

Groeiend inzicht in groeistoornissen

Dankzij recombinant-DNA technieken is het sinds midden jaren tachtig mogelijk om kunstmatig groeihormoon te maken. Behalve kinderen met bepaalde groeistoornissen worden daarmee ook volwassenen behandeld die een tekort aan groeihormoon hebben. De dosering van deze therapieën luistert bijzonder nauw, maar gelukkig is tegenwoordig goede diagnostiek en monitoring mogelijk.

Groeihormonen spelen niet alleen een grote rol bij het groeien in de lengte tijdens de kinderjaren en vroege jeugd, maar ook bij het levenslang voortdurende proces van aanmaak en afbraak van cellen. Een complex hormonaal systeem stuurt de groei-processen aan. Het begint met de productie van groeihormoon in de hypofyse, de meesterklier in onze hersenen die wordt *getriggerd* door stoffen uit de hypothalamus. Vervolgens verspreidt het groeihormoon zich via het bloed naar allerlei organen en weefsels en worden specifieke groei-processen aan- en uitgeschakeld. Een centrale rol daarbij speelt de lever, waar onder invloed van groeihormoon het zogeheten IGF-systeem wordt geactiveerd. De belangrijkste spelers in dit systeem van groeifactoren en speciale transport- en bindingseiwitten zijn IGF-1 (*insuline-like growth factor*) en IGF-BP3 (*IGF binding protein*).

De combinatie van groeihormoon en IGF-1 zorgt onder andere voor het opbouwen van spieren, het groeien en versterken van botten, het in stand houden en versterken van de hartfunctie, de afname van de hoeveelheid vet en de regulatie van de hoeveelheid vocht in het lichaam. Overigens worden deze lichaamsfuncties niet alleen door groeihormoon en IGF-1 geregeld. Ook andere hormonen – bijvoorbeeld uit de schildklier – en stoffen als vitaminen spelen hierbij een belangrijke rol. Bloedonderzoek biedt meer inzicht in de status van de ingewikkelde groei-regulatie van het lichaam. Mogelijke stoornissen kunnen worden opgespoord en vervolgens worden behandeld.

Vroege diagnose

“Jaarlijks worden er zo’n 2500 kinderen vanwege groeistoornissen doorverwezen naar een specialist,” vertelt dr. Sabine de Muinck Keizer-Schrama, kinderarts-endocrinoloog aan het Erasmus Medisch Centrum/Sophia Kinderziekenhuis in Rotterdam. “Zij worden lang niet allemaal met groeihormoon behandeld, want de oorzaken van groeistoornissen zijn zó divers dat zo’n behandeling niet altijd zin heeft. Voordat je er aan begint moet je dus de exacte oorzaak van de kleine lichaamslengte bepalen. Die diagnose moet bovendien zo vroeg mogelijk worden gesteld, omdat de ‘lengte-achterstand’ anders te groot wordt om nog te kunnen corrigeren. Centrale vraag daarbij is: *wat is te klein?* Via het CBO (het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, red.) hebben wij daar eind jaren negentig heldere richtlijnen voor opgesteld.”

Volgens De Muinck Keizer-Schrama is lengte een relatief begrip. “Een kind dat te klein is, heeft niet per definitie een groeistoornis. Iemands lengte is afhankelijk van de lengte van de ouders, de etnische afkomst, de socio-economische status, of men vroeg of laat ‘rijpt’, enzovoorts. Het meten van de lengte van een kind gedurende een langere periode is dus essentieel, evenals het achterhalen van de lengte van de vader en moeder. Als je de invloed van al deze factoren hebt onderzocht, kun je kijken naar échte medische oorzaken, waarbij we onderscheid maken in primaire en secundaire groeistoornissen.”

