

# Endokrinologie Wachstum

**Elke Fröhlich-Reiterer**

*Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz  
Klinische Abteilung für Allgemeine Pädiatrie  
Bereich Diabetes und Endokrinologie*

# Wachstum

- „Growth is a sensitive indicator of a child's health, nutritional state and genetic background“
- **Brook's:** *Clinical Pediatric Endocrinology: p. 101*

# Themen

- Physiologie des Längenwachstums
- Perzentilen
- Diagnostik
- Indikation zur HGH-Therapie
- Normvarianten
- Vorgehen bei Großwuchs
- Fallbeispiele

**Genetische  
Faktoren**

**Hereditäre  
Faktoren**

**Endokrine  
Faktoren**

Chromosomenaberrationen  
Trisomie 21  
Turner  
Achondroplasie

Elterngröße

GH, IGF  
SD  
Sex Steroide  
Insulin

**Wachstum**

**Ernährung**

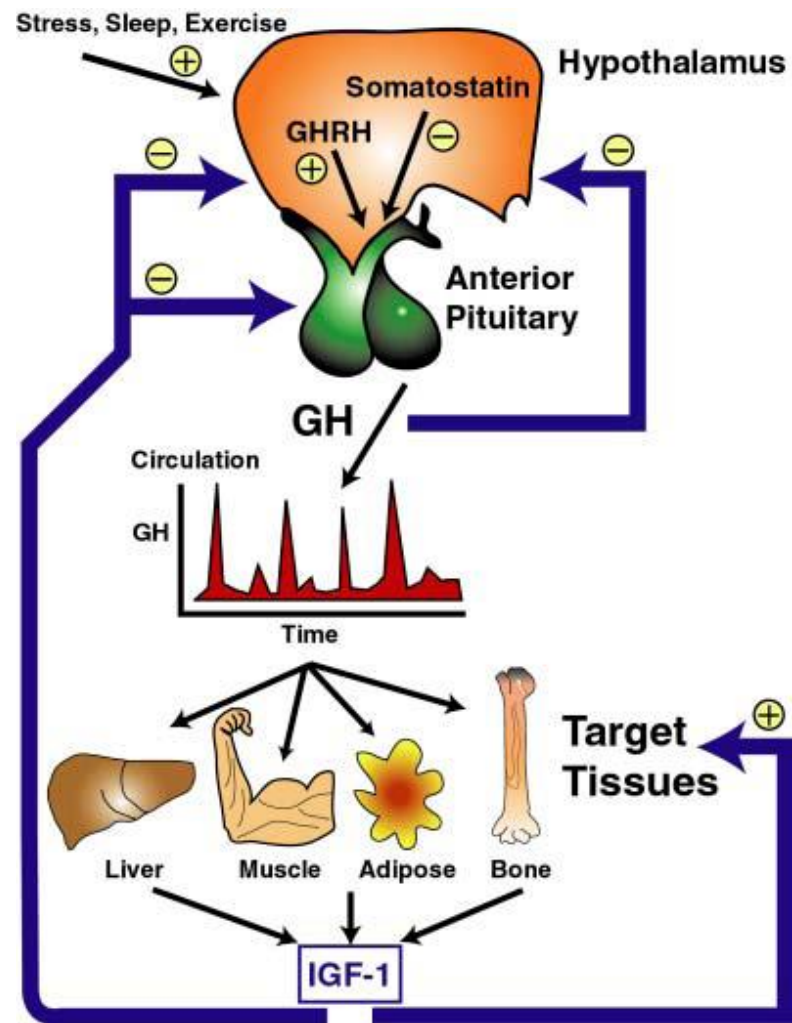
**Psychosoziale  
Faktoren**

**Chronische  
Erkrankungen**

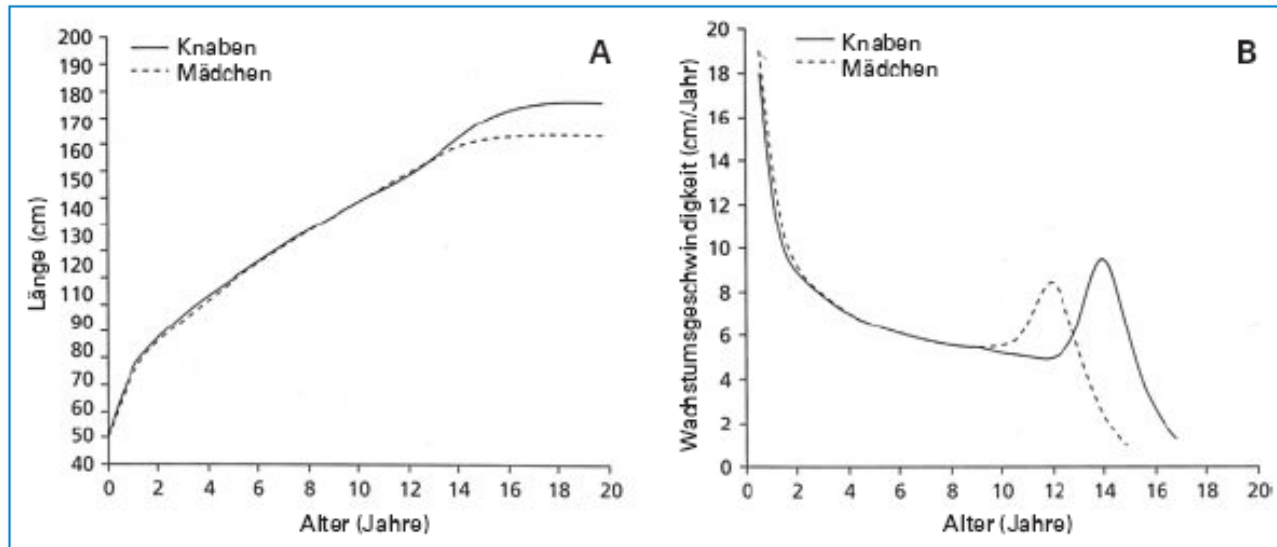
# Wachstumsphasen

- **Intrauterin**
  - IGF-2, Insulin, IGF-1
  - Plazentare Hormone
- **Säuglingsalter**
  - Ernährung
  - Schilddrüsenhormone
  - „catch up growth“
- **Kindheit**
  - HGH
  - Schilddrüsenhormone
- **Pubertät**
  - HGH
  - Androgen/Östrogene

