential. Detta syns i sekulära trender för kroppslängd i olika populationer.

Vid utredning av kortvuxenhet måste barnet utredas m.h.t ev ännu icke diagnostiserad kronisk sjukdom, såsom t.ex. hypothyreos, mag-tarmsjukdom, ätstörning, njursjukdom, skelettsjukdom och Turners syndrom, och denna i förekommande fall åtgärdas, *innan* ev. STH-utredning påbörjas.

Kliniska fynd inkluderande kroppsproportioner samt "klinisk historia"

Vid diagnostik av STH-brist kan det vara motiverat att göra en jämförelse med syskons och föräldrars konstitution, t.ex. genom att granska fotoalbumet. Vid STH-brist är habitus ofta "immaturt" med viss fettansamling över bål och ansikte samt liten vertikal höjd av ansiktsskelettet (dockansikte) och ibland framskjutande panna i relation till det tillväxtretarderade ansiktsskelettet. Hypoglykemi neonatalt eller under de första levnadsåren samt hos pojkar förekomst av mikropenis skall inge stark misstanke om STH-brist eller oftare, multipel hypofysär hormonbrist. Medellinjedefekter t.ex. läpp/gomspalt, kluven uvula, solitär framtand, optikushypoplasi med eller utan agenesi av septum pellucidum, kan vara förenade med STH-brist.

Kroppsproportionerna brukar vara normala vid STH-brist. Avvikande proportion, i form av ökad relativ sitthöjd (dvs korta ben), är däremot typiskt för kortvuxenhet vid många syndrom t.e.x. Turners syndrom och Downs syndrom liksom vid dyskondrosteos, hypokondroplasi och andra skelettdysplasier.

Tillväxthastighet

Längdplaceringen på kurvan är resultatet av ackumulerad tidigare tillväxt. Ett barn med låg placering på tillväxtkurvan behöver växa färre cm per år för att hålla sin relativa position, dvs. en tillväxthastighet motsvarande medelvärdet för åldern kommer att medföra längdmässig ”catch-up” för ett sådant barn.

Bedömning av långtidsförändringar på tillväxtkurvan rekommenderas. Längd avvikelser skall inte vara sekundär till en uttalad viktavvikelse och inte bero på att barnet lever under svåra psykosociala förhållanden.

Vid bedömning av tillväxtavvikelse senare under uppväxten måste denna bedömas i relation till skillnaden mellan barnets relativa placering i tillväxtkurvan och barnets ärftlighet för längdtillväxt (target height).

STH-brist som inte är medfödd orsakas vanligen av processer i eller nära hypofysen, MR hjärna bör därför ingå i utredningen.

En viktig benign differentialdiagnos är långsamt tempo för somatisk mognad och tillväxt (Constitutional delay of growth and development, CDGD), vid vilken man vanligen ser en mer långdragen tillväxtreduktion som inte sällan startar redan i 6-7 årsåldern. Värdering av kroppsligt mognadstempo i familjen bör göras. Exempelvis indikerar den anamnestiska uppgiften att ”far var kortast i klassen men fick ändå en slutlängd omkring eller t.o.m. över genomsnittet” förekomsten av hereditet för sen kroppslig mognad. Denna diagnos kan ibland ställas först efter utredning.

Längd-SDS:

En skillnad mellan SDS (standard deviation score) för target height (medelföräldralängd) och patientens längd som är >1,5 är mycket ovanlig utan att sjukdom föreligger och bör därför föranleda undersökning/utredning.

Stor skillnad mellan födelselängd-SDS och längd-SDS vid 2 års ålder, dvs låg tillväxthastighet under de första 2 levnadsåren är en stark signal om utredningsindikation (14). Observera att barn med STH-brist kan växa normalt under de första 6-9 mån (infancy-perioden) för att därefter förlora i tillväxthastighet.

1.2. IGF-I

IGF-I är väsentlig för reglering av tillväxt i skelettets tillväxtzoner och är ett viktigt anabolt hormon. IGF-I är sub normalt vid svår STH-brist och vid andra störningar i STH/IGF-axeln) och kan i vissa fall användas som screening för att utesluta *svår* STH-brist. Man kan ha nytta av IGF-I vid misstanke om STH-brist hos överviktiga barn: IGF-I är då normalt medan mätning av STH kan ge missvisande låga värden pga fysiologisk nedreglering.

Vid diagnostik av STH-brist med hjälp av IGF-I finns flera fallgröpar. IGF-I sjunker vid malnutrition och saknar därför ofta diagnostiskt värde avseende STH-brist hos ett underviktigt barn. Såväl akuta som kroniska sjukdomar med inflammation kan leda till låga IGF-I nivåer. Provtagning bör därför inte ske under eller nära efter infektion eller inflammatorisk process. IGF-I är också en dålig markör för STH-status hos barn som genomgått tumörbehandling.

Hos friska normalt växande barn finns en stor variation i IGF-I nivåer mellan olika provtagningstillfällen. Variationen kan bero på vikt förändringar, årstid och infektioner men ofta hittar man inte någon specifik orsak. Upprepade kontroller av S-IGF-I bör därför ske. Ett isolerat lågt IGF-I bör således ej leda till tillväxthormonutredning utan provet bör i första

hand kontrolleras ånyo. Värden över $-1,5$ SDS gör diagnosen STH-brist osannolik. IGF-I-nivån bör relateras till referens som tar hänsyn till kön, ålder och pubertetsstatus.

1.3. STH-diagnostik

I diagnostiken av STH-brist brukar provokationstest (vanligen arginin-insulin-tolerans-test, AITT) i kombination med spontansekreteringsmätning utföras. Rådsgruppen föreslår som standardutredning mätning av spontansekretion över natt (kl. 20-08), ev. åtföljd av AITT på morgonen kl. 08. När det gäller spontansekretionen finns dock ingen publicerad systematisk erfarenhet av betydelsen av olika sekretionsmönster, men högsta peaken/värdet har betydelse för tillväxtsvar på behandling, ju lägre desto bättre svar (15,16).

STH-profilen visar vid optimala undersökningsbetingelser den spontana frisättningen av STH. För att man ska få en detaljerad bild av STH-sekretionen behöver blodprov tas var 20-30:e minut, utan att individens nattsömn störs. Sekretionen är beroende av de somatotropa cellernas vitalitet och kvantitet, samt regleringen från hypothalamus. STH-sekretionen influeras väsentligt av nutritionssituationen, framför allt av halten av fria fettsyror i blodet liksom av återkopplingen från IGF-I. Även om IGF-I-nivån visar viss korttidsvariation hos en individ så torde det finnas en grundnivå som är mer reproducerbar än t.ex. AITT. Prov för bedömning av STH-insöndring bör inte tas vid svält, vid eller kort tid efter akut sjukdom, d.v.s tillstånd då IGF-I nivån snabbt sänks.

Vid provokationstest minskar sannolikheten för uttalad STH-brist i takt med ökande STH-max. STH-max påverkas starkt av individens nutritionssituation. Obesitas medför regelmässigt en så uttalad nedreglering av blodets STH-nivåer att situationen inte går att skilja från den vid genuin STH-brist. Detta gäller både vid provokationstester och vid mätning av spontansekretion. Fasta (mer än ett dygn) ger däremot en avsevärd ökning både av spontan och provocerad STH-sekretion.

Sekretionen av STH influeras således av en rad andra faktorer såsom psykosocial stress, akut eller kronisk sjukdom, fysisk aktivitet och pubertet. Perioden innan pubertetsstart är STH-sekretionen ofta fysiologiskt låg, vilket innebär särskilda diagnostiska svårigheter (13, 17). Under denna period är det således risk att man överdiagnostiserar STH-brist om inte mognadsgraden beaktas.

