



AWMF-Register Nr.	174/002	Klasse:	S2e
--------------------------	----------------	----------------	------------

Leitlinie Kinderheilkunde und Jugendmedizin Entwicklungsstufe S2e

Kurzfassung – Aktualisierung

Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter

A. Wer soll getestet werden

1. Vor der Testung der Wachstumshormonsekretion sollen andere endokrine, organische, chromosomale, syndromale, metabolische, ossäre und psychosoziale Ursachen der Wachstumsstörung ausgeschlossen werden. (EK IV, 19)

2. Der 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)

3. Der zentrale Parameter für die Diagnostik des Wachstumshormonmangels ist das pathologische Wachstum. Kinder sollen weiter untersucht werden, 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

c) die 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 8-13 Jahren bei Mädchen und 10-15 Jahren bei Jungen die Referenzwerte für die Wachstumsgeschwindigkeit von Rikken et al. angewandt werden (s. nachfolgende Tabelle) (EK III, 14). Eine Wachstumsgeschwindigkeit von mehr als einer Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes dieser Referenz (-1 SDS) entspricht näherungsweise dem 25. Perzentil.

Tabelle. Wachstumsgeschwindigkeiten (cm/Jahr) bei präpubertären Jungen im Alter von 10 bis 15 Jahren und bei präpubertären Mädchen im Alter von 8 bis 13 Jahren, Mittelwerte und 1 SD (14).

Alter (in Jahren)	Jungen	Mädchen
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	

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

5. Für die Diagnostik des Wachstumshormonmangels soll die Bestimmung des Skeletalters nach Greulich/Pyle oder nach Tanner/Whitehouse zum Nachweis einer Reifungsverzögerung gegenüber dem chronologischen Alter verwandt werden, die im Alter 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)

6. Bei Kindern, die die auxologischen, klinischen, laborchemischen und radiologischen Kriterien nicht erfüllen, sollten keine Wachstumshormonstimulationstests durchgeführt werden. (EK IV, 19)

B. Wie soll initial getestet werden

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

Dabei ist zu bedenken, dass auch andere Erkrankungen und Normvarianten des Wachstums mit einer Verminderung der Konzentrationen von IGF-I 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
- eine akute oder chronische Mangelernährung
- chronische organische Erkrankungen
- schwere Leberfunktionsstörungen
- eine Adipositas
- ein schlecht eingestellter Diabetes mellitus
- sekundäre Wachstumshormon-Resistenz im Rahmen anderer Erkrankungen

