

Titel: Down syndrome - Growth and endocrine impact
(Tillväxt och hormonbalans vid Downs syndrom)

Författare Åsa Myrelid

Klinik-inst-enhet: Institutionen för kvinnor och barns hälsa

Sjukhus/Universitet: Akademiska Barnsjukhuset

pnr-ort: 751 85 Uppsala

e-post: asa.myrelid@kbh.uu.se

Disputationsdatum: 090905

Huvudhandledare: professor Jan Gustafsson

Opponent: med dr Ann Christin Lindgren

Sammanfattning/Abstract

Down syndrome (DS) is associated with psychomotor retardation, short stature and endocrine dysfunction.

Statural growth is a well-known indicator of health. The growth in DS differs markedly from that of other children and there is a 20 cm reduction of final height as compared to target height. We developed growth charts specific for Swedish children with DS, in order to facilitate early diagnosis of concomitant diseases that influence growth. The growth charts are available for paediatricians and child health care professionals in Sweden.

The mechanism underlying the impaired growth in DS is unknown. Height is influenced by parental factors, energy intake, hormone balance and general health. In DS, genetic factors deriving from the extra chromosome 21 further affect growth. Children with DS seem to have reasonable levels of growth hormone (GH), even though GH treatment for limited periods of time improves growth velocity. Within the present project, the subjects of a previous study on early GH therapy in DS were followed up regarding late effects. We found a larger adult head circumference and better psychomotor abilities in the previously treated subjects despite a lack of effect on final height.

In adult life, GH has effects on psychological well-being and metabolism. The clinical features in adults with DS might indicate impaired GH secretion. Ten young adults with DS were studied and compared with ten healthy controls. The GH secretion in the DS subjects did not differ from that in the controls. The fat body mass percentage was increased in DS, in line with the high prevalence of overweight/obesity. The finding of an increased HOMA index as well as a high relative rate of hepatic glucose production in DS indicates reduced insulin sensitivity both peripherally and in the liver.

Thyroid dysfunction is common in DS. There is a 30-fold increase in congenital hypothyroidism, and acquired hypothyroidism has been reported to be present in up to 50% of adults with DS. We collected neonatal screening results and hospital records for the first ten years of life of 68 children with DS. The mean TSH concentration was increased neonatally, indicating marginal hypothyroidism early in life in DS. However, the neonatal TSH level did not predict development of manifest hypothyroidism later in life.

Abstract på svenska

Downs syndrom (DS) är en av de vanligaste kromosomavvikelserna. Kortvuxenhet och psykomotorisk utvecklingsstörning är kardinaltecken vid DS. Endokrina avvikelser är också frekvent förekommande.

Tillväxt är en bra indikator på barns hälsa. Nyfödda barn med DS är kortare än andra nyfödda, och skillnaden i längd ökar under barndomen. Sjukdomar som påverkar tillväxten upptäcks ofta via ett förändrat tillväxtmönster. Detta kan lätt förbises vid DS eftersom tillväxten redan är avvikande. Användning av syndromspecifika tillväxtkurvor ökar möjligheterna till diagnostik av sjukdomar som stör längdtillväxten. Vi har framställt tillväxtkurvor för barn med DS, vilka finns tillgängliga inom svensk barnsjukvård och barnhälsovård.

Längdtillväxt styrs av nedärvda faktorer från föräldrarna liksom av nutrition, hälsa och hormoner. Genetiska faktorer, kopplade till kromosom 21, kan påverka tillväxten vid DS, men tillväxtstörningens exakta bakgrund är inte känd. I vuxen ålder är personer med DS ungefär 20 cm kortare än förväntat med hänsyn till föräldralängder. Trots att barn med DS har relativt normala nivåer av tillväxthormon (STH eller GH) förbättras deras tillväxt vid STH-behandling. Inom avhandlingsarbetet följde vi upp ungdomar med DS, vilka behandlats med STH i tidig barndom. Vi kunde påvisa större huvudomfång samt förbättrad kognitiv och motorisk förmåga, trots avsaknad av effekt på slutlängden.

Tillväxthormon har i vuxen ålder effekt både på ämnesomsättning och psykologiskt välbefinnande. Vuxna individer med DS uppvisar flera tecken förenliga med STH-brist. Vi jämförde tio unga vuxna med DS med tio friska kontrollindivider avseende förmågan att insöndra STH. STH-insöndringen hos individerna med DS skiljde sig inte från den hos kontrollerna. Vid samtidig undersökning av kroppssammansättning påvisades en ökad andel kroppsfett hos individerna med DS, resultat i linje med den frekventa förekomsten av övervikt/fetma. Individerna med DS hade en förhöjd glukosproduktion, som tillsammans med ett ökat HOMA-index talar för förekomst av minskad insulinkänslighet både på levernivå och perifert.

Brist på sköldkörtelhormon är mycket vanligt vid DS och upp till hälften av vuxna med DS kan ha hypotyreos. Vi studerade 68 barn med DS avseende nivåer av tyroideastimulerande hormon (TSH) vid PKU-provtagning. Vi följde också barnens journalhandlingar från de tio första levnadsåren i syfte att undersöka om den neonatala TSH-nivån kan prediktera framtida underfunktion av sköldkörteln. Resultaten visade att barn med DS har en förhöjd nivå av TSH neonatalt, vilket indikerar en brist på sköldkörtelhormon redan i nyföddhetsperioden, men nivån förutsäger inte utveckling av manifest hypotyreos senare under barndomen.