

Kleinwuchs, Update für S1-Leitlinie Nr. 174-004
Version 3
Stand 06.03.2023 (Revision nach Kommentierung DGKJ)
G. Binder und J. Woelfle

A. Messung der Körperhöhe/Länge

Die Feststellung eines Kleinwuchses setzt die korrekte Messung der Körperlänge bzw. -höhe voraus.

Die Körperlänge von Säuglingen und Kleinkindern unter 2 Jahren wird im Liegen in einer Messschale oder mit einem Messstab durchgeführt. Dabei braucht es zwei Personen: Die eine hält den Kopf in gerader Stellung an einem Ende des Messaufbaus, während die andere die Beine des Kindes in Streckung bringt, die Füße rechtwinklig anbeugt und die Messung am Fußende ausführt.

Die Körperhöhe von Kindern über zwei Jahre wird im Stehen mit einem fest an der Wand angebrachten Stadiometer auf festem Untergrund gemessen. Dabei sollte folgendes beachtet werden: Fersen, Gesäß und Schulter berühren die Wand, die Beine sind durchgestreckt, die eng nebeneinanderstehenden Füße berühren in voller Länge den Boden, der Kopf ist gerade ausgerichtet und wird am Kinn vom Untersucher unterstützend gehalten.

Die Messwerte sollen zur Beurteilung in aktuelle populationsspezifische und Geschlechts-bezogene Perzentilkurven eingetragen werden.

B. Definition des Kleinwuchses

Alle Kinder, deren Körperhöhe oder -länge unterhalb des 3. Perzentils ihres Alterskollektivs liegt, sind per Definition kleinwüchsig. Dieses statistische Kriterium erfüllen bei Benutzung aktueller Referenzdaten 3% aller deutschen Kinder. Kleinwuchs kann bei Geburt vorliegen oder entsteht später durch zu langsames oder zu früh endendes Wachstum.

Wachstumsstörungen im engeren Sinne verursachen eine *Progression* des Kleinwuchses und manifestieren sich durch pathologisches Wachstum mit verminderter Wachstumsgeschwindigkeit (< 25. Perzentil der Wachstumsgeschwindigkeit). Sehr viel häufiger ist der Kleinwuchs ohne Progression, wie z. B. der familiäre Kleinwuchs, der eine Normvariante des kindlichen Wachstums darstellt (1). Auch zur Beurteilung der Wachstumsgeschwindigkeit sollen geeignete Perzentilkurven verwendet werden.

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 10-15 Jahren bei Jungen die Referenzwerte für die Wachstumsgeschwindigkeit aus der AWMF-Leitlinie Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter (Registernummer 174 – 002) angewandt werden (siehe Tabelle 1) (2).

Tabelle 1

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	

C. Ursachen

Wesentliche Ursachen des Kleinwuchses (3) sind

1. Idiopathischer Kleinwuchs (incl. familiärer Kleinwuchs)
2. Konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät
3. Intrauteriner Kleinwuchs (Small for gestational age (SGA) ohne Aufholwachstum)
4. Chromosomale Störungen mit Aneuploidie
 - a. Ullrich-Turner-Syndrom
 - b. Down-Syndrom etc.
5. Syndromale Erkrankungen
 - a. Noonan-Syndrom
 - b. Silver-Russell-Syndrom
 - c. Prader-Willi-Syndrom
 - d. DiGeorge-Syndrom (Velo-cardio-faziales Syndrom) etc.
6. Skelettdysplasien (sehr häufig mit disproportioniertem Kleinwuchs)
 - a. Achondroplasie
 - b. Hypochondroplasie
 - c. Spondylo-epiphysäre Dysplasie
 - d. Dyschondrosteose etc.
7. Malnutrition
8. Organische Ursachen einer Wachstumsstörung
 - a. Kardiale Ursachen
 - b. Pulmonale Ursachen
 - c. Lebererkrankungen
 - d. Gastro-intestinale Erkrankungen
 - e. Renale Ursachen
 - f. Chronische Anämien
 - g. Muskuläre und neurologische Erkrankungen
 - h. Chronisch entzündliche Erkrankungen
9. Endokrine Erkrankungen
 - a. Wachstumshormonmangel
 - b. Cushing Syndrom
 - c. Hypothyreose
 - d. Leprechaunism
 - e. Diabetes mellitus (Mauriac Syndrom)
 - f. Laron-Syndrom (Wachstumshormonrezeptor-Defekt) und andere Störungen der WH-IGF-I-Achse
10. Metabolische Störungen
 - a. Störungen des Kalzium-/Phosphat-Metabolismus
 - b. Störungen des Kohlenhydrat-Metabolismus
 - c. Störungen des Lipid-Metabolismus
 - d. Störungen des Aminosäuren- und Proteinstoffwechsels
 - e. Störungen des Knochen-Stoffwechsels
11. Psycho-soziale Ursachen
 - a. Psycho-soziale Deprivation
 - b. Anorexia nervosa
 - c. Depression
12. Iatrogene Ursachen
 - a. Hochdosierte systemische Glukokortikoid-Therapie
 - b. Hochdosierte lokale Glukokortikoid-Therapie (Inhalationen, intestinale Klysmen etc.)
 - c. Schädel- und Ganzkörperbestrahlung

