

Monatsschr Kinderheilkd
<https://doi.org/10.1007/s00112-020-01024-5>

© Der/die Autor(en) 2020

Redaktion

L. Weber, Köln



J. Wölfle¹ · M. Bettendorf² · S. Bechtold-Dalla Pozza³ · G. Binder⁴ · C. Grasemann⁵ · T. Reinehr⁶ · O. Semler⁷ · H.-G. Dörr⁸

¹ Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

² Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderheilkunde I, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Deutschland

³ Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der Universität München, München, Deutschland

⁴ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

⁵ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, St. Josef-Hospital, Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Deutschland

⁶ Vestische Jugend- und Kinderklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke, Datteln, Deutschland

⁷ Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

⁸ Kinder- und Jugendklinik, Pädiatrische Endokrinologie, Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Größenwachstum und Knochengesundheit bei Erkrankungen der Wachstumsfuge und des Knochens: Möglichkeiten und Grenzen einer GH-Therapie

Einleitung

Größenwachstum ist ein Phänomen, das aus einer komplexen Interaktion verschiedener regulatorischer Netzwerke resultiert. Dabei spielen zahlreiche Hormone, insbesondere die sog. Wachstumshormon(GH)-IGF-1-Achse, Glukokortikoide, Sexualsteroidoide, Schilddrüsenhormon, aber auch zahlreiche parakrine Faktoren, intrazelluläre Proteine und Bestandteile der extrazellulären Matrix eine wichtige Rolle. Im Zentrum des Geschehens beim Knochenwachstum stehen Prozesse im Bereich der Wachstumsfuge, durch die Knorpelgewebe durch kalkhaltigen Knochen ersetzt wird. Je nach ihrer Genese können sich Erkrankungen auf die Körpergrößenentwicklung, die Bildung und den Abbau von Knochensubstanz sowie auf die Knochenstabilität auswirken.

Über viele Jahre wurde bei der Analytik von Wachstumsstörungen ein Fokus auf genetische Veränderungen der GH-IGF-1-Achse gelegt. Allerdings konnte in jüngeren Untersuchungen, ermöglicht durch die mittlerweile breiter verfügbaren Methoden des „next generation sequencing“, gezeigt werden, dass bei einem erheblichen Anteil von kleinwüchsigen Kindern Mutationen in Genen gefunden werden, die an der parakrinen und endokrinen Signalgebung im Bereich der Wachstumsfuge beteiligt sind und die zu einem Kleinwuchs und/oder Knochendeformierungen führen können. Darüber hinaus können Faktoren wie Mangelernährung über die Stimulation von FGF21 sowie Entzündungsprozesse durch die Wirkung proinflammatorischer Zytokine und Induktion des Suppressors des Zytokinsignalwegs 2 (SOCS2) in der Wachstumsfuge zu einer Wachstumsverzögerung beitragen

[1]. SOCS2 ist auch ein wesentlicher Modulator der lokalen Wirkung von Wachstumshormon (GH) in der Wachstumsfuge [2].

Aus biochemischer und struktureller Sicht stellt die Wachstumsfuge eine natürliche Matrix dar, die die Migration von Osteoblasten und letztlich die Knochenbildung erlaubt. Dabei werden zunächst in der Ruhezone Chondrozyten aus Vorläuferzellen rekrutiert, die dann proliferieren und hypertrophieren. Über die neu entstandenen in den Knorpel einwachsenden Blutgefäße wandern Knochenvorläuferzellen ein. Größenwachstum entsteht in der hypertrophen Zone durch Umbau von Knorpel in Knochen [3]. Innerhalb der Wachstumsfuge sezernieren Chondrozyten Proteine und Proteoglykane, die die extrazelluläre Matrix des Knorpels bilden. Hauptkomponenten dieser Matrix sind Kollagene. Gesteuert wird der

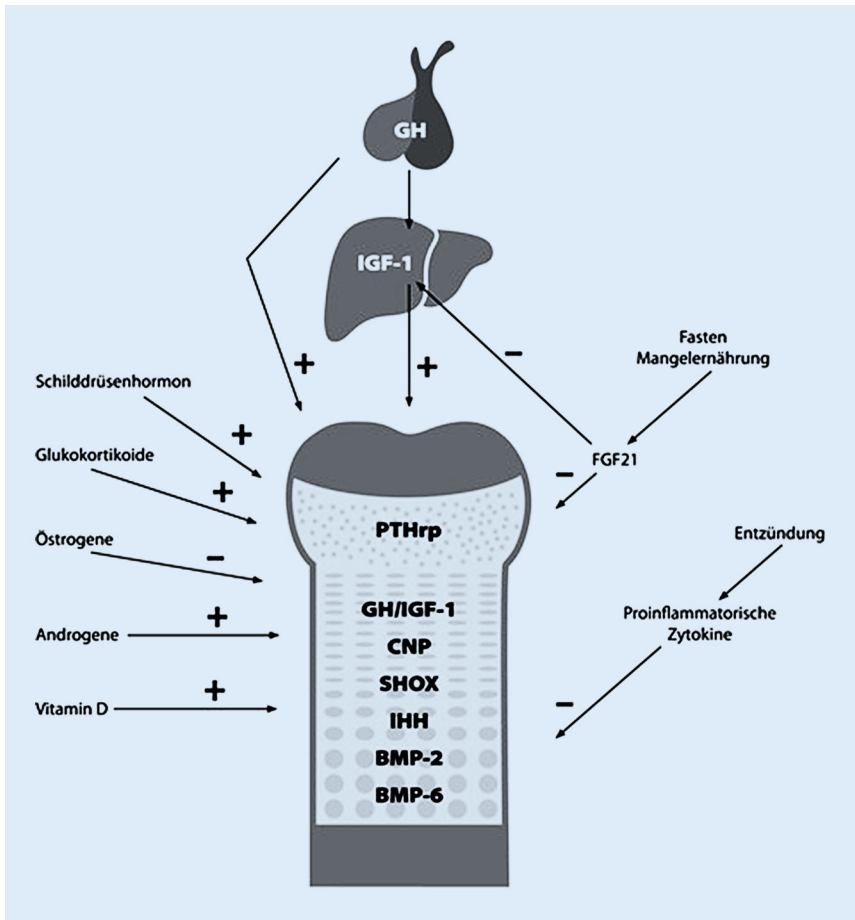


Abb. 1 ▲ Direkte und indirekte endokrine Signale regulieren das Längenwachstum an der Wachstumsfuge. + stimulierende Effekte, – inhibierende Effekte, *BMP* knochenmorphogenetisches Protein, *CNP*-Typ natriuretisches Peptid, *FGF* Fibroblastenwachstumsfaktor, *GH* Wachstumshormon, *IGF* Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor, *IHH* „Indian hedgehog-protein“, *PTHrp* „parathormon-related protein“. (Modifiziert nach Nilsson et al. [47]; Lui et al. [48], mit freundl. Genehmigung, © J. Wölfle, alle Rechte vorbehalten)