Behandling av pojkar med sen pubertet med testosteron eller östrogen medför kraftigt ökad STH-frisättning, mätt såväl efter provokation som vid spontan frisättning. STH-svaret på provokationstest är högst i stadium 4 och 5 (17).

En androgen som inte kan aromatiseras till östradiol (som t.ex. dihydrotestosteron eller oxandrolon) har inte denna egenskap. Det mesta talar därför för att det även hos pojkar är östrogener som driver på frisättningen av STH.

Mätning av spontansekretion av STH är speciellt indicerat:

- vid STH-utredning efter strålbehandling mot hjärnan (ger hypothalamisk störning)
- minst 3 tim före provokationstest för klarläggande av ev. refraktärstatus vid testtidpunkten. Som ovan nämnts föreslår rådsgruppen att 12 timmars spontansekreteringsmätning (kl. 20-08) genomförs innan *eventuellt* provokationstest görs.

Den gräns som kan motivera STH behandling hos patienter där auxologiska och radiologiska fynd stödjer den kliniska misstanken på STH-brist, är av tradition en maximal STH-nivå vid provokationstest $<10 \mu\text{g/L}$ ($<24 \text{ mU/L}$, 22kD, WHO IRP 80/505). Något säkert vetenskapligt stöd för denna traditionellt använda nivå finns emellertid inte (18) och de publicerade studier som existerar talar för att normalområdet vid provokationstestning av friska barn kan sträcka sig ned till $3 \mu\text{g/L}$ (18-20). Det finns inte någon motsvarande traditionellt använd "cut off" nivå

för spontansekretionsvärden. Det bör påpekas att den angivna ”cut off” nivån inte ska uppfattas som tvingande utan att utredningsresultat alltid bör sättas in i sitt kliniska sammanhang. Beslut om start av STH-behandling av ett barn bör diskuteras med erfaren barnendokrinolog .

Kortvuxna barn som har STH-max >10 $\mu\text{g/L}$ vid provokationstestning i kombination med sparsam spontan STH-sekretion sägs ha en ”neurosekretorisk dysfunktion”. Den fysiologiska bakgrunden till denna diagnos liksom det kliniska värdet av den är dock oklar .

STH-sekretion vid multipel brist på hypofyshormoner

STH-sekretionen är den första som drabbas vid multipel hormonbrist och förekomsten av svikt i andra hypofysfunktioner anses vara ett säkert tecken på en signifikant STH-brist. Kunskapen om mutationer i differentierings- och transkriptionsfaktorer för hypofysen och dess hormonproduktion ökar f.n. snabbt. Speciellt individer med multipel hypofysär hormonbrist har inte sällan mutationer i någon av dessa gener (se genetikavsnittet).

”Priming” med könshormoner före provokationstest

Martinez et al (21) har visat att tillförsel av östrogen före provokationstest minskar graden av överlappning mellan STH-svaret hos oförklarligt korta barn (idiopathic short stature, ISS) och de med *grav* tillväxthormonbrist. Det finns således en teoretisk och fysiologisk grund för förbehandling med östrogen vid utredning av barn i perioden närmast före pubertetstart (pojkar ≥ 10 år och flickor ≥ 9 år) för att bättre kunna skilja de med äkta STH-brist från dem som har en låg men normal frisättning av tillväxthormon (ISS).

I praktiken blir dock detta mycket sällan aktuellt i vårt land, dels pga att det gamla synsättet med fast gräns för STHnivå vid utredning för brist-diagnos allt oftare lämnar plats för mer fysiologisk och dynamisk bedömning, dels för att det med bra tillväxtdata tillgängliga vid den sammanvägda bedömningen oftast är möjligt att fastställa diagnos. Således, om ’priming’ övervägs, rådgör först med endokrinkolleger.

1.4. Prediktionsmodeller

I Västra Götalandsregionen samt i Umeå/norr är policyn att använda prediktionsmodell vid bedömning inför ställningstagande till STH-behandling hos barn med diagnos isolerad STH-brist eller ISS utan syndrom eller tidigare tumörsjukdom.

För prediktionsberäkning med den bästa modellen krävs, förutom tillväxtdata från barnet samt föräldralängder, resultat från STH-spontansekretionsprofil under minst en natt (kl 20-08, provtagningsintervall 20 min), men inte AITT eller annat provokationstest (15,16).

Provokationstest görs därför inte längre rutinmässigt. I Västra Götalandsregionen och Umeå låter man ett predikerat tillväxtsvar under första årets behandling med standarddos (33 $\mu\text{g/kg/d}$) på mer än $>0,6$ SDS berättiga till 1 års behandling, varefter utvärdering och nytt ställningstagande sker.

Bakgrunden till ovanstående ändring är att prediktionsmodellen ger en avsevärt större säkerhet än traditionell klinisk bedömning (15,22). Med prediktionsmodell kan man förutsäga hur ett barn som befinner sig i ”gråzonen” mellan att ha en normal insöndring respektive uttalad STH-brist, svarar på STH-behandling med säkerheten $\pm 0,38$ SDS i tillväxtkurvan för 1-årssvaret eller, omräknat i cm, $\pm 1,1$ cm för en 3-åring (15). Med traditionell klinisk bedömning inkluderande tillväxtdata och provokationstest förklaras endast 33% av första årets tillväxtsvar på STH-behandling (22), vilket är mindre än hälften jämfört med förklaringsgraden uttryckt med prediktionsmodell.

Hjälp med prediktionsberäkning enligt den svenska icke-linjära modellen konstruerad med hjälp av data från både GHD-barn och ISS-barn (15) kan erhållas via Växthuset, Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Göteborg, alternativt via programmet EndoKIGS som nyttjar linjär modell konstruerad från enbart GHD-barns data (23-25). De senaste och förbättrade svenska prediktionsmodellerna nyttjar också biokemiska variabler, d.v.s. förutom STH-profil även IGF-I och leptin och kan prediktera första årets tillväxtsvar på behandling med säkerheten ± 0.30 SDS (ju lägre värde desto bättre). Dosen tillväxthormon är nu också inkluderad i modellen (26). För de barn som saknar data på tidig tillväxt kan första-årssvaret på behandling användas för beräkning av kommande prepubertala års tillväxtsvar (27).

I framtiden kan man räkna med att individuell STH-dosering kommer att användas i större utsträckning än hittills, eftersom känsligheten varierar mellan individer för detta hormon precis som för andra hormoner. En prediktionsmodell kan vara ett värdefullt hjälpmedel för doseringen då man med denna får ett indirekt mått på vävnadskänsligheten. Kunskapen är dock ännu begränsad och f.n. sker individuell dosering med doser över standarddos endast inom ramen för kliniska prövningar.

1.5. STH-analyser

För kliniskt rutinbruk analyseras 22 kDa-STH med monoklonal antikropp vid de laboratorier som utför STH-analyser i Sverige med standard WHO IRP 80/505. Svaret ges i $\mu\text{g/L}$ eller mU/L (omvandlingsfaktor beror på laboratoriet).

Den nu mest använda STH-standarden är 80/505, men kommer i framtiden att bytas till WHO IRP 98/574 baserad på rekombinant STH. Sedan 1994 har STH standarder (88/624 och dess efterföljare 98/574) framställts med rekombinant-DNA teknologi. Dessa standarder innehåller 22kDa STH med $>95\%$ renhetsgrad och med en definierad specifik aktivitet på 3,0 IU/mg.

Innehållet är definierat av massa, initialt baserad på aminosyraanalys; svar ges således i $\mu\text{g/L}$. Historiskt har olika analysmetoder både med polyklonala och monoklonala antikroppar använts. Dessutom har olika internationella standarder använts för dessa assayer. Vid jämförelse mellan olika analysresultat behöver omräkningsfaktorer användas (28). I klinisk forskning kan man använda antingen en metod med polyklonal antikropp (vilken då teoretiskt skulle mäta olika isoformer av STH) eller en funktionell metod (mäter biologisk aktivitet) (29).

