

Ursachen und Therapie der Wachstumsstörungen bei chronischer Niereninsuffizienz

Jörg Dötsch(1), Siegfried Zabransky(2)

(1) Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik Köln, (2) Institut für Päd. Endokrinologie und Präventivmedizin Homburg

Wachstumsstörungen bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) sind multifaktorieller Genese. Da ca. 40% des postnatalen Wachstums bis zum Alter von 4 Jahren erfolgen, ist eine adäquate Therapie in dieser Phase von besonderer Bedeutung. Für den Kinderendokrinologen ist das Wissen um das Ineinandergreifen unterschiedlicher Faktoren bei Niereninsuffizienz bedingten Störungen des Wachstums und der Unterschied zu den unmittelbar endokrin verursachten Wachstumsstörungen von essentieller Bedeutung.

In den ersten Stadien der Niereninsuffizienz sind die Kinder meist klinisch unauffällig. Klinischer Leitbefund kann allein der zunehmende Kleinwuchs sein. Bei jedem kleinwüchsigen Kind muss daher eine Nierenfunktionseinschränkung ausgeschlossen werden.

Die **Inzidenz** der CNI bei Kindern und Jugendlichen liegt in Deutschland zwischen 100 und 200 pro Jahr.

Nach Mehls et al. (2007) beträgt die Inzidenz für „End stage renal disease (ESRD)“, d.h. Patienten, die in ein Nierentransplantat-Programm aufgenommen werden, 1.5-2.0 per Million Population oder 6-10 per Million Kinder. Demnach liegt, nach Mehls, die Zahl der Patienten mit CNI etwa 8-10 fach

höher, da vom Beginn der CNI bis zum Start der Replacement-Therapie etwa 10 Jahre vergehen.

Ursachen der chron. Niereninsuffizienz

Im Kindesalter liegen meist angeborene Ursachen vor, und weniger erworbene Erkrankungen wie Glomerulonephritis oder eine akute Niereninsuffizienz bei hämolytischen Syndrom (Mehls 2007).

Tab.1: Häufige Ursachen für eine CNI
(Zahlenangaben nach Mehls 2007)

70% angeborene Anomalien:

Nierenhypoplasie, - aplasie mit/ohne vesicoureteralen Reflux oder obstruktive Uropathie, Zystennieren

15% cong. Hereditäre Erkrankungen:

Stoffwechselerkrankungen: Cystinose

15% erworbene Erkrankungen:

Glomerulonephritis, steroidresistentes nephrotisches Syndrom, seltene interstitielle Erkrankungen (interstitielle Nephritis)

meist erst im **Erwachsenenalter** erworbene Ursachen:
Diabetes Mellitus, Bluthochdruck

Bei familiär vorkommender Grundkrankheit sollten bei Geschwistern und Eltern Untersuchungen zur Überprüfung der Nierenfunktion und der anatomischen Befunde veranlasst werden.

Pathophysiologie des renalen Kleinwuchses

Bei Säuglingen ist vor allem der *Mangel an Kalorien* mit der Folge einer Gedeihstörung zu nennen, verursacht durch urämisch bedingte *Inappetenz*. Daher ist mit allen Mitteln eine

ausreichende kalorische Versorgung anzustreben, z.B. mit Hilfe einer *perkutanen Gastrostomie*.

Dazu kommt der häufige *Verlust von Kochsalz* bei Säuglingen mit bilateraler Dysplasie, der die Proteinbiosynthese erschwert.

Durch die *metabolische Azidose* kommt es zu einer weiteren Einschränkung der Proteinsynthese.

Weitere Einflussfaktoren der Wachstumsstörung sind die *renale Osteopathie* und eine *unbehandelte Anämie*. Schließlich ist noch der Einfluss der jeweiligen *Grundkrankheit* zu bedenken.

Komplexe Tubulopathien z.B. das Fanconi-Syndrom führen zu Elektrolytverlusten, die hochdosierte Glukocorticoidtherapie des ne-phrotischen Syndroms bremst das Wachstum

Zudem findet sich eine *Störung der Signaltransduktion des GH-Rezeptors* mit der Konsequenz einer *insuffizienten IGF-I-Synthese*. Schließlich ist auch der *IGF-I-Rezeptor* durch die Urämie *gestört*.

Tab.2: Ursachen der Wachstumsstörung bei CNI:

- *metabole Faktoren:*
Malnutrition, Metabolische, Azidose, Renale Anämie
- *hormonelle Störungen:*
GH- / IGF1-Resistenz , hypergonadotroper Hypogonadismus, Glukokortikoidbehandlung
- *renale Osteopathie*
- *Anämie*

Tab.3: Ursachen der GH-Resistenz bei CNI (Haffner 2010)

- GH i.S. erhöht infolge verminderter metabolischer Clearance
- GH-Gewebsrezeptorendichte erniedrigt
- Es besteht ein Postrezeptordefekt der JAK/STAT-Signalkaskade [21] mit Verminderte IGF-1-Synthese
- Erniedrigte IGF-Bioaktivität infolge erhöhter Konzentrationen inhibierender IGF-Bindungsproteine
- Resistenz gegenüber IGF-1

Diagnostik

Wesentlich ist bei der Diagnosestellung der urämisch bedingten Wachstumsstörung der Ausschluss alternativer Ursachen. Dabei muss bedacht werden, dass *IGFBP-3* Konzentrationen durch die fehlende Exkretion *deutlich erhöht* sind. Zwar ist die IGF-I-Synthese durch verminderte Wachstumshormonsekretion und -insensitivität vermindert, dennoch kann sich hinter niedrigen IGF-I-Konzentrationen ein Wachstumshormonmangel verbergen. Daher gelten in der Ursachen-differenzierung des Kleinwuchses bei chronischer Niereninsuffizienz die gleichen diagnostischen Prinzipien wie bei nicht-urämischen Patienten. Zusätzlich sollten unbedingt die verschiedenen Faktoren des multifaktoriellen Kleinwuchsgeschehens beachtet werden.

