

Ausführliche Fassung.

Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Entwicklungsstufe S2e

Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter

Ziel der Leitlinie

Die Unterscheidung des Wachstumshormonmangels von den häufigen Normvarianten des Wachstums im Kindes- und Jugendalter, die mit Kleinwuchs einhergehen, ist schwierig. Das diagnostische Vorgehen zum Nachweis eines Wachstumshormonmangels war in der Vergangenheit Gegenstand zahlreicher Kontroversen.

Das Fehlen eines Goldstandards für die Diagnose des Wachstumshormonmangels erschwert erheblich die Beurteilung der Verlässlichkeit der Wachstumshormonstimulationstests. Die Reproduzierbarkeit der Testergebnisse ist mangelhaft. Darüber hinaus ist das Ergebnis einer Wachstumshormon-Laborbestimmung sehr abhängig von der gewählten Messmethode, und die Bewertung des Messwertes ist absolut abhängig vom gewählten *Cut-off*.

Diese Sachverhalte bedingen ein hohes Risiko für falsch-positive Resultate der biochemischen Testung der Wachstumshormonsekretion. Das zentrale Ziel dieser Leitlinie ist, auf dem Boden der vorhandenen Evidenz und im Konsensusverfahren klare Einschlusskriterien für die Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter zu benennen, die dazu geeignet sind, die Rate falsch-positiver Testresultate zu reduzieren. Darüber hinaus sollen Empfehlungen für eine Vereinheitlichung der Test- und Messverfahren gegeben werden.

Diese Leitlinie wurde in der Überzeugung erstellt, dass Kinder und Jugendliche von einer pädiatrischen Versorgung, die nach diesen Empfehlungen erfolgt, profitieren.

Einleitung

Der Wachstumshormonmangel im Kindes- und Jugendalter hat eine geschätzte Prävalenz von 1:4.000 bis 1:30.000 (1-3). Bei der überwiegenden Mehrzahl der betroffenen Kinder ist die Ursache des Wachstumshormonmangels idiopathisch. Die seltenen monogenetischen Formen des Wachstumshormonmangels werden autosomal dominant oder rezessiv vererbt und können isoliert oder in Kombination mit anderen hypophysären Hormonausfällen auftreten. Morphologische Fehlbildungen des Gehirns können mit einem Wachstumshormonmangel

Ausführliche Fassung.

assoziiert sein, ausgeprägte morphologische Fehlbildungen der Hypophyse selbst sind es fast immer. Die Hypophyse und/oder der Hypothalamus können durch Trauma, Infektion, infiltrative (entzündliche oder tumoröse) Erkrankungen, kraniale Bestrahlung oder chirurgische Eingriffe so geschädigt werden, dass ein Wachstumshormonmangel erworben wird, der häufig mit anderen hypophysären Ausfällen kombiniert ist.

Die Diagnostik des Wachstumshormonmangels ist ein facettenreicher Prozess, der initial eine gründliche klinische und auxologische (das Körperwachstum betreffende) Untersuchung mit radiologischen und biochemischen Tests kombiniert.

1. Wer soll getestet werden

Vor der Testung der Wachstumshormonsekretion sollen andere endokrine, organische, chromosomale, syndromale, metabolische, ossäre und psychosoziale Ursachen der Wachstumsstörung ausgeschlossen werden (EK IV, 19). Die verschiedenen Ursachen einer nicht durch einen Wachstumshormonmangel verursachten Wachstumsstörung sind in Tabelle 1 im Anhang benannt.

Die ersten Hinweise auf einen Wachstumshormonmangel sind in der Regel durch auxologische und klinische Befunde zu erhalten: Wachstumshormonmangel im Kindes- und Jugendalter soll primär durch auxologische und klinische Parameter diagnostiziert werden, die sekundär durch laborchemische und radiologische Parameter ergänzt werden sollen (EK IV, 19).

Für die Bewertung auxologischer Parameter kann das ICP-Modell (ICP = infancy-childhood–puberty) von Karlberg herangezogen werden, in dem die drei Wachstumsphasen des Säuglingsalters („infancy“), der Kindheit („childhood“) und der Pubertät („puberty“) mit ihrer unterschiedlichen Wachstumsdynamik dargestellt werden (4).

Für die Interpretation von Wachstumsdaten sollen Perzentilenkurven verwandt werden, die populationsspezifisch und zeitgemäß sind (z.B. die Referenzdaten von Prader *et al.*, Brandt und Reinken, Hesse oder Kromeyer-Hauschild *et al.*). Grundsätzlich kann man davon ausgehen, dass „normales Wachstum“ ab dem dritten Lebensjahr Perzentil-parallel im elterlichen Zielgrößenbereich verläuft. Normvarianten werden nach der Geburt und in der Säuglingszeit

Ausführliche Fassung.

im Sinne des „catch-up“ oder „catch-down“ Wachstums und während der Pubertät bei der konstitutionellen Verzögerung oder Akzeleration von Wachstum und Pubertät beobachtet (5,6).

Die Zielgröße nach Tanner wird als die mittlere Körperhöhe beider Eltern, zu der bei Jungen 6,5 cm addiert und von der bei Mädchen 6,5 cm subtrahiert werden, definiert. Der Streubereich der zweifachen Standardabweichungen wird mit $\pm 8,5$ cm angegeben (7), er definiert die obere und untere Grenze des Perzentilbereichs der Zielgröße.

1.1 Auxologische und klinische Kriterien für die Verdachtsdiagnose des Wachstumshormonmangels nach der Geburt und in der Säuglingszeit („infancy“)

Die schwere rezidivierende Hypoglykämie und die protrahierte konjugierte Hyperbilirubinämie des Neugeborenen sowie der Mikropenis des neugeborenen Jungen können Hinweis auf einen Wachstumshormonmangel, meist im Zusammenhang mit dem Ausfall anderer hypophysärer Hormone, sein. Die Ausfälle können die ACTH- und Cortisolsekretion oder die TSH- und Schilddrüsenhormonausschüttung betreffen. In der Hypoglykämiediagnostik des Neugeborenen müssen daher immer auch das Wachstumshormon und das Cortisol bestimmt werden. Diese kombinierte Hypophyseninsuffizienz manifestiert sich bei schweren Fällen schon kurz nach der Geburt, bei geringerer Ausprägung in den ersten beiden Lebensjahren (8,9). Die Körperlänge des Neugeborenen ist zu diesem Zeitpunkt in der Regel nicht auffällig. Ein auffällig verlangsamtes Wachstum wird meist erst nach 6-12 Monaten beobachtet (9).

In manchen Fällen führen auch klinische Zeichen wie z.B. die Hypoglykämie des Neugeborenen, das Syndrom des einzelnen mittleren Schneidezahnes oder der Pendelnystagmus als Hinweis auf eine septo-optische Dysplasie zur Diagnose des Wachstumshormonmangels.

1.2 Auxologische und klinische Kriterien für die Verdachtsdiagnose des Wachstumshormonmangels in der Kindheit („childhood“)

Die Indikation für die Diagnostik des Wachstumshormonmangels in der Kindheit ist der pathologische Wachstumsverlauf. Nach anfänglich meist normalem Wachstum im elterlichen Zielgrößenbereich wird im Verlauf von 1-3 Jahren eine verminderte Wachstumsgeschwindigkeit mit einem Abfall der Körperhöhe unter den Zielgrößenbereich beobachtet (10). Diese Veränderung weist auf einen Wachstumshormonmangel, vor allen

Ausführliche Fassung.

Dingen, im präpubertären Zeitraum der Kindheit hin (10). Kinder mit einem Wachstumshormonmangel entwickeln im Verlauf einen proportionierten Kleinwuchs.

Bei einer verminderten Wachstumsgeschwindigkeit in den ersten drei bis vier Lebensjahren muss auch ein normales „catch-down“ Wachstum differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Diese Kinder sind bei der Geburt groß für das Gestationsalter (LGA = „large for gestational age“) und/oder für die Körperhöhe der Eltern bzw. den elterlichen Zielgrößenbereich. Postpartal ist die Wachstumsgeschwindigkeit vermindert („catch-down“ Wachstum), das Wachstum ist nicht Perzentil-parallel. Am Ende dieser Phase des „catch-down“ Wachstums liegt die Körperhöhe dieser Kinder in dem elterlichen Zielgrößenbereich, die Wachstumsgeschwindigkeit ist dann altersentsprechend normal (6).

