

Das Wachstum, ein zentraler Prozess

Teil 2: Wachstumsstörungen¹

Primus-E. Mullis, Marco Janner

Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie und Metabolik, Universitäts-Kinderklinik, Inselspital, Bern

Quintessenz

- Normales Wachstum, unabhängig von der erreichten Länge, ist durch eine normale Wachstumsgeschwindigkeit definiert. Deshalb ist das korrekte Messen der Länge von grundlegender Bedeutung.
- Die abnorme Wachstumsgeschwindigkeit ist die beste Indikation für eine entsprechende Wachstumsabklärung, sowohl bei Gross- als auch bei Kleinwuchs.
- Kleinwuchs kann als «Begleitsymptom» eines Dysmorphie-Syndroms vorkommen. Bei jedem kleinwüchsigen Mädchen muss an ein Turner-Syndrom gedacht werden, was eine Chromosomen-Analyse notwendig macht.
- Das Klinefelter-Syndrom ist die häufigste Ursache für Hypogonadismus und spätere Infertilität. Ungefähr 1 von 500 Männern ist betroffen.

Einleitung

Im ersten Teil dieser Übersichtsarbeit haben wir die Zusammenhänge des normalen Wachstums aufgezeigt und möchten nun im zweiten Teil auf die wichtigsten Wachstumsstörungen eingehen.

Hormonelle Kontrolle des Wachstums

Das Wachstum ist im wesentlichen durch die GH-IGF-I-Achse kontrolliert und reguliert [1]. Viele andere Hormone spielen aber eine nicht zu vernachlässigende Rolle, wie z.B. die Schilddrüsenhormone, die Androgene (Nebenniere im Allgemeinen und Hoden im Speziellen), die Glukokortikoide, das Insulin sowie Leptin und Vitamin D [2].

Die hypothalamische Kontrolle der GH-Sekretion

Das GH wird aus dem Hypophysenvorderlappen in dreibis vierstündlichen Pulsen, die zwischen ein bis zwei Stunden dauern, ausgeschüttet [2]. Zwischen den Pulsen sinkt die GH-Konzentration im Blut auf sehr tiefe Werte ab. Daher ist eine einzelne GH-Bestimmung im Serum/Plasma ohne grossen Wert! Dieses Sekretionsmuster wird durch die Interaktion von GH-Releasing-Hormon (GHRH), Ghrelin sowie Somatostatin (SS) bestimmt. Sinkt der SS-Tonus ab (Pulsfrequenz), kommt es zur Ausschüttung des GHRH, das die Amplitude der GH-Sekretion bestimmt. Ghrelin, ein Peptid von 28 Aminosäuren (AA) Länge, wirkt bezüglich GH-Ausschüttung agonistisch mit dem GHRH. Ghrelin ist zudem als Appetitstimulans von grösster Bedeutung, was auf den Zusammenhang zwischen Ernährung und Wachstum hinweist.



Primus-E. Mullis

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Wachstumshormon

Während die Pulsfrequenz der GH-Sekretion konstant bleibt, nimmt die Amplitude in der Kindheit leicht und während der Pubertät drastisch zu. Diese Zunahme der GH-Sekretion korreliert mit dem Anstieg der Geschlechtshormone und nimmt im Erwachsenenalter wieder ab. Dabei ist wichtig darauf hinzuweisen, dass beim Menschen ein geschlechtsbezogener Unterschied bezüglich 24-Stunden-GH-Profil besteht. Beim Mann sind die Pulsamplituden tagsüber kleiner und nehmen nachts zu, bei der Frau hingegen ändert die Frequenz, und es kommt nachts zu häufigeren Sekretionen als tagsüber, wobei die Amplituden mehrheitlich konstant bleiben [2].

In der Folge bindet sich das GH an die GH-Rezeptoren, welche sich in den unterschiedlichsten Geweben, im wesentlichen aber in der Leber finden. Die nachfolgende Signalkaskade führt zur Transkription und somit auch zur Expression des IGF-I, welches der eigentliche Wachstumsfaktor ist. Die IGF (IGF-I und IGF-II) sind Polypeptid-Hormone, die strukturell dem Insulin ähnlich sind (Insulin-like growth factors). IGF-I und IGF-II sind äusserst wichtig für das intrauterine Wachstum, was nach der Geburt aber nur mehr für das IGF-I, welches partiell durch das GH kontrolliert scheint, zutrifft. Es muss unterstrichen werden, dass IGF-I ebenfalls alters- und geschlechtsspezifische Normwerte hat (Abb. 1 [6]). Diese sind von jedem Labor selbst zu erarbeiten! Nur so ist eine genaue Diagnostik zulässig [3, 4].

