

Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der
der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)
sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

AWMF-Leitlinien-Register	Nr. 027/034	Entwicklungsstufe:	1 + IDA
--------------------------	-------------	--------------------	---------

Nebennierenrinden-Insuffizienz

Definition und Basisinformation

Eine Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz kann sowohl primär (Funktionsausfall der Nebennieren) als auch sekundär/tertiär durch eine fehlende NNR-Stimulation durch Hypophyse/Hypothalamus entstehen.

Die häufigste endogene Ursache der nicht syndromalen (vgl. Leitlinie AGS), primären NNR-Insuffizienz sind Autoimmunprozesse. Autoimmunpolyendokrinopathie Typ I (APECED = Autoimmunpolyendokrinopathie-Candidiasis-ektodermale Dysplasie) beschreibt das gemeinsame Auftreten von NNR-Insuffizienz, Hypoparathyreoidismus, mucokutaner Candidiasis und weiterer autoimmunologisch bedingter Phänomene wie Alopezie, Vitiligo, Gastritis mit oder ohne perniziöse Anämie, hämolytische Anämien, chronische Durchfälle oder ein hypergonadotroper Hypogonadismus. Seltener treten Hepatitis, Thyreoiditis, Nephritis, Myositis, Zahnschmelzhypoplasien, Autosplenektomien, Diabetes mellitus Typ 1, Keratokonjunktivitis, orale oder ösophageale Neoplasien auf. Autoimmunpolyendokrinopathie Typ II (Schmidt Syndrom) ist gekennzeichnet durch eine NNR-Insuffizienz, Autoimmunthyreopathie und/oder Typ I Diabetes mellitus sowie in bis zu 25% durch eine primäre Ovarialinsuffizienz. Die sekundäre/tertiäre NNR-Insuffizienz spielt im klinischen Alltag eine weitaus größere Rolle und tritt meist kombiniert mit anderen Hormonausfällen auf. Die chronische primäre NNR-Insuffizienz (M. Addison) ist im Kindes- und Jugendalter sehr selten. In vielen Fällen wird die Diagnose erst anlässlich einer lebensbedrohlichen "Addison-Krise" gestellt.

Eine iatrogene NNR-Insuffizienz tritt als Folge einer Behandlung mit pharmakologischen Dosen von Glukokortikoiden auf, wenn die Therapie abrupt beendet wird. Weitere Formen einer primären NNR-Insuffizienz sind deutlich seltener als die oben geschilderten Formen. Differentialdiagnostisch sind hier folgende Erkrankungen zu erwähnen. Die X-chromosomale Form der kongenitalen Nebennierenhypoplasie ist bedingt durch disruptive Mutationen des *DAX-1 (NR0B1)* Gens. *DAX-1* kodiert für einen nukleären Rezeptor, dessen Liganden man bisher nicht kennt. Aufgrund des Vererbungsmusters sind nur Jungen von der Erkrankung betroffen, wohingegen die weiblichen Konduktorinnen symptomfrei sind. Neben einer isolierten NNR-Insuffizienz sind sogenannte contiguous-gene Syndrome beschrieben. Hierbei handelt es sich um Deletionen größerer Chromosomenbereiche, die dann z.B. die Loci für Glycerolkinase, Ornithintranscarbamylase oder Duchenne'sche Muskeldystrophie umfassen können und so zu komplexeren klinischen Bildern führen. Die Patienten manifestieren in der Neonatal- oder Säuglingsperiode mit dem klassischen Bild einer globalen Nebenniereninsuffizienz. Die Entwicklung der äußeren männlichen Geschlechtsorgane ist nicht gestört. Allerdings ist *DAX-1* auch in Hypothalamus und Gonaden exprimiert, was die Entwicklung eines hypogonadotropen Hypogonadismus in der Adoleszenz erklärt. Zusätzlich kann eine Spermiogenesestörung vorliegen. Weitere seltene Formen einer primären NNR-Insuffizienz sind durch Mutationen im *SF-1* Gen (*NR5A1*), im ACTH Rezeptor Gen (*MC2R*), im Melanocortin 2 Rezeptor Accessory Protein (MRAP) oder im Rahmen des Triple A Syndroms (Alakrimie, Achalasie, adrenale Insuffizienz, progressive neurologische Symptome) durch Mutation des AAAS Gens bedingt. Weiter kann eine NNR-Insuffizienz im Rahmen des Wolman Syndroms oder peroxisomaler Erkrankungen (Adrenoleukodystrophie, Zellweger Syndrom etc.) oder bei Smith-Lemli Opitz- und IMAGE-Syndrom auftreten. Zu sekundären oder tertiären Insuffizienzen führen genetische oder embryologische Störungen der Hypothalamus- oder Hypophysenentwicklung und Funktion. Hierfür kommen z.B. Mutationen im *PROP-1* Gen, *TBX19* Gen,

POMC Gen oder Funktionsverluste bei septooptischer Dysplasie in Frage (vgl. Leitlinie Hypophyseninsuffizienz).

