



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>174/004</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S1</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

## S1-Leitlinie – Kleinwuchs

**Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V.**

in Zusammenarbeit mit:  
der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V.

**Version 1.0 (Dezember 2016)**

---

### Impressum

#### Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

#### Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

#### Kontakt

Geschäftsstelle der DGKED e.V.  
Wolfgang Seel  
Chausseestraße 128-129  
10115 Berlin  
<http://www.paediatrische-endokrinologie.de/>  
Tel: 030 / 28 04 68 04  
Fax: 030 / 28 04 68 06  
E-Mail: [w.seel@dgked.de](mailto:w.seel@dgked.de)



#### Koordination der Leitlinienentwicklung der DGKED e.V.

Frau Dr. Anja Moß  
AWMF-Leitlinienberaterin  
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie,  
Interdisziplinäre Adipositasambulanz  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Ulm  
Eythstraße 24  
89075 Ulm  
E-Mail: [anja.moss@uniklinik-ulm.de](mailto:anja.moss@uniklinik-ulm.de)

## Inhalt

<b>Messung der Körperhöhe/ Länge</b> .....	3
<b>Definition und Basisinformation</b> .....	3
<b>Ursachen</b> .....	4
<b>Diagnostik</b> .....	5
<b>Gebräuchliche Verfahren</b> .....	5
<b>Durchführung der Diagnostik</b> .....	6
<b>Therapie</b> .....	6
<b>rekombinantes Wachstumshormon (rh GH)</b> .....	6
<b>rekombinanter Insulin-like Growth Factor (rh IGF-I)</b> .....	6
<b>kinderpsychologische Mitbetreuung</b> .....	7
<b>Therapiedurchführung</b> .....	7
<b>Literatur</b> .....	7
<b>Verfahren zur Konsensbildung</b> .....	8

# Kleinwuchs

## 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 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.

## Definition und Basisinformation

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). Sehr viel häufiger ist der Kleinwuchs ohne Progression, wie z. B. der familiäre Kleinwuchs, der eine Normvariante des kindlichen Wachstums darstellt. Auch zur Beurteilung der Wachstumsgeschwindigkeit sollen entsprechend 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 8-13 Jahren bei Mädchen und 10-15 Jahren bei Jungen die Referenzwerte für die Wachstumsgeschwindigkeit von Rikken *et al.* angewandt werden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Referenzwerte für die Wachstumsgeschwindigkeit (cm / Jahr)

Alter (in Jahren)	Jungen (Mittelwert ± SD)	Mädchen (Mittelwert ± SD)
8		5,52 ± 0,83
9		5,10 ± 0,83
10	4,94 ± 0,70	4,68 ± 0,82
11	4,58 ± 0,70	4,26 ± 0,82
12	4,22 ± 0,69	3,84 ± 0,82
13	3,86 ± 0,69	3,42 ± 0,82
14	3,50 ± 0,69	
15	3,14 ± 0,69	

## Ursachen

Wesentliche Ursachen des Kleinwuchses sind:

1. Idiopathischer Kleinwuchs (den familiären Kleinwuchs einschließend)
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

## Diagnostik

### Gebräuchliche Verfahren

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 und des familiären Zielgrößenbereiches.

**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.

**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,  $\gamma$ GT, AP, Albumin (Hepatopathie); Kreatinin, Harnstoff, Na, K, Ca, Ph, Blutgasanalyse, Urin-Stix (Nephropathie); IgA-anti-Endomysium, IgA-anti-Transglutaminase, Gesamt IgA (Zöliakie); bei IgA-Mangel: anti-Transglutaminase-IgG oder IgG-Antikörper gegen deamidierte Gliadinpeptide (dGP). Bei Bedarf: Sonographie des Abdomens.

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

**Ad 10:** Spezifische Stoffwechselfdiagnostik bei Verdacht.

**Ad 11:** Interaktion Kind-Eltern, Sozialanamnese.

**Ad 12:** Eigenanamnese bezüglich ärztlicher (Vor)Behandlungen.

## Durchführung der Diagnostik

Die diagnostische Abklärung des Kleinwuchses sollte von einem pädiatrischen Endokrinologen durchgeführt werden, nachdem häufige und augenfällige Ursachen des Kleinwuchses beim grundversorgenden Kinder- und Jugendarzt ausgeschlossen wurden.

## Therapie

### rekombinantes Wachstumshormon (rhGH)

Erkrankungen mit progredientem Kleinwuchs bedürfen einer spezifischen Therapie. Bei nachgewiesenem Wachstumshormonmangel (siehe spezifische S2k-Leitlinie zur Diagnostik 174-002) erfolgt die Substitution mit rekombinatem 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) und der intrauterine Kleinwuchs; letzterer allerdings nur, wenn bestimmte auxologische Vorgaben erfüllt sind.