Wachstumsstörungen

Kleinwuchs und verminderte Wachstumsgeschwindigkeit

Kleinwuchs ist klar definiert. Ein Individuum, ob Kind oder Erwachsener, gilt als kleinwüchsig, falls es sich be-

Legende

AA	Aminosäuren
GH	Growth Hormon (Wachstumshormon)
GHRH	GH-Releasing-Hormon
IGF	Insulin-like growth factors
IGF-I	Insulin-like Growth Factor 1
PWS	Prader-Willi-Syndrom
SD	Standardabweichung
SGA	small for gestational age
SRS	Silver-Russell Syndrom
SS	Somatostatin
TGF- β	Transforming Growth Factor β
TS	Turner-Syndrom

1 Der 1. Teil «Wachstum: Was ist normal?» erschien in Heft 33 am 12.8.09. Schauen Sie auch nach unter www.medicalforum.ch/d/set_archiv.html

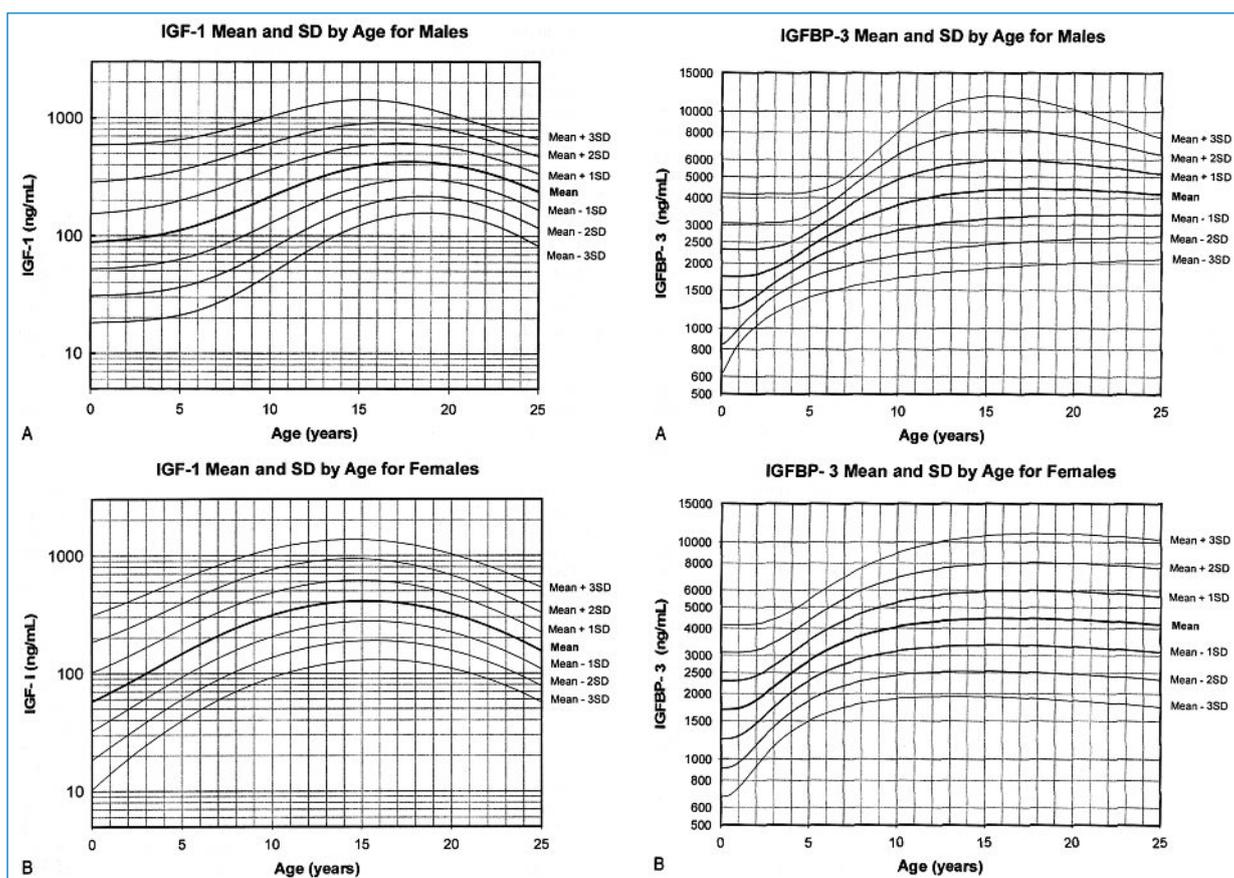


Abbildung 1

Alters- und geschlechtsabhängige Normwerte für IGF-1 und das IGFBP-3. Die IGF-1- und IGFBP-3-Hormonwerte sind in Standardabweichungen (SD-Werte), die geschlechts- sowie pubertätsbezogen sind, anzugeben. Es muss beachtet werden, dass entsprechende Normdaten vorliegen. Nur so ist eine Diagnostik möglich.