Weiter kommen ursächlich für eine NNR Insuffizienz exogene Schädigungen in Frage wie Infektionen (Tuberkulose, Histoplasmose, Coccidiomykose, CMV, HIV), Blutungen (geburtstraumatisch, Waterhouse-Friedrichsen Syndrom), adrenale Metastasen, eine Amyloidose oder Sarkoidose. Pharmaka wie Etomidate, Ketoconazol, Suramin, Aminoglutethimid und o,p,DDD können die NNR Funktion beeinträchtigen.

Leitsymptome

Neugeborene und junge Säuglinge: Zeichen einer akuten NNR-Insuffizienz sind Hypoglykämie, Dehydratation, Cholestase, Gedeihstörung und rezidivierendes Erbrechen, schwere Salzverlustkrisen mit Hyponatriämie und Hyperkaliämie bis hin zum Schock und Tod.

Kinder und Jugendliche: Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Durchfälle, Leistungsabfall, nachlassende schulische Leistungen, verzögerte Pubertätsentwicklung, Wachstumsstillstand, Schwäche, orthostatische Hypotension mit Tachykardieneigung, bronzefarbene Haut (Hyperpigmentierung besonders an Lippen, Gingiva, Hautfalten oder Handlinien). Krisenhafte Hypoglykämien, Hypotension, Salzverlust, Schock und Tod können auch ohne klassische Prodromi z.B. im Rahmen von Infektionen oder chirurgischen Eingriffen auftreten.

Diagnostik

Zielsetzung

Eine akute NNR Insuffizienz (Addison-Krise) tritt als Komplikation eines Morbus Addison, bei einer beidseitigen massiven NNR-Blutung (bei Neugeborenen) sowie bei einem Waterhouse-Friderichsen-Syndrom auf. Des Weiteren müssen eine kongenitale NNR-Hypoplasie (X-chromosomale oder autosomal-rezessive Form), kongenitale NNR-Biosynthesedefekte mit Cortisolmangel (AGS), ein isolierter Glucocorticoidmangel (ACTH-Resistenz) oder ein isolierter Mineralocorticoid-Mangel (Aldosteronsynthese-Defekt) abgegrenzt werden. Weitere seltene Ursachen sind die Adrenoleukodystrophie/Adrenomyeloneuropathie. Ein iatrogener Glucocorticoidmangel tritt nach einer abrupten Beendigung einer langdauernden pharmakologischen Glucocorticoidtherapie oder nach Entfernung eines NNR-Tumors auf.

Gebräuchliche Verfahren

- Allgemein: Blutbild, Serumelektrolyte, Serumkreatinin, Harnstoff, BZ
- Spezifisch: simultane Bestimmung von Plasmacortisol und -ACTH (8.00 bis 9.00 Uhr), Plasma-Aldosteron, Plasma-Renin-Aktivität oder Reninkonzentration, Dehydroepiandrosteron-Sulfat m Plasma, freies Cortisol im 24h Urin, ggf. Cortisol und Aldosteronvorstufen im Plasma oder Steroidmetaboliten im 24h Urin.
- ACTH-Kurztest bei V.a. primäre Insuffizienz. Im Rahmen der differentialdiagnostischen Beurteilung (ggf. auch wiederholt): NN-Antikörper (NNR, CYP21, CYP11A1 etc.), überlangkettige Fettsäuren (VLCFA), Schirmer Test. Bei sekundärer/tertiärer NNR-Insuffizienz steigen in der Regel die Cortisolkonzentrationen nach ACTH an. Daher bei V.a. sek./tert. NNR-Insuffizienz weitere Diagnostik wie CRH-Test, Insulinhypoglykämie-Test oder Metopiron-Test.
- Sonographie der Nebennieren: akute Blutung, NNR-Hyperplasie beim AGS, NNR-Hypoplasie, Tumore; MRT der Nebennieren: bei V.a. Tumore, Metastasen; MRT der Hypophysen-Hypothalamus-Region bei V.a. sek./tertiäre NNR-Insuffizienz.

Bewertung

- primäre NNR Insuffizienz: erhöhte Plasma-ACTH-Spiegel, niedrig-normale Cortisolspiegel, kein Anstieg von Cortisol im ACTH-Test, verminderte Urin-Cortisolmetabolite, evtl. niedrige Aldosteron-Konzentrationen mit erhöhter Plasma-Reninaktivität bzw. Reninkonzentration.
- Sekundäre/tertiäre NNR-Insuffizienz: keine Hyperpigmentierung, niedrige ACTHKonzentrationen, niedrig-normale basale Cortisolspiegel, die sich durch ACTH häufig stimulieren lassen. Zwischen der sekundären und tertiären NNR-Insuffizienz kann mittels des CRH-Tests differenziert werden: Bei hypothalamischer Läsion lassen sich ACTH und Cortisol nach CRH-Gabe stimulieren, bei hypophysärer Läsion in der Regel nicht.