# HGH-Endokriner Regelkreis



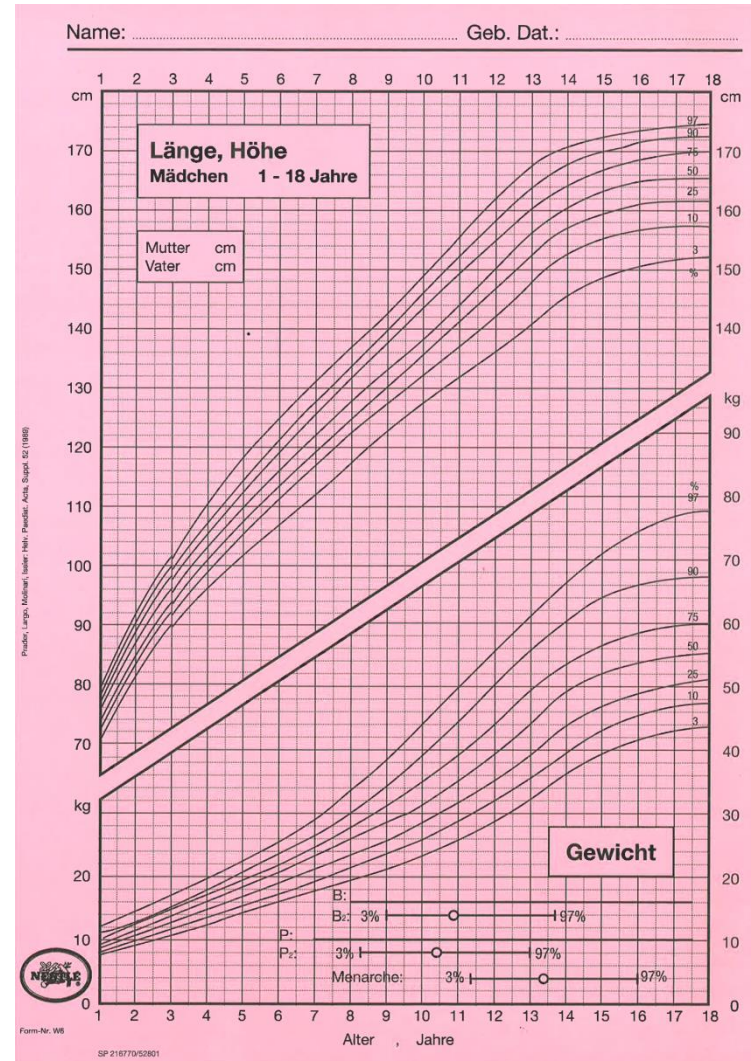
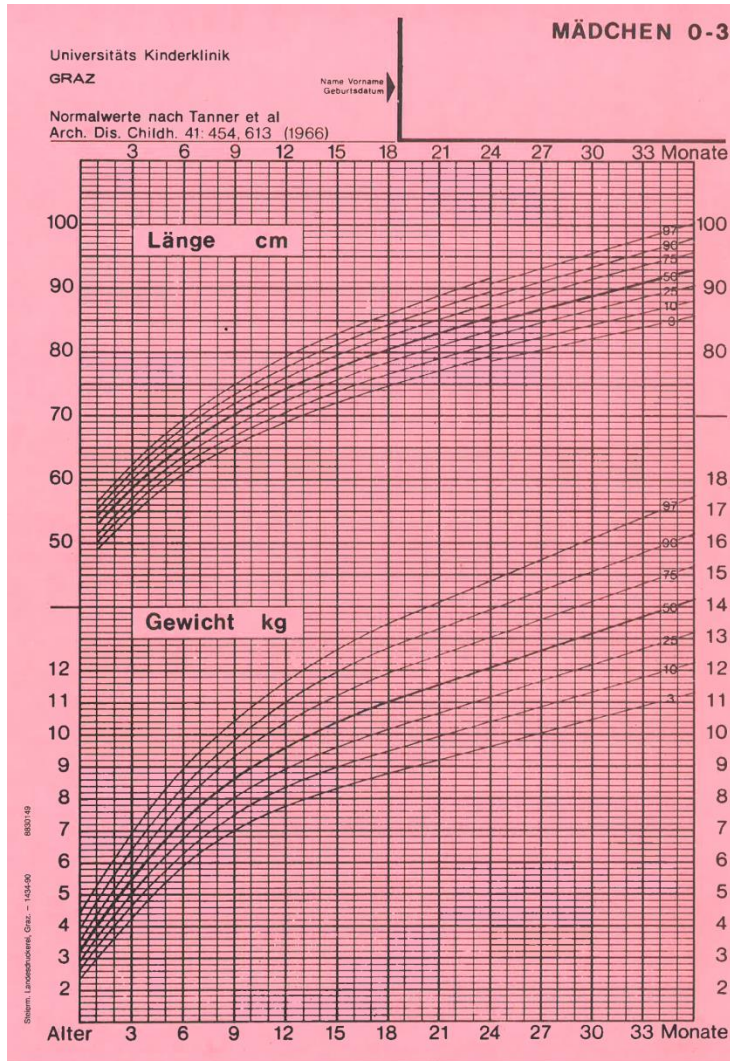
# Wachstumsphasen



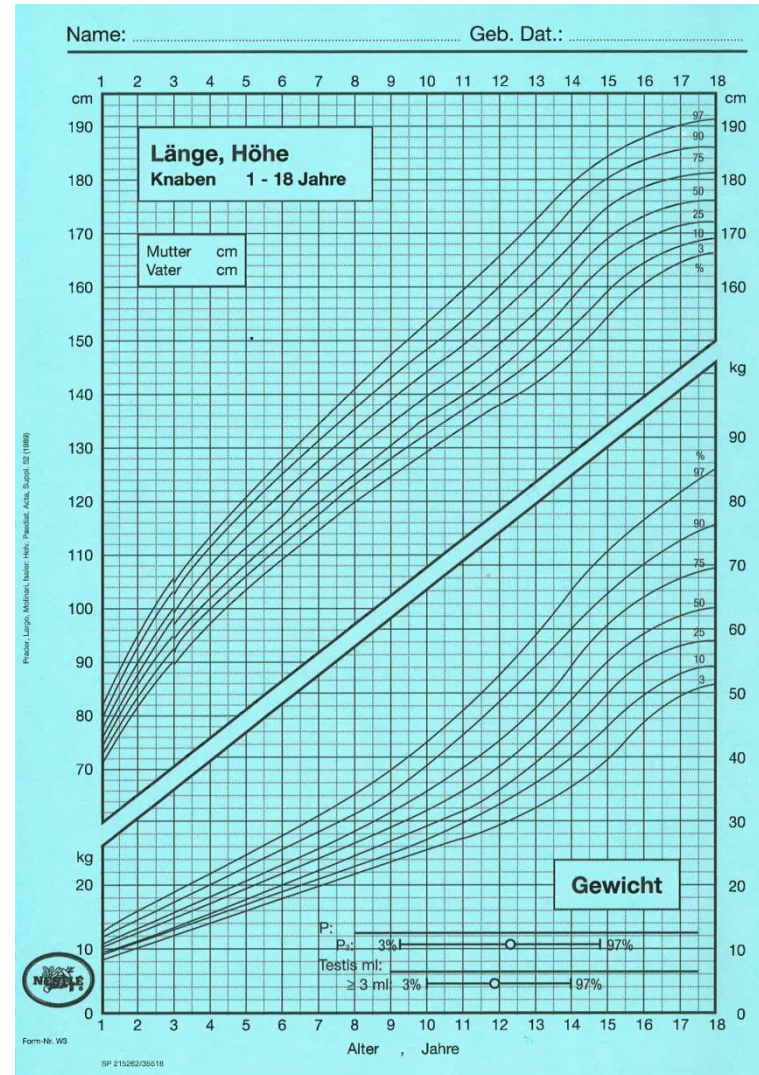
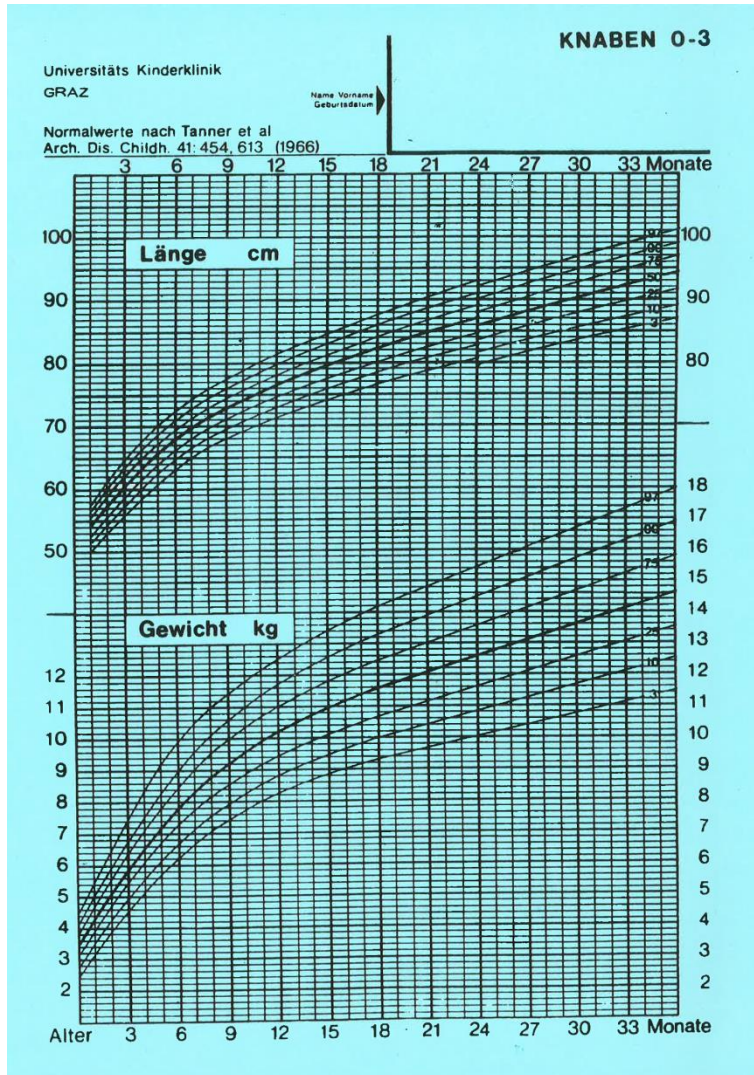
# HGH-Wirkungen

- **Wachstum**
  - Knochen, Gewebe, Muskel
- **Proteinsynthese**
  - Fördert Proteinsynthese
- **Lipidstoffwechsel**
  - Fördert Lipolyse
- **Glukosemetabolismus**
  - Dosisabhängig insulinverstärkende Wirkung (anabol)