### rekombinanter Insulin-like Growth Factor (rhIGF-I)

Seit Ende 2007 ist rekombinantes humanes IGF-I zur Behandlung von Patienten mit schwerem *primärem* IGF-I-Mangel zugelassen. 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  $\leq$  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.

Klinische Studien mit **Aromataseinhibitoren** der dritten Generation haben keinen Körperhöhenzugewinn bei Kindern mit idiopathischem Kleinwuchs ergeben, obgleich eine Retardierung des Knochenalters (und eine Verbesserung der vorhergesagten Endgröße) erreicht werden konnte. 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.

In den vergangenen Jahren wurden mehrere potentielle Interventionsoptionen für ossären Kleinwuchs (insbesondere Achondroplasie) identifiziert. Auf der Basis tierexperimenteller Daten wurde ein potentieller Längenzuwachs unter Einsatz von Antihistaminika (Meclozin), Tyrosinkinaseinhibitoren oder Statinen diskutiert. Zusätzlich werden derzeit mehrere klinische Studien zur Modulation des FGFR3- und NPR-Signaltransduktion mit dem Ziel Längenwachstum und ossäre Komplikationen zu verbessern, untersucht. 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.

### **Therapiedurchführung**

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

## **Literatur**

1. 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.
2. Wit JM, Ranke MB, Klenar CJH (2007) ESPE classification of Paediatric endocrine diagnoses. Horm Res 68(suppl 2): 1-120.
3. Tanner JM (1985) Growth regulation and the genetics of growth. Prog Clin Biol Res 200: 19–32.

4. Ranke MB (1996) Towards a consensus on the definition of idiopathic short stature. *Horm Res.*;45 Suppl 2: 64–66.
5. Rikken B, Wit J (1992) Prepubertal height velocity references over a wide age range. *Arch Dis Child* 67: 1277–1280.
6. Binder G, Brämwig JH, Kratzsch J, Pfäffle R, Wölfle J (2008) S2-Leitlinie. Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter. <http://www.awmf-leitlinien.de>
7. 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.
8. Shulman DI, Francis GL, Palmert MR, Eugster EA; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Drug and Therapeutics Committee. 2008 Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics* 121(4):e975-83.
9. Hero M1, Toiviainen-Salo S, Wickman S, Mäkitie O, Dunkel L (2010) Vertebral morphology in aromatase inhibitor-treated males with idiopathic short stature or constitutional delay of puberty. *J Bone Miner Res.* 25(7):1536-43.
10. Matsushita M1, Hasegawa S, Kitoh H, Mori K, Ohkawara B, Yasoda A, Masuda A, Ishiguro N, Ohno K (2014) Meclozine Promotes Longitudinal Skeletal Growth in Transgenic Mice with Achondroplasia Carrying a Gain-of-Function Mutation in the FGFR3 Gene. *Endocrinology* 156(2):548-54.
11. Yamashita A, Morioka M, Kishi H, Kimura T, Yahara Y, Okada M, Fujita K, Sawai H, Ikegawa S, Tsumaki N (2014) Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. *Nature* 25;513(7519):507-11.
12. Komla-Ebri D, Dambroise E, Kramer I, Benoist-Lasselin C, Kaci N, Le Gall C, Martin L, Busca P, Barbault F, Graus-Porta D, Munnich A, Kneissel M, Di Rocco F, Biosse-Duplan M, Legeai-Mallet L (2016) Tyrosine kinase inhibitor NVP-BGJ398 functionally improves FGFR3-related dwarfism in mouse model. *J Clin Invest* 126(5):1871-84.
13. Lorget F, Kaci N, Peng J, Benoist-Lasselin C, Mugniery E, Oppeneer T, Wendt DJ, Bell SM, Bullens S, Bunting S, Tsuruda LS, O'Neill CA, Di Rocco F, Munnich A, Legeai-Mallet L (2012) Evaluation of the therapeutic potential of a CNP analog in a Fgfr3 mouse model recapitulating achondroplasia. *Am J Hum Genet* 91(6):1108-14.

## Verfahren zur Konsensbildung

**Siehe zur Leitlinie gehöriger separater Leitlinienreport.**

[www.awmf.org/leitlinien.html](http://www.awmf.org/leitlinien.html)

### **Autoren:**

G. Binder (DGKED)

J. Wölfle (DGKJ)



## Leitliniensekretariat der DGKED:

Dr. Anja Moß  
AWMF-Leitlinienberaterin  
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie  
Interdisziplinäre Adipositasambulanz  
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität Ulm  
Eythstraße 24  
D- 89075 Ulm  
Tel.: 0731 - 500 57401  
E-mail: [anja.moss@uniklinik-ulm.de](mailto:anja.moss@uniklinik-ulm.de)

**Erstellungsdatum:** 12/2016

**Nächste Überprüfung geplant:** 12/2021

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und diabetologie (DGKED) e.V.  
**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**