züglich Länge unter der 3. Längenperzentile der gegebenen Bevölkerung befindet. Eine solche arbiträre Definition trägt allerdings dem genetischen Hintergrund oder der aktuellen Wachstumsgeschwindigkeit keinerlei Rechnung. So können Kinder grosser Eltern sehr wohl auf der 10. Perzentile liegen, aber trotzdem bezüglich der Familie zu klein sein. Auf der anderen Seite können Kinder unter der 3. Perzentile liegen und sind dennoch normal gross, z.B. für eine gegebene Krankheit/Syndrom. Kleinwuchs und verminderte Wachstumsgeschwindigkeit müssen nicht zwangsläufig zusammen vorkommen. Bei einer entsprechenden interkurrenten Krankheit ist es sehr wohl möglich, dass die Wachstumsgeschwindigkeit ungenügend ist, und das Kind (noch) nicht kleinwüchsig ist. Wird in der Folge die Erkrankung erfolgreich therapiert (z.B. glutenfreie Ernährung bei Zöliakie), kann das Kind auf die ursprüngliche genetisch determinierte Längenkurve zurückfinden, mit anderen Worten ein Aufholwachstum (catch-up growth) zeigen.

Tabelle 1 [↩](#) listet die Differentialdiagnosen des Kleinwuchses auf. Wichtig ist aber der Hinweis, dass 3% der Kinder per definitionem normal kleinwüchsig sein müssen. Umso wichtiger ist daher, die Anamnese korrekt zu erheben, die Eltern zu messen und die Wachstumsgeschwindigkeit zu berechnen. Liegt die Wachstumsgeschwindigkeit im Normbereich und sind die Eltern kleinwüchsig (elterlicher Zielbereich unter der 3. Perzentile),

ist die häufigste Diagnose: familiärer Kleinwuchs. Ist das Kind klein, in der Knochen- und Pubertätsentwicklung verzögert, ist aber der Zielbereich von normaler Grösse und die Eltern in ihrer Pubertätsentwicklung auch verspätet, dann ist die wahrscheinlichste Diagnose: konstitutionelle Verzögerung von Pubertät und Wachstum.

Eine Evaluation bei uns an der Universitäts-Kinderklinik in Bern zeigte, dass rund 39% der vorgestellten Kinder familiär zu klein und 26% konstitutionell verzögert waren; zudem waren bei 15% die beiden Formen kombiniert. Daraus wird ersichtlich, dass nur bei 20% eine im weitesten Sinne endokrin relevante Ursache, die es jedoch zu diagnostizieren gilt, vorliegt. In diese Kategorie gehören auch die psycho-sozialen Störungen, die sich nicht selten hinter Hormonstörungen verbergen können, eine Knacknuss der Klinik!

Zusätzlich zu den obgenannten Indikationen sind in Tabelle 2 [↩](#) die absoluten Indikationen für eine Abklärung beim Kleinwuchs zusammengefasst.

Endokrine Ursachen des Kleinwuchses

Wachstumshormon-Mangel

Der GH-Mangel kann entweder kongenital als Gendefekt, im Rahmen eines Mittelliniensyndroms oder sekundär erworben (infolge z.B. eines Hirntumors oder einer Radio-

Tabelle 1. Diagnostik Kleinwuchs.

Kleinwuchs Normal proportioniert, keine Dysmorphien		Kleinwuchs Dysmorph und/oder disproportioniert	
Wachstums- geschwindigkeit normal	Wachstums- geschwindigkeit ungenügend	Dysmorphien-Syndrom	Disproportioniert
	Untergewichtig		
	Gewicht normal zur Länge		
Familiär	Psychosozial	SGA/IUGR Silver-Russell-Syndrom, Seckel-Syndrom	
Konstitutionell	Systemische Erkrankung Atmung – zystische Fibrose, Asthma Kardiovaskulär – kongenitaler Herzfehler Gastrointestinal – Zöliakie, M. Crohn Ernährung – Malnutrition, Rachitis Nieren – chronische Nierenerkrankung Infektion – HIV, TBC Muskuloskelettal – Arthritis Neurologisch – Tumoren	Endokrine Ursache Hypothyreose GH-Mangel Hypopituitarismus Cushing-Syndrom Pseudohypoparathyreoidismus	Chromosomale Ursache Turner-Syndrom Prader-Willi-Syndrom Autosomal-dominant: – Noonan-Syndrom Autosomal-rezessiv: – Bloom-Syndrom – Fanconi-Syndrom – Mulibrey Nanism X-linked-dominant: – Aarskog-Syndrom
			Kurze Extremitäten Achondroplasie Hypochondroplasie Dyschondrostose Metaphysäre Chondrodysplasie Multiple epiphysäre Dysplasie Kurze Extremitäten mit zu kurzem Rumpf Metatropic dysplasia Zu kurzer Rumpf Mukopolysaccharidose Spondyloepiphysäre Dysplasie

Tabelle 2. Absolute Abklärungsindikationen für Kleinwuchs.