1.6. MR hjärna vid utredning av STH-brist

MRT av hypofys/hypothalamusregionen bör göras på alla barn som diagnosticeras ha allvarlig STH-brist. Om det finns misstanke på tumör eller annan rumsuppfyllande process bör undersökningen göras skyndsamt. Om patienten dessutom har diabetes insipidus behöver en första normal undersökning upprepas varje halvår under de första åren och därefter årligen. CT kan vara ett alternativ om MRT inte kan utföras snabbt nog. Vid CT har man sämre upplösning, hypofysstjälken är svårbedömd och baklobens vasopressin signalerar inte med ljus ('hyperintense') signal.

Förändringar vid MRT-undersökning i relation till klinik

De medfödda anatomiska förändringarna detekterade vid MRT (uppdelade efter graden av förändring) är:

Lättare storleksreduktion av hypofysen

Kraftigare storleksreduktion av hypofysen

Ektopiskt baklob - ju högre läge desto större avvikelse. (EPL = ectopic posterior lobe). Stjälktjockleken är reducerad eller i allvarligaste fall ses ingen stjälk alls (PSA= pituitary stalk agenesis). "Ingen stjälk" betyder att tjockleken understiger MR-utrustningens upplösning.

Samband mellan hypofysanatomy och produktion av STH.

Hos majoriteten av barn med multipel hormondysfunktion finner man MRT-förändringar. Avsaknad av påvisbar stjälk innebär stor risk för påverkan på stjälkens portakretslopp. Ektopisk baklob indikerar defekt anläggning. Omvänt - vid avvikande hypofysanatomy (ektopisk baklob respektive hypoplastisk stjälk och framlob) är således risken för utveckling av multipla endokrinopatier större än vid normal anatomi (30,31). Vid storleksbedömning av hypofysen behöver pubertetsstadium beaktas, eftersom hypofysen normalt ökar i storlek under puberteten.

I flera rapporter har man funnit en korrelation mellan graden av hypofysförändring (ofta mätt som hypofyshöjd) och STH-max vid belastning. Spridningen var dock stor och korrelationsfaktorn bara $r=0.36$, ($n=86$), dvs storleksvariationen förklarar bara 13% av variationen i STH-frisättningsförmåga (30,31). MRT har låg specificitet (57 %) för att ställa diagnosen STH-brist (31,32), och en storleksvariation med ibland liten adenohipofys har noterats även hos icke STH-bristiga kortvuxna barn. Lätt storleksreduktion av hypofysen hos barn med STH-brist kan normaliseras i vuxen ålder (33).

Vid vissa medfödda syndrom med STH-brist ses anatomisk avvikelse, t.ex septo-optisk-dysplasi. Vid familjära former av STH-brist har både förekomst (34) liksom avsaknad (35) av storleksreduktion rapporterats.

Instrumentella förlossningar och sätesförlossningar är överrepresenterade i alla beskrivna patientmaterial med STH-brist. På senare år har hypofysinsufficiensen uppfattats vara ett uttryck för en anläggningsdefekt (dysembryogenes) och den traumatiska förlossningen vara sekundärt uttryck för samma defekt. Den tidigare uppfattningen, att skador på hypotalamus-hypofysaxeln (stjälkavskärning och baklobsretraktion) skulle vara uttryck för förlossningstrauma är ifrågasatt. Bland barn med t.ex. Prader-Willi's syndrom föreligger en överrepresentation av sätesförlossningar, dessa barns muskelhypotoni uppfattas predisponera för sätesläge och hypothalamusskadan vara ett delfenomen i syndromet.

2. Skelettåldersbestämning

Med skelettåldersbestämning önskar man beskriva den morfologiska mognadsprocessen i skelettet. Denna påverkas av många faktorer. Brist på STH försenar skelettmognaden. Skelettåldersbestämning bör därför ingå i utredning av misstänkt STH-rist.

I Sverige tillämpas såväl Greulich och Pyle metoden (GP = "atlasmetoden") (36) liksom Tanner-Whitehouse TW1 och TW3 metoderna ("poängmetoden") (37,38). Undersökaren bedömer hur långt skelettets ben har utvecklats med utgångspunkt från en röntgenbild av icke dominant (vänster) hand. Resultatet jämförs med normalmaterial. Graden av utveckling av de synliga förkalkade benpartierna bedöms och jämförs med vad som är genomsnittligt för olika åldrar och uttrycks i "mognadsår" definierade av normalmaterialet. GP och TW2 metoderna bygger på cirka 50-60 år gamla undersökningsmaterial. TW3's referensmaterial är cirka 20 år gammalt. Att använda en åldersskala som referens har kritiserats (39), men är inarbetat i det pediatrika tänkesättet.

Bedömningen av röntgenbilden påverkas av undersökarens kunskap, vana och intresse. TW2-metoden ger cirka 0,2- 0,3 år högre värde än GP. Svenska barn undersökta med TW2 metoden har cirka 0,5 år högre ålder än den engelska referensen (40). Den moderniserade versionen, TW3, har ett yngre referensmaterial och överstämmer enligt författarna bättre med GP.

En skelettålder som är högre än den kronologiska åldern gör diagnosen STH-rist osannolik. Grav skelettmognadsretardation är inte heller typisk vid STH-rist. En pågående svensk registeranalys visar att den genomsnittliga skelettåldersretardationen för svenska barn med STH-rist är $1,9 \text{ år} \pm 1,3 \text{ år}$ (medel, SD) vid behandlingsstart (41). Hos dessa barn är graden av skelettåldersretardation inte relaterad till graden av STH-rist. Skelettåldersretardationen är därför inte av tungt diagnostiskt värde. Försening av mognaden skall tolkas som uttryck för att den biologiska mognaden går långsammare än för referensmaterialet. Långsam biologisk mognad ser man hos många, även friska, barn, ofta med hereditet.

Patologiska orsaker till långsam biologisk mognad kan vara t.ex. hypothyreos, undernäring (malabsorption), svårare hjärtsjukdomar, astma eller reumatisk sjukdom. Värdet av skelettåldersbedömning för barn som utsatts för farmakologisk glukokortikoidbehandling är som regel mycket osäker. Skelettåldersbestämning skall också tolkas med stor försiktighet vid tillstånd med inslag av skelettdysplasi, eftersom referensen är gjord på friska barn

Uppföljande skelettåldersbestämningar under behandling med STH

Under behandling kan det vara av värde att upprepa undersökningen före/vid genomsnittlig ålder för pubertetens inträde. Det finns mycket sällan skäl för att rutinmässigt följa skelettålder under behandlingen. I det svenska KIGS registret för patienter med STH-rist ökar skelettåldern något snabbare än den kronologiska åldern (1,0-1,5 mognadsår /kronologiskt år).

Slutlängdsprognoser (36, 37).

För slutlängdsberäkning används i Sverige vanligen metoderna Bayley-Pinneau (BP) och TW 2 metoderna. De är baserade på friska barn. Slutlängdprognoser vid behandlingsstart överskrids som regel. I en efterundersökning på svenska STH bristiga barn (KIGS databas) blev flickorna $8,5 \pm 5,9 \text{ cm}$ och pojkarna $5,5 \pm 6,5 \text{ cm}$ längre än beräknat med BP. Med TW2 metoden blev flickorna $2,6 \pm 5,0 \text{ cm}$ och pojkarna $8,9 \pm 5,2 \text{ cm}$ längre vid behandlingens slut. Total behandlingstid för barnen var $8,9 \pm 2,9 \text{ år}$ (SD).

