Grosswuchs: Wie gross ist zu gross?

Tanja Haamberg und Primus Mullis, Bern

Abstract

Im klinischen Alltag sind Zuweisungen wegen Grosswuchs im Vergleich zu Kleinwuchs deutlich in der Minderzahl. Obwohl die Ursache für den Grosswuchs mehrheitlich in der Familie zu suchen ist, ist eine seriöse Abklärung und Beurteilung von grösster Wichtigkeit. Das Unterscheiden des Normalen vom ursächlich Krankhaften ist für Familie wie Kind grundsätzlich. In diesem Artikel werden Abklärung, Differentialdiagnose sowie Behandlung, deren Wirkung und Nebenwirkung zusammengefasst.

Einleitung

Gemäss Definition sind Kinder/Jugendliche, die über der 97. Perzentile (+ 1.88 Standard Deviation, SDS) auf der Längenkurve liegen grosswüchsig. Rein statistisch sind somit ebenso viele Kinder gross- wie kleinwüchsig (unter 3. Perzentile, -1.88 SDS). Jedoch werden diesbezüglich, sei es in der «Allgemeinen» Arztpraxis oder in der pädiatrisch-endokrinologischen Sprechstunde, weniger Kinder/Jugendliche vorgestellt. Grosswuchs ist in der Gesellschaft viel besser akzeptiert und kann gar in manchen Fällen ein Vorteil sein (Sport, Alltag etc.). Dies ist im Speziellen bei Knaben, weniger aber bei Mädchen zutreffend.

Die Längenzunahme, sprich Wachstum, ist ein sehr komplexer, in sich harmonischer Prozess. Viele Faktoren sind dabei von grösster Bedeutung und im Detail zu erwähnen: Die genetische Konstitution (75 % der Grössenvariabiliät scheint genetisch bedingt zu sein), Ernährung, hormonelle Faktoren (insbesondere das Wachstumshormon, Schilddrüsenhormone und während der Pubertät die Sexualhormone) sowie das psychische und soziale Wohlbefinden.

Daher ist es primär äusserst wichtig bei allen Fragen des Wachstums die Eltern (dies ist eine ärztliche Tätigkeit) genau zu messen, den Zielbereich zu berechnen und auf die Wachstumskurve aufzutragen. Zur Berechnung des elterlichen Zielbereiches können unterschiedliche Gleichungen gebraucht werden. Die Gebräuchlichste ist:

Elterlicher Zielbereich:

[Muttergrösse (cm) + Vatergrösse (cm) +/- 13] / 2 (+13cm für Jungen, -13cm für Mädchen)

Die errechnete Zielgrösse hat dann eine Streuung von +/- 8.5cm (+/- 2SD)

Säkularer Trend: Sozio-ökonomische Faktoren, insbesondere die bessere Gesundheitsversorgung, haben wesentlich zum säkularen Trend der Endlängenzunahme während der vergangenen Jahrhunderte beigetragen. Dies zeigen Rekrutenaushebungs-Daten aus Holland sehr deutlich *(Tabelle 1)*.

Jahr	Mittlere Rekrutengrösse (cm)	Zunahme cm/100 Jahre
1885	165	
1965	178	16
1980	182	18
1984	184	19

Tabelle 1: Rekrutenaushebungs-Daten aus Holland (Fredriks AM et al. Pediatr Res 2000: 47: 316–323)

Jahr	Geburtsjahr	Mittlere Grösse (cm) West-Deutschland	Mittlere Grösse (cm) Ost-Deutschland
1989	1970	179.8	177.5
1992	1973	179.8	178.3
1996	1977	180.0	179.5

Tabelle 2: Rekrutierungs-Daten aus Deutschland (Dtsch Ärzteblatt Int. 2009 Juni; 106(23): 377–382)

Allerdings ist es in kürzester Vergangenheit zu einer deutlichen Abflachung des säkularen Trends gekommen *(Tabelle 2)*.