Aktuelle Länge	<-3 SD für Alter und Geschlecht
Aktuelle Länge	<-1,5 SD unterhalb Zielgrösse
Wachstumsverlauf	Kreuzen von ≥ 2 Perzentilen
Wachstumsgeschwindigkeit	<-1,5 SD für Alter und Geschlecht

therapie u.a.) vorkommen [2]. Zudem kann der Mangel isoliert oder mit Ausfällen anderer Hypophysenachsen auftreten. Entsprechende Abklärungen wie Testungen und Bildgebung sind notwendig. Der GH-Mangel muss keineswegs absolut sein und kann sich daher möglicherweise erst spät im Kindesalter manifestieren. Das klinische Bild ist dabei eindeutig: abfallende Wachstumsgeschwindigkeit mit normalem Kopfumfang, stammbetonter auffälliger Fettverteilung, Hypogonadismus und zunehmender Muskelschwäche (Abb. 2 ). Stoffwechselprobleme wie Hypoglykämien deuten auf multiple hypophysäre Hormondefizite (ACTH und GH) hin.

Hypothyreose

Die kongenitale Hypothyreose wird im Neugeborenen-Screening in der Schweiz am 4./5. Lebenstag gesucht und sollte so früh diagnostiziert keinerlei Probleme verursachen. Andere Formen der Hypothyreose wie Hashimoto-Thyreoiditis, Iod-Mangel usw. müssen aber auch bedacht werden.

Nicht-endokrine Ursachen des Kleinwuchses

Säuglinge, die zu klein und/oder zu untergewichtig auf die Welt (SGA) kommen, sollen hier nochmals erwähnt

werden. Seit dem 1. 12. 2008 ist die Wachstumshormon-Therapie für Kinder, die nach vier Jahren immer noch nicht aufgeholt haben, kassenpflichtig. Eine weitere, häufige Ursache für Kleinwuchs ist die Zöliakie, die sehr diskret als monosymptomatische Form, die sich nur als Wachstumsverlangsamung manifestiert, auftreten kann. Das bekannte Vollbild der Krankheit zeigt sich vor allem im Kleinkindesalter; die oligo- und monosymptomatischen Formen sind im Vorschul- und Schulalter sowie in der Adoleszenz häufiger. Die Grundpfeiler der Zöliakie-Diagnostik sind (1.) Anamnese und klinischer Befund (klassisch, oligosymptomatisch, silent, latent), (2.) Serologie (Gewebetransglutaminase-IgA-Antikörper, Gesamt-IgA, Endomysium-IgA-Antikörper, Gliadin-IgA, IgG-Antikörper), (3.) HLA-Typisierung (HLA-DQ2; HLA-DQ8), (4.) Dünndarmbiopsie und (5.) Ansprechen auf glutenfreie Diät nach erfolgter Diagnose.

Syndrome mit Kleinwuchs

Das Turner-Syndrom (TS) ist häufig (1/2500 lebend geborene Mädchen) und muss bei jedem kleinwüchsigen Mädchen gesucht werden [5]; dies auch wenn keinerlei Dysmorphiezeichen sichtbar sind (Abb. 3 ). 50% der Mädchen mit TS weisen einen 45, X0-Karyotyp auf, obwohl dieses Resultat, mehrheitlich aus den Lymphozyten stammend, nicht zwangsläufig alle Zellen repräsentieren muss. Der Kleinwuchs beim TS wird durch die Haploinsuffizienz des *SHOX*-Gens (short stature homeobox) erklärt. Das *SHOX*-Gen befindet sich auf dem pseudoautosomalen Anteil des X- und des Y-Chromosoms (Xpter-p22.32 und Yp11.3). Dieses Gen ist selten auch für den idiopathischen Kleinwuchs sowie erwiesener-

massen für die Leri-Weill-Dyschondrosteosis verantwortlich. Aus endokrinologischer Sicht ist eine Hashimoto-Thyreoiditis mit Hypothyreose in rund 30% zu diagnostizieren.

Mädchen mit TS sind unbehandelt ungefähr 20 cm kleiner als der Durchschnitt (Schweiz: ca. 145 cm). Die Wachstumshormon-Therapie ist bei diesen Patientinnen notwendig und wird sowohl von der Krankenkasse als auch von der Ausgleichskasse (Invalidenversicherung; Geburtsgebrechen: GG 466) übernommen. Zudem ist auch rechtzeitig auf den «normalen» Pubertätsverlauf zu achten und so mit der entsprechenden Substitutionstherapie zu beginnen. Ungefähr 25% aller Mädchen mit TS treten spontan in die Pubertät ein, und rund 6% haben die Menarche. Die Regelblutungen stellen sich dann aber früh wieder ein und endokrinologisch treten die jungen Frauen in eine verfrühte Menopause ein.