Prozess durch ein komplexes Zusammenspiel parakriner Faktoren, zu denen Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren (IGF), Fibroblastenwachstumsfaktoren (FGF), „parathormon-related protein“ (PTHrp), knochenmorphogenetische Proteine (BMP) und vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren (VEGF) zählen. Zusätzlich regulieren Hormone wie Wachstumshormon, Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide und Sexualhormone die Knochenbildung an der Wachstumsfuge (Abb. 1; [4]).

Wichtigstes Hormon für das Wachstum ist Wachstumshormon (GH), das einen direkten Einfluss auf die Aktivität der Zellen in der Epiphysenfuge und einen indirekten auf ihre mechanische Festigkeit hat. Ein GH-Mangel führt im Kindesalter nicht nur zu einem ver-

minderten Wachstum, sondern auch zu einer niedrigen Spitzenknochenmasse („peak bone mass“). Die GH-Therapie von Kindern mit einem hypophysären Kleinwuchs geht mit einem Anstieg von intaktem aminoterminalen Propeptid Typ-1-Kollagen, alkalischer Knochenphosphatase (BALP) und Osteokalzin innerhalb des ersten Behandlungsjahrs einher [5, 6]. Der Verlauf ist dynamisch und korreliert mit der Entwicklung der Körpergröße; später nehmen die Werte wieder ab.

Unter einer GH-Therapie überwiegt initial in den ersten 6 Monaten die Knochenresorption gegenüber der Knochenbildung, sodass ein Abfall der Knochenflächendichte zu beobachten ist; danach überwiegt die Knochenneubildung [7], mit Zunahme des Knochenmineralsalz-

gehalts zentral und im Bereich der Extremitäten [6]. Dabei korreliert der Anstieg von Knochenmineralsalzgehalt und Knochenflächendichte mit der Dauer der GH-Therapie und Parametern des Knochenanbaus und der Mineralisation [8].

Für den Kalziumhaushalt und die Mineralisation des Knochens ist neben den oben genannten Faktoren ein ausreichender Vitamin-D-Spiegel erforderlich [9, 10]. Bei rund einem Drittel der deutschen Kinder liegt die Vitamin-D-Konzentration im Serum unterhalb des empfohlenen Zielbereichs von 20–100 ng/ml, aber oberhalb des mit <12 ng/ml definierten Vitamin-D-Mangels. Die weltweit zu beobachtende mangelhafte Versorgung mit Vitamin D ist durch fehlende Sonnenexposition mit fehlender UV-B-Strahlung, insbesondere in den Wintermonaten, und ungenügende Aufnahme über die Nahrung bedingt [9, 10]. Grenzwertig erniedrigte Vitamin-D-Spiegel bedeuten nicht, dass eine Kalzium- oder Mineralisationsstörung des Knochens vorliegt [11]. Bei gesunden Kindern wird von der Bestimmung von Vitamin-D-Spiegeln im Serum abgeraten. Die Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin sowie die Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie empfehlen eine Vitamin-D-Supplementierung mit 500–1000 IE/Tag bei Risikogruppen wie Säuglingen bis zum erlebten 2. Sommer, Kindern mit Malabsorption, Leber- oder Nierenerkrankungen, chronisch immobilisierten Kindern oder Kindern, die wegen ihres kulturellen Hintergrunds (z. B. Verschleierung) keiner Sonne ausgesetzt sind [9].

Osteogenesis imperfecta

Die Osteogenesis imperfecta (OI) ist eine seltene angeborene Skeletterkrankung (Inzidenz ca. 1:20.000) mit heterogenem Phänotyp. Die meisten Formen der Erkrankung beruhen auf Mutationen in den Genen *COL1A1*/*COLA2* und folgen einem autosomal-dominanten Erbgang [12]. Circa 15–20 % der Erkrankten haben Mutationen in anderen Genen, die z. T. autosomal-rezessiv oder X-chromosomal vererbt werden. Aufgrund klinischer Kriterien

J. Wölfle · M. Bettendorf · S. Bechtold-Dalla Pozza · G. Binder · C. Grasemann · T. Reinehr · O. Semler · H.-G. Dörr

Größenwachstum und Knochengesundheit bei Erkrankungen der Wachstumsfuge und des Knochens: Möglichkeiten und Grenzen einer GH-Therapie

Zusammenfassung

Hintergrund. Genetische, parakrine und endokrine Faktoren beeinflussen das Größenwachstum und die Knochenmineralisation.

Fragestellung. Wie sind spontanes Größenwachstum und Knochengesundheit von Patienten mit seltenen Knochenerkrankungen? Kann man Wachstum und Knochengesundheit bei diesen Erkrankungen mit Wachstumshormon („growth hormone“ [GH]) verbessern?

Material und Methoden. Ergebnisse eines Expertentreffens mit Literaturrecherche zur Knochengesundheit von mit Kleinwuchs assoziierten ossären Erkrankungen und deren Therapieoptionen.