Interessant hervorzuheben ist, dass sich der säkulare Trend hinsichtlich Wachstum ähnlich den Eiszeiten verhalten hat. So ist es bewiesen, dass die mittlere Grösse des *Homo sapiens* in Europa beim Mann bei 184 und bei der Frau bei 167 cm lag. (Styne DM et al. The evolution of stature in humans. Hormone Res 1993: 39, suppl: 3–6.). Diese Daten wurden aus Ausgrabungen von Gräbern, die 50–2000 BC entstanden sind, in den Niederlanden erhoben.

Korreliert man Grösse und Wachstum mit der Wachstumshormon (WH)-Ausschüttung, so kann eine deutlich positive Korrelation festgestellt werden. Studien an grosswüchsigen Kindern/Jugendlichen haben gezeigt, dass die WH-Sekretion sicherlich einen nicht zu vernachlässigenden Anteil am Grosswuchs darstellt. Werden jedoch die wichtigen WH-abhängigen Faktoren, wie IGF-1, Bindungs-Proteine, IGF-Rezeptoren, WH-IGF- Kaskaden einzeln untersucht, so findet man diese Korrelation nicht mehr. Wichtig in diesem Zusammenhang aber ist, die entsprechende Ratio zu beurteilen. So ist die IGF-1/IGFBP Ratio deutlich erhöht und widerspiegelt die erhöhten IGF-1-Werte, die direkt einen Gewebe spezifischen Effekt haben. Ebenso sind die IGF-2-Werte erhöht, die ebenfalls bei gewissen Grosswuchs-Syndromen als erhöht beschrieben wurden.

Auxologie

Genaues Messen der Kinder/Jugendlichen sowie der Eltern (!), das Bestimmen des Knochenalters/Knochenentwicklung (KA) sind die Eckpunkte einer genauen Endlängenprognose. In Tat und Wahrheit erlaubt diese Prognose von einer möglichen Therapie (wohl häufiger) abzuraten oder diese zu empfehlen. Im klinischen Alltag stehen uns unterschiedliche Methoden der Knochenalter-Bestimmung zur Verfügung, wobei die Methoden nach Tanner und Greulich und Pyle am häufigsten gebraucht werden. Eine Umfrage unter den europäischen Kinderendokrinologen zeigte, dass 76 % die Methode nach Greulich und

Pyle brauchen. Diese Bestimmung ist einfach und lässt die Endlängen-Prognose nach Bayley-Pinneau zu. Auf einen wichtigen Punkt ist allerdings deutlich hinzuweisen. Alle Wachstumsprognosen basieren auf Wachstumsdaten normal wachsender Kinder und sind grundsätzlich nicht zur Bestimmung der Endlänge Kleinwüchsiger, Grosswüchsiger und/oder von Kindern mit Syndromen bestimmt. An unserer Klinik haben wir die einzelnen «Fehler» der gemachten Wachstumsprognosen basierend auf unterschiedlichen Methoden bei Grosswüchsigen verglichen und kamen zum Schluss, dass nicht nur die einzelne Methode, sondern auch das Alter des Kindes im Allgemeinen und das KA im Speziellen von grösster Wichtigkeit sind.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass a) die Endlängen-Prognose für Mädchen genauer ist als für Knaben, b) die Genauigkeit mit Zunahme des KA besser wird für die Methode nach Bayley-Pinneau, c) es keine beste Methode der Wachstumsprognose gibt, dass man sich aber der Fehlerhaftigkeit bewusst sein muss.