Prader-Willi-Syndrom (PWS)

Kinder mit PWS kommen in rund 1/15 000 Geburten vor [5]. Es kann beide Geschlechter betreffen. Die typischen Symptome sind die muskuläre Hypotonie, verbunden mit schwerwiegenden Ernährungsproblemen im Säuglingsalter, die sich in eine Hyperphagie verlagert und zu massivster Adipositas führt. Endokrinologisch liegt ein «funktioneller» GH-Mangel vor. Als Ursache kann mehrheitlich eine chromosomale Anomalie gefunden werden, nämlich der Verlust des väterlichen Allels auf der Region q11–13 des Chromosoms 15.

Noonan-Syndrom

Das Noonan-Syndrom wurde erstmals von der US-amerikanischen Kinderkardiologin Jacqueline Noonan (1953) beschrieben (Abb. 4 [5]). Das Noonan-Syndrom ist relativ häufig. Angaben über die Häufigkeit reichen von 1:500 bis 1:2500. Das Syndrom betrifft beide

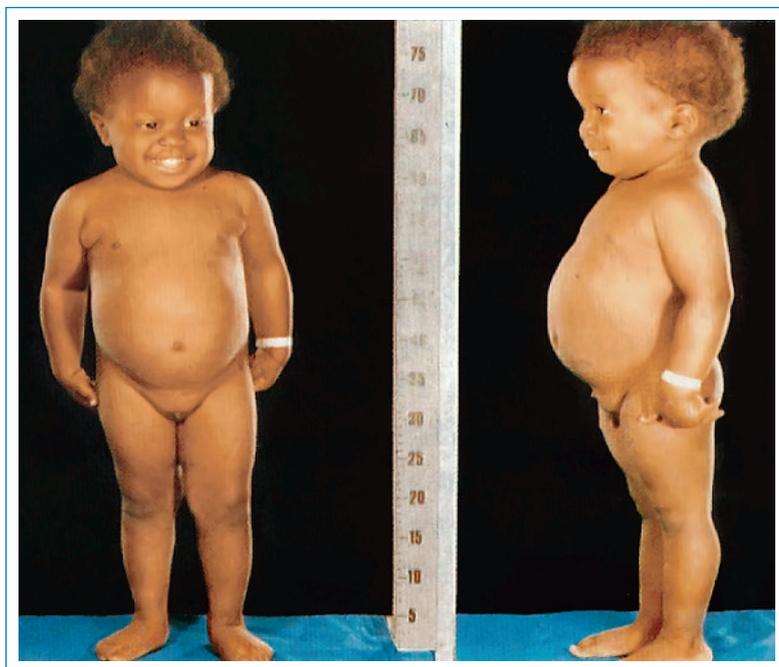


Abbildung 2

Kind mit Wachstumshormon-Mangel. Auffällig sind die Fettverteilung am Bauch und im Achselbereich; der Hypogonadismus, die bombierte Stirne und die ausgeprägte Hypotonie der Bauchmuskulatur. (Das Einverständnis des Patienten bzw. seiner Eltern zur Publikation der Abbildung liegt vor.)