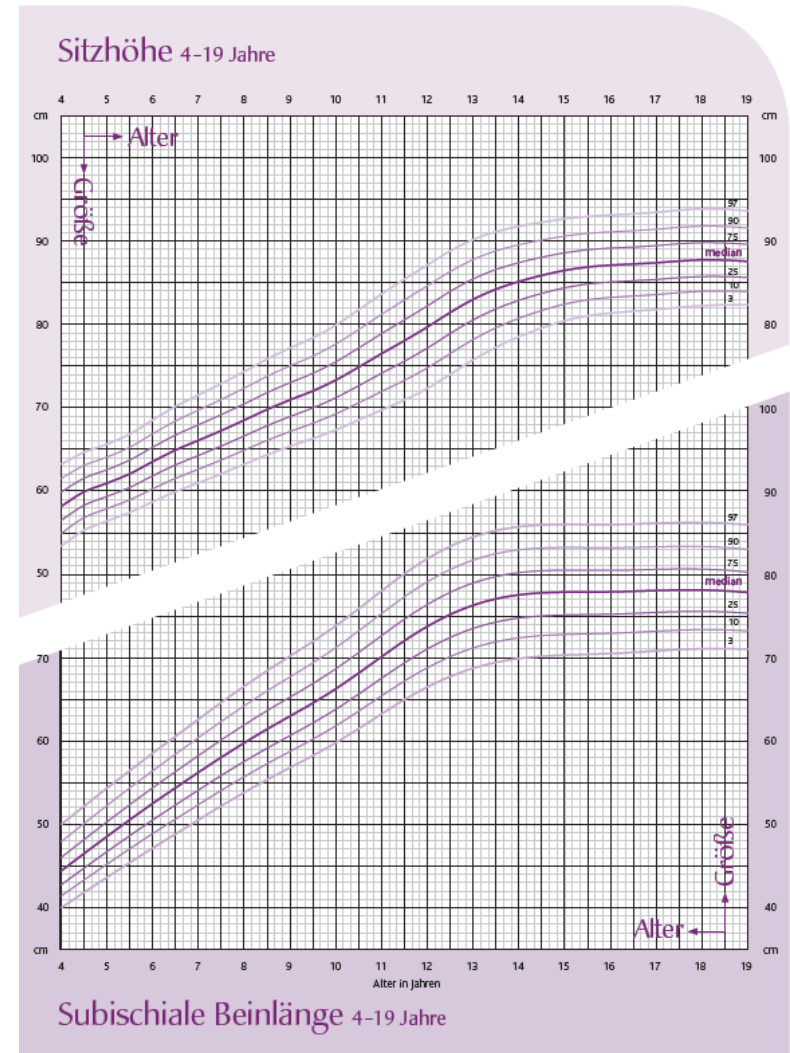
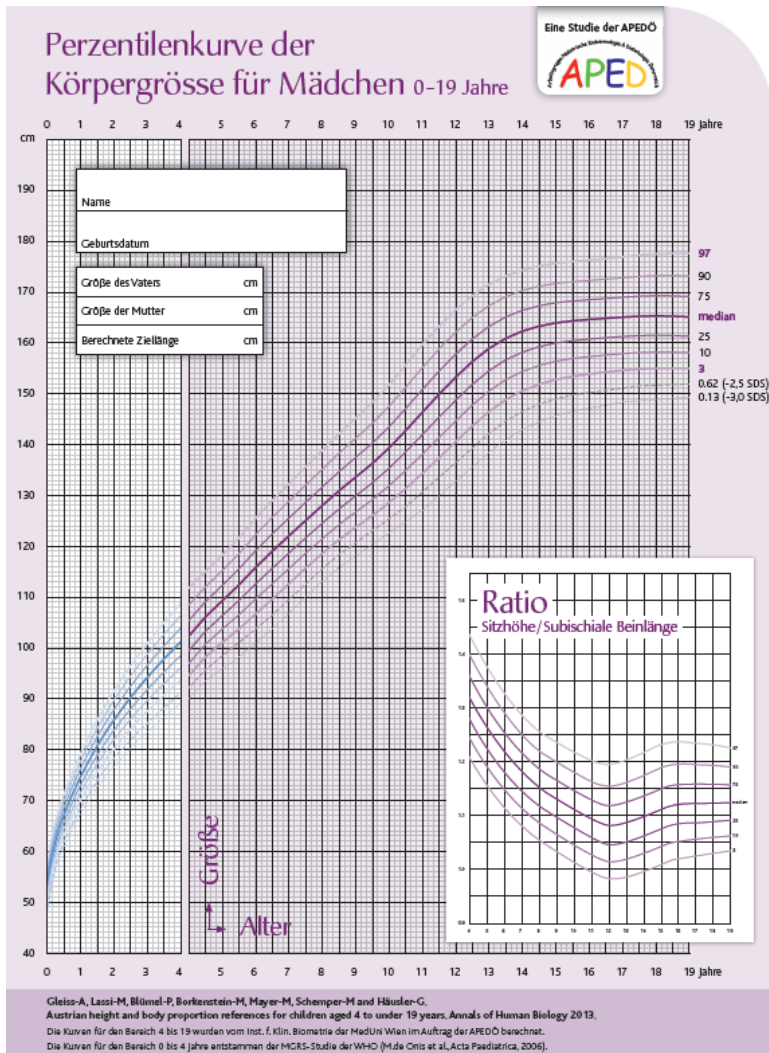
# Perzentilenkurven Prader



# Perzentilenkurven Prader

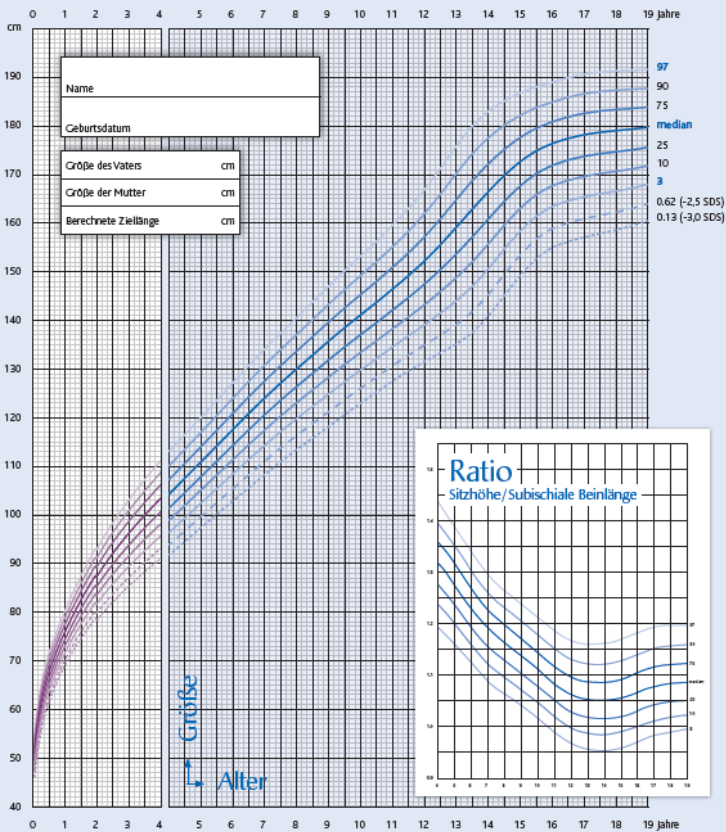


# Perzentilenkurven APED



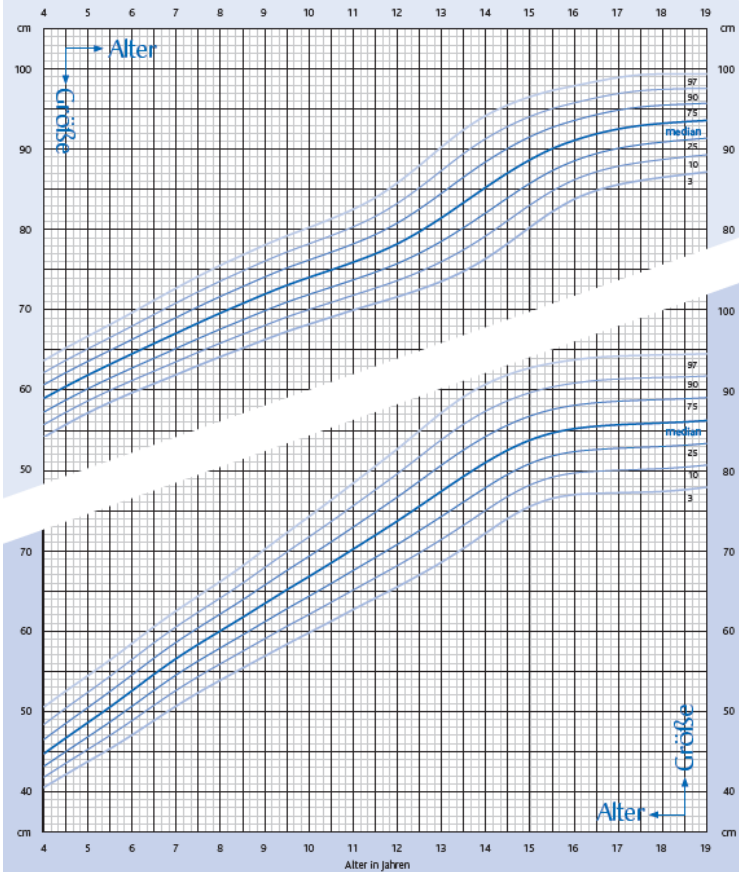
# Perzentilenkurven APED

## Perzentilenkurve der Körpergröße für Buben 0-19 Jahre



Gleits-A, Lassi-M, Bimmel-P, Berkenstein-M, Mayer-M, Schenker-M and Häusler-G.  
 Austrian height and body proportion references for children aged 4 to under 19 years. *Annals of Human Biology* 2013.  
 Die Kurven für den Bereich 4 bis 19 wurden vom Inst. f. Klin. Biometrie der MedUn Wien im Auftrag der APED berechnet.  
 Die Kurven für den Bereich 0 bis 4 Jahre entstammen der MGRS-Studie der WHO (M.de Onis et al, *Acta Paediatrica*, 2006).