Klinische Untersuchung

Allgemein

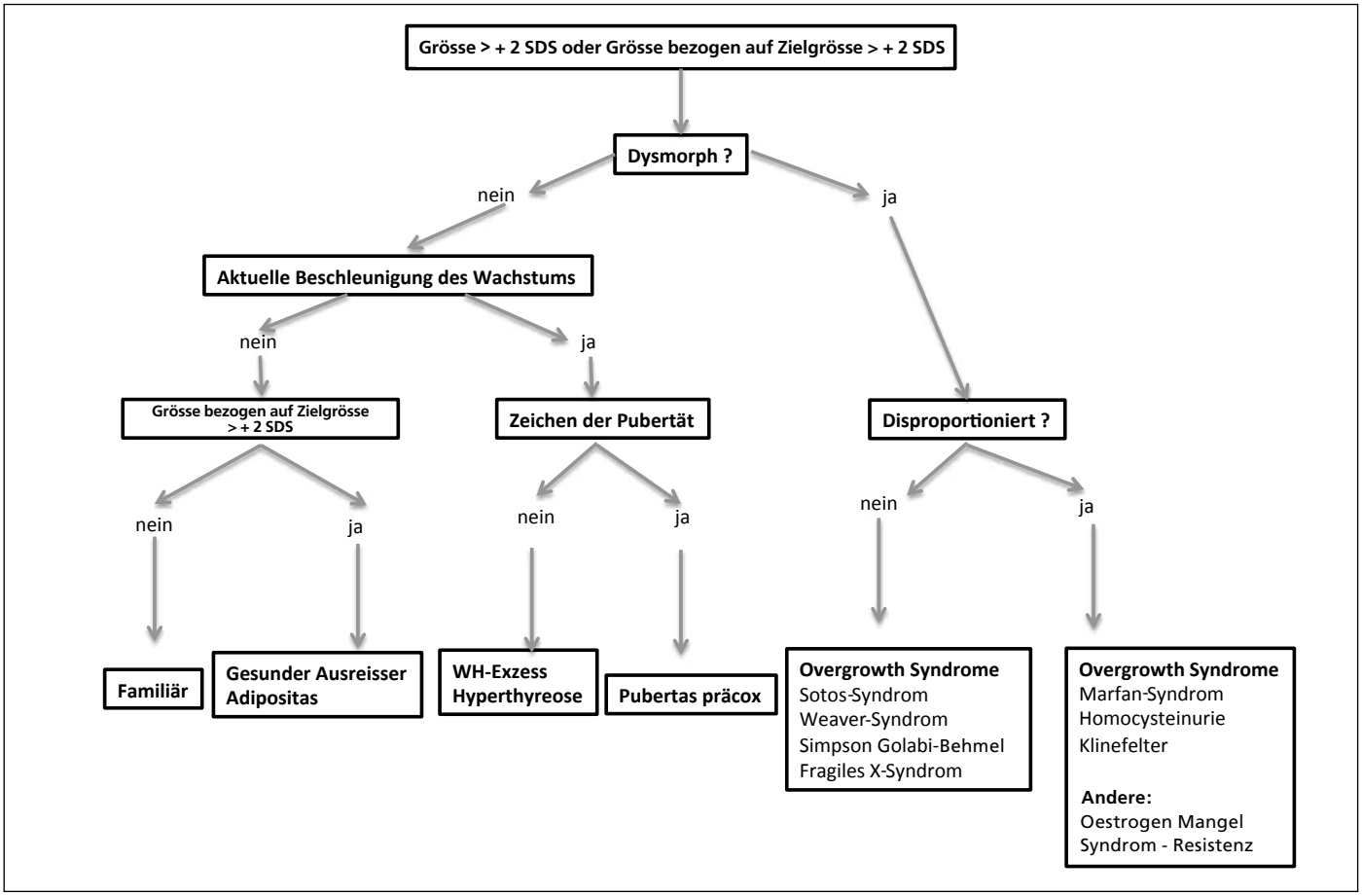
Obwohl grundsätzlich davon ausgegangen werden kann, dass Kinder/Jugendliche mit Grosswuchs gesund sind, ist trotzdem eine genaue klinische Untersuchung von absoluter Notwendigkeit. Wie umgekehrt beim Kleinwuchs sind definitionsgemäss drei Prozent aller normalen Kinder grosswüchsig.

Bei den meisten liegt ein familiärer oder ein konstitutioneller Grosswuchs vor. Kinder mit familiärem Grosswuchs wachsen innerhalb des familiären Zielkanals, in der Regel mit normaler Wachstumsgeschwindigkeit. Als Erwachsene werden sie auch gross sein. Kinder mit konstitutionellem Grosswuchs wachsen oberhalb des familiären Zielkanals und haben aber *per definitionem* ein vorgerücktes Knochenalter. Entsprechend erfolgt der pubertäre Wachstumsspurt früher und das Wachstum kommt früher zum Stillstand, sodass die Endgrösse normal innerhalb des familiären Zielkanals zu liegen kommt. Die Adipositas, die meist mit einer vorgerückten Knochenreifung assoziiert ist, ist eine weitere, häufige Ursache für Grosswuchs.