Primaire groeistoornissen zijn vaak al zichtbaar bij de geboorte of zijn al bij de geboorte vast te stellen; meestal zijn ze het gevolg van een genetische afwijking c.q. een syndroom (zie tabel). De diagnose van een syndroom wordt gesteld op grond van een aantal bijzondere lichamelijke kenmerken. Voor een aantal syndromen is tegenwoordig ook zogeheten cytogenetisch onderzoek (chromosomen-onderzoek en DNA-diagnostiek) voorhanden. Sommige zijn behandelbaar, maar de meeste syndromen helaas niet. Naast de primaire stoornissen vormen secundaire groeistoornissen een

Beknopt overzicht groeistoornissen

Primaire stoornis

- Turner syndroom
- gonadale dysgenese
- Prader-Willi syndroom
- Silver-Russell syndroom
- skeletdysplasieën
- intra-uteriene groeistoornis

Oorzaak

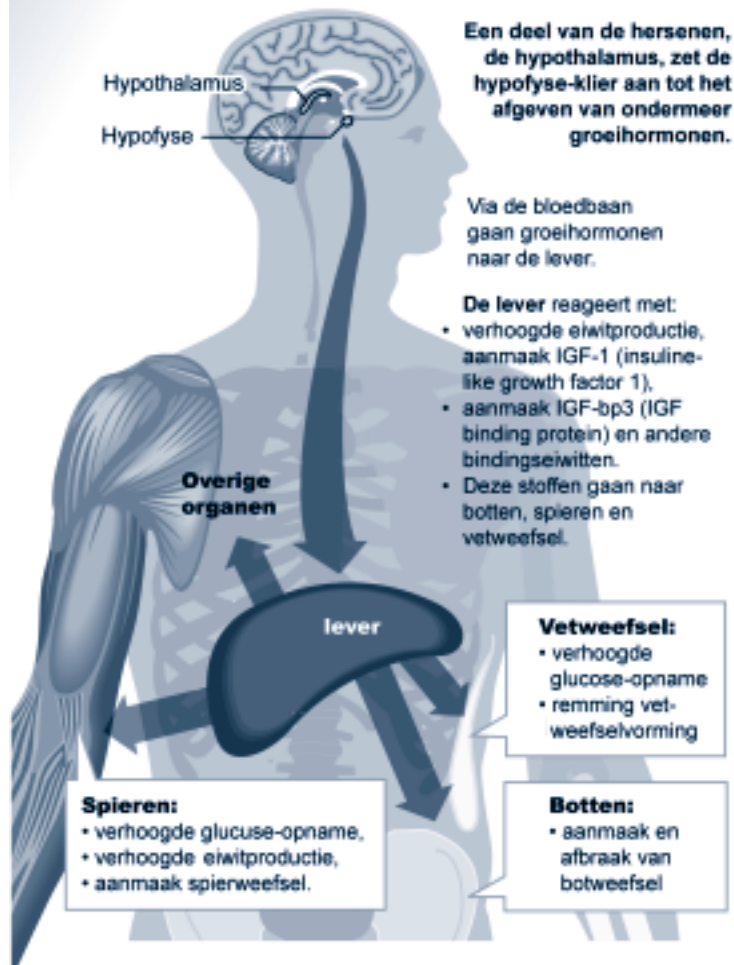
slechts één functionerend X-chromosoom (bij meisjes)
mix van cellen met één X- en met XY-chromosomen
defect op chromosoom 15
defect op chromosoom 7
disproportionele groei (lilliputter)
groeivertraging van foetus tijdens zwangerschap

Secundaire stoornis

- ondervoeding
- orgaanafwijkingen
- endocriene afwijkingen
- psychische stoornissen

voedseltekort of verteringsstoornis
hartafwijkingen, nierziekten, chronische ziekten
groeihormoontekort, schildklierhormoontekort, of een overmaat bijnierschorshormoon
anorexia nervosa

Groeihormonen



belangrijke oorzaak van groeiachterstand bij kinderen. Volgens De Muinck Keizer-Schrama zijn chronische ziekten en problemen met de voeding en vertering in veel gevallen de oorzaak. Als voorbeeld noemt zij *coeliakie* ofwel glutenallergie, waar 1 op de 2000 kinderen aan lijdt en waarbij een verstoorde absorptie in de darm leidt tot een tekort aan voedingsstoffen.