## Sitzhöhe 4-19 Jahre

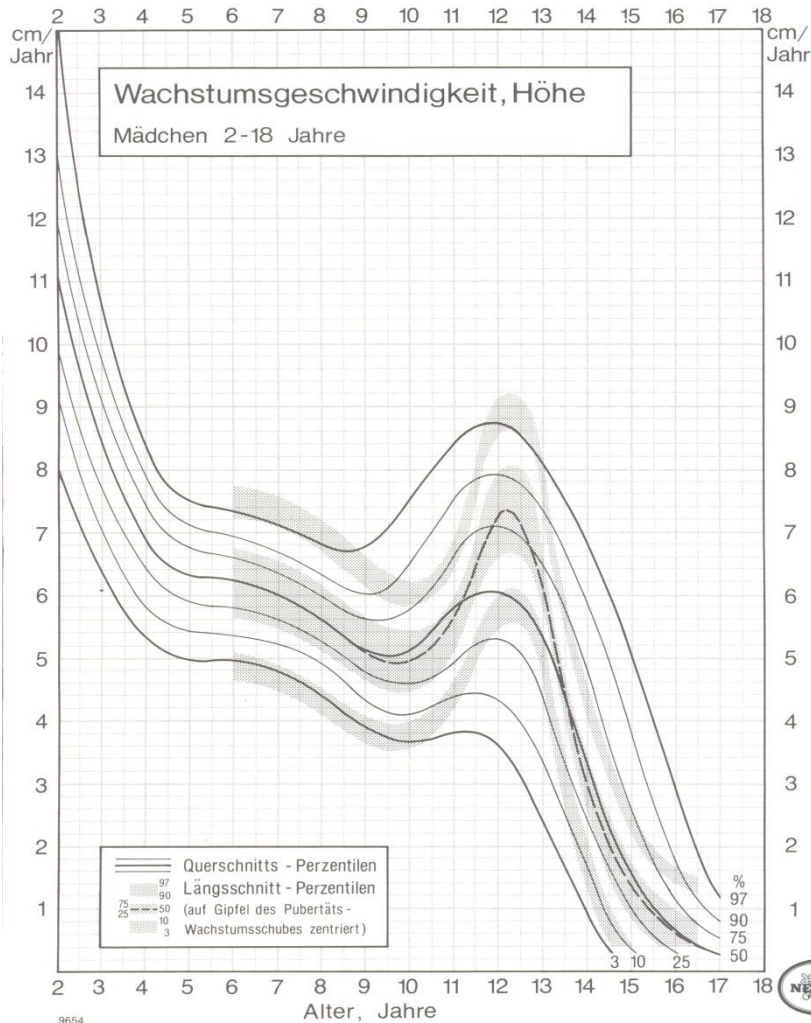


## Subischiale Beinlänge 4-19 Jahre

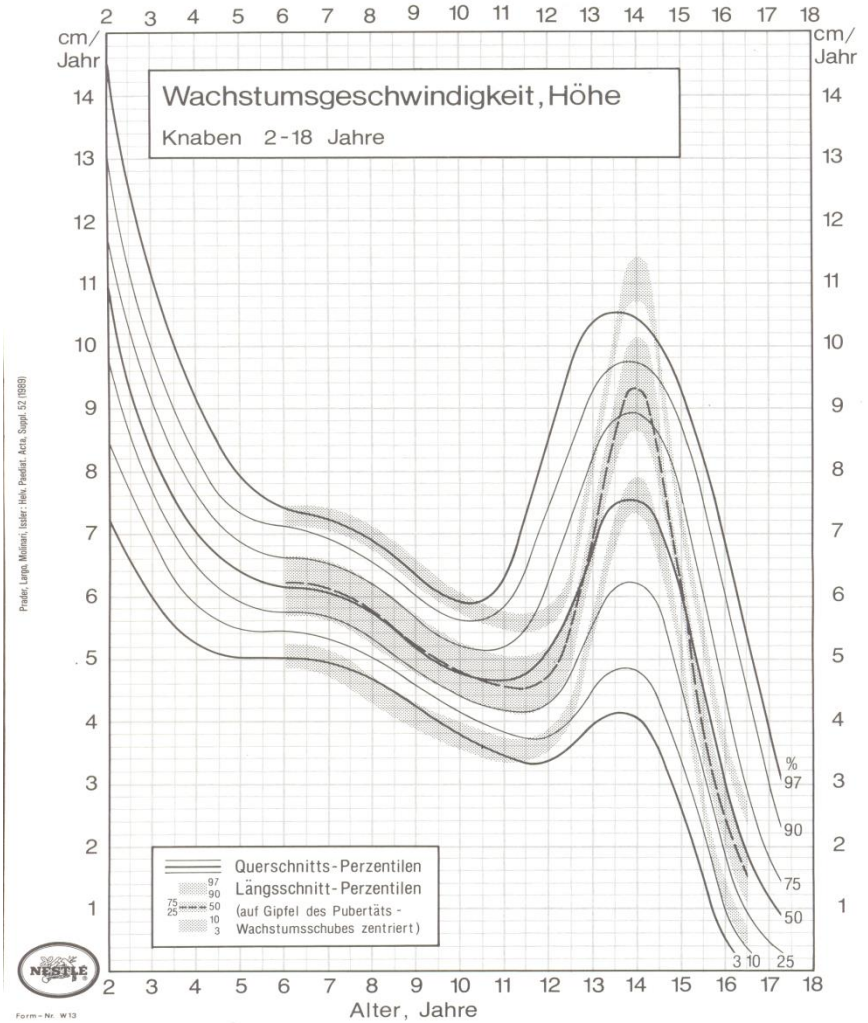
# Perzentile

## Wachstumsgeschwindigkeit

Name: ..... Geb. Dat: .....



Name : ..... Geb. Dat: .....