Absolute Abklärungsindikationen bei Grosswuchs sind: Körperlänge > +2.5 SDS, Wachstumsgeschwindigkeit für längere Zeit über der 97. Perzentile sowie klinische Stigmata, die auf ein Syndrom hindeuten (z. B. Klinefelter Syndrom, Marfan Syndrom). Dessen ungeachtet sind heute viele Eltern wegen der Grösse ihrer Kinder besorgt und möchten vom Hausarzt/Kinderarzt wissen, ob das exzessive Längenwachstum gebremst werden kann.

Klinik/Abklärung

Zur Abklärung von Kindern mit Grosswuchs gehört eine vollständige Anamnese (Leidensdruck, aktuelle Beschwerden, sportliche Aktivität, Familienanamnese inklusive Angaben über den Zeitpunkt der Pubertätsentwicklung von Eltern und Geschwistern), Messung von Gewicht, Länge, Körperproportionen, Armspanne, Kopfumfang, Wachstumsgeschwindigkeit und eine vollständige klinische Untersuchung mit Erhebung des Pubertätsstatus. Schliesslich sollten beide Eltern gemessen



Figur 1

werden. Ein Röntgenbild der linken Hand zur Bestimmung des KA vervollständigt die Untersuchungen. In *Figur 1* ist ein entsprechendes Abklärungs-Schema abgebildet. Zusätzlich sind in *Tabelle 3* mögliche Differentialdiagnosen aufgelistet.

Sotos-Syndrom

Das Sotos-Syndrom beruht auf Mutationen oder Deletionen des *NSD-1*-Gens auf dem langen Arm des Chromosoms 5. Die Kinder haben ein erhöhtes Geburtsgewicht, eine erhöhte Geburtslänge und sind makrozephal. Kinder mit Sotos-Syndrom zeigen eine typische faziale Dysmorphie [lange Gesichtsgestalt, Hypertelorismus (Schädelanomalie mit vergrössertem Abstand der Augen und verbreitertem Nasenrücken), breite und hohe Stirn, spitzes Kinn, hoher Stirnhaaransatz, hoher und spitzer Gaumen und früher Durchbruch der Zähne]. Während des Säuglingsalters und der Kindheit zeigen sie ein beschleunigtes Längenwachstum mit avanciertem Knochenalter. Als Erwachsene sind sie meist normal gross.

Klinefelter-Syndrom

Das Klinefelter-Syndrom ist eine numerische Chromosomenaberration (Aneuploidie) der Geschlechtschromosomen, die so nur bei Jungen bzw. Männern auftritt. Es ist häufig (1:700) und kann ebenfalls mit Grosswuchs assoziiert sein. Als Ursache können ein oder mehrere überzählige X Chromosomen angegeben werden, 47, XXY (93%); aber auch andere Karyotypen kommen vor (46, XY / 47, XXY; 48, XXXY). Phänotypisch sind diese Patienten gross mit mehrheitlich langen Armen und Beinen am Ende der Pubertät und zeigen oft einen primären Hypogonadismus mit kleinen Hoden (< 6 ml). In den ersten Jahren gibt es praktisch keine Beschwerden. Die Jungen entwickeln sich völlig normal, sind nicht geistig behindert und normal intelligent. Eine gewisse Beeinträchtigung wird allerdings oft auf den Gebieten der Sprache und Motorik gesehen; diese wird aber nur selten mit der genetischen Ursache in Zusammenhang gebracht. Diese verliert sich oder wird durch eine entsprechende Förderung abgefangen. Erst wenn bei gleichaltrigen Jungen die Pubertät beginnt, sie eine tiefere Stimme bekommen und sich die ersten Bart- und Schamhaare zeigen, werden die Eltern aufmerksam. Der Penis und die Hoden bleiben kindlich klein, die Jungen sehen eher weiblich aus und haben oft eine leichte Brustentwicklung (Gynäkomastie). Alle diese Symptome müssen aber nicht auftreten oder bemerkt werden. Daher werden nicht wenige Symptomträger überhaupt nie diagnostiziert oder erst dann, wenn sie sich wegen eines unerfüllten Kinderwunsches untersuchen lassen. Die Unfruchtbarkeit ist das einschneidendste Symptom des Klinefelter-Syndroms. Aufgrund des Testosteronmangels sowie der Fibrosierung der abführenden Samenkanälchen werden keine oder nur sehr wenige Spermien gebildet. Im Gegensatz zur körperlichen Entwicklung sind aber die so genannte «emotionale Sexualität», Libido und die Anziehung zum anderen Geschlecht, unauffällig.