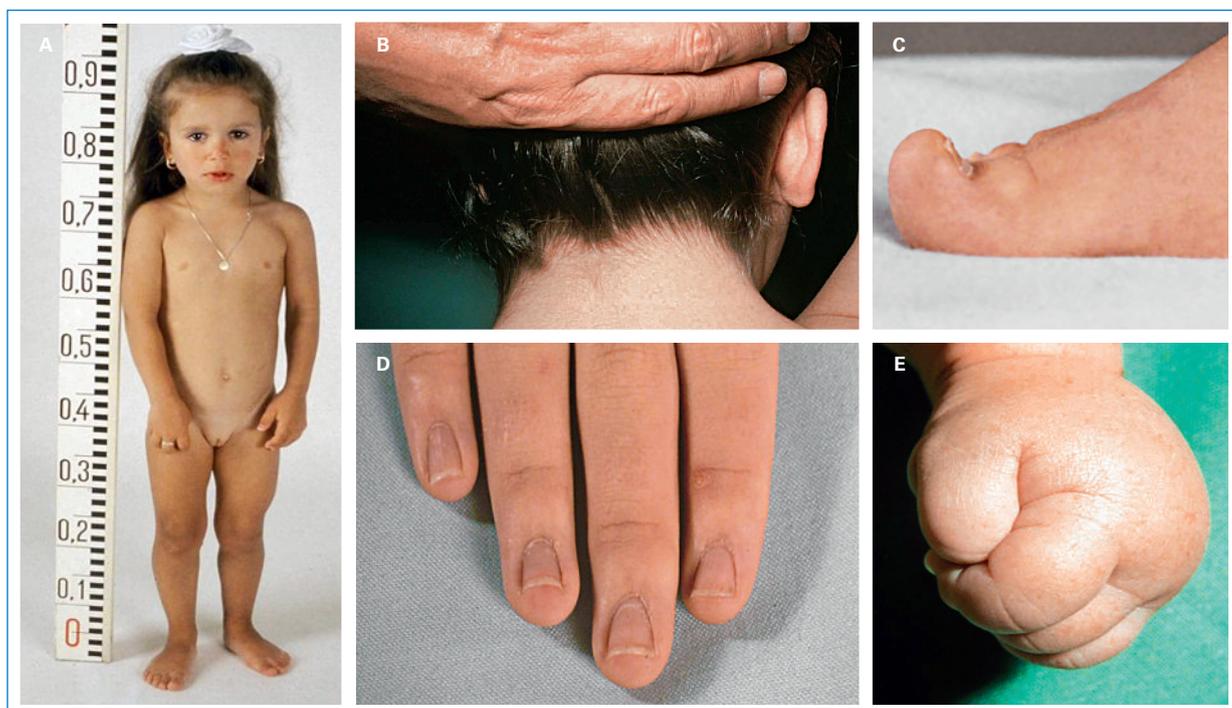


Abbildung 3

Stigmata des Turner-Syndroms (TS). (Das Einverständnis der Patientin bzw. ihrer Eltern zur Publikation der Abbildung liegt vor.)

- A Kleinwuchs und Schildthorax mit weit auseinanderliegenden Mamillen
- B Hautfalte am Hals und tiefer Haaransatz
- C, D Nagelanomalien
- E Lymphödem des Handrückens bei der Geburt

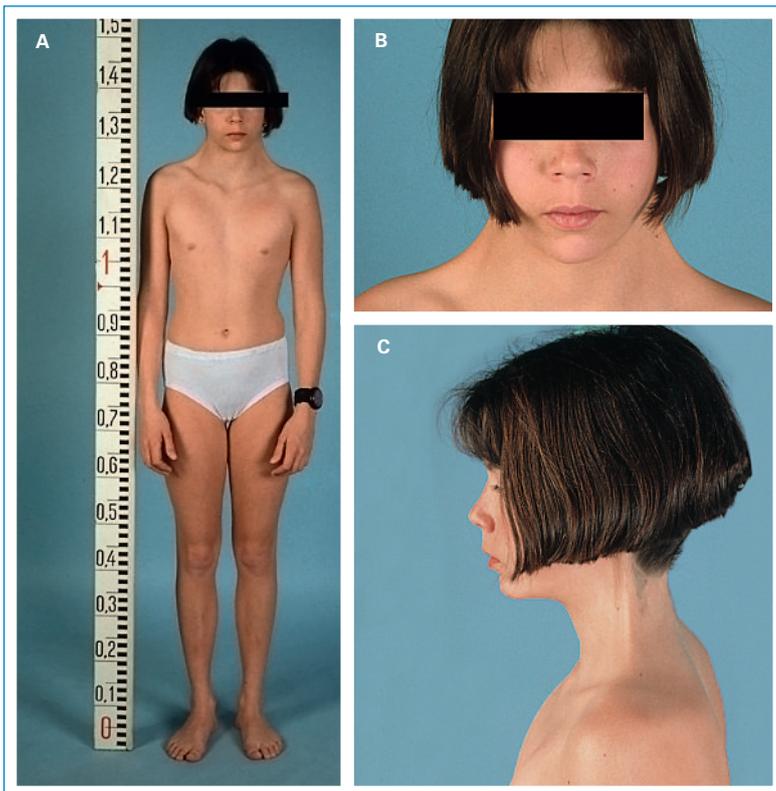


Abbildung 4
Noonan-Syndrom mit Minderwuchs (A), gelegentlichem Pterygium colli oder «Flügelfell» (B) und tiefem Haaransatz im Nacken (C). (Das Einverständnis der Patientin bzw. ihrer Eltern zur Publikation der Abbildung liegt vor.)



Abbildung 5
Silver-Russell-Syndrom. Man beachte die Halbseitenasymmetrie (A, C), die auffällige dreieckige Gesichtsform mit tief sitzenden und weit hinten ansetzenden Ohren sowie spitzem Kinn (B) und die Klinodaktylie (Krümmung der fünften Finger, zum Teil mit Verkürzung) (C). (Das Einverständnis des Patienten bzw. seiner Eltern zur Publikation der Abbildung liegt vor.)

Geschlechter gleich häufig und ist nach dem Down-Syndrom (Trisomie 21) die zweithäufigste genetische Ursache, die gehäuft zum Auftreten eines Herzfehlers führt (Pulmonalstenose).

Bei einem Grossteil der Menschen mit Noonan-Syndrom liegen Veränderungen (Mutationen) des *PTPN-11*-Gens vor, das sich auf dem langen Arm von Chromosom 12q24.1 befindet. Dieses Gen ist verantwortlich für ein Protein (SHP-2), das eine zentrale Funktion in der Wachstumsregulation ausübt, und beeinflusst eine Vielzahl von Stoffwechsel- und Wachstumsvorgängen. Viele dieser Vorgänge werden über die Aktivierung der «Mitogen-activated-protein-kinase»-Kaskade (MAP-Kinase-Weg) reguliert. Inzwischen sind auch in der Proteinkinase-RAF-1, die am oberen Ende des MAP-Kinase-Wegs steht, Mutationen bei Noonan-Patienten gefunden worden.