Grundsätzlich ist ein pathologischer Wachstumsverlauf unabhängig von der Körperhöhe, d.h. Kinder mit einem pathologischen Wachstumsverlauf müssen nicht notwendigerweise kleinwüchsig sein. Ihre Körperhöhe kann auch im Normbereich des 3. bis 97. Perzentils liegen. Dies gilt insbesondere für Kinder, bei denen ein Kraniopharyngeom oder ein anderer ZNS-Tumor als Ursache des Wachstumshormonmangels diagnostiziert wird.

Zur Berechnung der Wachstumsgeschwindigkeit soll das Wachstum über mindestens 6 Monate, vorzugsweise über 12 Monate, beobachtet werden (EK IV, 19).

Neben einem pathologischen Wachstumsverlauf kann auch eine auffällige Körperhöhe außerhalb des Zielgrößenbereiches der Eltern auf einen Wachstumshormonmangel hinweisen. Hier soll bei fehlenden früheren Wachstumsdaten der weitere Wachstumsverlauf über 6-12 Monate beobachtet werden, um dann bei Perzentil-flüchtigem Wachstum eine weitere Diagnostik einzuleiten.

1.3 Auxologische und klinische Kriterien für die Verdachtsdiagnose des Wachstumshormonmangels in der Pubertät („puberty“)

Die Indikation für einen Wachstumshormonstimulationstest richtet sich auch in der Pubertät nach den in der Kindheit festgelegten Kriterien.

Ausführliche Fassung.

Bei einem Abweichen der Körperhöhe von dem zuvor eingehaltenen Perzentil oder einer Körperhöhe unterhalb des elterlichen Zielgrößenbereiches zum Zeitpunkt der normalerweise einsetzenden Pubertät ist die wichtigste Differentialdiagnose die „konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät“.

Die Diagnose der konstitutionellen Verzögerung von Wachstum und Pubertät ist immer eine Verdachtsdiagnose bis zu dem Zeitpunkt, an dem die Pubertät spontan einsetzt. Die endgültige Diagnose kann daher erst gestellt werden, wenn nach den Daten der Züricher longitudinalen Wachstumsstudie (11,12) bei Jungen nach dem Alter von 13.6 Jahren die Pubertät spontan beginnt und zwar mit einer Zunahme des Hodenvolumens über 3 ml (Orchidometer nach Prader) (12). Bei Mädchen sollte nach dem Alter von 13.3 Jahren die Pubertät spontan mit einer Brustentwicklung des Tannerstadiums B2 einsetzen (11). Zusätzlich muss in den nachfolgenden klinischen Untersuchungen eine spontane Weiterentwicklung der Pubertätsmerkmale bis zur vollen Geschlechtsreife dokumentiert werden.

Die konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät ist eine Normvariante des Wachstums und der Pubertätsentwicklung, die sowohl bei kleinwüchsigen, hochwüchsigen und normal großen Jugendlichen auftreten kann (5). Die Häufigkeit der konstitutionellen Verzögerung von Wachstum und Pubertät beträgt definitionsgemäß etwa 3 %. In vielen Fällen weisen anamnestische Angaben auf die Diagnose hin, da nicht selten auch Eltern oder ältere Geschwister eine konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät haben können. In seltenen Fällen können auch Kinder und Jugendliche mit Tumoren des Zentralnervensystems (z. B. Kraniopharygeom) einen ähnlichen Wachstumsverlauf zeigen.

Das Wachstum von Jugendlichen mit einer konstitutionellen Verzögerung von Wachstum und Pubertät ist zum Zeitpunkt des normalen pubertären Wachstumsschubes vermindert, so dass ein Abweichen der Körperhöhe von dem früheren Perzentil-parallelen Wachstum eintreten muss. Die meisten der heute verwendeten Wachstumskurven zeigen Körperhöhen, die sich auf einen normalen Pubertätsbeginn und einen normalen pubertären Wachstumsschub beziehen. Sie zeigen in der Regel nicht den Wachstumsverlauf von Jugendlichen an, die später in die Pubertät eintreten. Eine Ausnahme sind die Wachstumskurven von Tanner für nordamerikanische Kinder und Jugendliche (13).

Ausführliche Fassung.

Die Wachstumsgeschwindigkeit der Jugendlichen mit konstitutioneller Verzögerung von Wachstum und Pubertät muss daher mit den für diese Gruppe vorliegenden Referenzwerten verglichen werden.

Hierzu liegen synthetische Referenzwerte von Rikken & Wit vor (14), die gut mit den publizierten Querschnittsdaten für die Altersgruppe der 8 bis 10-jährigen Jungen und der 10 bis 12-jährigen Mädchen übereinstimmen, nicht aber mit aktuellen Untersuchungen an älteren Jungen mit konstitutioneller Verzögerung von Wachstum und Pubertät, da sie die tatsächlich erhobenen Wachstumsgeschwindigkeiten dieser Gruppe unterschätzen (84).

Daher sollte die Wachstumsgeschwindigkeit von Jugendlichen mit konstitutioneller Verzögerung von Wachstum und Pubertät in der Altersgruppe von 8-10 Jahren (Jungen) bzw. 10-12 Jahren (Mädchen) unter Verwendung der Wachstumsgeschwindigkeiten von Rikken & Wit bewertet werden (14). Bei älteren präpubertären Jugendlichen sollte die Beurteilung der Wachstumsgeschwindigkeit unter Verwendung der Daten von Tanner et al. (13), Du Caju et al. (85), Butenandt & Kunze (86) und Binder et al. (84) erfolgen (EKIII). Diese Empfehlungen sind die Grundlage für die in Tabelle 2 angegebenen Wachstumsgeschwindigkeiten von präpubertären Adoleszenten.

Eine Indikation für eine Wachstumshormonmangeldiagnostik sollte für Jugendliche mit konstitutioneller Verzögerung von Wachstum und Pubertät erst gestellt werden, wenn die Wachstumsgeschwindigkeit unter die für diese Gruppe mit -1.0 SD angegebene altersentsprechende mittlere präpubertäre Wachstumsgeschwindigkeit abfällt (siehe Tabelle 2).

1.4 Kriterien für eine durch einen Wachstumshormonmangel bedingte Wachstumsstörung im Kindesalter (Zusammenfassung 1.2 und 1.3)

Der auxologische Verdacht auf eine durch einen Wachstumshormonmangel bedingte Wachstumsstörung besteht, wenn

a. die Körperhöhe nach anfänglich normalem Perzentil-parallelen Wachstum unter den Perzentilbereich der Zielgröße abfällt

oder

b. die Körperhöhe bei fehlenden früheren Wachstumsdaten unterhalb des Perzentilbereichs der Zielgröße liegt und sich bei nachfolgenden Untersuchungen weiter von dem Perzentilbereich der Zielgröße und/oder des zuletzt erreichten Perzentils entfernt

oder

Ausführliche Fassung.

c. die über einen Zeitraum von wenigstens 6 Monaten, am besten aber 12 Monaten, gemessene Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der 25. Wachstumsgeschwindigkeits-Perzentile liegt (EK IV, 19).

Dabei ist folgende Ausnahme zu beachten:

Bei präpubertären Kindern und Jugendlichen mit dem anamnestischen und/oder klinischen Verdacht auf eine konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät sollen im Alter von 8-12 Jahren bei Mädchen und im Alter von 10-15 Jahren bei Jungen die gruppenspezifischen Referenzwerte für die Wachstumsgeschwindigkeit aus Tabelle 2 angewendet werden (EK III, 14, 84-86). Eine Wachstumsgeschwindigkeit von mehr als einer Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes dieser Referenz (-1 SDS) entspricht näherungsweise dem 25. Perzentil.

1.5 Ausschluss von Normvarianten des Kleinwuchses vor Durchführung des Wachstumshormonstimulationstests

Eine Körperhöhe unterhalb des 3. Perzentils stellt definitionsgemäß einen Kleinwuchs dar, bedeutet aber nicht, dass notwendigerweise eine Wachstumsstörung vorliegt. In vielen Fällen handelt es sich um eine Normvariante der Körperhöhe mit regelgerechtem Perzentil-parallelem Wachstum wie z. B. beim familiären Kleinwuchs oder um eine Normvariante der Körperhöhe mit Perzentil-flüchtigem Wachstum bei einem Kleinwuchs mit konstitutioneller Verzögerung von Wachstum und Pubertät.