Skelettanalys

Handröntgenbilderna för ”skelettåldersbestämning” erbjuder för den tränade och uppmärksamma bedömaren möjlighet att även analysera skelettbenens form och mineralisering. Kortvuxenhet som beror på skelettmetabola sjukdomar, skelettdysplasier och hormonavvikelser ger ofta morfologiska förändringar av stort diagnostiskt värde (39).

3. Dosering och preparatval

Behandlingen är delvis standardiserad internationellt, men varierar påtagligt mellan olika länder. STH ges i form av en injektion djupt subcutant varje kväll, i syfte att efterlikna den normalt nattliga ökningen av STH-insöndringen. Injektionsplatsen bör varieras för att undvika lipoatrofi (STH inducerar lipolys) i underhuden.

Individer med uttalad STH-brist når numera oftast nära familjelängd vid Final Height, medan studier visat att skelett, muskel- och fettmassa inte normaliseras lika framgångsrikt (42).

Fortsatt arbete med dosering är således befogat, liksom undersökning med Dexa vid Final height (se avsnitt 4, ’monitorering’).

I Sverige finns f.n. sju olika beredningar av STH registrerade, varav ett (Omnitrope) är ett s.k. biosimilar – en antikroppsutvecklingsstudie är kopplad till preparatet. Godkända pediatrika indikationer för de olika preparaten framgår av nedanstående tabell. Indikationsområdena är STH-brist liksom tillväxtstörning vid Turners syndrom och njurinsufficiens. Två av preparaten är också godkända för att förbättra tillväxt och kroppssammansättning vid Prader-Willis syndrom. Fyra av preparaten är godkända för behandling av barn födda SGA (under -2 SDS i födelselängd eller -vikt), vilka vid 4 års ålder inte har fått catch-up tillväxt (HV SDS <0 under det senaste året) och vid 4 års ålder eller senare har längd under -2,5 SDS.

Injektionshjälpmedel är för de flesta preparat en ’penna’, för S ett elektroniskt device.

Preparat och godkända pediatrika indikationer i Sverige

| | Genotropin | Norditropin | Humatrope | Saizen | Zomacton | Nutropin Aq | Omnitrope |
|------------|------------|-------------|-----------|--------|----------|----------------|-----------|
| STH-brist | X | X | X | X | X | X | X |
| Turners s. | X | X | X | X | X | X | X |
| Njurinsuff | X | X | X | X | | X | X |
| PWS | X | | | | | | X |
| SGA | X | X | X | X | | | X |
| SHOX-def. | | | X | | | | |

I Sverige baseras i allmänhet doseringen av STH på kroppsvikt och med hänsyn tagen till aktuell diagnos. Vid obesitas kan man överväga att dosera per m² kroppsyta eller vikt korrigerad för längd (motsvarande ’ideal vikt’), vilket ger en lägre viktrelaterad dos.

Den rekommenderade dosen vid STH-brist hos barn är 25-35 ug/kg kroppsvikt och dygn (ofta ges i Sverige 33 ug/kg kroppsvikt), vilket kompenserat för upptag ligger nära eller något över den fysiologiska dygnsinsöndringen. Vid Turners syndrom och vid kronisk njurinsufficiens rekommenderas en något högre dos, 45-50 ug/kg kroppsvikt och dygn för att få tillväxtsvar liknande det som ses vid STH-brist. Vid Prader-Willis syndrom och vid SGA rekommenderas 35 ug/kg och dygn, dock ej över 2,7 mg i dygnsdos.

Liksom för andra hormoner varierar den individuella känsligheten vid behandling med STH. Monitorering av IGF-I anses viktig och man vill undvika alltför hög serumnivå. Frågan om individualisering av dosen diskuteras. Inom ramen för pågående studier utvärderas dosering baserad på känslighet för STH hos den enskilda patienten (43). Det är sannolikt att doseringen av STH i större utsträckning kommer att individualiseras i framtiden. Behandlingseffekt bör

värderas årligen för att aktivt ta ställning till om och hur behandling av barnet skall ske under kommande år. Vid lågt tillväxtsvar på standarddos, <0,5 SDS, skall inte dosen höjas utan att en fördjupad analys av orsaken har utförts.

Nivåerna av STH ökar normalt under puberteten, men man har inte visat att en dosökning är nödvändig för att erhålla en tillväxtpurt. Det har diskuterats om en negativ effekt på slutlängden skulle kunna uppkomma genom att STH-behandling förkortar tiden för puberteten. I avvaktan på studieresultat rörande effekten av ökade STH-doser vid pubertet bör prepubertala dosnivåer behållas.

STH-behandling med höga doser, upp till 100 ug/kg kroppsvikt och dygn finns rapporterat inom ramen för studier av behandling av barn med idiopatisk kortvuxenhet liksom barn, födda SGA, vilka inte fått "catch up" tillväxt. Dosering ovanför de rekommenderade dosintervallen bör dock endast ske inom ramen för behandlingsstudier.

Vid start av behandling med STH

Vid uttalad brist och lång anamnes minskar varsam dosstegring de subjektiva symtomen på omställningen (jämför förvärvad hypothyreos). Vid Turners syndrom och njurinsufficiens, dvs tillstånd som behandlas med högre dos, minskar sannolikt successiv doshöjning under någon månad risken för vätskeretention/ödem.

När patienten vuxit färdigt

Dosen skall successivt reduceras till vuxendos, till hjälp för tempot för detta kan en Dexa-undersökning vara, med frågeställning om individen uppnått normal skelett, muskel- och fettmassa.

Vid full pubertet och avtagande tillväxthastighet tas ställning till om det är befogat med omtest av endogen STH-sekretion. Om så är fallet bör STH vara utsatt under ca 2-4 veckor för att också IGF-I och IGFBP-3 nivå skall kunna beaktas samtidigt. Längre uppehåll är negativt för CNS och kroppssammansättning hos en individ med uttalad brist.

Om diagnoskriterier för allvarlig STH-brist inte uppfylls skall behandlingen 'trappas ned' och avslutas. Eftersom diagnoskriterier för vuxna och barn skiljer sig och vuxenkriterier kan behöva anpassas till individens ålder (20-åringar har högre STH-behov än i äldre) uppstår en mellangrupp där diagnostiken kan vara osäker. Dessa patienter bör följas kliniskt m.h.t. ev förändring av muskel- och fettmassa, stämningsläge, mental energi samt lab enligt 'monitorering'. En klinisk förändring tydande på STH-brist kommer avsevärt långsammare hos vuxna än hos prepubertala barn, varför 1-2 års uppföljning är befogad och helst av den läkare som också följt patienten under pågående behandling.

4. Monitorering

| <i>Före behandlingsstart</i> | <i>Årligen</i> | <i>Vid avslut</i> | <i>1 och 2 år efter avslut</i> |
|---|----------------|-------------------|--------------------------------|
| STH-utredning | - | Ev STH-utredning | - |
| IGF-I (≥2prover) | x | x | x |
| TSH, fT4 (tot T4) | x | x | x |
| Ev övriga hypofyshormoner* | x | x | x |
| Faste: glukos och insulin HbA1c | x | x | x |
| Leptin, lipider | +1år | | x |
| Rtg skelettålder | | | |
| Dxa (skelett och kroppssammansättning) | | x | |

*Prolactin, morgon-cortisol (ej ACTH rutinmässigt), FSH, LH

Om samtidig diabetes insipidus: 'kiss-lista', dvs urinmängd/tidpunkt mätes under 2 dygn, minst årligen

5. Bieffekter och effekter långsiktigt

Effekterna av STH involverar flera olika organsystem och metabola förlopp. Internationell sammanställning av registerdata talar entydigt för en låg förekomst av "adverse events" vid STH-behandling. Även om recidivfrekvensen av eller nyinsjuknandet i maligniteter inte verkar öka vid STH-substitution så är fortsatt noggrann bevakning av denna fråga viktig och en europeisk studie med denna frågeställning förbereds.