Silver-Russell Syndrom (SRS)

Das SRS ist eine Form der intrauterinen Wachstumsretardierung. Es wurde erstmals 1953/1954 von Dr. Russell (England) und Dr. Silver (USA) beschrieben [5]. Klinisch manifestieren sich diese Kinder als intrauterin wachstumsretardiert und mit den typischen Dismorphien (Abb. 5 [📷](#)). Bislang konnte bei etwa 10% der Patienten mit SRS eine maternale uniparentale Disomie 7 (mUPD7) nachgewiesen werden. Das bedeutet, dass das Kind von seiner biologischen Mutter zwei Kopien des Chromosoms der Nummer 7 geerbt hat und nicht wie üblich eine Kopie von der Mutter und eine vom Vater, was für ein Imprinting spricht. Die Kopie des väterlichen Chromosoms 7 ist bei den Menschen mit SRS entweder gar nicht vorhanden oder ist beschädigt. Da es sich um eine intrauterine Form des Kleinwuchses handelt, können diese Kinder heute mit GH therapiert werden, daher ist die Kenntnis dieses Syndroms unabdingbar geworden.

Grosswuchs

Wie umgekehrt beim Kleinwuchs sind definitionsgemäss drei Prozent aller normalen Kinder grosswüchsig [2]. Bei den meisten liegt ein familiärer oder ein konstitutioneller Grosswuchs vor. Die Adipositas ist eine weitere häufige Ursache für Grosswuchs, der meist mit einer vorgerückten Knochenreifung assoziiert ist. Kinder mit familiärem Grosswuchs wachsen innerhalb des familiären Zielkanals in der Regel mit normaler Wachstumsgeschwindigkeit. Als Erwachsene werden sie ebenfalls gross sein. Kinder mit konstitutionellem Grosswuchs wachsen oberhalb des familiären Zielkanals, haben aber *per definitionem* ein vorgerücktes Knochenalter. Entsprechend erfolgt der pubertäre Wachstumsspurts früher, und das Wachstum kommt früher zum Stillstand, so dass die Endgrösse normal innerhalb des familiären Zielkanals zu liegen kommt.

Absolute Abklärungsindikationen bei Grosswuchs sind: Körperlänge $>+3$ SD, 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 aufgrund der Grösse ihrer Kinder besorgt und möchten vom Hausarzt / Kinderarzt wissen, ob

das exzessive Längenwachstum gebremst werden kann. 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 werden. Ein Röntgenbild der linken Hand zur Bestimmung des Knochenalters vervollständigt die Untersuchungen. 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). Das durchschnittliche Restwachstum beträgt bei Mädchen mit einem Knochenalter von 12,5 Jahren noch 2 cm, bei Jungen mit einem Knochenalter von 13,5 Jahren noch 1,5 cm. Ab diesem Knochenalter ist daher eine Bremstherapie nicht mehr empfehlenswert.

Seltener gilt es, differentialdiagnostisch endokrine und syndromale Ursachen für einen Grosswuchs abzugrenzen (Tab. 3 [4]). Die häufigsten endokrinen Ursachen für einen Grosswuchs sind eine Pubertas praecox (Aufreten von ersten Pubertätszeichen beim Mädchen und Knaben vor dem 8. bzw. 9. Lebensjahr) sowie Störungen, die mit einem Hypogonadismus verbunden sind. Man muss auch an einen Androgenexzess, wie er bei einem «late-onset»-adrenogenitalen Syndrom vorkommt, denken. Die Hyperthyreose führt ebenfalls zu einer Wachstumsakzeleration, ist allerdings selten für einen Grosswuchs *sensu strictu* verantwortlich. Exquisite Raritäten schliesslich sind das wachstumshormonproduzierende Adenom und der familiäre Glukokortikoidmangel.

Tabelle 3. Ursachen für Grosswuchs.

Primär	Endokrin	Syndrome
Familiär	Adipositas	Sotos
Konstitutionell	Pubertas praecox	Marfan
	Hypogonadismus	Klinefelter
	GH-produzierendes Adenom	Wiedemann-Beckwith
	Fam. Glukokortikoid-Mangel	Weaver Homozystinurie XYY

Klinefelter Syndrom

Das Klinefelter-Syndrom ist eine numerische Chromosomenaberration (Aneuploidie) der Geschlechtschromosomen, die so nur bei Jungen bzw. Männern auftritt. Es ist häufig (ca. 1:700) und kann ebenfalls mit Grosswuchs assoziiert sein [5]. 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, wie die gleichaltrigen Jungen, bis die Pubertät beginnt. 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.