Eine „Wachstumsstörung“ mit verminderter Wachstumsgeschwindigkeit oder ein Abfall der Körperhöhe unter das initiale Perzentil bedeuten nicht, dass notwendigerweise eine pathologische Wachstumsstörung vorliegt, wie dies z. B. beim postnatalen „catch-down Wachstum“ des hypertrophen Neugeborenen einer diabetischen Mutter der Fall ist oder bei der präpubertären Verlangsamung der Wachstumsgeschwindigkeit bei Jungen und Mädchen mit einer konstitutionellen Verzögerung von Wachstum und Pubertät gesehen wird.

1.6 Radiologische Kriterien für die Verdachtsdiagnose des Wachstumshormonmangels

Für die Diagnostik des Wachstumshormonmangels soll die Bestimmung des Skelettalters nach Greulich/Pyle (15) oder nach Tanner/Whitehouse (16) zum Nachweis einer Reifungsverzögerung gegenüber dem chronologischen Alter verwandt werden, die im Alter

Ausführliche Fassung.

zwischen 4 und 7 Jahren in der Regel mehr als ein 3/4 Jahr, im Alter über 7 Jahre mehr als 1 Jahr beträgt, entsprechend einer Reifungsverzögerung > 1 SD (EK IV, 19).

In begründeten Einzelfällen kann die Kernspintomographie der Hypothalamus-Hypophysen-Region zur Diagnostik eines Wachstumshormonmangels herangezogen werden. Morphologische Veränderungen wie die schwere Hypo- oder die Aplasie der Adenohypophyse, die Ektopie der Neurohypophyse und die Unterbrechung des Hypophysenstiels geben deutliche Hinweise auf das Vorliegen eines Wachstumshormonmangels.

Bei dokumentiertem Wachstumshormonmangel soll die Kernspintomographie der Hypothalamus-Hypophysen-Region zum Ausschluss eines Kraniopharyngeoms, eines anderen Tumors des Zentralnervensystems oder einer hypophysären Fehlbildung durchgeführt werden.

2. Wie soll initial getestet werden

Vor der Durchführung invasiver und aufwändiger Wachstumshormonstimulationstests soll die Messung der Konzentrationen von Insulin-like growth factor-I (IGF-1) und Insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) im Serum oder Plasma erfolgen (EK IV, 17-27).

Im Säuglings- und frühen Kleinkindesalter sollte die Messung von IGFBP-3 gegenüber der IGF-1 Messung vorgezogen werden. Während die physiologischen IGF-1 Serumkonzentrationen in diesem Alter bis an die Nachweisgrenze des Immunoassays heranreichen, kann die IGFBP-3 Messung auch in niedrigen Konzentrationen sehr präzise erfolgen (EK III; 87,88). Bei älteren Kindern und bei Jugendlichen empfiehlt sich für den Wachstumshormonmangel-Nachweis die Messung von IGF-1 wegen seiner höheren diagnostischen Sensitivität im Vergleich zu IGFBP-3 (EK III; 89,90).

2.1 Voraussetzungen für die IGF-1- und IGFBP-3-Messung

Dabei ist zu bedenken, dass auch andere Erkrankungen und Normvarianten des Wachstums mit einer Verminderung der Konzentrationen von IGF-1 und/oder IGFBP-3 einhergehen können. Hierzu gehören u. a.

- die Hypothyreose
- ein Mangel an Sexualhormonen bei Hypogonadismus
- die konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät

Ausführliche Fassung.

- eine akute oder chronische Mangelernährung
- chronische organische Erkrankungen
- schwere Leberfunktionsstörungen
- eine Adipositas
- ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus
- sekundäre Wachstumshormon-Resistenz im Rahmen anderer Erkrankungen

(17-20, 24,28).

2.2 IGF-1- und IGFBP-3-Assays

Bei der Bestimmung von IGF-1 und IGFBP-3 soll eine Messmethode (z.B. Immunoassay) verwendet werden, für die auf die jeweilige Methode bezogene alters-, geschlechts- und, wenn möglich, Pubertätsstadien-bezogene Referenzwerte vorliegen. Im Fall von IGF-1 soll der Bestimmung mit immunologischen Verfahren eine Abtrennung oder Blockierung von IGF-Bindungsproteinen vorausgehen. Die Vergleichbarkeit der Messergebnisse verschiedener Bestimmungsmethoden von IGF-1 und IGFBP-3 ist nicht gewährleistet (17,24), obwohl mittlerweile ein IGF-1 Referenzstandard zur Verfügung steht (EK IV, 77).

2.3 Bewertung der IGF-1- und IGFBP-3-Messergebnisse

IGF-1 und/oder IGFBP-3 Werte < -2 SDS bezogen auf das chronologische Alter machen nach Ausschluss der o. g. Ursachen (Absatz 2.1) eine Störung der Wachstumshormon-IGF-1 Achse wahrscheinlich (siehe Tabellen 2A und 2B im Anhang des Methodenreports). IGF-1- und IGFBP-3-Werte > -1 SDS machen einen Wachstumshormonmangel unwahrscheinlich, schließen ihn jedoch nicht vollständig aus (29-53).

Deshalb sollen Wachstumshormonstimulationstests bei Patienten mit den unter 1.4 genannten auxologischen und klinischen sowie den unter 1.6 genannten radiologischen Kriterien durchgeführt werden, die niedrige IGF-1 und/oder IGFBP-3 Werte (< -1.0 SDS) haben, wenn die unter 2.1 genannten alternativen Ursachen ausreichend berücksichtigt wurden.

3. Wie soll getestet werden

Der Nachweis eines Wachstumshormonmangels setzt die Messung von Wachstumshormon im Serum oder Plasma voraus (51). Eine einmalige basale Bestimmung des Wachstumshormons sollte nicht durchgeführt werden, da die pulsatile Ausschüttung von Wachstumshormon starke

Ausführliche Fassung.

physiologische Konzentrationsschwankungen dieses Hormons verursacht, so dass Einzelbestimmungen nicht aussagekräftig sind (EK IV, 19).

3.1 Voraussetzungen für die Durchführung von Wachstumshormon-Stimulationstests

Nur wenn die oben genannten auxologischen und klinischen Kriterien sowie verminderte Konzentrationen von IGF-1 und/oder IGFBP-3 einen Wachstumshormonmangel wahrscheinlich machen, sollen im Kindes- und Jugendalter zur Sicherung der Verdachtsdiagnose in der Regel zwei verschiedene Wachstumshormon-Stimulationstests an zwei separaten Tagen durchgeführt werden (EK IV, 19). Ausnahmen dieser Regel sind Patienten mit erhöhtem Hypoglykämie-Risiko wie Säuglinge und junge Kleinkinder, Kindern mit dem Verdacht auf einen sehr schweren Wachstumshormonmangel oder Kindern mit einer Epilepsie. In diesen besonderen Fällen können zwei Arginin-Stimulationstests an zwei separaten Tagen diagnostisch verwendet werden (EK IV, 91).

Bei Kindern, die die auxologischen, klinischen, laborchemischen und radiologischen Kriterien nicht erfüllen, sollten keine Wachstumshormonstimulationstests durchgeführt werden (54-56) (siehe Diagnostischer Algorithmus, Abbildung 1) (EK IV, 19).

Bei Vorliegen

- einer Aplasie der Adenohypophyse und/oder einer ektop lokalisierten Neurohypophyse
- eines Zustandes nach Resektion der Hypophyse
- eines Zustandes nach Durchtrennung des Hypophysenstiels
- eines monogenen Wachstumshormonmangels (GH-1, GHRHR, PROP-1, POU1F1 (Pit-1) u.a. gut charakterisierte Gendefekte) (58)
- eines *eindeutigen* Nachweises des Mangels an zwei anderen hypophysären Hormonen

kann zur Sicherung der Verdachtsdiagnose auch nur ein einziger Wachstumshormonstimulationstest durchgeführt werden (EK III,57,59; EK IV,19).