Primär	Endokrin	Syndrome
Familiär	Adipositas	Sotos
Konstitutionell	Pubertas präcox	Marfan
	Hypogonadismus	Klinefelter
	GH-produzierendes Adenom	Wiedemann-Beckwith
	Fam. Glukokortikoid Mangel	Weaver
	Oestrogenmangel oder -rezeptordefekt	Homocystinurie
		XYY

Tabelle 3: Differentialdiagnose Grosswuchs.

Item	Score
Passive Dorsiflexion im 5. metacarpophalangealen Gelenk > 90°	1 Punkt pro Seite
Daumen auf die Volarseite des gleichseitigen Unterarms opponieren	1 Punkt pro Seite
Ellbogen Hyperextension auf > 10°	1 Punkt pro Seite
Knie Hyperextension auf > 10°	1 Punkt pro Seite
Bei durchgestreckten Knien Hände flach auf den Boden legen	1 Punkt

Tabelle 4: Bandlaxität – Der Beighton-9 Punkte-Score.

Marfan-Syndrom

Das Marfan-Syndrom ist eine systemische Besonderheit des Bindegewebes auf der Grundlage einer Genmutation; sie kann autosomal-dominant vererbt werden oder vereinzelt (als Neumutation) auftreten. Die Besonderheit tritt mit einer Häufigkeit von etwa 1:5000 bis 1:10000 auf, wobei sechs bis sieben von zehn Fällen familiär bedingt sind. Der Anteil der Neumutationen beträgt 25 bis 40%. Da die Definition «Marfan-Syndrom» derzeit nach Hilfskriterien erfolgt und es mehrere verwechselbare «Parallelkrankheiten» gibt, sollte besser vom Marfan-Phänotyp gesprochen werden. Diese Kinder haben lange, feingliedrige Extremitäten mit einer ausgeprägten Bandlaxität (der Beighton-Score ermöglicht eine Quantifizierung der Bandlaxität; *siehe Tabelle 4*). Die Armspanne ist deutlich grösser als die Körperlänge und der Metacarpalindex beträgt >8.4 (Verhältnis Länge: Breite des längsten Metacarpalknochens auf einem ap-Röntgenbild der linken Hand). Die Bindegewebsschwäche führt zudem zu einer Mitralinsuffizienz und zu einer Linsensubluxation. Die Diagnose des Marfan-Syndroms wird klinisch anhand nosologischer Kriterien gestellt. (http://www.marfan.org/dx/rules).

Die Gruppe der Krankheiten des Marfan-Phänotyps wird neuerdings «Fibrillopathien» genannt. Das Gen für das Marfan-Syndrom liegt auf dem langen Arm des Chromosom 15 (15q21) und ist inzwischen sequenziert. Eine Mutation des Fibrillin-Genes (Fibrillin-1-Gen=FBN1) führt zu verkürztem Genprodukt oder einer Missense-Mutation, Mutation des TGF-β II-Rezeptors.