Av kända biverkningar så bör risken för benign intrakraniell hypertension övervägas vid huvudvärk, ssk under de första månadernas behandling. Risken är låg, men ökad, för epifysiolyt av caput femoris samt för skolios.

Föräldrar rapporterar emellanåt om humörsvängningar med 'kort stubin', gråtmildhet och/eller allmän irritation någon månad efter behandlingsstart; effekter som i regel går över inom någon månad, men som ibland föranleder dosreduktion och särskilt försiktig dosjustering.

STH minskar insulinkänsligheten och denna effekt är dosberoende om än med stor individuell variation. Detta kan hos barn och ungdomar med övervikt eller hereditet för DM typ 2 resultera i nedsatt glukostolerans eller manifest typ 2 diabetes. Tyroxinets metabolisering till trijodotyronin påverkas, vilket gör att tyroideastatus bör följas uppmärksam. Se avsnittet 'monitorering'.

Diagnostiken av STH-brist är svår och efter avslutad behandling har den tidigare satta brist-diagnosen kunnat avskrivas hos flera ungdomar. Barn med sen mognad och idiopatisk kortvuxenhet inklusive andra tillstånd med kortvuxenhet kan ha fått behandling under uppväxten utan att det varit fråga om ersättningsbehandling. Då eventuellt negativa långtidseffekter av en under barndomen mångårig behandling är inte kända, är det viktigt att alla barn som får behandling rapporteras till register, så att långtidsuppföljning är möjlig – se även §E.

Prader-Willi patienter skall utredas m.h.t bristande andningsreglering innan behandling inleds, liksom beredskap bör finnas ev nutritionella problem.

C. Kortvuxenhet

1. Född liten för gestationsåldern (SGA) och utan tillfredsställande postnatal catch-up tillväxt

Definition

SGA (small for gestational age) betecknar litenhet vid födelsen i relation till graviditetslängden. I många länder vägs barnen vid födelsen men längden mäts oftast inte och definitionen på SGA har tidigare relaterats till vikten. Gränsen för lågviktighet varierar i litteraturen; 10:e, 5:e eller 3:e percentilerna har använts som gräns. I äldre litteratur har en födelsevikt <2.500 g använts som definition på SGA, oavsett vilken population eller vilken graviditetslängd det rör sig om. Den moderna trenden är dock att använda födelsestorlek (vikt och/eller längd) under -2 SDS som gräns (44). Eftersom födelsestorleken normalt är korrelerad till moderns storlek bör, ur biologisk synpunkt, SGA-begreppet egentligen bygga på avvikelse från moderns storlek. Den vikt/längd som motsvarar gränsen -2 SD varierar med den aktuella populationen, vilket formellt sett motsvarar 2,25 percentilen för en normalfördelad variabel. En indelning som ibland används är symmetrisk respektive asymmetrisk litenhet. Vid det förra tillståndet är skallomfånget minskat i ungefär motsvarande grad som längd och vikt (tex fetalkohol syndrom) medan vid det senare skallomfånget är normalstort, kontrasterande till kroppen i övrigt (tex Silver Russell syndrom).

Orsaken till, och den framtida medicinska prognosen för, dessa kroppsfenotyper är säkerligen heterogen.

Orsaker till SGA

Litenhet vid födelsen kan vara en egenskap som är genetiskt betingad, tex vid aneuploidier såsom Turners eller Downs syndrom. Mutationer av ett stort antal gener resulterar också i nedsatt pre- och postnatal tillväxtpotential liksom många syndrom med oklar genetisk bakgrund. Det är tydligt att det krävs en genetisk balans för att den hereditärt bestämda längdpotentialen skall kunna uppnås. Rena "tillväxtgener" är dåligt karakteriserade; hittills är *SHOX* (se också avsnittet 'Genetik') på korta armen av X och Y kromosomerna känd. Sannolikt är en signifikant andel av barn födda SGA i princip konstitutionellt små och således "normalstora i förhållande till sig själva".

Intrauterin tillväxthämning (IUGR - intrauterine growth restriction) är, strikt sett, en benämning reserverad för foster som på grund av negativa omgivningsfaktorer inte har kunnat utnyttja sin tillväxtpotential utan föds SGA. I det enskilda fallet kan IUGR-diagnosen vara svår att säkerställa eftersom den kräver upprepade mätningar av fostertillväxten med ultraljud. Ett foster som är konstitutionellt litet redan tidigt i graviditeten kan förstas feldateras till att vara yngre än den riktiga gestationsåldern.

Orsaker till IUGR kan vara yttre miljöfaktorer t.ex. alkoholkonsumtion, blyexposition, fetala infektioner såsom rubella, maternella infektioner (i U-länderna t.ex. malaria och hakmaskinfestation), maternella autoimmuna tillstånd (t.ex. SLE eller inflammatorisk tarmsjukdom) eller maternella hypoxiska hjärtfel. Tvilling- och andra multiplexgraviditeter medför regelmässigt tillväxtbegränsning av fostren från omkring 30:e veckan. En vanlig orsak till tillväxthämning är maternell toxicos/preeklampsi och andra vaskulära tillstånd som i I-länderna svarar för upp till en tredjedel av alla fall av tillväxthämning. Globalt sett är malnutrition, maternell sjukdom och psykosocial stress dominerande orsaker till låg födelsevikt. Enligt WHO föds årligen 30 miljoner lågviktiga barn motsvarande 23,8 % av alla födslar. Den högsta prevalensen rapporteras från den indiska kontinenten och södra Afrika; moderat höga prevalenser från Latinamerika och andra delar av Afrika.

Catch-up tillväxt

Med catch-up tillväxt menas kompensatoriskt ökad tillväxthastighet som följer på en period av negativt påverkad tillväxt så att den genetiskt inprogrammerade kroppsstorleken återtas. I de fall individen är konstitutionellt liten kan man förstås inte förvänta sig någon catch-up tillväxt. I västvärlden får 80 till 90 % av de barn som är födda kortare än -2 SDS "catch-up" under småbarnsperioden. Catch-up brukar i det sammanhanget definieras som en uppnådd längdposition ovan -2 SDS oavsett storleksordningen av denna "inhämtningstillväxt". För att ge meningsfull fysiopatologisk information måste dock inhämtningstillväxten anges som förändring i längd SDS jämfört både mot bakgrundspopulationen och mot familjens genetiska längdpotential (target height SDS).

Människans kroppsstorlek anpassar sig till omgivningsförhållandena - Barkers teori om epigenetisk präglning av metabolismen

Sett ur ett teleologiskt perspektiv kan man anta att fetal undernutrition kan skapa kroppslig litenhet samt en epigenetisk metabol programmering som postnatalt hjälper individen att överleva i en energifattig omgivning. En nackdel med en sådan konstitution skulle vara att den i vårt överflödssamhälle kan leda till utvecklingen av ett "metabolt syndrom" inkluderande obesitas, hypertoni, hjärt-kärlsjukdom och typ 2 diabetes. Man har därför

spekulerat i att STH-behandlingsinducerad catch-up-tillväxt skulle kunna leda till metabol dysreglering i vuxen ålder.

Behandling av kortvuxenheten med STH

Som framgår ovan så finns många möjliga orsaker till att barn föds SGA och därför väldigt varierande status av GH/IGF-I axeln. Senare under uppväxten har både låga och höga nivåer av IGF-I rapporterats barn födda SGA som förblivit kortvuxna. Möjligheten av en IGF-I receptordefekt liksom resistens mot flera olika hormoner (inkl STH) har diskuterats. Även om undersökning av STH-insöndringen inte är formellt nödvändig innan start av STH-behandling av korta barn födda SGA, så är det för framtiden viktigt att identifiera barn med tillväxthormonbrist. Därför rekommenderas från europeiskt håll STH-utredning före behandling (44).