d. Chemotherapie

D. Zuweisungskriterien für die weiterführende diagnostische Abklärung beim Spezialisten

Das Wachstum von Kindern wird im Rahmen der Vorsorgeuntersuchungen regelmäßig kontrolliert. Folgende Charakteristika sollten Anlass zu einer weiterführenden Diagnostik beim Spezialisten sein (4):

Kinder 0-3 Jahre	
Abweichung von der familiären Zielgröße* ohne Zeichen von Aufholwachstum	Körperlänge/höhe – Zielgröße < -1,6 SDS**
Schwerer Kleinwuchs	Körperlänge/höhe < -2,5 SDS
Kinder 3-10 Jahre	
Abweichung von der familiären Zielgröße	Körperhöhe – Zielgröße < -1,6 SDS
Schwerer Kleinwuchs	Körperhöhe < -2,5 SDS
Perzentil-kreuzendes Wachstum	Körperhöhenverlust von 1,0 SDS über jeden Zeitraum

*Zielgröße: Mittelwert der Körperhöhen der Eltern +/- 6,5 cm (Korrektur für Geschlecht)

**SDS = Standard deviation score; Berechnungstools im Internet: z. B. <https://www.pedz.de>

Kleinwüchsige Kinder nach SGA-Geburt, mit syndromalen Aspekten oder disproportioniertem Körperbau sollten unabhängig von den o. g. Kriterien beim Spezialisten vorgestellt werden.

E. Diagnostik

Die diagnostische Abklärung des Kleinwuchses sollte von einem pädiatrischen Endokrinologen durchgeführt werden.

Zur Einordnung des Kleinwuchses sollten folgende anamnestische und klinische Daten erhoben werden (die Zahlen beziehen sich auf die Nummerierung der o.g. Ursachen):

Ad 1: Messung der Körperhöhen der Eltern und Geschwister; Berechnung der familiären Zielgröße.

Ad 2: Untersuchung der pubertären Entwicklung des Kindes und Erfragen einer verspäteten Pubertätsentwicklung bei Eltern und älteren Geschwistern, Bestimmung des Knochenalters (Röntgenbild der linken Hand). Bei Bedarf: Berechnung der Endgrößenprognose.

Ad 3: Geburtsmaße; Länge oder Gewicht < – 2SD score = SGA per Definition. Bei phänotypischen Hinweisen auf eine genetische Ursache Abklärung mit geeigneter genetischer Analytik; in Einzelfällen kann insbes. bei Kindern mit syndromalem Kleinwuchs ein klinisches Scoring-System hilfreich sein.

Ad 4 & 5: Vorhandensein von Major-, Minoranomalien oder mentaler Retardierung;

Chromosomenanalyse bei Mädchen zum Ausschluss des Ullrich-Turner-Syndroms obligat. Bei Bedarf: gezielte molekulargenetische Diagnostik.

Ad 6: Disproportionen des Skeletts? Messung von Spannweite, Sitzhöhe und Kopfumfang. Bei Bedarf: radiologische Untersuchungen von Schädel, Spina und Röhrenknochen; gezielte molekulargenetische Diagnostik.

Ad 7: Körpergewicht, Kalkulation des BMI, Ernährungsanamnese.

Ad 8: Eingehende internistische Untersuchung und bei Bedarf Blutentnahme zur Bestimmung der folgenden Parameter: Differentialblutbild, CRP, BSG, Ferritin, Eisen (Anämie, Infektion, Zöliakie, Mukoviszidose); GPT, GOT, γ GT, AP, Albumin (Hepatopathie); Kreatinin, Harnstoff, Na, K, Ca, Ph, Astrup, Urin-Stix (Nephropathie); IgA-anti-Endomysium, IgA-anti-Transglutaminase, Gesamt IgA (Zöliakie); bei IgA-Mangel: anti-Transglutaminase-IgG. Bei Bedarf: Sonographie des Abdomens.