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. Die Diagnose des Marfan-Syndroms wird klinisch anhand nosologischer Kriterien gestellt (Abb. 6 [6]) [5].

Die Gruppe der Krankheiten des Marfan-Phänotyps wird neuerdings «Fibrillopathien» genannt. Das für das

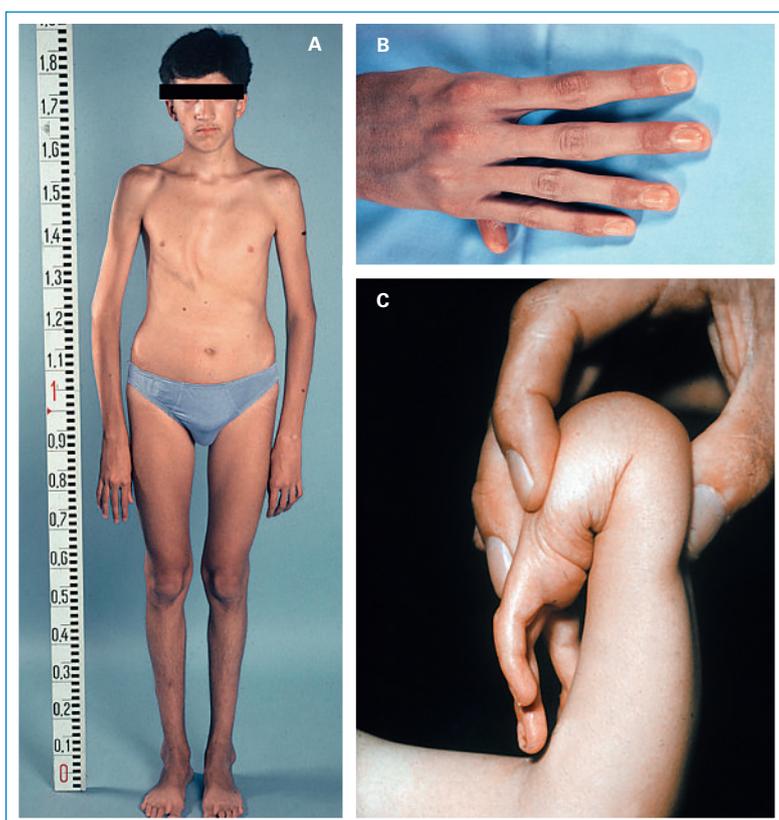


Abbildung 6

Marfan-Syndrom. (Das Einverständnis des Patienten bzw. seiner Eltern zur Publikation der Abbildung liegt vor.)

- A, B Extrem lange und feingliedrige Extremitäten mit Arachnodaktylie
C Ausgeprägte Bandlaxität

Tabelle 4. Bandlaxität – der Beighton-9-Punkte-Score.

Item	Score
Passive Dorsiflexion im 5. metakarpophalangealen 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

Marfan-Syndrom verantwortliche Gen 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.

Feingeweblich manifestiert sich das Marfan-Syndrom in der Feinstruktur des Bindegewebes (der Mikrofibrillen). Das Bindegewebe ist also fehlerhaft aufgebaut und führt zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Instabilität aller Bindegewebe des Körpers. Symptome, die das Herz- und Gefässsystem inklusive der inneren Organe, Augen und Skelettsystem betreffen, kommen häufig bei Menschen mit Marfan-Syndrom vor, wobei nicht alle Merkmale bei allen Menschen oder bei allen Menschen in gleich starker Ausprägung vorliegen. Diese Kinder haben lange, feingliedrige Extremitäten mit einer ausgeprägten Bandlaxität (Der Beighton-Score ermöglicht eine Quantifizierung der Bandlaxität; Tab. 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 häufig zu einer Linsensubluxation.

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 AT-II-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 immerhin teilweise.

Korrespondenz:

Prof. Dr. Primus-E. Mullis
Pädiatrische Endokrinologie, Diabetologie und Metabolik
Universitäts-Kinderklinik
Inselspital
CH-3010 Bern
primus.mullis@insel.ch

Empfohlene Literatur

- 1 Goldenberg N, Barkan A. Factors regulating growth hormone secretion in humans. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36 (1):37–55.
- 2 Kelnar CJH, Savage MO, Saenger P, Cowell CT, editors. *Growth disorders.* 2nd ed. London: Hodder Arnold; 2007.
- 3 Laron Z, Bidlingmaier M, Strasburger CJ. Indications, limitations and pitfalls in the determination of human growth hormone, IGF-I and their binding proteins. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007;5(Suppl 1):555–69.
- 4 Bidlingmaier M, Strasburger CJ. What endocrinologists should know about growth hormone measurements. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2007;36(1):101–8.
- 5 Jones KL, editor. *Smith Recognizable Patterns of Human Malformation.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Sanders; 2006.