Ergebnisse. Viele Patienten mit einer Osteogenesis imperfecta sind kleinwüchsig. Eine zusätzliche Gabe von GH hat keinen Einfluss auf die Erwachsenengröße und wird derzeit nicht angewendet. Patienten mit unzureichendem Größenwachstum bei Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) können bei Nachweis eines GH-Mangels mit GH

behandelt werden und von der Therapie profitieren. Kinder mit X-chromosomal vererbter hypophosphatämischer Rachitis haben unter der bisherigen Therapie mit Phosphat und Calcitriol einen disproportionierten Kleinwuchs. Randomisierte Therapiestudien mit GH führten zwar zu einer vorübergehenden Verbesserung der Körperhöhe, aber zu keiner signifikanten Verbesserung der Erwachsenenkörpergröße. Bei SHOX-Defizienz ist eine GH-Therapie zugelassen und hinsichtlich Körpergrößenzunahme vergleichbar effektiv wie bei Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom (UTS). Zusätzlich legen Beobachtungsstudien nahe, dass eine GH-Therapie das bei UTS erhöhte Frakturrisiko reduzieren kann. Entzündung, verminderte körperliche Aktivität und Malnutrition führen bei Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) zu einem Kleinwuchs mit Verlust an Muskel- und Knochenmasse. Studien konnten einen positiven Effekt von GH auf Längenwachstum, Dichte, Geometrie und

Metabolismus des Knochens sowie auf die Muskelmasse zeigen. Die Therapie mit GH ist bei den Patienten mit JIA nicht zugelassen. **Schlussfolgerungen.** Bei den genannten Knochenerkrankungen muss jede Wachstumsstörung individuell betrachtet werden. Neben dem Größenwachstum kann sich die GH-Therapie je nach Indikation positiv auf Stoffwechsel, Mineralsalzgehalt und Knochendichte auswirken. Zugelassene Indikationen für eine GH-Therapie liegen bei PHP nur bei einem GH-Mangel und bei Patienten mit intrauterinem Kleinwuchs (SGA) und UTS/SHOX-Mangel vor. Neben einer Zunahme des Wachstums sollte eine Verbesserung der Knochengesundheit im Kindes- und Jugendalter als Zielparame- ter einer GH-Therapie diskutiert werden.

Schlüsselwörter

Größenwachstum · Knochen · Wachstumshormon (GH) · Knochengesundheit · Wachstumsfuge

Longitudinal growth and bone health in diseases of the growth plate and bone: possibilities and limits of GH treatment

Abstract

Background. Genetic, paracrine and endocrine factors influence longitudinal growth in the area of the epiphyseal plates and bone mineralization.

Objective. The aim was to review the spontaneous longitudinal growth and bone health in patients with rare bone diseases. Can growth hormone (GH) treatment improve growth and bone health in these diseases?

Material and methods. Findings of an expert workshop including literature search on bone health in bone disorders associated with stunted growth and the treatment options.

Results. Most patients with osteogenesis imperfecta are of short stature. Additional administration of GH has no influence on adult height and is currently not used. Pseudohypoparathyroidism (PHP) patients with insufficient longitudinal growth and confirmed GH deficiency can be treated with GH and can benefit from the treatment. Children

with X-linked hereditary hypophosphatemic rickets show progressive disproportionate short stature under the current treatment with phosphate and calcitriol. Randomized GH treatment studies resulted in a temporary improvement in body height but not in a significant improvement of adult height. The use of GH is approved for treatment of SHOX-deficient children and is comparably effective as in girls with Turner's syndrome (TS). Observational studies also suggest that GH treatment can lower the risk of bone fractures, known to be increased in TS. Inflammation, reduced physical activity and malnutrition can result in impaired growth with loss of muscle and bone mass in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Studies could demonstrate a positive impact of GH on longitudinal growth, density and geometry of bones and on bone metabolism as well as on

muscular mass; however, GH treatment is not approved for patients with JIA.

Conclusion. Regarding the various bone diseases mentioned above, all growth disorders have to be considered individually. Apart from longitudinal growth GH can have a positive impact on metabolism, bone mineral content and bone density depending on the indications. The only approved indications for GH treatment are GH deficiency in PHP and children born small for gestational age (SGA) and TS/SHOX deficiency. Apart from increased growth, improvements in bone health in children and adolescents should be discussed as an outcome measure for GH treatment.

Keywords

Growth · Bone · Growth hormone (GH) · Bone health · Growth plate

wurden ursprünglich 4 Subtypen der OI (Typen I–IV) unterschieden [13], wobei diese in den letzten Jahren nach molekulargenetischen Erkenntnissen ergänzt und verfeinert wurden. Durch die Kollagenmutation verlangsamt sich die Bildung von Knochensubstanz, und der Knochen kann sich nicht schnell genug an die Veränderung des Körpergrößenwachstums anpassen, wodurch die charakteristische Fragilität des Skelettsystems entsteht. Nach dem Ende des Körpergrößenwachstums nimmt die Stabilität des Skelettsystems bei Patienten mit OI zu, da das vom Körper produzierte Kollagen dann nicht mehr für die Längenzunahme verwendet wird, sondern für die Zunahme der Stabilität genutzt werden kann.

Bei den Erkrankungen, die durch Kollagenmutationen verursacht werden, lassen sich 2 grundsätzliche Formen unterscheiden. Eine Form, bei der die Kollagensynthese durch eine Stoppmutation quantitativ verändert ist, und eine Form, bei der die Mutation zu einer veränderten Proteinstruktur und damit zur Bildung von Knochensubstanz in reduzierter Menge und Qualität führt [12]. Bei der letzteren, schwereren Verlaufsform treten deutlich häufiger Frakturen und langfristige Einschränkungen der Mobilität und Selbstständigkeit auf.

Aufgrund der reduzierten Produktion von Knochenmasse und der erhöhten Frakturrate sind die Patienten von einem variablen Kleinwuchs betroffen, wobei viele Betroffene als Erwachsene kleiner als 140 cm bleiben. Schon bei Geburt liegen Geburtslänge und -gewicht oft unter der Norm. Beim OI-Typ I, der leichtesten Verlaufsform, wurden krankheitsspezifische Wachstumskurven publiziert [14]. So lag die Körpergröße der 2- bis 3-jährigen polnischen Kinder unter der Größe von Gesunden, nach dem 8. Lebensjahr nahm die Körpergröße im Verhältnis weiter ab, und die mediane Erwachsenengröße lag bei $-2,7$ SDS. In einer Studie aus den USA wurden die Körpergrößen von 552 Kindern nach den verschiedenen OI-Typen beurteilt. Die medianen Körpergrößen (SDS) lagen bei den Kindern mit den OI-Typen I, III und IV bei $-0,66$; $-6,91$ und $-2,79$ [14]. Der SDS-Wert der Körpergröße korrelierte signi-

fikant positiv mit dem Schweregrad der OI. Die medianen Erwachsenengrößen (SDS) lagen bei $-1,10$ (OI-Typ I), $-8,67$ (OI-Typ III) und bei $-3,58$ (OI-Typ IV).