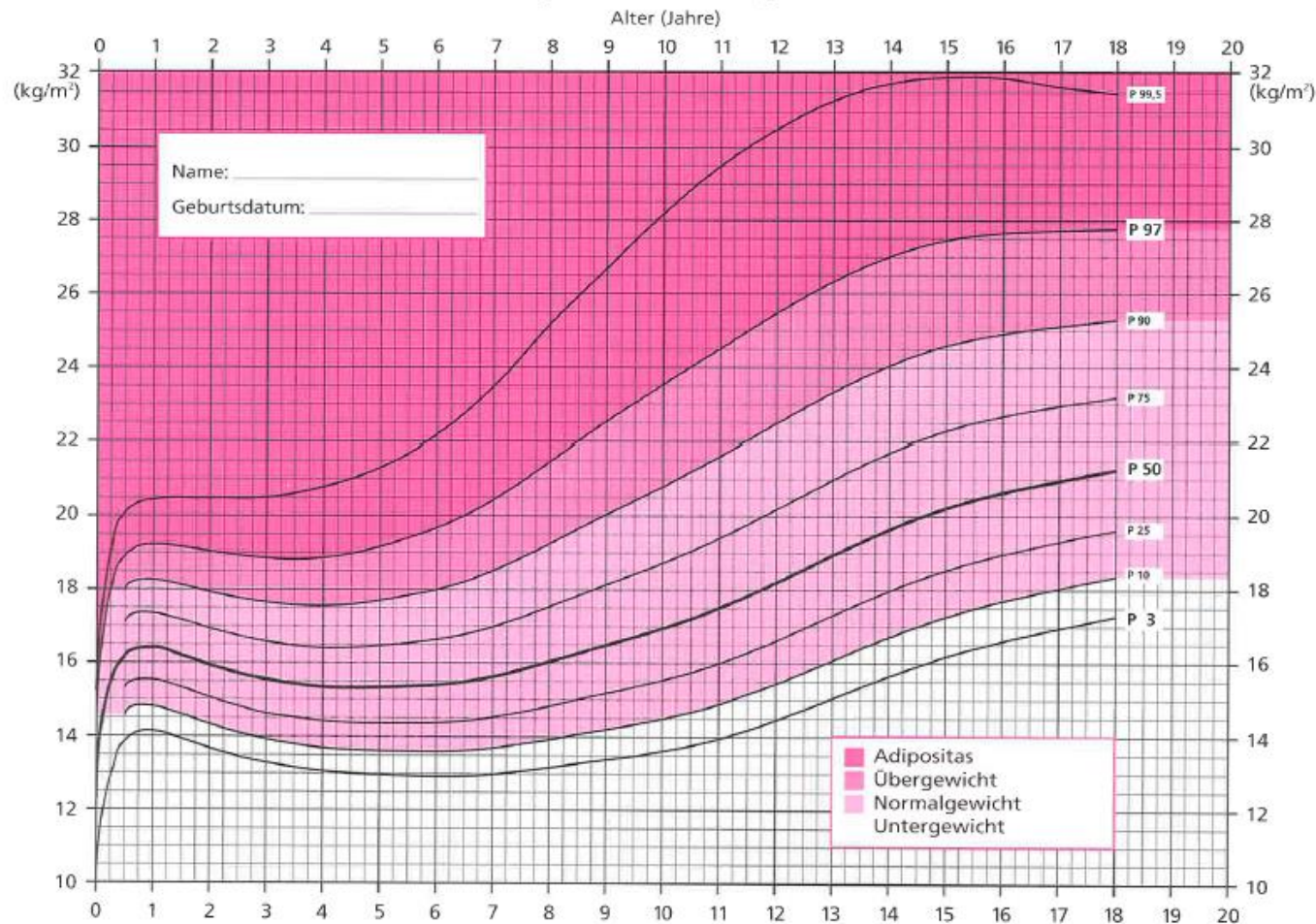
# BMI

- BMI-Perzentilen nach Kromeyer-Hausschild für Kinder 0 – 18 Jahre\*
- Altersabhängig
- Geschlechtsabhängig
- Def. Übergewicht: 90.-97. Perz.
- Def. Adipositas: > 97. Perz.
- BMI-Berechnung: 
$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht in kg}}{(\text{Größe in m})^2}$$

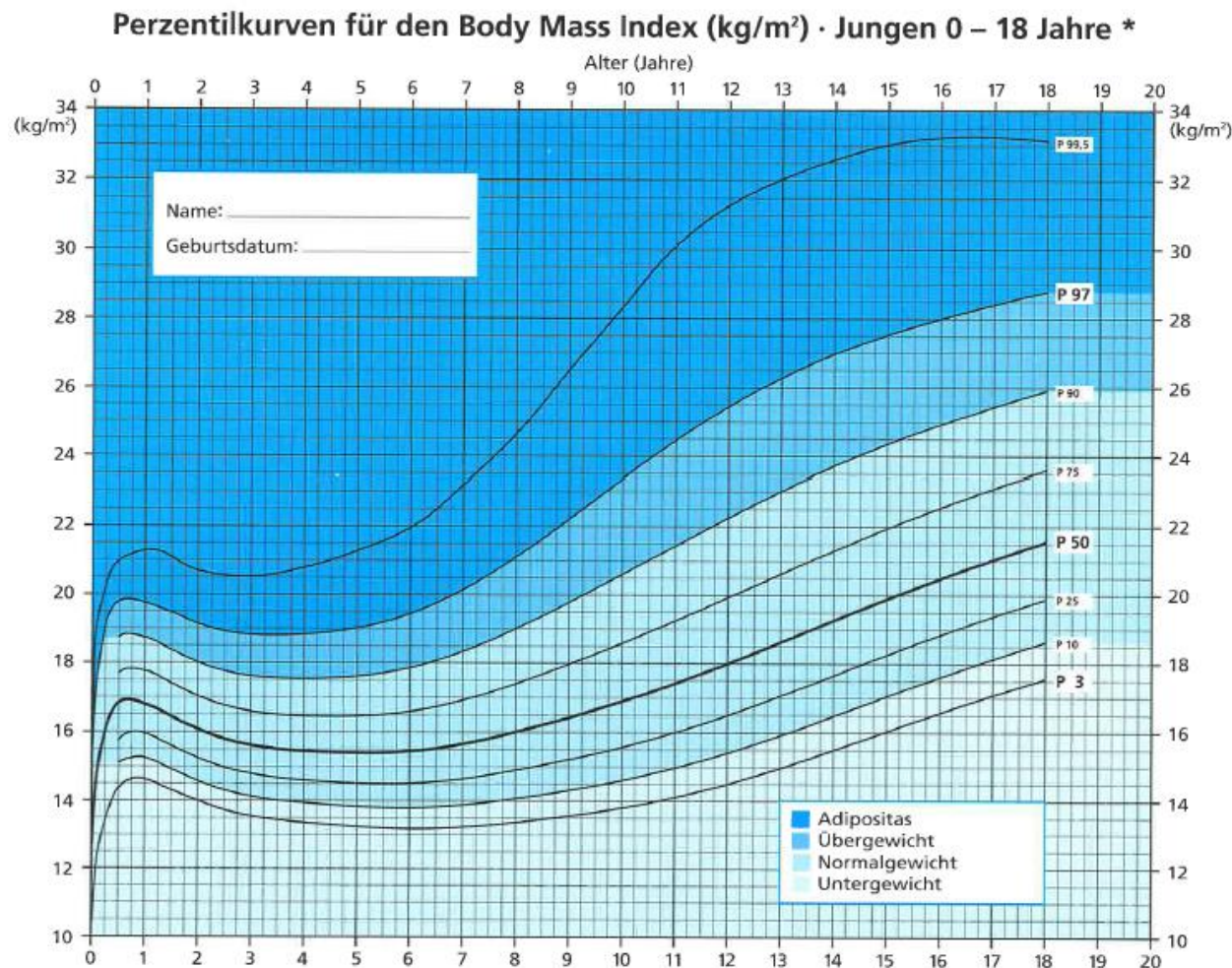
\*Kromeyer-Hauschild K, Kunze D, Wabitsch M, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. Monatschrift Kinderheilkunde 2001.

# BMI – Mädchen 0-18 Jahre

Perzentilkurven für den Body Mass Index (kg/m<sup>2</sup>) · Mädchen 0 – 18 Jahre \*



# BMI – Jungen 0-18 Jahre



# Wachstumsstörungen

- Größe  $\neq$  Längenwachstum
- Wachstum = Größenzunahme im Zeitraum
- Voraussetzung: mind. 2 Messwerte vorhanden
  
- „Kleinwuchs:“
  - Länge < 3. Perzentile
  - Länge – 2 SDS
  
- „Großwuchs:“
  - Länge > 97. Perzentile
  - Länge + 2 SDS

# Kleinwuchs - Ursachen

<b>Tab. 4 Ursachen von Kleinwuchs</b>
<b>1. Chromosomale Störungen (■ Tab. 6)</b>
a. Ullrich-Turner-Syndrom
b. Down-Syndrom o. Ä.
<b>2. Syndromale Erkrankungen (■ Tab. 6)</b>
a. Noonan-Syndrom
b. Silver-Russell-Syndrom
c. Prader-Willi-Syndrom usw.
<b>3. Skelettdysplasien (■ Tab. 6)</b>
a. Achondroplasie
b. Hypochondroplasie
c. Spondyloepiphysäre Dysplasie, Dyschondrosteose usw.
<b>4. Mangelernährung („malnutrition“)</b>
<b>5. Organische Ursachen einer Wachstumsstörung</b>
a. Kardiale Ursachen
b. Pulmonale Ursachen
c. Lebererkrankungen
d. Gastrointestinale Erkrankungen
e. Renale Ursachen
f. Chronische Anämien
g. Muskuläre und neurologische Erkrankungen
h. Chronisch-entzündliche Erkrankungen
<b>6. Endokrine Erkrankungen, primär keine GHD</b>
a. Cushing-Syndrom
b. Hypothyreose
c. Leprechaunismus (konnatale Insulinresistenz)
d. Diabetes mellitus (Mauriac-Syndrom)
e. Laron-Syndrom (GH-Rezeptor-Defekt) und andere Störungen der GH-IGF-1-Achse
<b>7. Metabolische Störungen</b>
a. Störungen des Kalzium-Phosphat-Metabolismus
b. Störungen des Kohlenhydratmetabolismus
c. Störungen des Lipidmetabolismus
d. Störungen des Aminosäuren- und Proteinstoffwechsels
e. Störungen des Knochenstoffwechsels
<b>8. Psychosoziale Ursachen</b>
a. Psychosoziale Deprivation (■ Tab. 5)
b. Anorexia nervosa
c. Depression
<b>9. Iatrogene Ursachen</b>
a. Hochdosierte Glukokortikoidtherapie
b. Ganzkörperbestrahlung
c. Chemotherapie

*IGF-1* „insulin-like growth factor“, *GH* „growth hormone“ (Wachstumshormon), *GHD* „growth hormone deficiency“.