Kinder, die sich unmittelbar vor der Pubertät befinden, haben physiologisch eine geringere stimulierte Wachstumshormon-Ausschüttung im Vergleich zu jüngeren oder pubertierenden Kindern (61-63). Die Indikation zur Testung bei präpubertären Kindern (Mädchen Tanner-Stadium B1, Jungen Hodenvolumen <4 ml) sollte nur gestellt werden, wenn die Wachstumsgeschwindigkeit bei präpubertären Jungen im Alter von 10-15 Jahren und bei

Ausführliche Fassung.

präpubertären Mädchen im Alter von 8-12 Jahren mehr als 1.0 SD unterhalb der altersentsprechenden Wachstumsgeschwindigkeit liegt (14) (siehe Tabelle 2).

Bei diesen präpubertären Kindern kann der übliche *cut-off* nur dann verwendet werden, wenn dem Wachstumshormonstimulationstest ein Priming mit Sexualsteroiden vorausgegangen ist (62,63). Deshalb soll ein Priming mit Sexualsteroiden vor Wachstumshormonstimulationstests bei präpubertären Jungen im Alter ≥ 10 Jahren und bei präpubertären Mädchen im Alter ≥ 8 Jahren durchgeführt werden, da nur dann der übliche cut-off Gültigkeit hat (EK Ib, 62). Das Priming sollte bei Jungen mit der intramuskulären Verabreichung von 50 mg Testosteron-Enantat i.m. einmalig sieben Tage vor der Testung und beim Mädchen mit der täglichen Gabe von 1 mg Estradiolvalerat p.o. in den letzten drei Tagen vor der Testung durchgeführt werden (EK IIb, 63).

Gesunde Kinder mit überdurchschnittlichem BMI (> 0 SDS) haben physiologischerweise eine geringere stimulierte Wachstumshormon-Ausschüttung als schlanke Kinder (78-80).

3.2 Test-Durchführung

Der Test soll nach mindestens 6-stündigem nächtlichen Fastens morgens am nüchternen, ruhenden Kind unter standardisierten Bedingungen und sorgfältiger Überwachung durchgeführt werden (EK IV, 19). Idealerweise ist die venöse Kanüle für die Testung bereits am Vorabend des Tests zu legen. Ist dies nicht möglich, empfiehlt sich eine erste diagnostische Blutentnahme direkt nach Anlage der Test-Kanüle, da bereits dann häufig eine erhöhte Wachstumshormonkonzentration gemessen werden kann, die die folgenden Messwerte übertrifft. Ist dies der Fall, sollte dieser Messwert in die Beurteilung des Testergebnisses einbezogen werden (EK III; 92).

Als Test-Substanzen sollten Arginin, Clonidin, Glukagon oder Insulin verwandt werden (EK III, 54; EK IIb, 55,64-66). Als alternativer Test zu einem Stimulationstest kann auch die nächtliche Spontansekretion des Wachstumshormons gemessen werden. Die Messung der spontanen Nachtsekretion ist nur dann sinnvoll, wenn entsprechende Erfahrungen und Referenzwerte vorliegen (EK IIb, 61,64). Der GHRH-Test sollte wegen seiner geringen Sensitivität für die primäre Diagnose des Wachstumshormonmangels im Kindesalter nicht verwandt werden (EK IIb, 67). Besondere Vorsicht muss bei der Testung von Kindern unter 4

Ausführliche Fassung.

Jahren (EK III, 68,69) oder bei Einsatz der Testsubstanzen Insulin und Glukagon gelten (70-71), da schwere Hypoglykämien auftreten können.

3.3 Wachstumshormon-Messung und Test-Interpretation

Das Ergebnis eines Wachstumshormonstimulationstests im Kindes- und Jugendalter ist dann pathologisch, wenn die höchste gemessene Wachstumshormonkonzentration einen arbiträr festgelegten *cut-off* unterschreitet, der in der Literatur mit Werten zwischen 3,3-10 µg/L (ng/ml) angegeben wird (54,61,72,73). Diese große Schwankungsbreite reflektiert den Mangel an geeigneten Studien zu dieser Fragestellung (siehe Tabellen 2C und 2D im Methodenteil) und die ausgeprägte Assay-Abhängigkeit der gemessenen Wachstumshormonkonzentration. Zur Vereinheitlichung der Diagnostik sollte Wachstumshormon nur mit Assays gemessen werden, die auf der Basis des rekombinanten 22 kD Wachstumshormon-Proteins (aktueller Standard 98/574, 1mg = 3 IU) standardisiert sind (77).

Ein *cut-off* für den labordiagnostischen Nachweis des Wachstumshormonmangels bei Kindern wurde erstmals in den 60iger Jahren ermittelt und auf die Wachstumshormonaktivität von 20 mU/L bezogen. Mit der Einführung der ersten Referenzpräparation an hypophysärem Wachstumshormon im Jahre 1969 (Standard 66/217; 1IU=2 mg) konnte dieser Wert auf eine WH-Konzentration von 10 µg/L (ng/ml) zurückgeführt werden. Diese 10 µg/L (ng/ml) wurden als *cut-off* bis in die jüngste Vergangenheit empfohlen (61,72). Die Einführung der rekombinanten Standards 88/624 im Jahr 1994 (1 IU=3 mg) und 98/574 im Jahr 2000 (1 IU=3 mg) ließ eine Verringerung des *cut-off* auf 67 % dieses Wertes (entsprechend 6.7 µg/L (ng/ml)) erwarten. Unter Verwendung von strengen auxologischen Kriterien konnte dieser *cut-off* als klinisch valide bestätigt werden (EK III, 81-82). Die aktuell verwendeten Assays streuen allerdings auch bei einer vergleichbaren Standardisierung noch mit etwa 20 % um den *cut-off* (74,82). Unter Berücksichtigung dieses 20%igen Streubereichs wird die Wahl eines *cut-off* von 8 µg/L (ng/ml) mit den aktuellen Messmethoden empfohlen:

Das Ergebnis eines Wachstumshormonstimulationstests im Kindes- und Jugendalter soll dann als normal gewertet werden, wenn die höchste gemessene Wachstumshormon-Konzentration 8 µg/L (8 ng/ml) überschreitet. Dieser *cut-off* setzt die Messung mit einem Assay voraus, der den Standard 98/574 (1mg = 3 IU) für rekombinantes Wachstumshormon als Kalibrator verwendet (EK III, 81-82). Unter der arbiträren Festlegung des *cut-off* von 8 µg/L (ng/ml) und bei

Ausführliche Fassung.

Erfüllung der Eingangskriterien für die Testung ist von einer Sensitivität eines einzelnen Tests von ca. 80% und einer Spezifität von ca. 80% auszugehen.

Bezüglich der in dieser Leitlinie genannten Laboruntersuchungen wird auf die gültigen Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen verwiesen.

4. Diagnose des Wachstumshormonmangels

Die Diagnose des Wachstumshormonmangels soll nur dann gestellt werden, wenn bei Erfüllung der oben genannten auxologischen, klinischen (1.2-1.4), radiologischen (1.6) und laborchemischen (2.3) Kriterien zwei pathologische Wachstumshormonstimulationstests vorliegen (EK IV, 19).

Beim Vorliegen eines der unter 3.1 genannten zusätzlichen Kriterien (z.B. Aplasie der Adenohypophyse und/oder ektop lokalisierte Neurohypophyse) ist ein einziger pathologischer Wachstumshormonstimulationstest ausreichend, um die Diagnose eines Wachstumshormonmangels zu sichern (EK IV, 19).

Die Verdachtsdiagnose eines Wachstumshormonmangels soll im Falle von einem normalen Testergebnis oder zwei normalen Testergebnissen verworfen und nach alternativen Ursachen der Wachstumsstörung gesucht werden (EK IV, 19). Bei Persistenz der Wachstumsstörung (auxologische, klinische, laborchemische und radiologische Kriterien für einen Wachstumshormonmangel sind erfüllt) und dem Vorliegen normaler Wachstumshormonstimulationstests kann der Nachweis einer pathologischen spontanen Wachstumshormon-Nachtsekretion die Diagnose eines Wachstumshormonmangels im Rahmen einer sog. Neurosekretorischen Dysfunktion begründen. (EK III, 75)

Eine Wiederholung der Wachstumshormonstimulationstests (Retestung) kann 12 Monate nach normalen Testergebnissen durchgeführt werden, wenn beim Fehlen einer anderen hinreichenden Erklärung der Wachstumsstörung weiterhin der dringende Verdacht auf einen Wachstumshormonmangel besteht (EK IV, 19).