Versuche, die Körpergrößenentwicklung therapeutisch mit GH zu beeinflussen, haben keine positiven Ergebnisse erbracht. Bei Behandlung mit GH kam es nur im ersten Therapiejahr zu einer Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit, nicht aber im Folgejahr [15]. Letztlich hat sich der Einsatz von GH bei Patienten mit OI nicht durchgesetzt, da der Zugewinn an Körpergröße nicht in einem günstigen Verhältnis zu einer gleichzeitig erhöhten Frakturrate stand [16]. Die derzeitige medikamentöse Standardbehandlung mit Bisphosphonaten steigert über eine Hemmung der Osteoklasten die Knochenmasse und somit auch die Knochenstabilität [17]. Dies bewirkt an der Wirbelsäule eine Reduktion der Deformierung und eine Höhenzunahme der Wirbelkörper, wodurch ein Zugewinn an Körperlänge erreicht werden kann. Zusätzlich gelingt es durch den positiven Einfluss auf die Thoraxentwicklung, der Entstehung einer Skoliose und dem damit verbundenen Größenverlust entgegenzuwirken.

Pseudohypoparathyreoidismus

Der Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) gehört zur Gruppe von Hormonresistenzkrankungen, bei denen die Funktion G-Protein-gekoppelter Rezeptoren aufgrund von genetischen Veränderungen im Bereich des *GNAS*-Lokus eingeschränkt ist [18, 19]. Für die verschiedenen Formen der Störungen der Signalwege von Parathormon (PTH) oder dem „parathormon-related proteine“ (PTHrP) wurde in den letzten Jahren eine neue Klassifikation eingeführt, die den übergeordneten Begriff der „inactivating PTH/PTHrP signalling disorders“ (iPPSD) verwendet [20].

Patienten mit PHP-1A zeigen oft ein variables klinisches Erscheinungsbild, wobei sich die assoziierten Hormonresistenzen auch erst im Verlauf der Kindheit manifestieren können [21]. Das Erscheinungsbild mit Kleinwuchs, verkürzten Metakarpalknochen, ektopen Kalzifikationen, mentaler Retardierung

und rundlichem Gesicht wird als hereditäre Albright-Osteodystrophie (AHO) bezeichnet [18]. Als Pseudopseudohypoparathyreoidismus (PPHP) wird das klinische Bild mit AHO-Zeichen, aber ohne Hormonresistenzen bezeichnet.

Der Kleinwuchs kann verschiedene pathophysiologische Ursachen haben. Die Haploinsuffizienz der α -Untereinheit des stimulatorischen G_s -Proteins durch Mutation oder Imprinting-Defekt im *GNAS*-Lokus beeinträchtigt die Chondrozytendifferenzierung in der Wachstumsfuge. Hierbei werden die physiologische Stimulation der Chondrozyten der Reservezone sowie die Hemmung vor dem Übergang zur Hypertrophie gestört, die über den G-Protein-gekoppelten PTH-Rezeptor vermittelt werden. Entsprechend entwickelt sich eine Wachstumsstörung mit deutlicher Brachymetakarpie ([22]; **Abb. 2**). Die Veränderungen der Chondrozyten können zu zunehmender Desorganisation und frühzeitigem Verschluss der Wachstumsfugen führen, sodass der pubertäre Wachstumsspurt ausbleibt. Die Erwachsenenkörperhöhen von Patienten mit PHP-1A und PPHP liegen etwa bei $-2,5$ SDS, d.h. im Mittel von Frauen bei 149 cm und von Männern bei 155 cm [18].

Im Rahmen der vielfältigen Hormonresistenzen bei PHP kann auch eine Resistenz gegen das Wachstumshormon-Releasing-Hormon (GHRH) und damit ein Wachstumshormon(GH)-Mangel vorliegen. Somit kann sich aufgrund der multifaktoriellen Pathogenese bei Kindern und Jugendlichen mit PHP eine komplexe Kleinwuchsform mit Aspekten sowohl einer Skelettdysplasie als auch mit einem GH-Mangel manifestieren. Die Diagnostik des GH-Mangels ist eine Herausforderung. Die betroffenen Kinder sollten bei schlechtem Wachstum (niedriger Wachstumsgeschwindigkeit) und erniedrigten Serum-IGF-1-Werten getestet werden. Da der GH-Mangel auf einer Resistenz gegenüber GHRH und nicht auf einer hypophysären Insuffizienz beruht, sollten Funktionsteste wie z. B. der Clonidintest bevorzugt werden, die über eine Aktivierung von GHRH testen [23].

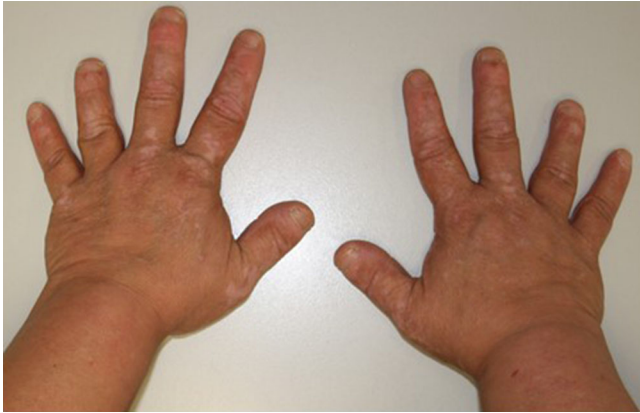


Abb. 2 ▲ Ausgeprägte Verkürzung der 4. und 5. Metacarpalia, die klinisch besonders bei älteren Kindern mit PHP gut zu erkennen ist; ebenso kann eine Verkürzung der Metatarsalia auftreten. (Foto: C. Grasmann, mit freundl. Genehmigung, © J. Wölflé, alle Rechte vorbehalten)

Bei Patienten mit nachgewiesenem GH-Mangel sollte möglichst rasch eine GH-Therapie unter sorgfältiger Beobachtung des Skeletalters begonnen werden, da die Störung der Chondrozytendifferenzierung einen raschen und oft vorzeitigen Schluss der Epiphysenfugen bewirken kann. Die Patienten sprechen gut auf die GH-Therapie an [18, 21, 24]. Eine Korrektur der Differenzierungsstörung der Chondrozyten in der Wachstumsfuge ist derzeit nicht möglich. Wegen der häufig begleitenden Resistenz gegen thyreostimulierendes Hormon (TSH), die mit Hypothyreose und schlechtem Wachstum einhergehen kann, sollte die thyreotrope Achse stets mituntersucht und ggf. substituiert werden [18].