# Diagnostik

1. Anamnese und Objektivierung
2. Klinische Untersuchung
  - Körpergröße
  - Proportionen („Sitzhöhe“)
  - Gewicht
  - Fettverteilung
3. Labordiagnostik
4. Bildgebende Untersuchungen
5. Spezielle Diagnostik

# Anamnese I

- **Familienanamnese**
  - Betroffene Familienmitglieder/Konsanguinität
- **Gravidität/Partus/Neonatalperiode**
  - Geburtsgewicht, Geburtslänge (SGA?)
  - Traumatische Geburt
  - Neonatale Hypoglykämien, Ikterus prolongatus, Mikropenis → HVL-Insufizienz
- **Langzeitanamnese**
  - Craniale Bestrahlung, ZNS Trauma oder Infektion
  - Craniofaciale Mittelliniendefekte
  - Medikamente
- **Beginn der Störung pränatal/postnatal**
- **Ernährung**

# Errechnen der FZG und PEG

## MITZUBRINGEN

- Familienstammbaum
  - Größen der Eltern und Großeltern
  - 1. Regel der Mutter
  - 1. Rasur des Vaters
- Mutterkindpass
  - Nachzeichnen der Perzentile
  - Wachstumsgeschwindigkeit
  - Perzentilenknick

## Familiäre Zielgröße

Größe der Eltern  $\pm 6,5$  cm

2

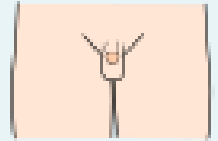
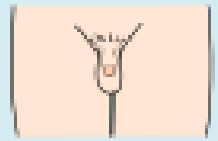



- Knochenalter  
(Handwurzelröngen links)
- Pubertätsentwicklung  
(Tanner Stadien)
- Prospektive Endgröße (PEG)
  - Schlussrechnung anhand des Knochenalter, wie viel Prozent der Endlänge bereits erreicht worden sind.

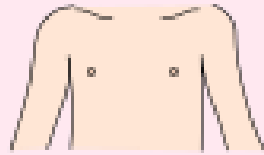
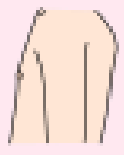
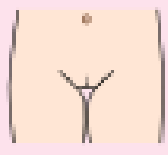

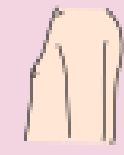
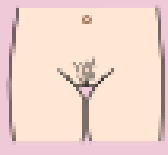

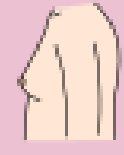
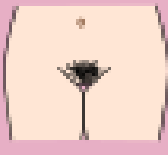
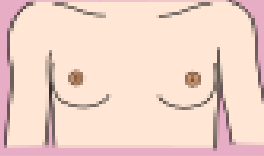

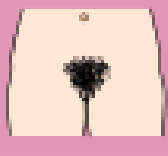
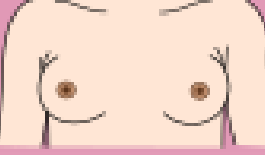


# Klinische Untersuchung

- Klinische und neurologische Untersuchung
- Körperproportionen
- Auffällige Stigmata
- Pubertätsstadien
- Hinweise auf akute/chronische Erkrankungen
- Haut/Gelenke



# Pubertätsstadien nach Tanner

I		3 <2.5
II		4 2.5-3.2
III		10 3.6
IV		16 4.1-4.5
V		25 >4.5

I			
II			
III			
IV			
V			

# Labordiagnostik

- **Routine:**
  - zum Ausschluss akuter/chronischer Erkrankungen
  - BB, Serumlabor inkl. Fe-Stoffwechsel, Leber- und Nierenwerte, BSG, CRP
  - Zöliakiescreening (IgA, tTGA)
- **Spezielle:**
  - SD-Parameter
  - IGF-1, IGFBP-3
  - ggf. Pubertätshormone
  - Genetische Untersuchung



# Bildgebende Diagnostik

- Ossifikationsstatus (Röntgen linke Hand)
- Sonographie Abdomen
- Sono SD
- MRT Schädel