Det rekommenderas att de barn som behandlas under SGA-indikation i möjligaste mån ingår i kliniska behandlingsstudier. I publicerade studier har man noterat förbättrad tillväxt vid behandling med STH hos korta barn födda SGA och ett samband mellan dos och respons. Tillväxthormon är godkänt av EMEA sedan 2003 för behandling av barn födda SGA om de fyller följande kortvuxenhetskriterier: längd SDS <-2,5 i förhållande till populationen vid 4 års ålder eller senare och <-1 SDS jämfört med target height. Dosrekommendationen i Europa är 35 ug/kg/dag medan man i USA valt en dos motsvarande 70 ug/kg/dag. Då 25-40% av korta barn födda SGA är GHD, rekommenderas den lägre dosen till dessa, medan en högre dos kan vara aktuellt om normala GH nivåer. Baserat på långtidsdata har behandling med standarddos, 0,033 mg/kg/dag, föreslagits vid längd ovanför -3 SD medan vid behandling av SGA-barn med längd under -3SD en dos på $\geq 0,05$ mg/kg/dag har föreslagits som alternativ under en period (45). Ranke et al. (46) och Dahlgren et al (26) har utarbetat prediktionsmodeller för tillväxtsvaret vid STH-behandling av korta barn, födda SGA. Enligt Rankes modell är STH-dosen den viktigaste prediktorn av tillväxtsvar (cm/år) under det första behandlingsåret åtföljt av ålder vid behandlingsstart; ju lägre ålder desto bättre behandlingssvar. Som för alla andra diagnoser, är under behandling är det första årets tillväxtsvar den viktigaste prediktorn för det andra årets tillväxt. Förstaårssvaret indikerar således barnets känslighet för hormonet och ger en vägledning för dosering under påföljande år. Genom användning av en prediktionsmodell kan förväntat tillväxtsvar beräknas och utgöra värdefullt stöd i beslutsprocessen *om* och *hur* ett barn kan behandlas.

Viktigt att tänka på inför ställningstagande till STH-behandling av korta barn födda SGA

Vid behandling av genuin tillväxthormonbrist ges substitution ämnad att normalisera både längdtillväxt och ämnesomsättning. När korta barn födda SGA utan STH-brist behandlas är det däremot enbart förbättrad längdtillväxt som eftersträvas. Tillväxtsvar är högre vid behandlingsstart i låg ålder och barnen behöver ha uppnått normalområdet senast vid pubertetsstart för att uppnå slutlängd inom normalområdet.

Det finns inga publicerade studier som har kunnat visa att ökad längd medför förbättrad livskvalité hos individer födda SGA. Dock har en randomiserad kontrollerad STH-behandlings-studie av SGA-barn visat förbättrad psykologisk prestanda (47). De önskade effekterna av STH-behandling ska vägas mot de potentiella metabola risker som behandlingen på lång sikt kan eventuellt medföra.

Medicinska konsekvenser för individer födda SGA och eventuella risker med STH-behandling

Flera medicinska tillstånd, som regel associerade till insulinresistens, har diskuterats i anslutning till SGA-populationen, däribland förstärkt eller för tidig adrenarke samt för

pubertala flickor ett PCO-liknande tillstånd (48). Ökad förekomst av faktorer som hos vuxna är kardiovaskulära riskfaktorer har noterats vid sju års ålder, speciellt hos barn som haft spontan catch-up tillväxt (48). Men här är det alltid vikt-catch up som felaktigt likställs med längd-catch up. Tuvemo et al har visat att de unga män födda SGA som uppnådde normallängd hade lägre blodtryck, talande för bättre kärllstatus. Flera rapporter pekar på ökad insulinresistens och att risken för utveckling av typ 2 diabetes och hjärt-kärlsjukdom är viktig att bevaka. Det är viktigt att påpeka att med hänsyn till den nedsättning av insulinkänsligheten som övervikt medför så är det mycket angeläget att individer födda SGA har normal vikt. Det finns många ytterligare frågor att besvara, inte minst den om STH-inducerad catch-up tillväxt är associerad med risk för utveckling av ett dysmetabolt syndrom. Möjligheten att särskilda "biologiska fönster" finns, dvs åldersperioder när en eventuell metabolisk prägling lättare kan ske, är en annan viktig fråga för den fortsatta forskningen.

Uppföljning före, under och efter pågående behandling

Tillväxthormon orsakar nedsatt insulinkänslighet, vilket resulterar i en reversibel ökning av insulinnivåerna under behandling. De eventuella långsiktiga effekterna av en sådan ökning är inte kända varför en noggrann uppföljning av patienterna är viktig, speciellt om hereditet för glukosintolerans/typ 2 diabetes eller PCO-syndrom finns. Vid behandling med STH bör fasteinsulin och fasteglukos kontrolleras innan behandlingsstart och därefter årligen (se nedan). Hos patienter med ökad risk för diabetes bör oral glukosbelastning ske. Vid konstaterad glukosintolerans bör behandling med tillväxthormon inte påbörjas.

Negativa långtidseffekter av STH-behandling är ännu otillräckligt kända men viktiga att diskutera. En kroniskt ökad anabolism beroende på kombinationen av insulinresistens och höga IGF-I nivåer kan vara en förutsättning för att en ökad längdtillväxt skall erhållas. Det vida referensområdet för S-IGF-I hos barn gör det svårt att värdera den patofysiologiska innebörden av en kroniskt ökad nivå t.ex. från en basal nivå motsvarande -1,0 SDS till +1,5 SDS, alltså en ökning motsvarande 2,5 SDS ovanför individens normala/spontana nivå. Dosering av STH är individuell, även om det finns en dosrekommendation. Kontroll av uppnådd IGF-I-nivå bör ske; pga individuell hormonkänslighet är behandling med standarddos ingen garanti för IGF-I-nivå inom normalintervallet, liksom vissa individer behöver förhöjd STH-dos för effekt på växandet och/eller IGF-I. En STH-inducerad insulinresistens kan öka bioaktiviteten för IGF-I genom att orsaka sänkta IGFBP-1 nivåer och ökad IGFBP-3 proteolytisk aktivitet. En ökad IGF-I bioaktivitet balanserar, åtminstone delvis, en ökad insulinresistens.

Kortvuxna barn födda SGA som behandlas med STH utanför klinisk prövning rekommenderas kontroller enligt nedan, förutom rapportering till Nationellt register för tillväxthormonbehandlade barn

Innan beslut fattas bör tillväxtsvar beräknas med hjälp av prediktionsmodell för bedömning av om tänkt behandling har förutsättning att kunna ge önskad effekt.

Dos väljs med individuell hänsyn enligt rekommendation i FASS.

| <i>Före behandlingsstart</i> | <i>+3mån</i> | <i>Årligen</i> | <i>1 år efter avslutad behandling</i> |
|------------------------------|--------------|----------------|---------------------------------------|
| GH nattprofil | | | |
| Rtg skelettålder | | | |
| BT | | + | + |
| IGF-I (≥ 2 prover) | + | + | + |
| Faste-glukos, faste-insulin | | + | + |
| Ev OGTT | | | |

2. Oförklarlig kortvuxenhet (Idiopathic short stature - ISS)

Gruppen ISS torde minska i takt med att allt fler tillstånd som ger symtomet kortvuxenhet identifieras. ISS är *inte* en godkänd indikation för STH-behandling i Sverige/ Europa. I USA finns indikationen alltsedan 2003, med behandlingsdos 43 ug/kg/d. Numera har gruppen 'kortvuxna födda SGA' separerats från ISS-gruppen, se ovan. Därutöver är det befogat att identifiera barnen med familjär (oförklarad) kortvuxenhet (FSS) eftersom man funnit att tillväxteffekten vid behandling av denna grupp barn ej är signifikant skiljt från kontrollgruppen (2). Gruppen karakteriseras av ringa differens i längd SDS mot Target height SDS (föräldramedellängd SDS), åldersadekvat skelettmognad samt STH-sekretion och IGF-I nivå inom normalvariationen.