Vitamin-D-Mangel-Rachitis

Die typische Vitamin-D-Mangelerkrankung ist die kalzipenische Rachitis, die sich bei fehlender Vitamin-D-Prophylaxe typischerweise im 1. Lebensjahr oder in den Phasen des stärksten Körpergrößenwachstums (Säugling/Kleinkindalter oder Pubertät) bei extrem vegetarischen Ernährungsweisen ohne Bilanzierung der Vitamin-D-Zufuhr oder mangelnder Sonnenexposition mit gleichzeitiger Verschleierung („Migrantenrachitis“) entwickelt. Klinisch findet man Knochendeformitäten wie Auftreibungen der Knorpel-Knochen-Grenze (z.B. Marfan-Zeichen, rachitischer Rosenkranz), Glockenthorax, Genua vara, Genua val-

ga, Kraniotabes und/oder eine offene kleine Fontanelle. Zusätzlich können insbesondere bei älteren Kindern und Jugendlichen Knochen- und Muskelschmerzen Symptome einer Vitamin-D-Mangelrachitis sein. Laborchemisch ist die Aktivität der alkalischen Phosphatase erhöht, und man findet einen sekundären Hyperparathyreoidismus [10]. Unbehandelt geht die Rachitis mit gestörtem Wachstum einher. Betroffene erreichen nach Untersuchungen aus dem 19. Jh. lediglich eine Endlänge von ca. 75% der familiären Zielgröße [25]. Wird mit Vitamin D bei florider Rachitis therapiert, wird jedoch eine normale Endgröße erreicht.

Außerhalb der Therapie einer manifesten Rachitis führt Vitamin D jedoch nicht zu einem besseren Wachstum oder zu einer höheren Knochendichte, auch nicht bei subnormalen Vitamin-D-Spiegeln [9]. Die Erhöhung der Vitamin-D-Supplementation von 400 auf 1200 Einheiten/Tag führte im Rahmen einer randomisierten Studie mit fast 1000 Säuglingen nicht zu einer Veränderung der Knochendichte [26]. In einer anderen randomisierten Studie stiegen bei prä- und postnataler Gabe von Vitamin D an die Mutter die Vitamin-D-Serumspiegel von Neugeborenen und gestillten Säuglingen in den ersten 6 Lebensmonaten an, ohne jedoch das Längenwachstum zu beeinflussen [27].

X-chromosomal vererbte hypophosphatämische Rachitis (Phosphatdiabetes)

Der Phosphatdiabetes ist mit einer Inzidenz von 1: 20.000 Neugeborenen die häufigste erbliche Rachitis. Mittlerweile sind zahlreiche genetisch bedingte Formen bekannt. Die häufigste Form wird X-chromosomal-dominant vererbt und durch verschiedene, auf dem distalen Anteil des kurzen Arms des X-Chromosoms lokalisierte Mutationen des *PHEX*-Gens hervorgerufen (XLHR). Durch die Mutation werden der phosphaturische Faktor FGF23 gehemmt und dadurch die tubuläre Phosphatrückresorption und die 1,25(OH)₂D-Bildung im proximalen Nierentubulus gestört. Die Diagnose wird meistens im 2. Lebensjahr aufgrund von Kleinwuchs und/oder einer verminderten Wachstumsgeschwindigkeit gestellt. Die O-Bein-Stellung der unteren Extremität ist progredient. Weitere Symptome des Skelettsystems sind bei unbehandelten Patienten Knochenschmerzen, Frakturen oder Pseudofrakturen. Kinder mit XLHR haben einen disproportionierten Kleinwuchs. Der Sitzhöhenindex (Ratio von Sitzhöhe zu Körperhöhe) als Maß der Disproportionierung ist im Vergleich zu gesunden Kindern deutlich erhöht. Die mittlere Erwachsenengröße von Frauen liegt bei 153 cm und die von Männern bei 160 cm [28]. Da eine Therapie mit rekombinantem GH zu einem Anstieg der tubulären Phosphatrückresorption und zu einem Anstieg der Serum-Phosphat-Spiegel führt, wurden in den letzten Jahren zahlreiche GH-Therapie-Studien bei Kindern mit XLHR durchgeführt, die alle einen kurzfristigen positiven Effekt auf die Körpergröße zeigen konnten [29–32]. So konnte eine randomisierte Studie zeigen, dass eine hochdosierte GH-Therapie über 3 Jahre bei betroffenen Kindern zu einer Verbesserung der Körpergröße führt, ohne die Körperproportionen zu verschlechtern [33]. Erste Daten zur Erwachsenenkörpergröße der mit GH-behandelten Patienten mit XLHR fanden aber keine signifikante Verbesserung der Erwachsenenkörpergröße im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe [34].

Im Vordergrund der Therapie stand bisher die orale Verabreichung von elementarem Phosphor in Kombination mit aktivem Vitamin D. Kürzlich wurde Burosumab, ein rekombinanter menschlicher IgG1-monoklonaler Antikörper, für Kinder mit molekular-genetisch gesichertem XLHR für die Therapie zugelassen (s.c.-Injektionen alle 2 Wochen). Durch Neutralisierung von FGF23 werden die tubuläre Phosphatrückresorption normalisiert und die Synthesehemmung von Calcitriol aufgehoben. Das Größenwachstum der Kinder ist unter Burosumab besser als das von Kindern, die konventionell behandelt wurden [35]. Endgrößen von Kindern liegen nach Burosumabtherapie noch nicht vor.