Ad 9: pathologische Wachstumsgeschwindigkeit? Struma? IGF-1, IGFBP-3 (Wachstumshormonmangel); TSH, fT4 (Hypothyreose). Bei Bedarf: weitere endokrinologische Funktionsdiagnostik und Bildgebung.

Ad 10: Spezifische Stoffwechseldiagnostik bei Verdacht.

Ad 11: Interaktion Kind-Eltern, Familienanamnese.

Ad 12: Eigenanamnese bezüglich ärztlicher (Vor)Behandlungen.

F. Therapie

Die endokrinologische Therapie des Kleinwuchses sollte von einem pädiatrischen Endokrinologen durchgeführt werden.

- rekombinantes Wachstumshormon (rh GH)

Erkrankungen mit progredientem Kleinwuchs bedürfen einer spezifischen Therapie. Bei nachgewiesenem Wachstumshormonmangel (siehe spezifische S2k-Leitlinie zur Diagnostik) erfolgt die Substitution mit rekombinantem Wachstumshormon. Anerkannte Indikationen für eine pharmakologische Therapie mit Wachstumshormon sind das Ullrich-Turner-Syndrom, das Prader-Willi-Syndrom, die Niereninsuffizienz, der SHOX-Mangel-Kleinwuchs (Dyschondrosteose), das Noonan-Syndrom (5) und der intrauterine Kleinwuchs; letzterer allerdings nur, wenn bestimmte auxologische Vorgaben erfüllt sind.

- lang wirksames rekombinantes Wachstumshormon (lang wirksames rh GH)

Seit Anfang 2022 sind erste lang wirksame Wachstumshormonpräparate auf dem deutschen Markt zugelassen. Die beiden bislang zugelassenen langwirksamen rh GH-Präparate waren in der klinischen Prüfung dem herkömmlichen rekombinanten Wachstumshormon nicht unterlegen (6,7).

Langwirksame rhGH-Präparate haben den Vorteil, dass sie nur einmal wöchentlich injiziert werden müssen. Die klinische Erfahrung mit diesen neuen Medikamenten ist gering, vor allem was die Langzeitwirksamkeit und -sicherheit angeht. Im Unterschied zum herkömmlichen rh GH bewirkt das langwirksame rh GH wöchentlich fluktuierende IGF-1 Serumkonzentrationen, entfernt sich damit von der IGF-1-Physiologie und macht die Bewertung von IGF-1 Messungen unter Therapie abhängig vom Zeitpunkt der Medikamentengabe.

- rekombinanter Insulin-like Growth Factor-1 (rh IGF-1)

Rekombinantes humanes IGF-1 ist zur Behandlung von Patienten mit schwerem *primären* IGF-1-Mangel zugelassen (8). Der schwere primäre IGF-I-Mangel ist ein sehr seltenes, nicht eindeutig charakterisiertes Krankheitsbild. Es wird für die Zulassung des Medikaments wie folgt definiert: Es liegt eine Wachstumsstörung mit schwerem Kleinwuchs (Körperhöhe ≤ -3 SDS) vor, die Wachstumshormonsekretion ist normal oder erhöht, und der IGF-I Serumwert liegt unterhalb des 3. Perzentils. Vor der Diagnose des schweren primären IGF-I-Mangels sollten andere Ursachen für niedrige IGF-I Serumwerte in Anwesenheit normaler oder erhöhter Wachstumshormonsekretion ausgeschlossen werden wie z.B. der Mangel an Sexualhormonen bei Hypogonadismus, die konstitutionelle Verzögerung von Wachstum und Pubertät, eine akute oder chronische Mangelernährung, chronische organische Erkrankungen, schwere Leberfunktionsstörungen, die Adipositas oder ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus. In Abstimmung mit EMA und BfArM wies der Hersteller 2019 in einem Rote-Hand-Brief auf eine sorgfältige Indikationsstellung hin, insbesondere da der Einsatz von Mecasermin kontraindiziert ist bei Kindern und Jugendlichen mit aktiver oder Verdacht auf Neoplasie sowie bei Befunden/Vorerkrankungen, die das Risiko für benigne oder maligne Neoplasien erhöhen.