Einen für die Zukunft denkbaren, ursächlichen Therapieansatz zeigen die Ergebnisse einer im April 2006 im Wissenschaftsmagazin Science publizierten Studie, die in einem Mausmodell des Marfan-Syndroms das Zytokin TGF-β mit der typischen Entwicklung von Aortenaneurysmen und -dissektionen in Verbindung bringen konnte. Durch eine Behandlung mit dem als Blutdrucksenker bereits in der Humanmedizin verwandten AT1-Antagonisten Losartan (Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten) konnten die Mäuse wirksam

vor der Ausprägung dieser lebensgefährlichen Veränderungen der Gefässwand geschützt werden, da Losartan die Wirkung des überaktiven TGF-β antagonisiert. Bereits bestehende Veränderungen am Herzen normalisierten sich zudem weitestgehend, solche in anderen Bereichen des Körpers zumindest teilweise.

Behandlung des Grosswuchses

Bei exzessivem Längenwachstum (Endlängenprognose bei Mädchen >185 cm, bei Jungen >205 cm) besteht die Möglichkeit, eine Bremstherapie durchzuführen. Diese Behandlung erfolgt bei Mädchen mit hochdosierten Östrogenen, bei Jungen mit hochdosiertem Testosteron bis zum Schluss der Epiphysenfugen (meistens während mindestens zwei Jahren). Es kann davon ausgegangen werden, dass je früher eine Bremstherapie begonnen wird, desto grösser der Erfolg der Endlängenreduktion ist. Die durchschnittliche Reduktion der Endlänge ist bei den Mädchen 4.1–6.9 cm, bei den Knaben 2.7–6.9 cm. Nicht zu vernachlässigen ist das Wachstum, das nach Stoppen der Therapie durchschnittlich noch zu erwarten ist, dies kann bis 2 cm betragen. Dieser Erfolg korreliert negativ mit dem KA bei Therapiestopp. Daher ist zu empfehlen, die Therapie bis zum vollständigen Epiphysenschluss weiter zu führen.

Wichtig: Ein Therapiebeginn bei einem Knochenalter (Greulich und Pyle) bei > 13.5 Jahren (Knaben) und > 13 Jahren (Mädchen) ist nicht zu empfehlen, zumal gar eine Endlängenzunahme resultieren wird.

Nebenwirkungen der Sexualhormontherapie

Bei Mädchen waren/sind Dosen von 100–300µg/Tag Ethinylöstradiol in Kombination mit einem Gestagen vom Tag 15–25; beim Knaben 250–1000 mg Testosteron-Ester Depot/Monat intramuskulär die Therapie der Wahl.

Es ist bekannt, dass Sexual-Hormone negative Auswirkungen auf Hämostase, Lipidstoffwechsel sowie auf die Hypothalamus-Hypophysen-Sexualhormonachsen haben können. Studien haben gezeigt, dass abgesehen von Gerinnungsstörungen, die bei Frauen nicht zu vernachlässigen sind, die kurzfristigen Nebenwirkungen grundsätzlich mild und reversibel sind (Gewichtszunahme, Übelkeit etc.). Die Post-Behandlung-Amenorrhö von länger als 6 Monaten trat nur bei 5% der Frauen auf. Einzig, was immer wieder berichtet wird, ist, dass Frauen nach einer entsprechenden Bremstherapie signifikant mehr Schwierigkeiten hatten schwanger zu werden und die Ovarienalterung deutlich beschleunigt ist. Dies zeigt sich in einer gesteigerten Abnahme des Follikel-Pools. Bei Knaben sind die Nebenwirkungen während der hochdosierten Testosterontherapie schwerwiegender. Bis zu 40% klagen die Knaben über eine Zunahme der Akne, die selbst eine dermatologische Spezialtherapie notwendig machen kann. In 13% wird ein Auftreten einer Gynäkomastie berichtet, die sehr störend ist. Allerdings scheint bis zu 21 Jahren nach der Bremstherapie die Spermienqualität nicht gestört, jedoch waren die Testosteron-Serum-Werte bei den früher Behandelten tiefer. Diese Bedeutung bleibt Thema der aktuellen klinischen Forschung.