SHOX-Mangel

Das *SHOX*-Gen kodiert einen Transkriptionsfaktor in den Chondrozyten der Wachstumsfuge und steuert die zelluläre Proliferation und Differenzierung in der Wachstumsfuge. Der Mangel an *SHOX* verursacht eine variable Wachstumsstörung mit mesomer Disproportion [36]. Ursache ist vermutlich eine gesteigerte chondrale Proliferation ohne ausreichende Differenzierung. Bei Mädchen mit Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) wird ein Teil der Wachstumsstörung und des beobachteten skeletalen Phänotyps durch eine Haploinsuffizienz des *SHOX*-Gens erklärt. Durch den X-chromosomalen Materialverlust beim UTS kommt es zu einer Verminderung der Expression des typischerweise auf beiden X-chromosomalen Allelen exprimierten *SHOX*-Gens, da dieses bei gesunden Mädchen nicht einer X-Inaktivierung unterliegt.

Die sog. Madelung-Deformität des distalen Radius beim Jugendlichen mit *SHOX*-Mangel charakterisiert lokale Probleme eines unharmonischen Wachstums: Spezifische radiologische Befunde bei älteren Schulkindern mit *SHOX*-Mangel sind Dreieckform der distalen Radiusepiphyse und Keilform der Karpalknochenreihe sowie Aufhellung des medialen distalen Radius. Das postnatale Wachstum ist gestört, mit relativem Körperhöhenverlust v.a. in den ersten Lebensjahren und in der Pubertät

[37]. Bei *SHOX*-Mangel liegt die mittlere Erwachsenengröße im Bereich der 3. Perzentile der Normalpopulation; die Beeinträchtigung des Größenwachstums ist sehr variabel.

Eine kausale Therapie des *SHOX*- Mangels gibt es nicht; die Wachstumsstörung kann in Analogie zur Therapie beim Ullrich-Turner-Syndrom mit GH behandelt werden. Humatrope® ist das einzige GH-Präparat, das in Deutschland für die Behandlung von Kindern mit Wachstumsstörungen infolge eines durch DNA-Analyse (Nachweis einer *SHOX*-Mutation) bestätigten *SHOX*- Mangels zugelassen ist. Die Therapie mit einer Dosis von 45–50 µg/kgKG und Tag ist wahrscheinlich ähnlich effektiv wie bei Mädchen mit UTS. Bei rechtzeitigem Therapiebeginn erreichen 57 % der *SHOX*-Patienten eine Endgröße >–2 SD [38] mit einem durchschnittlichen Körperhöhengewinn von ca. 7 cm [39]. Während in der Vergangenheit ein erhöhtes Frakturrisiko bei Frauen mit UTS berichtet wurde, finden sich in aktuellen Beobachtungsstudien von mit GH und Sexualsteroiden behandelten Mädchen mit UTS keine Hinweise auf eine erhöhte Frakturrate mehr [40].

Juvenile idiopathische Arthritis

Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) haben durch Inflammation, verminderte körperliche Aktivität und Malnutrition einen frühen Verlust an Muskelmasse und, zeitlich verzögert, eine Reduktion der Knochenmasse. Zusätzlich scheinen erhöhte Konzentrationen von zirkulierenden inflammatorischen Zytokinen, Wachstumsfaktoren und RANKL die Osteoklastogenese zu stimulieren und gleichzeitig die Osteoblastenfunktion zu stören. Die Folge ist eine vermehrte Knochenresorption bei verminderter Knochenbildung, insbesondere bei Patienten mit systemischer und polyartikulärer JIA und hoher Krankheitsaktivität. Diese Patienten haben eine signifikante Wachstumsstörung [41, 42]. Dabei können Faktoren wie Krankheitsaktivität, Glukokortikoidtherapie und Mangelernährung die GH-IGF1-Achse stören.

In den letzten Jahren wurden Therapiestudien mit GH bei kleinwüchsigen Patienten mit JIA durchgeführt. Diese Studien konnten zeigen, dass sich eine Therapie mit GH bei Kindern und Jugendlichen mit polyartikulärer oder systemischer JIA neben einer signifikanten Verbesserung der Endlänge auch positiv auf die Dichte, die Geometrie und den Metabolismus des Knochens sowie auf die Muskelmasse auswirken kann [43]. Simon et al. beschrieben bei 14 Patienten unter GH-Therapie einen signifikanten Anstieg der Knochenbildungs- und Resorptionsparameter [44]. Während der einjährigen Therapie veränderte sich die Knochenmasse nicht, während trotz anhaltend hoher Glukokortikoidgaben die Magermasse um 12 % zu- und die Fettmasse um 20 % abnahm. Rooney et al. beschrieben während einer einjährigen GH-Therapie parallel zur Größenzunahme auch eine signifikante Zunahme der Knochenmineralmasse sowie von Osteokalzin und alkalischer Phosphatase [45]. Osteokalzin korrelierte dabei positiv mit der Wachstumsgeschwindigkeit und negativ mit der Krankheitsaktivität. Allerdings ist es schwierig, die relativen Effekte der Glukokortikoid- und der GH-Therapie sowie der stark fluktuierenden Erkrankung selbst auf die Knochenentwicklung zu trennen. Die in den erwähnten Studien relativ stabil eingesetzten Glukokortikoiddosen stützen jedoch die Hypothese eines vornehmlich auf GH zurückzuführenden positiven Effektes auf Knochen und Muskulatur. Unter GH wurde im Vergleich zu einer nichtbehandelten Kontrollgruppe auch eine signifikante Zunahme der Fläche und Dichte des Gesamtknochens sowie der Kortikalis beschrieben. Bei Erreichen der Erwachsenenkörperhöhe waren alle Knochengeometrie- und Knochendichteparameter normalisiert [46]. Die Zunahme des Knochendurchmessers trägt in hohem Maße zur höheren Knochenfestigkeit bei. Die Muskelfläche war unter GH um den Faktor 1,5 größer und hat höchstwahrscheinlich durch mechanischen Zug zur Größenzunahme der Knochenquerschnittsfläche und der Kortikalis beigetragen.