5. Besonderheiten für das Neugeborenen- und Säuglingsalter

Ausführliche Fassung.

Im Neugeborenen- und Säuglingsalter ist der Wachstumshormonmangel häufig mit einer pathologischen Hypoglykämie-Neigung, einem Ikterus prolongatus und einem Mikropenis assoziiert.

Wachstumshormonstimulationstests sollen im Neugeborenen- und Säuglingsalter nicht angewandt werden, da sie für dieses Alter nicht etabliert sind (EK IV, 19).

Eine basale Wachstumshormon-Konzentration $< 7 \mu\text{g/L}$ (ng/ml) in der ersten Lebenswoche (Serum, Plasma oder Trockenblut der Neugeborenen-Screeningkarte) bei Neugeborenen mit einer Reife >34 SSW macht einen Wachstumshormonmangel sehr wahrscheinlich, wenn die klinische Symptomatik zu diesem Hormonmangel passend ist (EK IIb, 83, **93**).

Im Säuglingsalter sollten eine basale Messung von IGFBP-3 und drei oder vier basale Messungen von Wachstumshormon im Serum oder Plasma erfolgen. Ein IGFBP-3-Wert $< -2,0$ SDS macht einen Wachstumshormonmangel wahrscheinlich (EK III, 60). Alternativ kann die asservierte Neugeborenen-Screeningkarte zur Messung von Wachstumshormon im Trockenblut verwendet werden (EK IIb, 83).

Bei Neugeborenen sollte die Kernspintomographie der Hypothalamus-Hypophysen-Region primär zur Diagnostik eines Wachstumshormonmangels herangezogen werden, da morphologische Veränderungen wie die Aplasie der Adenohypophyse, die Ektopie der Neurohypophyse oder die Unterbrechung des Hypophysenstiels deutliche Hinweise auf das Vorliegen eines Wachstumshormonmangels geben (EK IV, 19).

6. Re-Testung in der Adoleszenz - Diagnostik am Ende des Wachstums in der Adoleszenz

Bei Kindern und Jugendlichen mit Wachstumshormonmangel soll am Ende des Wachstums nach Absetzen der Wachstumshormon-Therapie untersucht werden, ob ein schwerer Wachstumshormonmangel des Erwachsenenalters vorliegt (Re-Testung). Ausgenommen sind Adoleszenten mit schwerem angeborenem Panhypopituitarismus oder schwerem erworbenem Panhypopituitarismus. Diese Patienten sollten ohne Pause und ohne erneute Diagnostik weiterbehandelt werden (EK IV, 94, 95).

Vor jeder Re-Testung soll die Wachstumshormontherapie mindestens einen Monat, besser aber drei Monate ruhen (EK IV, 94, 95).

Ausführliche Fassung.

Bei Patienten mit hoher Prä-Testwahrscheinlichkeit für einen schweren Wachstumshormonmangel des Erwachsenenalters reicht der alleinige Nachweis einer IGF-1 Serumkonzentration unter – 2,0 SDS zur Bestätigung der Diagnose (EK IV, 94). Dazu gehören Patienten mit schwerem GH-Mangel, der eine monogene Ursache hat, der assoziiert ist mit mindestens zwei zusätzlichen hypophysären Hormonausfällen, der verbunden ist mit einer signifikanten Hypophysenfehlbildung, oder der nach operativen Eingriffen oder cerebraler Bestrahlung entstanden ist (EK IV, 94).

Bei allen übrigen Patienten (niedrige Prä-Testwahrscheinlichkeit für einen schweren Wachstumshormonmangel des Erwachsenenalters) sollen zusätzlich zur IGF-1 Messung der GHRH-Arginin-Test oder der Insulin-Hypoglykämie-Test eingesetzt werden (EK IV, 94, 95). Ein schwerer Wachstumshormonmangel des Erwachsenenalters sollte bei dieser Patientengruppe dann diagnostiziert werden, wenn nach Absetzen der Wachstumshormon-Therapie die IGF-1 Serumkonzentration unter – 2,0 SDS abfällt und zusätzlich ein für die Re-Testung anerkannter Wachstumshormonstimulationstest pathologisch ist (EK IV, 94).

Die im Folgenden genannten Wachstumshormon cut-offs setzen die Messung mit einem Assay voraus, der den Standard 98/574 (1mg = 3 IU) als Kalibrator für rekombinantes Wachstumshormon verwendet. Im Idealfall sollte sich der pädiatrische Endokrinologe mit dem weiterbehandelndem Erwachsenen-Endokrinologen über die Auswahl des Wachstumshormonstimulationstest verständigen, damit nach der Transition keine erneute Re-Testung erforderlich ist.

Das Ergebnis des GHRH-Arginin-Test im Adoleszentenalter soll dann als normal gewertet werden, wenn die höchste gemessene Wachstumshormonkonzentration 16 µg/l (ng/ml) überschreitet (EK IIa, 96-100). Dieser Grenzwert berücksichtigt die Streuung der Messungen der aktuellen Assays. Wenn möglich, sollte ein am verwendeten Wachstumshormon-Assay validierter Grenzwert gewählt werden. Übergewichtige Adoleszenten haben eine geringere maximale Wachstumshormonkonzentration in diesem Test (EK III, 99).

Bei Einsatz des Insulin-Hypoglykämie-Tests sind die spezifischen Risiken und Kontraindikationen zu beachten. Das Ergebnis des Insulin-Hypoglykämie-Tests im

Ausführliche Fassung.

Adoleszentenalter soll dann als normal gewertet werden, wenn die höchste gemessene Wachstumshormonkonzentration 5 µg/l (ng/ml) überschreitet (EK IV, 94, 101). Übergewicht vermindert die Ausschüttung von Wachstumshormon auch im Insulin-Hypoglykämie-Test.

Ist das Ergebnis von IGF-1 Messung und Wachstumshormonstimulationstest diskordant, kann die Diagnose eines schweren Wachstumshormonmangels im Erwachsenenalter nicht gestellt werden. In diesem Fall empfehlen sich klinische und endokrinologische Folgeuntersuchung sowie ggf. die Stimulation mit dem Insulin-Hypoglykämie-Test, falls der unauffällige Stimulationstest der GHRH-Arginin-Test war (EK IV, 94).

Ausführliche Fassung.

Referenzen

1. Lindsay R, Feldkamp M, Harris D, Robertson J, Rallison M. 1994 Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. *J Pediatr* 125:29-35.
2. Parkin J. 1974 Incidence of growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 49:904-905.
3. Vimpani G, Vimpani A, Lidgard G, Cameron E, Farguhar J. 1977 Prevalence of severe growth hormone deficiency. *BMJ* 2:427-430.
4. Karlberg J. 1989 A biologically-oriented mathematical model (ICP) for human growth. *Acta Paediatr Scand Suppl* 350:70-94.
5. Buckler JM. 1990 A longitudinal study of adolescent growth. Growth characteristics of early and late developers. In: London Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag; 1990. p. 197-224.
6. Smith DW, Truog W, McCann JJ, Rogers JE, Greitzer LG, Skinner AL, et al. 1976 Shifting linear growth during infancy and the genetics of growth in infancy. *J Pediatr* 89:225.
7. Tanner JM. 1985 Growth regulation and the genetics of growth. *Prog Clin Biol Res* 200:19-32.
8. Herber S, Millner R. 1984 Growth hormone deficiency presenting under age 2 years. *Arch Dis Child* 59:557-560.
9. Wit J, van Unen H. 1992 Growth of infants with neonatal growth hormone deficiency. *Arch Dis Child* 67:920-924.
10. van den Broeck J, Hokken-Koelega A, Wit JM. 1990 Validation of height velocity as a diagnostic criterion for idiopathic growth hormone deficiency and Turner syndrome. *Horm Res* 51:68-73.
11. Largo RH PA. 1983 Pubertal development in Swiss girls. *Helv Paediatr Acta* 38(3):229-343.
12. Largo RH PA. 1983 Pubertal development in Swiss boys. *Helv Paediatr Acta* 38(3):211-228.
13. Tanner J, Davies P. 1985 Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr* 107:317-329.
14. Rikken B, Wit J. 1992 Prepubertal height velocity references over a wide age range. *Arch Dis Child* 67:1277-1280.
15. Greulich W, Pyle S. 1959 Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist, 2nd ed. Stanford, CA: Stanford University Press.
16. Tanner J, Whitehouse R, Marshall W, et al. 1975 Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method). New York: Academic Press.
17. Clemmons DR. 2006 Clinical utility of measurements of insulin-like growth factor 1. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2(8):436-46.
18. Shalet SM, Toogood A, Rahim A, Brennan BM. 1998 The diagnosis of growth hormone deficiency in children and adults. *Endocr Rev* 19(2):203-23.
19. Growth Hormone Research Society. 2000 Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of growth hormone (GH) deficiency in childhood and adolescence: summary statement of the GH Research Society. *GH Research Society. J Clin Endocrinol Metab* 85(11):3990-3.
20. Sizonenko PC, Clayton PE, Cohen P, Hintz RL, Tanaka T, Laron Z. 2001 Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res* 11(3):137-65.
21. Juul A. 2001 Determination of insulin-like growth factor I in children: normal values and clinical use. *Horm Res* 55 Suppl 2:94-9.
22. Guyda HJ. 2000 Growth hormone testing and the short child. *Pediatr Res* 48(5):579-80.