Gruppen ISS-barn med lågt/normalt IGF-I och normallånga föräldrar, dvs stor differens mot Target height SDS hade däremot i genomsnitt tillväxtvinst på 1,3 SDS (8cm) vid Final Height, dock med stor individuell variation (0-3 SDS) och signifikant skillnad effekt av standard respektive dubbel dos, dock med stor variation inom varje grupp (2).

Om det hos enskild individ är stor risk för handikappande kortvuxenhet och STH-behandling övervägs, så är det väsentligt att resultat från kliniska prövningar beaktas: start bör ske så att behandlingstid prepubertalt maximeras, dos bör optimeras med ledning av tillväxtsvar och lab. Tillväxtsvar beräknat i prediktionsmodell kan vara till hjälp inför beslut.

D. Adult STH-brist

1. Överföring av patienter från barn- till vuxenklirik

Redan vid starten av STH-behandling på barn- och ungdomsklinik bör barnläkaren, i förekommande fall, informera patient/föräldrar om att behandlingen kan bli livslång. Följande grupper av patienter är aktuella för livslång behandling och därmed överföring till vuxenvård:

1. Patienter med multipla hypofysinsufficienser
2. Patienter med organisk hypofysinsufficiens (ex. efter tumor, trauma, strålning).
3. Patienter med idiopatisk STH-brist som av barnläkare bedöms ha uttalad brist med kliniska symptom.
4. Onkologiska patienter som kan tänkas utveckla brist senare under livet.

Man brukar överväga överföring från 18 års ålder, dock oftast först efter avslutad gymnasieskola. Puberteten bör vara avslutad och skelettet färdigvuxet (tillväxthastighet <1 cm/år).

Följande patienter bör omtestas:

1. Alla patienter som behandlats under diagnos idiopatisk isolerad STH-brist.
2. Omtestning kan övervägas även i de andra grupperna. Strålbehandlade patienter har ofta en hypotalamisk störning varför spontansekretion bör analyseras; provokationstest ger ej korrekt bild av sekretionsförmågan.

Omtestning bör bara göras på enheter där man har erfarenhet av dessa tester. Lokala traditioner får avgöra om det blir på pediatrik klinik eller vuxenklirik.

Patienterna bör omtestas på samma sätt som i den ursprungliga utredningen, ev med kompletterande ytterligare test beroende på frågeställning.

Patienter med partiell STH-brist under barnaåren behöver i regel inte fortsatt STH-behandling. Det är dock önskvärt att dessa patienter följs upp kliniskt årligen under åtminstone 2 år, med klinisk bedömning och ev IGF-I mätning med syfte att avslöja ev. symtom på STH-brist. Patienter som fått strålbehandling mot hypofys/hypotalamusregionen ska följas upp med regelbundna kontroller på vuxenklirik i syfte att upptäcka sent debuterande endokrinopati.

E. Nationellt kvalitetsregister för tillväxthormonbehandlade barn

Registret är ett kvalitetsregister som startades 1986 av dem som då var regionansvariga barnendokrinologer i landet. När det 1984 uppdagades att det fanns ett samband mellan (hypofysärt) STH och Creutzfeldt-Jacobs sjukdom behövde man snabbt kunna identifiera de individer som hade eller hade haft STH-behandling. Registret startades inför att det skulle komma rekombinant STH på marknaden.

Till registret inrapporteras, oavsett vilket preparat som används, positiva och negativa effekter av STH förutom barnets tillväxtuppgifter före och efter start av behandling, orsak till behandlingen, dos och föräldralängder.

Det finns också blodprover från ett betydande antal barn, tagna före, under och ofta också efter avslutad behandling. Detta har gjort det möjligt att studera STH-behandling ur många aspekter vilket väsentligt ökat vår kunskap.

Det krävs skriftligt medgivande till rapportering från föräldrarna och från barnet om åldern tillåter (IC=informed consent). Med biobankslagens tillkomst har tidigare medgivanden behövt uppdateras.

För att syftet skall uppnås bör rapportering av alla barn som behandlas med tillväxthormon ske med stor omsorg. År 2008 gjordes en översyn av vilka data som är önskvärda. Under 2010 sker övergång till elektronisk inrapportering via systemen 'Nordinet' eller 'Endo-KIGS', val av system sker av respektive klinik.

Registrets data ägs av inrapporterande läkare. Registret finns vid Tillväxtcentrum i Göteborg och registeransvarig är Kerstin Albertsson-Wikland.

Kontakt: natghreg@pediat.gu.se, alt.

Ingela Larsson 031-343 5678,

Ingela 'Pling' Peacock 031-343 5675

Till registret finns en styrgrupp, utsedd av BLFs sektion för Barnendokrinologi.

Forskningsstipendier finns knutna till registret och dessa fördelas via en stipendiekommitté.

Företagsregister

Läkemedelsföretagen Pfizer och NovoNordisk har egna internationella uppföljningsregister, KIGS resp. IOS, med elektroniskt system för inrapportering (Endo-KIGS resp. Nordinet).

Om/när/efter att förälder/barn lämnat godkännande (IC=informed consent) för rapportering och rutan för lämnat IC markeras elektroniskt, så sänds data i kodad form, men enbart från patienter som behandlas med respektive företags preparat.

F. Referenser

1. Leschek EW, Rose SR, Yanovski JA, Troendle JF, Quigley CA, Chipman JJ, Crowe BJ, Ross JL, Cassorla FG, Blum WF, Cutler GB Jr, Baron J; National Institute of Child Health and Human Development-Eli Lilly & Co. Growth Hormone Collaborative Group. Effect of growth hormone treatment on adult height in peripubertal children with idiopathic short stature: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3140-3148.
2. Albertsson-Wikland K, Aronson AS, Gustafsson J, Hagenäs L, Ivarsson SA, Jonsson B, Kriström B, Marcus C, Nilsson KO, Ritze'n EM, Tuvemo T, Westphal O, and Åman J. Dose-Dependent Effect of Growth Hormone on Final Height in Children with Short Stature without Growth Hormone Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4342-4350
3. Ornitz DM, Marie PJ. FGF signaling pathways in endochondral and intramembranous bone development and human genetic disease. *Genes Dev.* 2002 ;16:1446-65.
4. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med.* 1994;331:1056-61.
5. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3689-98.
6. Hagenäs L. Människans pubertetstillväxt – kan den påverkas? *Pediatrisk Endokrinologi* 17:15-25; 2003 http://www.lilly.no/Nitro2/objects/pdf/veksthormon/no_volum17.1_tilvekst.pdf
7. Kirsch S, Weiss B, Zumbach K, Rappold G. Molecular and evolutionary analysis of the growth-controlling region on the human Y chromosome. *Hum Genet.* 2004;114:173-81.
8. Lopez-Bermejo A, Buckway CK, Rosenfeld RG. Genetic defects of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11:39-49.
9. Asa SL, Ezzat S. Molecular basis of pituitary development and cytogenesis. *Front Horm Res.* 2004;32:1-19.
10. Kriström B, Zdunek AM, Rydh A, Jonsson H, Sehlin P, Escher SA. A novel mutation in the LIM homeobox 3 gene is responsible for combined pituitary hormone deficiency, hearing impairment, and vertebral malformations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1154-61.
11. Crone J, Pfaffle R, Stobbe H, Prayer D, Gomez I, Frisch H. Familial combined pituitary hormone deficiency caused by PROP-1 gene mutation. Growth patterns and MRI studies in untreated subjects. *Horm Res.* 2002;57:120-6.
12. NICE 2002. National Institute of Clinical Excellence. Guidance on the use of human growth hormone (somatropin) in children with growth failure. May 2002. www.nice.org.uk
13. 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. Review.
14. Hochberg Z, Albertsson-Wikland K. Evo-devo of infantile and childhood growth. *Pediatr Res.* 2008 Jul;64(1):2-7. Review