Abkürzungen	
BALP	Knochenspezifische alkalische Phosphatase
BMP	Knochenmorphogenetisches Protein
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
FGF	Fibroblastenwachstumsfaktor
GH	Wachstumshormon („growth hormone“)
GHRH	Wachstumshormon-Releasing-Hormon
IGF-1	Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor-1 („insulin-like growth factor-1“)
IGFBP-3	IGF-Bindungsprotein 3
IHH	„Indian hedgehog protein“
iPPSD	„Inactivating PTH/PTHrP signalling disorders“
JIA	Juvenile idiopathische Arthritis
OI	Osteogenesis imperfecta
PHP	Pseudohypoparathyreoidismus
PPHP	Pseudopseudohypoparathyreoidismus
PTHrP	„Parathormon-related protein“
SGA	„Small for gestational age“
SOCS2	Suppressor des Zytokinsignalwegs 2
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
UTS	Ullrich-Turner-Syndrom
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Fazit für die Praxis

- Der Kleinwuchs ist bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta (OI) variabel und korreliert mit dem Schweregrad der OI. Es gibt bisher keine therapeutische Möglichkeit, um das Körpergrößenwachstum gezielt zu beeinflussen.
- Bei Pseudohypoparathyreoidismus kann sich eine komplexe Kleinwuchsform mit Aspekten sowohl einer Skelettdysplasie als auch eines GH-Mangels manifestieren. Liegt ein GH-Mangel vor, sollte eine Therapie mit GH rasch eingeleitet werden.

- Kinder mit X-chromosomal vererbter hypophosphatämischer Rachitis haben unter der bisherigen konventionellen Therapie mit Phosphat und Calcitriol einen disproportionierten Kleinwuchs. Therapiestudien mit GH führten zu einer vorübergehenden Verbesserung der Körperhöhe, aber zu keiner signifikanten Verbesserung der Erwachsenkörperhöhe.
- Bei Patienten mit *SHOX*-Defizienz stellt die GH-Therapie eine anerkannte Therapieoption zur Verbesserung der Endgröße dar.
- Bei Patienten mit systemischer und polyartikulärer JIA und hoher Krankheitsaktivität kommt es zu einer Reduktion der Muskel- und Knochenmasse. Die GH-Therapie führt zu einer Verbesserung der Endgröße und hat positive Effekte auf Knochen und Muskulatur. Die GH-Therapie ist nicht zugelassen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. Wölfle

Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen
 Loschgestr. 15, 91054 Erlangen, Deutschland
 joachim.woelfle@uk-erlangen.de

Funding. Open Access funding provided by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H.-G. Dörr gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht. C. Grasemann hat Honorare für Beratertätigkeit, Vortragstätigkeit und Zuwendungen für Forschungsvorhaben von Novo Nordisk, Kyowa Kirin, Alexion und Pfizer erhalten. G. Binder hat Honorare für Beratertätigkeit von Ferring, Ipsen, Novo Nordisk und Pfizer und für Vortragstätigkeit von Ferring, Ipsen, Lilly, Merck Serono, Novo Nordisk, Pfizer und Sandoz erhalten. J. Wölfle hat Honorare für Beratertätigkeit, Vortragstätigkeit und Zuwendungen für Forschungsvorhaben von Novo Nordisk, Pfizer, Ipsen, Hexal und Takeda Pharmaceutical Company Limited erhalten. S. Bechtold-Dalla Pozza hat Honorare für Beratertätigkeit, Vortragstätigkeit und Zuwendungen für Forschungsvorhaben von Alexion, Sandoz, Pfizer und Merck Serono erhalten. O. Semler hat Honorare für Beratertätigkeit, Vortragstätigkeit und Zuwendungen für Forschungsvorhaben von Alexion, Clementia, Ferring, Kyowa Kirin, Sandoz, Takeda und Unterstützung von Kongressteilnahmen von Eli Lilly, Novo Nordisk und Pfizer erhalten. T. Reinehr hat Honorare für Be-

ratertätigkeit, Vortragstätigkeit und Zuwendungen für Forschungsvorhaben von Ferring, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Lilly und Ipsen erhalten. Im Rahmen des Workshops „Wachstum-Plus“ am 03.10.2018 in Berlin wurden von den Autoren nach aktueller Literaturrecherche Vorträge zum Thema „Wachstum und Knochen“ gehalten, die Themen mit den Koautoren diskutiert und im Konsensus in diesem Manuskript zusammengefasst. Der Workshop „Wachstum-Plus“ wurde von der Pfizer Pharma GmbH ausgerichtet und finanziert. Pfizer hatte dabei keinen Einfluss auf die inhaltliche Ausgestaltung und die Ergebnisse. Alle Autoren erhielten für die Literaturrecherche und Vorstellung der Ergebnisse ein Honorar von Pfizer. Ferner wurden die Reisekosten von der Firma Pfizer übernommen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Ahmed SF, Farquharson C (2010) The effect of GH and IGF1 on linear growth and skeletal development and their modulation by SOCS proteins. *J Endocrinol* 206:249–259
2. Macrae VE, Horvat S, Pells SC et al (2009) Increased bone mass, altered trabecular architecture and modified growth plate organization in the growing skeleton of SOCS2 deficient mice. *J Cell Physiol* 218:276–284
3. Mackie EJ, Ahmed YA, Tatarczuch L et al (2008) Endochondral ossification: how cartilage is converted into bone in the developing skeleton. *Int J Biochem Cell Biol* 40:46–62
4. Weintraub B (2011) Growth. *Pediatr Rev* 32:404–406 (discussion 406)
5. Andersson B, Swolin-Eide D, Magnusson P et al (2015) Short-term changes in bone formation markers following growth hormone (GH) treatment in short prepubertal children with a broad range of GH secretion. *Clin Endocrinol* 82:91–99
6. Swolin-Eide D, Andersson B, Hellgren G et al (2018) Variation of bone acquisition during growth hormone treatment in children can be explained by proteomic biomarkers, bone formation markers,