Ausführliche Fassung.

23. Ranke MB, Schweizer R, Lindberg A, Price DA, Reiter EO, Albertsson-Wikland K, Darendeliler F. 2004 Insulin-like growth factors as diagnostic tools in growth hormone deficiency during childhood and adolescence: the KIGS experience. *Horm Res* 62 Suppl 1:17-25.
24. Clemmons DR. 2007 IGF-1 assays: current assay methodologies and their limitations. *Pituitary*.10(2):121-8
25. Badaru A, Wilson DM. 2004 Alternatives to growth hormone stimulation testing in children. *Trends Endocrinol Metab* 15(6):252-8.
26. Cianfarani S, Liguori A, Germani D. 2005 IGF-1 and IGFBP-3 assessment in the management of childhood onset growth hormone deficiency. *Endocr Dev* 9:66-75.
27. Federico G, Street ME, Maghnie M, Caruso-Nicoletti M, Loche S, Bertelloni S, Cianfarani S; Study Group on Physiopathology of growth processes; Council of ISPED. 2006 Assessment of serum IGF-1 concentrations in the diagnosis of isolated childhood-onset GH deficiency: a proposal of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). *J Endocrinol Invest* 29(8):732-7.
28. Rosenfeld RG, Hwa V. New molecular mechanisms of GH resistance. 2004 *Eur J Endocrinol* 151 Suppl 1:S11-5
29. Blum WF, Ranke MB, Kietzmann K, Gauggel E, Zeisel HJ, Bierich JR. 1990 A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 70(5):1292-8.
30. Boquete HR, Sobrado PG, Fideleff HL, Sequera AM, Giaccio AV, Suarez MG, Ruibal GF, Miras M. 2003 Evaluation of diagnostic accuracy of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 in growth hormone-deficient children and adults using ROC plot analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 88(10):4702-8.
31. Bussi eres L, Souberbielle JC, Pinto G, Adan L, Noel M, Brauner R. 2000 The use of insulin-like growth factor I reference values for the diagnosis of growth hormone deficiency in prepubertal children. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52(6):735-9
32. Cianfarani S, Boemi S, Spagnoli A, Cappa M, Argir  G, Vaccaro F, Manca Bitti ML, Boscherini B. 1995 Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency? *Clin Endocrinol (Oxf)* 43(1):43-7.
33. Cianfarani S, Liguori A, Boemi S, Maghnie M, Iughetti L, Wasniewska M, Street ME, Zucchini S, Aimaretti G, Germani D. 2005 Inaccuracy of insulin-like growth factor (IGF) binding protein (IGFBP)-3 assessment in the diagnosis of growth hormone (GH) deficiency from childhood to young adulthood: association to low GH dependency of IGF-II and presence of circulating IGFBP-3 18-kilodalton fragment. *J Clin Endocrinol Metab* 90(11):6028-34.
34. Cicognani A, Cacciari E, Pession A, Pasini A, De Iasio R, Gennari M, Alvisi P, Pirazzoli P. 1999 Insulin-like growth factor-I (IGF-1) and IGF-binding protein-3 (IGFBP-3) concentrations compared to stimulated growth hormone (GH) in the evaluation of children treated for malignancy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12(5):629-38.
35. Hasegawa Y, Hasegawa T, Anzo M, Aso T, Tsuchiya Y. 1996 Clinical utility of insulin-like growth factor-I (IGF-1) and IGF binding protein-3 levels in the diagnosis of GH deficiency (GHD) during childhood. *Endocr J* 43 Suppl:S1-4.
36. Hasegawa Y, Hasegawa T, Aso T, Kotoh S, Nose O, Ohyama Y, Araki K, Tanaka T, Saisy  S, Yokoya S, et al. 1994 Clinical utility of insulin-like growth factor binding protein-3 in the evaluation and treatment of short children with suspected growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 131(1):27-32
37. Jensen RB, Jeppesen KA, Vielwerth S, Michaelsen KF, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. 2005 Insulin-like growth factor I (IGF-1) and IGF-binding protein 3 as diagnostic markers of growth hormone deficiency in infancy. *Horm Res* 63(1):15-21.

Ausführliche Fassung.

38. Juul A, Holm K, Kastrup KW, Pedersen SA, Michaelsen KF, Scheike T, Rasmussen S, Muller J, Skakkebaek NE. 1997 Free insulin-like growth factor I serum levels in 1430 healthy children and adults, and its diagnostic value in patients suspected of growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 82(8):2497-502.
39. Juul A, Skakkebaek NE. 1997 Prediction of the outcome of growth hormone provocative testing in short children by measurement of serum levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3. *J Pediatr* 130(2):197-204.
40. Karachaliou F, Stamoyannou L, Maravelias K, Bartsocas CS, Koutselinis A. 1996 Serum levels of IGFBP-3: usefulness in diagnosis of GH deficiency and relationship to measurements of GH secretion in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 9(2):169-74.
41. Kawai N, Kanzaki S, Takano-Watou S, Tada C, Yamanaka Y, Miyata T, Oka M, Seino Y. 1999 Serum free insulin-like growth factor I (IGF-1), total IGF-1, and IGF-binding protein-3 concentrations in normal children and children with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84(1):82-9.
42. Koch A, Dorr HG. Insulin-like growth factor-I and its binding protein-3 in serum: are they good screening properties for the diagnosis of growth hormone deficiency? *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997 May;35(5):379-85.
43. Lee PD, Wilson DM, Rountree L, Hintz RL, Rosenfeld RG. 1990 Efficacy of insulin-like growth factor I levels in predicting the response to provocative growth hormone testing. *Pediatr Res* 27(1):45-51.
44. Lissett CA, Jonsson P, Monson JP, Shalet SM; KIMS International Board. 2003 Determinants of IGF-1 status in a large cohort of growth hormone-deficient (GHD) subjects: the role of timing of onset of GHD. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59(6):773-8
45. Mitchell H, Dattani MT, Nanduri V, Hindmarsh PC, Preece MA, Brook CG. 1999 Failure of IGF-1 and IGFBP-3 to diagnose growth hormone insufficiency. *Arch Dis Child* 80(5):443-447.
46. Nunez SB, Municchi G, Barnes KM, Rose SR. 1996 Insulin-like growth factor I (IGF-1) and IGF-binding protein-3 concentrations compared to stimulated and night growth hormone in the evaluation of short children--a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 81(5):1927-32
47. Ranke MB, Schweizer R, Elmlinger MW, Weber K, Binder G, Schwarze CP, Wollmann HA. 2000 Significance of basal IGF-1, IGFBP-3 and IGFBP-2 measurements in the diagnostics of short stature in children. *Horm Res* 54(2):60-8.
48. Rikken B, van Doorn J, Ringeling A, Van den Brande JL, Massa G, Wit JM. 1998 Plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II and IGF-binding protein-3 in the evaluation of childhood growth hormone deficiency. *Horm Res* 50(3):166-76.
49. Rosenfeld RG, Wilson DM, Lee PD, Hintz RL. 1986 Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J Pediatr* 109(3):428-33.
50. Smith WJ, Nam TJ, Underwood LE, Busby WH, Celnicker A, Clemmons DR. 1993 Use of insulin-like growth factor-binding protein-2 (IGFBP-2), IGFBP-3, and IGF-1 for assessing growth hormone status in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 77(5):1294-9.
51. Tillmann V, Buckler JM, Kibirige MS, Price DA, Shalet SM, Wales JK, Addison MG, Gill MS, Whatmore AJ, Clayton PE. 1997 Biochemical tests in the diagnosis of childhood growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 82(2):531-5
52. Trivin C, Souberbielle JC, Aubertin G, Lawson-Body E, Adan L, Brauner R. 2006 Diagnosis of idiopathic growth hormone deficiency: contributions of data on the acid-labile subunit, insulin-like growth factor (IGF)-I and-II, and IGF binding protein-3. *J Pediatr Endocrinol Metab* 19(4):481-9

Ausführliche Fassung.