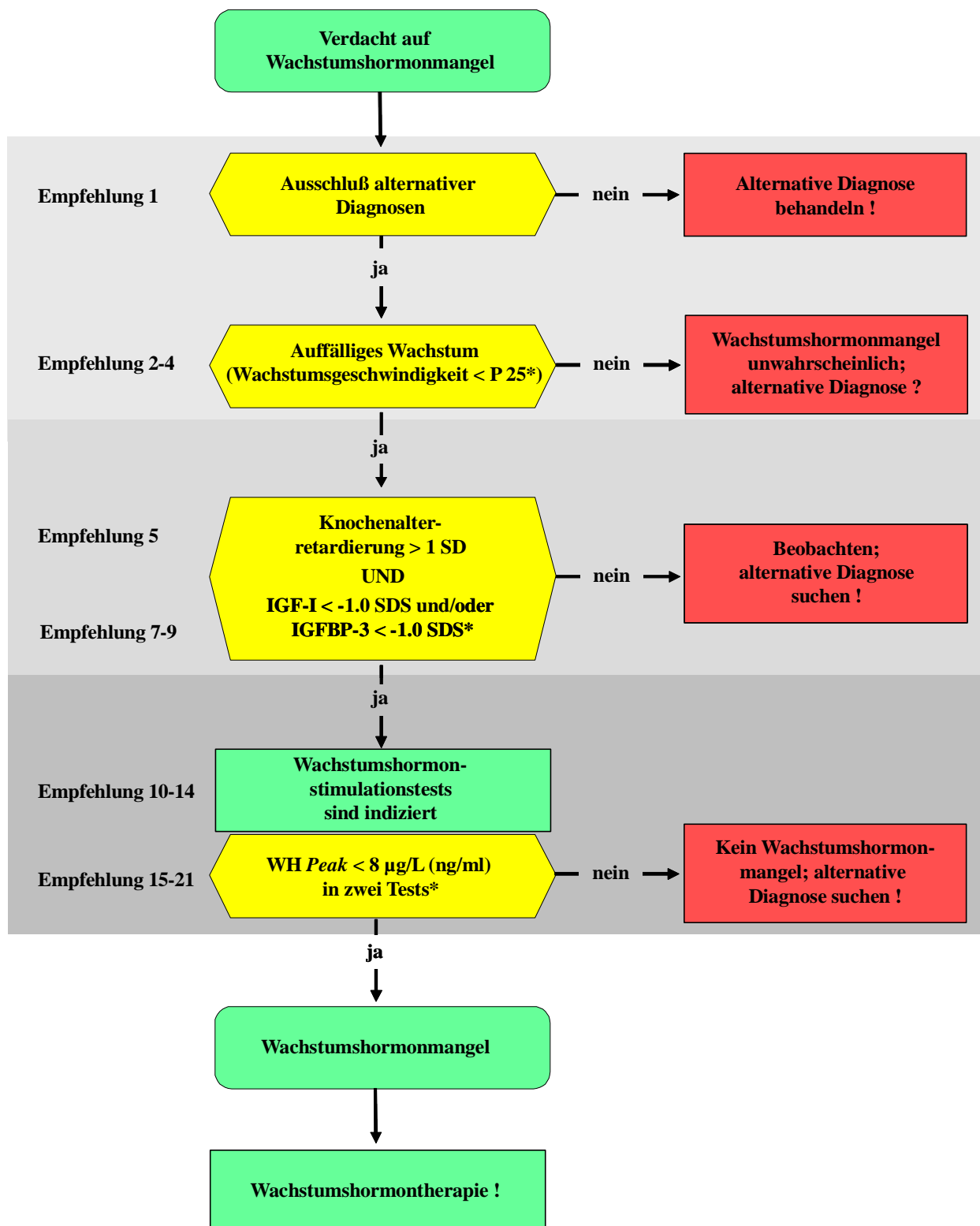
8. Bei der Bestimmung von IGF-I und IGFBP-3 soll eine Messmethode (z.B. Immunoassay) verwandt werden, für die auf die jeweilige Methode bezogene alters-, geschlechts- und, wenn

möglich, Pubertätsstadien-bezogene Referenzwerte vorliegen. Im Fall von IGF-I soll der Bestimmung mit immunologischen Verfahren eine Abtrennung oder Blockierung von IGF-Bindungsproteinen vorausgehen. (EK IV, 77)

9. Wachstumshormonstimulationstests sollen bei Patienten mit den unter 3. genannten auxologischen und klinischen sowie den unter 5. genannten radiologischen Kriterien durchgeführt werden, die niedrige IGF-I und/oder IGFBP-3 Werte (< -1.0 SDS) haben, wenn die unter 7. genannten alternativen Ursachen ausreichend berücksichtigt wurden. (EK IV, 19) IGF-I- und IGFBP-3-Werte oberhalb von -1.0 SDS machen einen Wachstumshormonmangel unwahrscheinlich. Im Hinblick auf die nachgewiesene Wachstumsstörung sollten weitere Nachuntersuchungen zur Abklärung des pathologischen Wachstums erfolgen. (siehe nachfolgende Abbildung).

Abbildung. 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-I und IGFBP-3 Werte. Der WH cut-off von 8 µg/L (ng/ml) gilt für diese spezifische Gruppe nur nach Priming mit Sexualsteroiden.