Tab.3: Diagnostik bei Verdacht auf renalen Kleinwuchs

1. Laborparameter der Nierenfunktion: Cr i.S., Cr-Clearance, Na i.S., Ca i.S., Harnstoff i.S.
2. Hormonstatus: FT4, T3, TSH; PTH; IGF1, IGFB3;
pharmakologische GH-Stimulationstests je nach Befundlage der
übrigen Parameter
3. Röntgen: HWK (Knochenalter?)
4. Bildgebende Diagnostik: Sonogramm der Nieren; NMR?

Therapie der CNI

Nach Ausschluss extrarenaler Ursachen der Wachstumsstörung müssen die unterschiedlichen Einflussfaktoren des Kleinwuchses bei chronischer Niereninsuffizienz berücksichtigt werden.

- Hochkalorische Diät,
- Ausgleiche des Säure-Basen-Haushaltes,
- adäquate Kochsalzzufuhr,
- Cacitriol Substitution
- Erythropoietin Substitution
- Bei terminaler Niereninsuffizienz ist durch eine *frühzeitige* Nierentransplantation (unter 4 Jahren) eine deutliche Verbesserung der Wachstumsprognose zu erzielen.

Ältere Kinder und Jugendliche profitieren hinsichtlich Ihrer Endgrößenprognose wesentlich weniger von der Nierentransplantation. Natürlich beeinflussen auch schlechte Transplantatfunktion und hohe Glukokortikoiddosen die Wachstumsprognose negativ.

Therapie mit Wachstumshormon

Falls bei optimierter konservativer Therapie die Wachstumsgeschwindigkeit unter der 25. Perzentile bleibt, sollte eine

Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon begonnen werden.

Hiermit lässt sich ein Körperhöhenzugewinn von durchschnittlich 1,4 SDS erreichen, während chronisch niereninsuffiziente Kinder und Jugendliche einen weiteren Körperhöhenverlust von 0,6 SDS erleiden. Die metabolische Wirkung des GH wirkt sich zudem positiv auf die Proteinbildung aus. Der mittlere kumulative Gewinn an Endgröße betrug in klinischen Langzeitstudien nach Haffner (2010) bei Jungen 15 cm und bei Mädchen 10,5 cm. Durch die GH-Therapie wurde weder der Beginn des pubertären Wachstumsspurts noch die Pubertätsentwicklung beeinflusst.

Initialdosierung: 0,35 mg/kg GH Körpergewicht/Woche, in täglichen s.c. Injektionen. Die GH-Therapie wird beendet, falls es zur Nierentransplantation kommt, oder bei Epiphysenschluss.

Adverse Events und Nebenwirkungen unter der GH-Therapie:

Bei Kindern, die wegen Kleinwuchs bei CNI mit GH behandelt werden, treten sog. Adverse Events und Nebenwirkungen nicht häufiger auf als bei Kindern, die wegen anderer Indikation bzw. nicht mit GH-behandelt werden (Fine et al.2003; Wilton 2007). Das trifft auch für den Pseudotumor cerebri zu. Vorsorglich sollte jedoch bei Patienten mit CNI vor GH-Therapiebeginn und bei jedem klinischen Verdacht auf erhöhten Hirndruck eine Fundoskopie veranlasst werden.

Eine GH-Therapie kann generell eine Insulinresistenz herbeiführen. Obgleich auch die CNI die Entwicklung einer Insulinresistenz begünstigt, wurde jedoch bei CNI-Patienten auch nach lang dauernder GH-Therapie nicht häufiger eine

gestörte Glukosetoleranz bzw. Entwicklung eines Diabetes mellitus beobachtet (Haffner 2010).

Bei Patienten mit nephropathischer Zystinose, sollten Kontrollen des Glukosestoffwechsels allerdings häufiger erfolgen, da diese Patienten auch ohne GH-Therapie häufig einen Diabetes mellitus entwickeln (Haffner 2010).

Literatur:

1. Fine RN, Ho M, Tejani A, Blethen S
Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. J. Pediatr. 2003, 142, 539-545
2. Haffner Dieter.
Wachstumshormontherapie bei Kindern mit chronischer Niereninsuffizienz
Nephrologe 2010 [Suppl 1],5: 25–30
3. Mehls Otto, Anders Lindberg, Richard Nissel, Elke Wühl, Franz Schäfer, Burkhard Tönsdorff, Dieter Haffner
Growth hormone treatment in short children with chronic kidney disease, in: Growth Hormone Therapie in Pediatrics, eds. Ranke MB, Price DA, Reiter EO, Basel, Karger 2007,407-421
4. Wilton Patrick
Adverse events reported in KIGS
in: Growth Hormone Therapie in Pediatrics, eds. Ranke MB, Price DA, Reiter EO, Basel, Karger 2007,432-441
5. Am J. kidney dis. 2009, 53(2), 1-24
6. National kidney foundation: KDOQI
Clinical practice guideline for nutrition in children with CKD: 2008 update