15. AlbertssonWikland K, Kristrom B, Rosberg S, Svensson B, Nierop AF. Validated multivariate models predicting the growth response to GH treatment in individual short children with a broad range in GH secretion capacities. *Pediatr Res* 2000;48:475-84.
16. Kriström B, Lofqvist C, Rosberg S, Albertsson Wikland K. Effect of spontaneous GH secretion and the GH sampling period on the accuracy of models for predicting growth responses to GH treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4963-4.
17. Westphal, O: Human growth hormone. A methodological and clinical study. *Acta Paed Scand suppl.* 182, 1968.
18. Butler J Role of biochemical tests in assessing need for growth hormone therapy in children with short stature: Royal College of Pathologists Clinical Audit Project. *Ann Clin Biochem* 2001; i-xxiii (webpubl)
19. Zadik Z, Chalew SA, Kowarski A. Assessment of growth hormone secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;71:932-6
20. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, Bartolotta E, Dammacco F, Camanni F. Reliability of provocative tests to assess growth hormone secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:3323-7.
21. Martinez AS, Domene HM, Ropelato MG, Jasper HG, Pennisi PA, Escobar ME, Heinrich JJ. Estrogen priming effect on GH provocative test: A useful tool for the diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4168-72.
22. Kriström, B., J. Karlberg, and K. Albertsson-Wikland. Prediction of the growth response of short prepubertal children treated with growth hormone. Swedish Paediatric Study Group for GH treatment. *Acta Paediatr* 1995;84:51-7.
23. Ranke MB, Lindberg A, Chatelain P, Wilton P, Cutfield W, Albertsson-Wikland K, Price DA. Derivation and validation of a mathematical model for predicting the response to exogenous recombinant human growth hormone (GH) in prepubertal children with idiopathic GH deficiency. KIGS International Board. Kabi Pharmacia International Growth Study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1174-83.
24. Ranke MB, Lindberg A, Martin DD, Bakker B, Wilton P, Albertsson-Wikland K, Cowell CT, Price DA, Reiter EO. The mathematical model for total pubertal growth in idiopathic growth hormone (GH) deficiency suggests a moderate role of GH dose. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4748-53.
25. Ranke MB, Lindberg A; KIGS International Board. Observed and predicted growth responses in prepubertal children with growth disorders: guidance of growth hormone treatment by empirical variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1229-37.
26. Dahlgren J, Kriström B, Niklasson A, Nierop AF, Rosberg S, Albertsson-Wikland K. Models predicting the growth response to growth hormone treatment in short children independent of GH status, birth size and gestational age. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2007;7:40
27. Kriström B, Dahlgren J, Niklasson A, Nierop AF, Albertsson-Wikland K. The first-year growth response to growth hormone treatment predicts the long-term prepubertal growth response in children. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2009 Jan 12;9:1.

28. Jansson C, Boguszewski C, Rosberg S, Carlsson L, Albertsson-Wikland K. Growth hormone (GH) assays: influence of standard preparations, GH isoforms, assay characteristics, and GH-binding protein. *Clin Chem* 1997;43:950-6.
29. Strasburger CJ, Wu Z, Pflaum CD, Dressendorfer RA. Immunofunctional assay of human growth hormone (hGH) in serum: a possible consensus for quantitative hGH measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2613-20.
30. Nagel BH, Palmbach M, Petersen D, Ranke MB. Magnetic resonance images of 91 children with different causes of short stature: pituitary size reflects growth hormone secretion. *Eur J Pediatr*. 1997;156:758-63. Review.
31. Tillmann V, Tang VW, Price DA, Hughes DG, Wright NB, Clayton PE. Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-pituitary axis in the diagnosis of growth hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000;13:1577-83.
32. Arslanoglu I, Kutlu H, Isguven P, Tokus F, Isik K. Diagnostic value of pituitary MRI in differentiation of children with normal growth hormone secretion, isolated growth hormone deficiency and multiple pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001;14:517-23.
33. Maghnie M, Salati B, Bianchi S, Rallo M, Tinelli C, Autelli M, Aimaretti G, Ghigo E. Relationship between the morphological evaluation of the pituitary and the growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone Plus arginine in children and adults with congenital hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:1574-9.
34. Kandemir N, Cila A, Besim A, Yordam N. Magnetic resonance imaging (MRI) findings in isolated growth hormone deficiency. *Turk J Pediatr*. 1998;40:385-92.
35. Kornreich L, Horev G, Lazar L, Schwarz M, Sulkes J, Pertzalan A. MR findings in growth hormone deficiency: correlation with severity of hypopituitarism. *Am J Neuroradiol*. 1998;19:1495-9.
36. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Edition 2 California: Stanford university press. 1959
37. Tanner JM, Whitehouse RH, Marshall, WA, Healy JR, Goldstein H, Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW2 method). Edition 1. Academic Press 1975.
38. Tanner JM, Healy JR, Goldstein H. Assessment of skeletal maturity and prediction of adult height (TW3 method). WB Saunders London 2002.
39. Hochberg Z. Endocrine control of skeletal maturation. Karger, Basel 2002
40. Taranger J, Karlberg J, Bruning B, Engström I. Standard deviation score charts of skeletal maturity and its velocity in Swedish children assessed by the Tanner-Whitehouse method (TW2-20). *Ann Hum Biol*. 1987;14:357-65.
41. Aronson AS, Lindberg A. Skeletal age is retarded and final height above initial prognosis in idiopathic STH insufficiency in Swedish KIGS. Poster P2-586, ESPE 2004.
42. Attanasio AF, Shavrikova E, Blum WF, Cromer M, Child CJ, Paskova M, Lebl J, Chipman JJ, Shalet SM; Hypopituitary Developmental Outcome Study Group. Continued growth hormone (GH) treatment after final height is necessary to complete somatic development in childhood-onset GH-deficient patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:4857-62.

43. Kriström B, Aronson AS, Dahlgren J, Gustafsson J, Halldin M, Ivarsson SA, Nilsson NO, Svensson J, Tuvemo T, Albertsson-Wikland K. Growth hormone (GH) dosing during catch-up growth guided by individual responsiveness decreases growth response variability in prepubertal children with GH deficiency or idiopathic short stature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):483-90.
44. Dahlgren J. Management of Short Stature in SGA Children. In: *Pediatric and Adolescent Medicine.* W Kiess, A Hooken-Koelega, C Chernauek editors. Karger AG, 2008.
45. Fjellestad-Paulsen A, Simon D, Czernichow P. Short children born small for gestational age and treated with growth hormone for three years have an important catch-down five years after discontinuation of treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1234-9
46. Ranke MB, Lindberg A, Cowell CT, Wikland KA, Reiter EO, Wilton P, Price DA; KIGS International Board. Prediction of response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age: analysis of data from KIGS (Pharmacia International Growth Database). *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan;88(1):125-31.
47. van Pareren YK, Duivenvoorden HJ, Slijper FS, Koot HM, Hokken-Koelega AC. Intelligence and psychosocial functioning during long-term growth hormone therapy in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Nov;89(11):5295-302.
48. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Díaz M, Suárez L, de Zegher F. Low-birth weight children develop lower sex hormone binding globulin and higher dehydroepiandrosterone sulfate levels and aggravate their visceral adiposity and hypoadiponectinemia between six and eight years of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;94(10):3696-9.