C. Wie soll getestet werden

10. Zur Sicherung der Verdachtsdiagnose sollen zwei Wachstumshormonstimulationstests durchgeführt werden. (EK IV, 19)

Eine einmalige basale Bestimmung des Wachstumshormons sollte nicht durchgeführt werden, da die pulsatile Ausschüttung von Wachstumshormon starke physiologische Konzentrationsschwankungen dieses Hormons verursacht, sodass Einzelbestimmungen nicht aussagekräftig sind. (EK IV, 19)

11. Wachstumshormonstimulationstests sollen nach mindestens sechs Stunden nächtlichen Fastens morgens am nüchternen und ruhenden Kind unter standardisierten Bedingungen und sorgfältiger Überwachung durchgeführt werden. (EK IV, 19)

12. 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. (EK IIb, 61,64) Der GHRH-Test sollte wegen seiner geringen Sensitivität für die primäre Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindesalter nicht angewandt werden. (EK IIb, 67)

13. Besondere Vorsicht muss bei der Testung von Kindern unter 4 Jahren oder beim Einsatz der Testsubstanzen Insulin und Glukagon gelten, da schwere Hypoglykämien auftreten können. (EK III, 68-69)

14. 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, Pit-1 u.a. gut charakterisierte Gendefekte)
- 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)

15. Das Ergebnis eines Wachstumshormonstimulationstests im Kindes- und Jugendalter soll dann als normal gewertet werden, wenn die höchste gemessene Wachstumshormon-Konzentration $8 \mu\text{g/L}$ (8 ng/ml) überschreitet. Dieser *cut-off* setzt die Messung mit einem Assay voraus, der den Standard 98/574 ($1 \text{ mg} = 3 \text{ IU}$) als Kalibrator für rekombinantes Wachstumshormon verwendet. (EK III, 81-82)

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

17. Ein Priming mit Sexualsteroiden soll vor Wachstumshormonstimulationstests bei präpubertären Jungen (Hodenvolumen $< 4 \text{ ml}$) im Alter ≥ 10 Jahren und bei präpubertären Mädchen (Tanner-Stadium B1) im Alter ≥ 8 Jahren durchgeführt werden, da nur dann der Wachstumshormon-*cut-off* von $8 \mu\text{g/L}$ (ng/ml) Gültigkeit hat. (EK Ib, 62)

Das Priming bei Jungen kann mit der intramuskulären Verabreichung von z. B. 50 mg Testosteron-Enantat i. m. einmalig sieben Tage vor der Testung und beim Mädchen mit der

täglichen Gabe von z. B. 1 mg Estradiolvalerat p. o. in den letzten drei Tagen vor der Testung durchgeführt werden. (EK I Ib, 63)

Gesunde Kinder mit überdurchschnittlichen BMI (>0 SDS) haben physiologischerweise eine geringere Wachstumshormon-Ausschüttung als schlanke Kinder.

18. Die Diagnose des Wachstumshormonmangels soll nur dann gestellt werden, wenn bei Erfüllung der oben genannten auxologischen, klinischen, radiologischen und laborchemischen Kriterien zwei pathologische Wachstumshormonstimulationstests vorliegen. Beim Vorliegen eines der unter 14. genannten zusätzlichen Kriterien ist ein einziger pathologischer Wachstumshormonstimulationstest ausreichend, um die Diagnose eines Wachstumshormonmangels zu sichern. (EK IV, 19)

19. Die Verdachtsdiagnose eines Wachstumshormonmangels soll im Falle von einem normalen Testergebnis oder von zwei normalen Testergebnissen verworfen und nach alternativen Ursachen der Wachstumsstörung gesucht werden. (EK IV, 19)

20. Bei Persistenz der Wachstumsstörung (auxologische, klinische, radiologische und laborchemische 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)

21. 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)

22. 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. (EK IV, 19)

D. Besonderheiten für das Neugeborenen- und Säuglingsalter

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

24. Eine basale Wachstumshormon-Konzentration < 7 µg/L (ng/ml) in der ersten Lebenswoche (Serum, Plasma oder Trockenblut der Neugeborenen-Screeningkarte) macht einen Wachstumshormonmangel sehr wahrscheinlich, wenn die klinische Symptomatik zu diesem Hormonmangel passend ist. (EK I Ib, 83)

25. 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 I Ib, 83)

26. 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)

Erstellungsdatum:	11/2008 (unter Register-Nr. 089/001)
Überarbeitung von:	07/2014
Nächste Überprüfung geplant:	07/2019

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!**