Epiphyseodese

Die Epiphyseodese (auch Epiphysiodese, von gr. epiphyesthai – daraufwachsen, entstehen und gr. desis – das Binden) ist ein chirurgisches Verfahren zur Blockierung des Wachstums an langen Röhrenknochen durch Überbrückung oder Zerstörung der Wachstumsfuge. Diese Technik kann nur bis zum Wachstumsabschluss, und so bevor sich die Wachstumsfuge endgültig schliesst, angewandt werden. Mittels dieser Technik können bei grossgewachsenen Knaben bis ca. 5 cm eingespart werden, dies bei einem Knochenalter von bis zu 13.9 Jahren. Diese chirurgische Intervention, allerdings nur von geübten pädiatrischen Orthopäden durchgeführt, kann vor allem bei Körperdisproportionen angewandt werden. Die Empfehlungen gehen aber dahin, dass die Epiphyseodese nur bei einem Knochenalter < 12.5 Jahren (Mädchen) und 14 Jahren (Knaben) anzuwenden sei. Ebenfalls soll die Körpergrösse zum Zeitpunkt der Entscheidung bei Knaben nicht > 185 cm und bei Mädchen nicht grösser 170 cm sein. Eine Komplikation stellt immer das ungleiche Resultat bezüglich Längenreduktion der Extremitäten dar. Diese chirurgische Intervention, auch von Spezialisten ausgeführt, ist und bleibt kontrovers und mehr klinische Verlaufsdaten sind essentiell, um das Prozedere den Patienten empfehlen zu können.

Take Home Message

- Grosswüchsige Kinder sind vor Pubertätseintritt zur Evaluation in eine pädiatrisch-endokrinologische Sprechstunde zuzuweisen.
- Eine Behandlung ist nur bei > 2.5 SDS zu verantworten.
- Den individuellen psychosozialen Problemen, nebst einer klinischen Abklärung, ist Rechnung zu tragen.
- Die Eltern sind bestens bezüglich Wirkung und Nebenwirkung aufzuklären.
- Eine Therapie bei einem Knochenalter von >13 ist obsolet.
- Der Effekt beim Knaben hinsichtlich Hodenfunktion, beim Mädchen bezüglich Krebserkrankung (Brust, reduziert für Ovarienkarzinom) ist weiter zu klären.
- Bei Frauen nach Bremstherapie sind die Fertilität sowie der Follikelpool in den Ovarien deutlich vermindert.
- Meta-Analysen werden diesbezüglich in Zukunft Klarheit schaffen.

Referenzen

- Gozzi T, Flück C, L'allemand D, Dattani MT, Hindmarsh PC, Mullis PE. Do centimetres matter? Self-reported versus estimated height measurements in parents. Acta Paediatr. 2010; 99: 569–74.
- Drop SL, De Waal WJ, De Muinck Keizer-Schrama SM. Sex steroid treatment of constitutionally tall stature. Endocr Rev. 1998; 19: 540–58. Review.
- Joss EE, Temperli R, Mullis PE. Adult height in constitutionally tall stature: accuracy of five different height prediction methods. Arch Dis Child. 1992; 67: 1357–62.
- Fredriks AM, van Buuren S, Burgmeijer RJ, Meulmeester JF, Beuker RJ, Brugman E, Roede MJ, Verloove-Vanhorick SP, Wit JM. Continuing positive secular growth change in The Netherlands 1955-1997. Pediatr Res. 2000; 47: 316–23.
- Hendriks AE, Drop SL, Laven JS, Boot AM. Fertility of tall girls treated with high-dose estrogen, a dose-response relationship. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 3107–14.
- Hendriks AE, Laven JS, Valkenburg O, Fong SL, Fauser BC, de Ridder MA, de Jong FH, Visser JA, van Ginneken AM, Boot AM, Drop SL. Fertility and ovarian function in high-dose estrogen-treated tall women. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 1098–105.
- Hendriks AE, Boellaard WP, van Casteren NJ, Romijn JC, de Jong FH, Boot AM, Drop SL. Fatherhood in tall men treated with high-dose sex steroids during adolescence. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 5233–40.
- Davies JH, Cheetham T. Investigation and management of tall stature. Arch Dis Child. 2014; 99: 772–7.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Tanja Haamberg
Universitätskinderklinik
Pädiatrische Endokrinologie
Diabetologie & Stoffwechsel
Inselspital
3010 Bern
tanja.haamberg@insel.ch

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.