Bij sommige kinderen is de groeiachterstand het gevolg van een verstoorde hormoonhuishouding; zij hebben een tekort aan schildklier-, geslachts- of groeihormoon. Via hormoonsuppletie kan dit tekort worden aangevuld en is het mogelijk de groei te reguleren. "Bij ongeveer de helft van de patiënten – met name degenen die alleen een tekort aan groeihormoon hadden – is de situatie rond hun 18^e zodanig genormaliseerd dat ze

geen groeihormoon meer nodig hebben," aldus De Muinck Keizer-Schrama. "Bij de andere helft moet de hormoonsuppletie de rest van het leven worden volgehouden, omdat hun lichaam zelf geen groeihormoon aanmaakt."

Zij zijn niet de enigen, want ook enkele duizenden Nederlandse volwassenen moeten groeihormoon toegediend krijgen. Het gaat daarbij vooral om patiënten die een hersentumor hebben gehad. Een tumorgezwellen rond de hypofyse als het ware dichtdrukken, waardoor de hypofyse afsterft of beschadigd raakt. Dat laatste gebeurt ook bij patiënten die worden be-

straald. Door de beschadigingen aan de hypofyse maken deze mensen geen – of te weinig – groeihormoon aan.

Het effect daarvan kan desastreus zijn: een verstoorde suikerstofwisseling, een verstoorde vetstofwisseling (lees: een verhoogd cholesterolgehalte) waardoor vervroegde aderverkalking en een verhoogd risico op sterfte aan hart- en vaatziekten optreedt, een verstoorde water- en zoutbalans door een veranderde nierfunctie, en een verminderd concentratievermogen en geheugen door een veranderde stofwisseling van de hersenen. Gelukkig kunnen medici op basis van bloedmetingen en een adequate behandeling met kunstmatig groeihormoon de hormoonspiegel op peil houden en daarmee deze ongewenste effecten onderdrukken.

Verbeterde tests

Essentieel voor de diagnostiek en behandeling van groeihormoonstoornissen is het meten van de hoeveelheid groeihormoon in het bloed. Dat gaat niet zomaar, om-

Bloedonderzoek brengt groeiprobleem in beeld

dat de natuurlijke afgifte door de hypofyse gedurende de dag en de nacht nogal fluctueert. Daarom wordt van oudsher een zogeheten 'provocatietest' gebruikt, die de maximale hormoonafgifte van de hypofyse vaststelt. De Muinck Keizer-Schrama: "Een jeugdige patiënt krijgt dan het middel clonidine – of eventueel arginine – toegediend, stoffen die de hypothalamus aansporen om de hypofyse groeihormoon te laten produceren. Het groeihormoon komt vervolgens in het bloed terecht, waar je via eenvoudige immunochemische bepalingen de concentratie kunt bepalen. Bij volwassenen wordt de insuline-tolerantietest en de argininetest gebruikt."

Behalve het groeihormoon zélf worden tegenwoordig nog twee andere *markers* in het bloed gebruikt: de al genoemde factoren IGF-1 en IGF-BP3, die eveneens via kant-en-klare immunochemische detectiekits te achterhalen zijn. Het voordeel van het meten van deze factoren is dat de concentratie gedurende de dag veel stabiel is. Door de ratio van deze twee markers te bepalen kun je bovendien de verhouding meten tussen de hoeveelheid vrij circulerend ofwel biologisch actief IGF-1 en de hoeveelheid die gebonden is. Het combineren van alle drie de tests geeft de beste uitkomsten.

Binnen de Landelijke Werkgroep BindingsAnalyse (LWBA) wordt op dit moment in Nederland nog gewerkt aan verdere standaardisering van de tests voor groeihormoon, IGF-1 en IGF-BP3, zodat de meetresultaten van verschillende laboratoria makkelijker uitwisselbaar worden. Bovendien doen tal van laboratoria onderzoek naar een volgende generatie tests voor groeihormoonstoornissen, maar is het op dit moment nog onduidelijk welke aanpak daarbij gebruikt zal gaan worden.

Arthur van Zuylen

Met dank aan dr. J. Janssen, endocrinoloog in het Erasmus Medisch Centrum Rotterdam.

Opsporing oorzaak groeistoornissen dringend gewenst