53. Weinzimer SA, Homan SA, Ferry RJ, Moshang T. 1999 Serum IGF-1 and IGFBP-3 concentrations do not accurately predict growth hormone deficiency in children with brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51(3):339-45.
54. Dattani MT, Pringle PJ, Hindmarsh PC, Brook CG. 1992 What is a normal stimulated GH concentration? *J Endocrinol* 133, 447-450.
55. Loche S, Cappa M, Ghigo E, Faedda A, Lampis A, Carta D, Pintor C. 1993 GH response to oral clonidine test in normal and short children. *J Endocrinol Invest* 16:899-902.
56. Butler J. 2001 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* (website publication) i-xxiii.
57. Maghnie M, Strigazzi C, Tinelli C, Autelli M, Cisternino M, Loche S, Severi F. 1999 GH deficiency of childhood onset: reassessment of GH status and evaluation of the predictive criteria for permanent GHD in young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1324-1328.
58. Dattani MT. 2004 Novel insights into the aetiology and pathogenesis of hypopituitarism. *Horm Res* 62 (Suppl 3):1-13.
59. Juul A, Kastrup KW, Pedersen SA, Skakkebaek NE. 1997 GH provocative retesting of 108 young adults with childhood-onset GHD and the diagnostic value of IGF-1 and IGFBP-3. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1195-1201.
60. Jensen RB, Jeppesen KA, Vielwerth S, Michaelsen KF, Main KM, Skakkebaek NE, Juul A. 2005 Insulin-like growth factor I (IGF-1) and IGF-binding protein 3 as diagnostic markers of growth hormone deficiency in infancy. *Horm Res* 63:15-21.
61. Zadik Z, Chalew SA, Kowarski A. 1990: Assessment of GH secretion in normal stature children using 24-hour integrated concentration of GH and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 71:932-936.
62. Marin G, Domené HM, Barnes KM, Blackwell BJ, Cassorla FG, Cutler GB Jr. 1994 The effects of estrogen priming and puberty on the GH hormone response to standardized treadmill exercise and arginine-insulin in normal girls and boys. *J Clin Endocrinol Metab* 79:537-541.
63. Molina S, Paoli M, Camacho N, Arata-Bellabarba G, Lanes R. 2008 Is testosterone and estrogen priming prior to clonidine useful in the evaluation of the growth hormone status of short peripubertal children? *J Pediatr Endocrinol Metab* 21:257-266.
64. Tassoni P, Cacciari E, Cau M, Colli C, Tosi M, Zucchini S, Cicognani A, Pirazzoli P, Salardi S, Balsamo A, et al. 1990 Variability of GH response to pharmacological and sleep tests performed twice in short children. *J Clin Endocrinol Metab* 71:230-234.
65. Zadik Z, Chalew SA, Gilula Z, Kowarski AA. 1990 Reproducibility of growth hormone testing procedures: a comparison between 24-hour integrated concentration and pharmacological stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1127-1130.
66. Ghigo E, Bellone J, Aimaretti G, Bellone S, Loche S, Cappa M, Bartolotta E, Dammacco F, Camanni F. 1996 Reliability of provocative tests to assess GH secretory status. Study in 472 normally growing children. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3323-3327.
67. Chatelain P, Alamecary Y, Blanchard J, Boissel JP, Evain-Brion D, Morre M, Olivier M, Sizonenko P, Van Vliet G 1987 Growth hormone (GH) response to a single intravenous injection of synthetic GH-releasing hormone in prepubertal children with growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 65:387-394.
68. Shah A, Stanhope R, Matthew D. 1992 Hazards of pharmacological tests of growth hormone secretion in childhood. *BMJ* 18;304(6820):173-174.
69. LaFranchi SH, Lippe BM, Kaplan SA. 1977 Hypoglycemia during testing for growth hormone deficiency. *J Pediatr* 90(2):244-245.
70. Binder G, Bosk A, Gass M, Ranke MB, Heidemann PH. 2004 Insulin tolerance test causes hypokalaemia and can provoke cardiac arrhythmias. *Horm Res* 62 :84-87.

Ausführliche Fassung.

71. Partsch CJ. Insulin-Hypoglykämie-Test (IHT) in: Partsch CJ, Sippel WG, Mönig H (Herausgeber), Endokrinologische Funktionsdiagnostik, 2007, 6. überarbeitete Auflage, 24.
72. Saggese G, Ranke MB, Saenger P, Rosenfeld RG, Tanaka T, Chaussain JL, Savage MO. 1998 Diagnosis and treatment of growth hormone deficiency in children and adolescents: towards a consensus. Ten years after the Availability of Recombinant Human Growth Hormone Workshop held in Pisa, Italy, 27-28 March 1998. *Horm Res* 50:320-340.
73. Silva EG, Slhessarenko N, Arnhold JJ, Batista MC, Estefan V, Osorio MG, Marui S, Mendonca BB. 2003 GH values after clonidine stimulation measured by immunofluorometric assay in normal prepubertal children and GH-deficient patients. *Horm Res* 59:229-33.
74. Hauffa BP, Lehmann N, Bettendorf M, Mehls O, Dörr HG, Partsch CJ, Schwarz HP et al. 2004 Central reassessment of GH concentrations measured at local treatment centers in children with impaired growth: consequences for patient management. *Eur J Endocrinol* 150:291-297.
75. Spiliotis BE, August GP, Hung W, Sonis W, Mendelson W, Bercu BB. 1984 Growth hormone neurosecretory dysfunction. A treatable cause of short stature. *JAMA* 251(17):2223-2230.
76. Mullis PE, Robinson IC, Salemi S, Eblé A, Besson A, Vuissoz JM, Deladoey J, Simon D, Czernichow P, Binder G. 2005 Isolated autosomal dominant growth hormone deficiency: an evolving pituitary deficit? A multicenter follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 90:2089-2096.
77. Clemmons DR. 2011 Consensus statement on the standardization and evaluation of growth hormone and insulin-like growth factor assays. *Clin Chem* 57:555-559.
78. Stanley TL, Levitsky LL, Grinspoon SK, Misra M. 2009 Effect of body mass index on peak growth hormone response to provocative testing in children with short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4875-4881.
79. Loche S1, Guzzetti C, Pilia S, Ibba A, Civolani P, Porcu M, Minerba L, Casini MR. 2011 Effect of body mass index on the growth hormone response to clonidine stimulation testing in children with short stature. *Clin Endocrinol (Oxf)* 74:726-731.
80. Lee HS, Hwang JS. 2011 Influence of body mass index on growth hormone responses to classic provocative tests in children with short stature. *Neuroendocrinology* 93:259-264.
81. Binder G, Huller E, Blumenstock G, Schweizer R. 2011 Auxology-based cut-off values for biochemical testing of GH secretion in childhood. *Growth Horm IGF Res* 21:212-218.
82. Müller A, Scholz M, Blankenstein O, Binder G, Pfäffle R, Körner A, Kiess W, Heider A, Bidlingmaier M, Thiery J, Kratzsch J. 2011 Harmonization of growth hormone measurements with different immunoassays by data adjustment. *Clin Chem Lab Med* 49:1135-1142.
83. Binder G, Weidenkeller M, Blumenstock G, Langkamp M, Weber K, Franz AR. 2010 Rational approach to the diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab* 95:2219-2226; Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96:2936.
84. Binder G, Lehrian TJ, Hoffmann E, Blumenstock G, Rahmaoui A, Trzaskoma B, Reinehr T. Adolescent boys with constitutional delay of growth and puberty grow faster than patients with organic growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(2):237-241.
85. Du Caju MV, Op De Beeck L, Sys SU, Hagendorens MM, Rooman RP. Progressive deceleration in growth as an early sign of delayed puberty in boys. *Horm Res*. 2000;54(3):126-30.
86. Butenandt O, Kunze D. Growth velocity in constitutional delay of growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23(1-2):19-25.
87. Blum WF, Alherbich A, Alsagheir A, El Awwa A, Kaplan W, Koledova E, Savage MO. The growth hormone-insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocr Connect*. 2018;7(6):R212-R222.