- body composition and nutritional factors. *Bone* 116:144–153
7. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG et al (1998) Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 19:55–79
 8. Bravenboer N, Holzmann PJ, ter Maaten JC et al (2005) Effect of long-term growth hormone treatment on bone mass and bone metabolism in growth hormone-deficient men. *J Bone Miner Res* 20:1778–1784
 9. Reinehr T, Schnabel D, Wabitsch M et al (2018) Vitamin-D-Supplementierung jenseits des zweiten Lebensjahres. *Monatsschr Kinderheilkd* 166:814–822
 10. Munns CF, Shaw N, Kiely M et al (2016) Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 101:394–415
 11. Manson JE, Brannon PM, Rosen CJ et al (2016) Vitamin D deficiency—is there really a pandemic? *N Engl J Med* 375:1817–1820
 12. Marini JC, Forlino A, Cabral WA et al (2007) Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat* 28:209–221
 13. Sillence D (1981) Osteogenesis imperfecta: an expanding panorama of variants. *Clin Orthop Relat Res* 159:11–25
 14. Jain M, Tam A, Shapiro JR et al (2019) Growth characteristics in individuals with osteogenesis imperfecta in North America: results from a multicenter study. *Genet Med* 21:275–283
 15. Marini JC, Hopkins E, Glorieux FH et al (2003) Positive linear growth and bone responses to growth hormone treatment in children with types III and IV osteogenesis imperfecta: high predictive value of the carboxyterminal propeptide of type I procollagen. *J Bone Miner Res* 18:237–243
 16. Wright NM (2000) Just taller or more bone? The impact of growth hormone on osteogenesis imperfecta and idiopathic juvenile osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 13(Suppl 2):999–1002
 17. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H et al (1998) Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 339:947–952
 18. Mantovani G, Bastepe M, Monk D et al (2018) Diagnosis and management of pseudohypoparathyroidism and related disorders: first international Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol* 14:476–500
 19. Cianferotti L, Brandi ML (2018) Pseudohypoparathyroidism. *Minerva Endocrinol* 43:156–167
 20. Thiele S, Mantovani G, Barlier A et al (2016) From pseudohypoparathyroidism to inactivating PTH/PTHrP signalling disorder (iPPSD), a novel classification proposed by the EuroPHP network. *Eur J Endocrinol* 175:P1–P17
 21. Munteanu M, Kiewert C, Matar N et al (2019) Resistance to GHRH but not to PTH in a 15-year-old boy with pseudohypoparathyroidism 1A. *J Endocr Soc* 3:1383–1389
 22. Bastepe M, Weinstein LS, Ogata N et al (2004) Stimulatory G protein directly regulates hypertrophic differentiation of growth plate cartilage in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101:14794–14799
 23. Hanew K, Utsumi A (2002) The role of endogenous GHRH in arginine-, insulin-, clonidine- and l-dopa-induced GH release in normal subjects. *Eur J Endocrinol* 146:197–202
 24. Mantovani G, Ferrante E, Giavoli C et al (2010) Recombinant human GH replacement therapy in children with pseudohypoparathyroidism type Ia: first study on the effect on growth. *J Clin Endocrinol Metab* 95:5011–5017
 25. Ives R, Humphrey L (2018) Endochondral growth disruption during vitamin D deficiency rickets in a mid-19th century series from Bethnal Green, London, UK. *Am J Phys Anthropol* 167:585–601
 26. Rosendahl J, Valkama S, Holmlund-Suila E et al (2018) Effect of higher vs standard dosage of vitamin D3 supplementation on bone strength and infection in healthy infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 172:646–654
 27. Roth DE, Morris SK, Zlotkin S et al (2018) Vitamin D supplementation in pregnancy and lactation and infant growth. *N Engl J Med* 379:535–546
 28. Linglart A, Biosse-Duplan M, Briot K et al (2014) Therapeutic management of hypophosphatemic rickets from infancy to adulthood. *Endocr Connect* 3:R13–R30
 29. Ariceta G, Langman CB (2007) Growth in X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Pediatr* 166:303–309
 30. Haffner D, Nissel R, Wuhl E et al (2004) Effects of growth hormone treatment on body proportions and final height among small children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatrics* 113:e593–596
 31. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S et al (1995) Long-term growth hormone treatment in children with renal hypophosphatemic rickets: effects on growth, mineral metabolism, and bone density. *J Pediatr* 127:395–402
 32. Seikaly MG, Brown R, Baum M (1997) The effect of recombinant human growth hormone in children with X-linked hypophosphatemia. *Pediatrics* 100:879–884
 33. Zivicnjak M, Schnabel D, Staudé H et al (2011) Three-year growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphatemic rickets: effects on linear growth and body disproportion. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E2097–E2105
 34. Meyerhoff N, Haffner D, Staudé H et al (2018) Effects of growth hormone treatment on adult height in severely short children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 33:447–456
 35. Imel EA, Glorieux FH, Whyte MP et al (2019) Burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphataemia: a randomised, active-controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 393:2416–2427
 36. Binder G (2011) Short stature due to SHOX deficiency: genotype, phenotype, and therapy. *Horm Res Paediatr* 75:81–89
 37. Munns CF, Glass IA, Flanagan S et al (2003) Familial growth and skeletal features associated with SHOX haploinsufficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16:987–996
 38. Blum WF, Ross JL, Zimmermann AG et al (2013) GH treatment to final height produces similar height gains in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome: results of a multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 98:E1383–E1392
 39. Blum WF, Cao D, Hesse V et al (2009) Height gains in response to growth hormone treatment to final height are similar in patients with SHOX deficiency and Turner syndrome. *Horm Res* 71:167–172
 40. Soucek O, Schonau E, Lebl J et al (2018) A 6-year follow-up of fracture incidence and volumetric bone mineral density development in girls with Turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 103:1188–1197
 41. Kotaniemi A (1997) Growth retardation and bone loss as determinants of axial osteopenia in juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 26:14–18
 42. Simon D (2007) Management of growth retardation in juvenile idiopathic arthritis. *Horm Res* 68(Suppl 5):122–125
 43. Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R et al (2007) Growth hormone increases final height in patients with juvenile idiopathic arthritis: data from a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3013–3018
 44. Simon D, Touati G, Prieur AM et al (1999) Growth hormone treatment of short stature and metabolic dysfunction in juvenile chronic arthritis. *Acta Paediatr Suppl* 88:100–105
 45. Rooney M, Davies UM, Reeve J et al (2000) Bone mineral content and bone mineral metabolism: changes after growth hormone treatment in juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 27:1073–1081
 46. Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R et al (2010) Dynamics of body composition and bone in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 95:178–185
 47. Nilsson O, Marino R, De Luca F et al (2005) Endocrine regulation of the growth plate. *Horm Res* 64:157–165
 48. Lui JC, Nilsson O, Baron J (2014) Recent research on the growth plate: Recent insights into the regulation of the growth plate. *J Mol Endocrinol* 53:T1–9