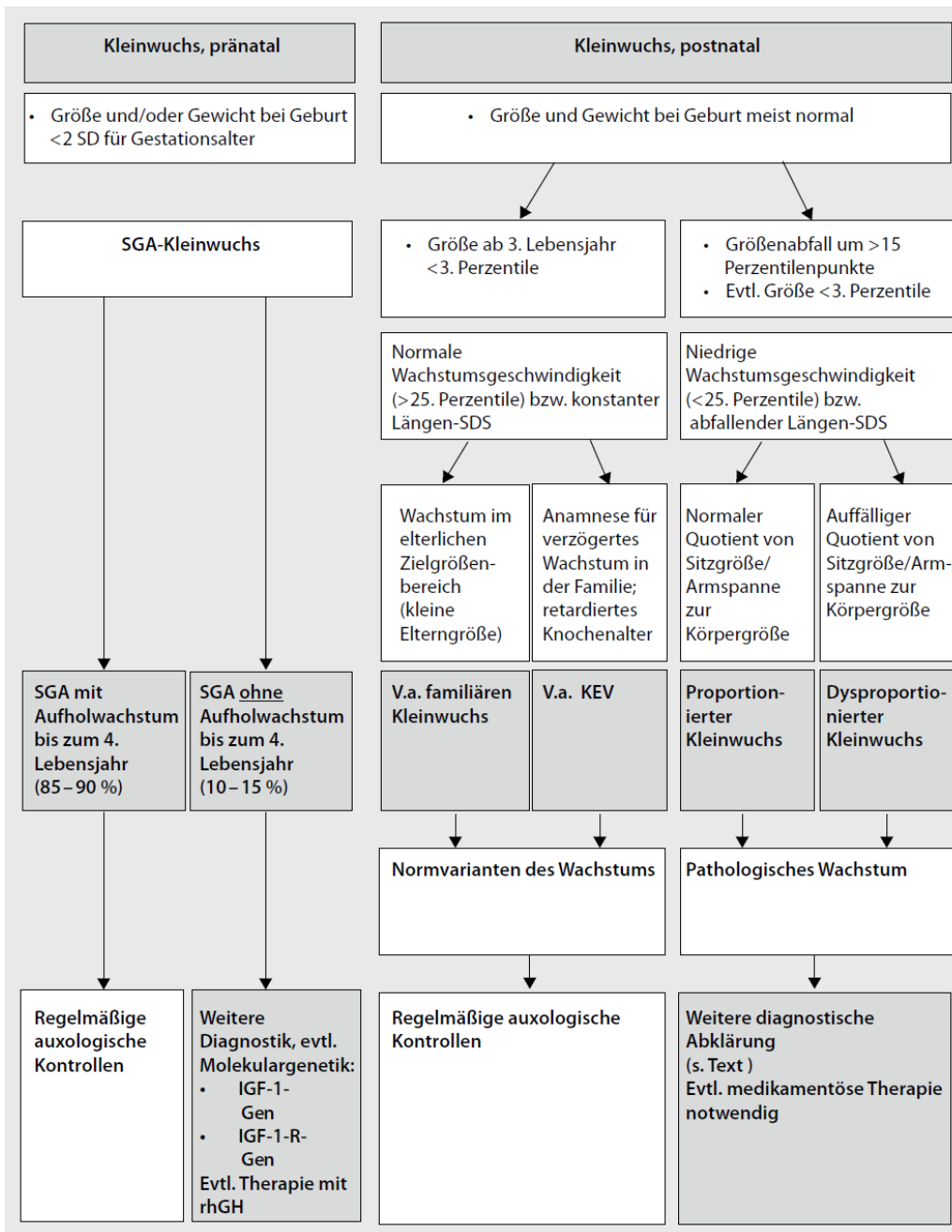
# Bailey & Pinneau Tabelle

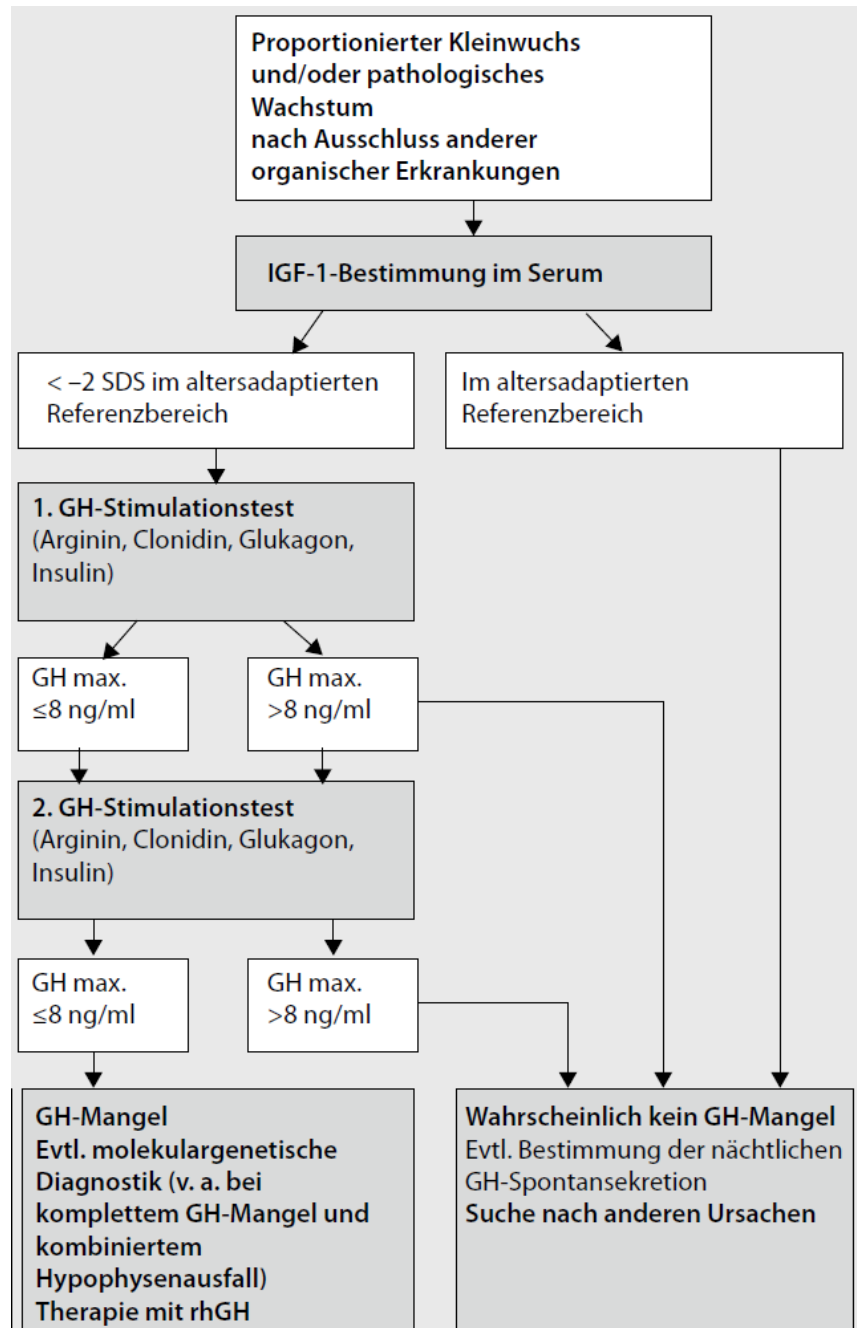
Table 3. Table for predicting adult height from body height and skeletal age. The figures indicate the percentage of final adult height at a given skeletal age. (From BROCK after tables by BAYLEY and PINNEAU)

Skeletal age in years and months	Boys 			Girls 		
	Skeletal age			Skeletal age		
	advanced	normal	delayed	advanced	normal	delayed
6.0			68.0			72.0
6.6			70.0			73.8
7.0			71.8			75.7
7.6	67.0	69.5	73.8	71.2	77.2	77.0
8.0	68.5	70.9	75.6	73.2	79.0	78.8
8.6	69.6	72.3	77.3	75.0	81.0	80.4
9.0	70.9	73.9	78.6	77.1	82.7	82.3
9.6	72.0	75.2	80.0	79.0	84.4	84.1
9.6	73.4	76.9	81.2	80.9	85.2	85.8
10.0	74.7	78.4	82.8	82.8	86.2	87.4
10.6	75.8	79.5	84.5	85.6	88.4	89.6
11.0	76.7	80.4	86.0	88.3	90.6	91.8
11.6	78.6	81.8	88.0	89.1	91.4	92.6
12.0	80.9	83.4		90.1	92.2	93.2
12.6	82.8	85.3		92.4	94.1	94.9
13.0	85.0	87.6		94.5	95.8	96.4
13.6	87.5	90.2		96.2	97.4	97.7
14.0	90.5	92.7		97.2	98.0	98.3
14.6	93.0	94.8		98.0	98.6	98.9
15.0	95.8	96.8		98.6	99.0	99.4
15.6	97.1	97.6		99.0	99.3	99.6
16.0	98.0	98.2		99.3	99.6	99.8
16.6	98.5	98.7		99.5	99.7	99.9
17.0	99.0	99.1		99.8	99.9	100.0
17.6		99.4		99.95	99.95	
18.0		99.6			100.0	
18.6		100.0				

# Einteilung des Kleinwuchs

- Kleinwuchs proportioniert – dysproportioniert
- Kleinwuchs pränatal - postnatal





# Normvarianten

- Familiärer Kleinwuchs
- KEV: konstitutionelle Entwicklungsverzögerung  
= „constitutional delay of growth and puberty“

# DD bei proportioniertem Kleinwuchs (Test?)

## V.a. HGH-Mangel

- Sinkende Wachstumsgeschwindigkeit  
→ Perzentilenknick
- Diskrepanz der FZG zur PEG
- Deutlich retardiertes Knochenalter
- Körperliche Auffälligkeiten (Kleine Hände und Füße, Puppengesicht)
- Anamnese: Neonatale Hypoglykämien, Ikterus prolongatus, Mikropenis

## V.a. KEV

- Konstante Wachstumsgeschwindigkeit  
→ Perzentilenparalleles Wachstum
- PEG liegt im familiären Zielbereich
- Leicht retardiertes Knochenalter
- Positive Familienanamnese (späte Pubertätsentwicklung der Eltern)

# HGH-Stimulationstests

- Zirkadiane HGH-Ausschüttung
- Stimulationstests
  - z.B.: Insulin, Arginin, Clonidin, Glucagon, L-Dopa...
  - Aufwendig (Infusion der GH-stimulierenden Substanz, 8 Blutabnahmen in 15-minütigem Abstand)
- HGH-Peak  $> 8$  ng/ml  $\rightarrow$  HGH-Mangel ausgeschlossen
- Bei nachgewiesenem HGH-Mangel (insuffizienter HGH-Anstieg  $< 8$  ng/ml):
  - (1) 2. Test mit anderer Substanz
  - (2) MRT der Sellaregion

# Ursachen des HGH-Mangel

**Tab. 3** Ursachen des Wachstumshormonmangel(WH)-Mangels in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit

- |    |  |
|----|--|
| 1. | Idiopathisch (klassisch oder neurosekretorische Dysfunktion)   |
| 2. | Kongenitale Fehlbildung von Hypophyse/Hypothalamus wie septooptische Dysplasie, Hypophysenfehlbildung mit ektopter Neurohypophyse, „empty sella“, diverse andere Mittellinienfehlbildungen   |
| 3. | Tumor der Hypophysen-Hypothalamus-Region (Kraniopharyngeom, Germinom, andere)  |
| 4. | Bestrahlung von Hypophyse/Hypothalamus   |
| 5. | Trauma von Hypophyse/Hypothalamus  |
| 6. | Mutation des „Growth hormone-1 „(GH-1; isolierter WH-Mangel und bioinaktives WH)   |
| 7. | Mutation des „Growth-hormone-releasing-hormone“(GHRH)-Rezeptors (isolierter WH-Mangel)   |
| 8. | Mutationen von Transkriptionsfaktoren der Hypophysen/Hypothalamusorganogenese wie z. B. <i>HESX1</i> , <i>SOX3</i> , <i>LHX3</i> , <i>LHX4</i> , <i>PROP1</i> und <i>PIT1</i> (kombinierte Hypophysenausfälle, einschließlich WH-Mangel) |

# HGH-Therapie

- **Wachstumshormon (HGH)**
  - täglich
  - subcutan
  - abends
- **Dosierung**
  - abhängig von der Indikation
  - 0,025 mg- 0,050 mg/kg/d
  - 1mg = 3 IE

# Lizensierte Indikationen

- Wachstumshormonmangel (partiell/komplett)
- Genetische Erkrankungen
  - Ullrich-Turner-Syndrom (UTS)
  - Prader-Willi-Syndrom (PWS)
  - SHOX-Syndrom
  - Silver-Russel-Syndrom (SRS)
- Chronische Niereninsuffizienz
- Small for gestational age (SGA) ohne Aufholwachstum