- C-natriuretisches Peptid-Analogon Vosoritid

Seit Oktober 2021 ist ein Analogon des C-natriuretischen Peptids mit dem Namen Vosoritid für die Behandlung des Knochen-Kleinwuchses von Kindern mit Achondroplasie zugelassen (9,10). Das Medikament bewirkt eine Modulation der NPR- und FGFR3-Signaltransduktion. Die Behandlung von Kindern mit Achondroplasie bewirkte eine moderate anhaltende Wachstumsbeschleunigung bei guter

Verträglichkeit in den veröffentlichten Arzneimittelstudien; Studiendaten zu erreichten Erwachsenenkörperhöhen liegen noch nicht vor.

Klinische Studien mit **Aromataseinhibitoren** der dritten Generation mit dokumentierten Erwachsenenkörperhöhen haben **keinen** Körperhöhenzugewinn bei Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs ergeben, obgleich eine Retardierung des Knochenalters (und damit eine Verbesserung der vorhergesagten Endgröße) erreicht werden konnte (11,12). Zum jetzigen Zeitpunkt sind daher entsprechende Therapieansätze als experimentell (klinische Studien) zu bewerten, insbesondere solange potentiell unerwünschte Effekte auf Lipidstoffwechsel, Knochenentwicklung und –dichte nicht ausgeschlossen sind (13).

In den vergangenen Jahren wurden mehrere potentielle Interventionsoptionen für ossären Kleinwuchs identifiziert (14-16). Auf der Basis tierexperimenteller Daten wurde ein potentieller Längenzuwachs unter Einsatz von Antihistaminika (Meclozin), Tyrosinkinaseinhibitoren oder Statinen diskutiert. Zum jetzigen Zeitpunkt sind diese Therapieansätze experimentell: Von einem off-label-Einsatz dieser für andere Indikationen zugelassenen Medikamente (Statine, Antihistaminika) wird dringend abgeraten.

- kinderpsychologische Mitbetreuung

Neben einer ausführlichen Beratung durch den Kinderarzt oder pädiatrischen Endokrinologen kann im Einzelfall eine kinderpsychologische Mitbetreuung eine Hilfestellung für den Patienten und dessen Eltern darstellen. Ziele einer solchen Intervention sind unter anderem, den Adaptationsprozess mit dem Merkmal Kleinwuchs zu unterstützen und persönliche Ressourcen bei der merkmalsbedingten Stressbewältigung zu verbessern. Die Selbsthilfe ist im Bundesverband Kleinwüchsige Menschen und ihre Familien e.V. (BKMF) organisiert.

G. Referenzen

1. Ranke MB (1996) Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. Horm Res.;45 Suppl 2: 64–66.
2. Binder G, Kratzsch J, Pfäffle R, Wöfle J (2021) S2-Leitlinie. Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/174-002>
3. Wit JM (2016) International Classification of Pediatric Endocrine Diagnoses Horm Res Paediatr. 2016 Oct; 86(3): 212–214.
4. Grote FK, van Dommelen P, Oostdijk W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Verkerk PH, Wit JM, van Buuren S. (2008) Developing evidence-based guidelines for referral for short stature. Arch Dis Child Mar 93(3): 212–217.
5. Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, Endo T, Ozono K. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. Endocr J. 2020 Aug 28;67(8):803-818.
6. Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, Stawerska R, Silverman LA, Phillip M, Kim HS, Ko C, Malievskiy O, Cara JF, Roland CL, Taylor CT, Valluri SR, Wajnrajch MP, Pastrak A, Miller BS. Efficacy and Safety of Weekly Somatogon vs Daily Somatropin in Children With Growth Hormone Deficiency: A Phase 3 Study. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jun 16;107(7):e2717-e2728.
7. Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, Chertok E, Vlachopapadopoulou E, Lin Z, Song W, Christoffersen ED, Breinholt VM, Kovalenko T, Giorgadze E, Korpál-Szczyrska M, Hofman PL, Karpf DB, Shu AD, Beckert M. Weekly Lonapegsomatropin in Treatment-Naïve Children With Growth Hormone Deficiency: The Phase 3 heiGHT Trial. J Clin Endocrinol Metab. 2021 Oct 21;106(11):3184-3195
8. Collett-Solberg PF, Misra M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (2008) The role of recombinant human insulin-like growth factor-I in treating children with short stature. J Clin Endocrinol Metab 93(1):10-8.