Ausführliche Fassung.

88. Collett-Solberg PF, Ambler G, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BMK, Boguszewski MCS, et al. Diagnosis, Genetics, and Therapy of Short Stature in Children: A Growth Hormone Research Society International Perspective. *Horm Res Paediatr.* 2019;92(1):1-14.
89. Inoue-Lima TH, Vasques GA, Nakaguma M, Brito LP, Mendonça BB, Arnhold IJP, Jorge AAL. A Bayesian Approach to Diagnose Growth Hormone Deficiency in Children: Insulin-Like Growth Factor Type 1 Is Valuable for Screening and IGF-Binding Protein Type 3 for Confirmation. *Horm Res Paediatr.* 2020;93(3):197-205.
90. Shen Y, Zhang J, Zhao Y, Yan Y, Liu Y, Cai J. Diagnostic value of serum IGF-1 and IGFBP-3 in growth hormone deficiency: a systematic review with meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2015;174(4):419-27.
91. Bozzola M, Iozzi L, Tinelli C, Di Pasquale L, Bozzola E and Cella SG. Double Stimulation with Arginine Infusion for Assessment of Growth Hormone in Short Children. *Clin Pediatr.* 2018; 1: 1009.
92. Hawkes CP, Mavinkurve M, Fallon M, Grimberg A, Cody DC. Serial GH Measurement After Intravenous Catheter Placement Alone Can Detect Levels Above Stimulation Test Thresholds in Children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Nov;100(11):4357-63.
93. Binder G, Weber K, Rieflin N, Steinruck L, Blumenstock G, Janzen N, Franz AR. Diagnosis of severe growth hormone deficiency in the newborn. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2020;93(3):305-311.
94. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, Monson JP, Shalet SM, Tauber M, European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(2):165-70.
95. Ho KK; 2007 GH Deficiency Consensus Workshop Participants. Consensus guidelines for the diagnosis and treatment of adults with GH deficiency II: a statement of the GH Research Society in association with the European Society for Pediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Society, European Society of Endocrinology, Japan Endocrine Society, and Endocrine Society of Australia. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6):695-700
96. Donaubauer J, Kiess W, Kratzsch J, Nowak T, Steinkamp H, Willgerodt H, Keller E. Re-assessment of growth hormone secretion in young adult patients with childhood-onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003 Apr;58(4):456-63.
97. Corneli G, Di Somma C, Prodam F, Bellone J, Bellone S, Gasco V, Baldelli R, Rovere S, Schneider HJ, Gargantini L, Gastaldi R, Ghizzoni L, Valle D, Salerno M, Colao A, Bona G, Ghigo E, Maghnie M, Aimaretti G. Cut-off limits of the GH response to GHRH plus arginine test and IGF-1 levels for the diagnosis of GH deficiency in late adolescents and young adults. *Eur J Endocrinol.* 2007 Dec;157(6):701-8.
98. Patti G, Noli S, Capalbo D, Allegri AME, Napoli F, Cappa M, Ubertini GM, Gallizia A, Notarnicola S, Ibba A, Crocco M, Parodi S, Salerno M, Loche S, Garré ML, Tornari E, Maghnie M, Di Iorgi N. Accuracy and Limitations of the Growth Hormone (GH) Releasing Hormone-Arginine Retesting in Young Adults With Childhood-Onset GH Deficiency. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:525.
99. Colao A, Di Somma C, Savastano S, Rota F, Savanelli MC, Aimaretti G, Lombardi G. A reappraisal of diagnosing GH deficiency in adults: role of gender, age, waist circumference, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4414-22
100. Dreismann L, Schweizer R, Blumenstock G, Weber K, Binder G. Evaluation of the GHRH-arginine retest for young adolescents with childhood-onset GH deficiency. *Growth Horm IGF Res.* 2016 Apr;27:28-32
101. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, Hoffman AR. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of

Ausführliche Fassung.

Endocrinology Guidellines for management of growth hormone deficiency in adulta and patients transitioning from pediatrics to adult care. Endocr Pract. 2019;25(11):1191-1232.

Ausführliche Fassung.

Tabelle 1. Ursachen einer nicht durch einen Wachstumshormonmangel verursachten Wachstumsstörung in Anlehnung an die *International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses* (www.icped.org)

A Primäre Wachstumsstörungen

A.1 Klinisch definierte Syndrome (syndromaler Kleinwuchs)

- Turner-Syndrom
- Noonan-Syndrom und andere Rasopathien
- Prader-Willi-Syndrom
- Silver-Russell-Syndrom
- Di-George-Syndrom
- Down-Syndrom
- Neurofibromatose Typ 1 etc.

A.2 Small for gestational age (SGA) ohne Aufholwachstum

A.3 Skelettdysplasien (disproportionierter Kleinwuchs)

- Achondroplasie
- Hypochondroplasie
- Spondylo-epiphysäre Dysplasie
- Dyschondrosteose (SHOX-Mangel) etc.
- Störungen des Knochenstoffwechsels

B Sekundäre Wachstumsstörungen

B.1 Malnutrition

B.2 Organische Ursachen einer Wachstumsstörung

- Kardiale Ursachen
- Pulmonale Ursachen
- Lebererkrankungen
- Gastro-intestinale Erkrankungen
- Renale Ursachen
- Chronische Anämien
- Muskuläre und neurologische Erkrankungen
- Chronisch entzündliche Erkrankungen

B.4 Andere Störungen der GH-IGF-1 Achse

- Bio-inaktives GH
- GH-Rezeptor- oder Signaltransduktions-Defekt
- ALS-Mangel
- Primärer IGF-1 Mangel
- IGF-1 Resistenz

B.5 Andere hormonelle Erkrankungen

- Cushing-Syndrom
- Hypothyreose
- Leprechaunism
- Diabetes mellitus (Mauriac Syndrom)

B.6 Metabolische Störungen

- Störungen des Kalzium/Phosphat-Metabolismus
- Störungen des Kohlenhydrat-Metabolismus
- Störungen des Lipid-Metabolismus
- Störungen des Aminosäuren- und Proteinstoffwechsels

B.7 Psychosozialer Ursachen

Ausführliche Fassung.

- Deprivation
- Anorexia nervosa
- Depression

B.8 Iatrogene Ursachen

- Hochdosierte systemische Glukokortikoid-Therapie
- Hochdosierte lokale Glukokortikoid-Therapie
- Ganzkörperbestrahlung
- Chemotherapie

Ausführliche Fassung.

Tabelle 2. Wachstumsgeschwindigkeiten (cm/Jahr) bei präpubertären Jungen im Alter von 10 bis 15 Jahren und bei präpubertären Mädchen im Alter von 8 bis 12 Jahren, Mittelwert und 1 SD. Die Zahlen basieren auf den Referenzen 13, 14, 84-86.

Alter (in Jahren)	Jungen	Mädchen
8		5,5 ± 0,8
9		5,1 ± 0,8
10	4,9 ± 0,7	4,7 ± 0,8
11	4,6 ± 0,7	4,6 ± 0,8
12	4,2 ± 0,7	5,3 ± 0,8
13	4,5 ± 0,7	
14	4,5 ± 0,7	
15	4,7 ± 0,7	

Ausführliche Fassung.

Abbildung 1. Algorithmus für Kinder und Jugendliche mit Verdacht auf Wachstumshormonmangel. Die Empfehlungen sind in der Kurzfassung der Leitlinie genannt.

* **CAVE !** Kinder mit konstitutioneller Verzögerung von Wachstum und Pubertät haben spezielle Referenzwerte für die Wachstumsgeschwindigkeit und die IGF-1 und IGFBP-3 Werte. Der WH cut-off von 8 µg/L (ng/ml) gilt für diese spezifische Gruppe nur nach Priming mit Sexualsteroiden.