# Turner Syndrom



- Gonosomale numerische Chromosomenaberration
- 45 X0, auch Mosaik
- 1:2500 aller weiblichen Neugeborenen
- **Symptome:**
  - Kleinwuchs
  - Kurzer Hals mit Pterygium colli
  - Epikanthus, Hypertelorismus, tiefer Haaransatz, „gotischer“ Gaumen
  - Breiter Mamillenabstand
  - MC IV, V verkürzt
  - Primäre Amenorrhoe, hypoplastisches inneres Genitale
  - IQ normal

# Prader-Willi-Syndrom

- Genmutation (Mikrodeletion) auf Chromosom 15
- Neonatalperiode: Muskelhypotonie, Trinkschwäche, Dystrophie
- Ab 1. Lebensjahr: Dysphagie, fehlendes Sättigungsgefühl, Adipositas permagna
- Typische Facies
- Kleinwuchs
- Hypogonadismus
- Entwicklungsverzögerung

# SHOX-Syndrom

- Fehlen oder Mutation des SHOX-Gens (short stature homeobox)
- Lage: kurzer Arm des X- oder Y-Chromosoms
- Charakteristische Skelettdeformitäten
  - Madelung Deformität
  - Cubitus valgus
  - Kurzes Metacarpale IV
  - Kurze Unterarm- und Unterschenkelknochen
- Leri-Weill-Syndrom: hemizygote SHOX-Defizienz
- Langer´sche mesomele Dysplasie

Abbildung 11:  
Madelung-Deformität nach der Erstbeschreibung durch Dr. Madelung



Abbildung 12: Madelung-Deformität unterschiedlichen Ausmaßes bei zwei betroffenen Töchtern und ihrer betroffenen Mütter (oben)



# Silver-Russel-Syndrom (SRS)

- Verschiedene Genmutationen → variables Spektrum
- Intrauteriner Kleinwuchs
- Relativer Makrocephalus
- Prominente Stirn
- Charakteristisches dreieckige Gesichtsform
- Mikrognathie, Mikodentie
- Verzögerte Knochenreifung
- Neigung zu Hypoglykämien
- Oft vorzeitige Pubertät
- Oft vermindertes Hörvermögen
- Oft verminderte Intelligenz

# SGA - Definition

- Small for gestational age
- **Definition:**
- GL und/oder GG  
→ 2 oder mehr SD unter dem Mittelwert für das Gestationsalter und Geschlecht



**Tab. 11** Kriterien, die bei Behandlung eines SGA-Kleinwuchs mit rhGH erfüllt sein sollten

Geburtsgewicht oder -länge	$\leq 2$ SDS
Fehlendes Aufholwachstum	Bis zum 4. Lebensjahr
Körpergröße	$\leq 2,5$ SDS
Abweichung von der elterlichen Zielgröße	$> 1$ SDS

SGA „small for gestational age“, SDS „standard deviation score“, rhGH „recombinant human growth hormone“.

# Großwuchs - Differentialdiagnosen

- 1.) Familiär  
(häufigste Ursache)
- 2.) Syndromal
- 3.) Endokrin

**Table 4.1** Differential diagnosis of tall stature.

- 
- 1 Familial tall stature
  - 2 Syndromes associated with tall stature:
    - chromosomal defects
      - Klinefelter's syndrome
      - XXXY, XYY syndromes
    - overgrowth syndromes
      - Sotos' syndrome
      - Weaver's syndrome
      - Marshall-Smith syndrome
      - Beckwith-Wiedemann syndrome, hyperinsulinism
      - Marfan's syndrome
      - MEN 2B
      - ACTH resistance
      - Homocysteinuria
  - 3 Tall stature of endocrine origin:
    - GH secreting pituitary tumour
    - precocious puberty
    - hyperthyroidism
  - 4 Simple obesity
- 

Abbreviations: ACTH, adrenocorticotrophic hormone; GH, growth hormone; MEN, multiple endocrine neoplasia.

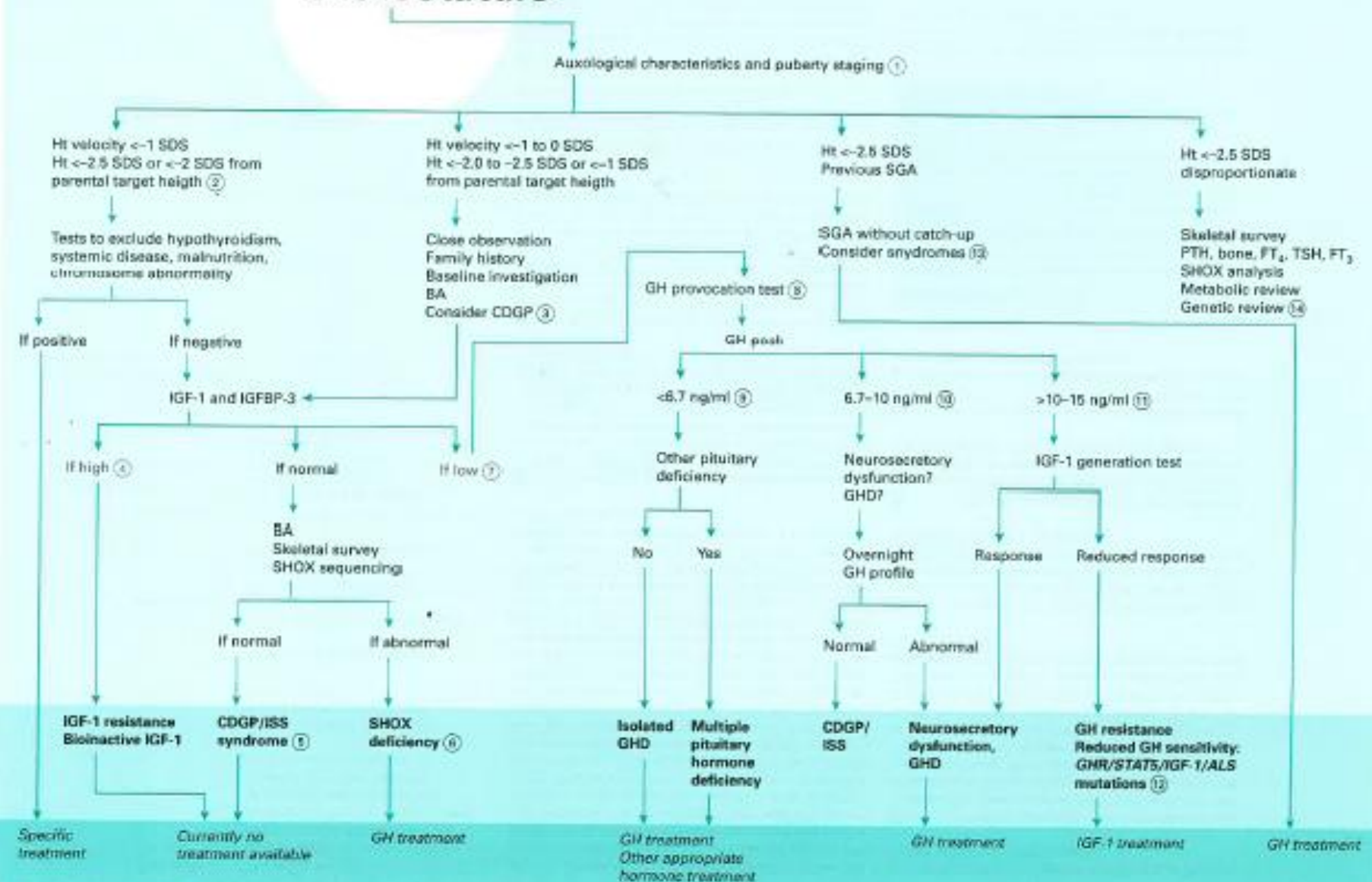
# Großwuchs - Diagnostik

- Anamnese
- Familienanamnese
- Auxologie
- Wachstums-  
geschwindigkeit
- Status:
  - Dymorphiezeichen
  - Marfanabklärung
  - Pubertätsstadium
  - Intellektuelle Entwicklung
- Röntgenlinke Hand zur  
Errechnung der PEG
- Prinzipiell keine BA
- SD Parameter
- IGF-1
- Genetik
  - Karyogramm
  - Großwuchs-Syndrome (zB Sotos)

# Großwuchs - Therapie

- Therapie: nur nach genauer Abklärung und Aufklärung!
  - PEG Mädchen > 187 cm, Knaben > 209 cm
- Beschleunigung der Pubertät
- NW: Fertilitätsprobleme/Infertilität
- Mädchen:
  - Östrogene, Gestagene
  - Cave: Thromboserisiko
  - Ev. Kombination mit GH-suppressiver Therapie
- Knaben:
  - Testosteron

# Short stature



# Tall stature ①