Differentialdiagnose

- Autoimmunadrenitis: Nachweis von Antikörpern (NNR, CYP21, CYP11A1 etc.)
- Steroid-Biosynthesedefekte: pathologisches Steroidprofil im Plasma und Urin
- Adrenoleukodystrophie und Adrenomyeloneuropathie, Zellweger Syndrom: Nachweis von überlangkettigen Fettsäuren (bes. C26-Fettsäure)
- Isolierte Glukokortikoidinsuffizienz: Klinisch finden sich mit Ausnahme des Salzverlustes alle Zeichen des Morbus Addison. Bei außerdem bestehender psychomotorischer Retardierung, Fütterungsproblemen und eventuell assoziierten Störungen wie Kardial-Achlasie und fehlende Tränensekretion (Alakrimie) ist ein Triple-A-Syndrom wahrscheinlich
- Isolierter Hypoadosteronismus: intakte ACTH-Cortisol-Achse, niedrige Aldosteronsekretion. Hauptmerkmale sind eine Hyponatriämie, Hyperkaliämie, niedrige Plasma-/Urin-Aldosteronkonzentrationen und erhöhte PRA/Reninspiegel. Differenzierung in Corticosteron-Methyloxidase (CMO) Typ I = 18-Hydroxylase bzw. CMO Typ II = 18-Dehydrogenase-Mangel im Plasma oder Urin.
- Knochenmarkpunktion bei V.a. Wolman Syndrom (Schaumzellen)
- 7-Dehydrocholesterin im Plasma oder Urinsteroidprofil zum Ausschluss eines Smith-Lemli-Opitz Syndroms

Durchführung der Diagnostik

Pädiatrischer Endokrinologe.

Therapie

Medikamentöse Therapie

Bei primärer NNR-Insuffizienz ist eine Kombination von Hydrocortison und Fludrocortison Mittel der Wahl bei Kindern. Die benötigte Glukokortikoiddosis bei sekundärer/tertiärer NNR-Insuffizienz ist meist geringer als beim M. Addison. Ausnahme ist jedoch die iatrogene NNR-Insuffizienz. Nach Abschluß des Wachstums kann auf Prednison oder Dexamethason gewechselt werden.

Dosierung

- Hydrocortison bei Glukokortikoidinsuffizienz 7,5-10 mg/m²KOF/Tag in 3 Einzeldosen, entsprechend der Tagesrhythmik, z.B. 50 % der Tagesdosis morgens.
- 9a-Fluorcortison bei Mineralokortikoidinsuffizienz (Salzverlust) im Säuglingsalter 0.05 - 0.30 mg/Tag, für Kleinkinder 0.05 - 0.15 mg/Tag, im Schulalter 0.10 mg/Tag in 2-3 Einzeldosen.
- Jede Stress-Situation erfordert eine unverzügliche Anpassung der Hydrocortison-Dosis, d.h. die Tagesdosis muss um das 3- bis 5fache erhöht werden. Bei Komplikationen (z.B. Erbrechen) muss ein wirksames Glukokortikoid parenteral verabreicht werden.

Therapiedurchführung

Pädiatrischer Endokrinologe, Neurochirurg (bei Hypothalamus-/Hypophysen-Tumoren).

Prognose

Die zur NNR Insuffizienz führenden Erkrankungen sind in der Regel nicht heilbar. Die NNR Insuffizienz ist jedoch gut therapierbar. Über- und Unterdosierungen können jedoch folgenreich sein (Kleinwuchs, Cushing, Diabetes mellitus, Hypertonus, Salzverlust- und NNR Krisen). Daher sind regelmäßige Verlaufsuntersuchungen bei einem pädiatrischen Endokrinologen obligat. Die Patienten, die Eltern sowie der Hausarzt sind über die Krankheit detailliert und wiederholt zu informieren. Die Ausstellung eines Notfallausweises ist obligat. Eine Notfallmedikation samt Zubehör für z.B. eine i.m.-Glukokortikoid-Injektion oder Suppositorien mit z.B. 100 mg Hydrocortison / Prednison müssen dem Patienten zur Verfügung stehen.

Literatur:

1. Achermann JC, Ito M, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL. 1999 A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. Nat Genet 22:125-126.

2. Allgrove J, Clayden GS, Grant DB, Macaulay JC. 1978 Familial glucocorticoid deficiency with achalasia of the cardia and deficient tear production. Lancet 1:1284-1286.
3. Anderson RA, Byrum RS, Coates PM, Sando GN. 1994 Mutations at the lysosomal acid cholesteryl ester hydrolase gene locus in Wolman disease. Proc Natl Acad Sci USA 91:2718-2722.
4. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. 2002 Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocr Rev 23:327-364.
5. Black J, Williams DI. 1973 Natural history of adrenal haemorrhage in the newborn. Arch Dis Child 48:183-190.
6. Clark AJL, Metherell LA, Cheetham ME, Huebner A. 2005 Inherited ACTH insensitivity illuminates the mechanisms of ACTH action. Ternd Endocrinol Metab 16:451-457.
7. Correa-Cerro LS, Porter FD. 2005 3beta-hydroxysterol delta-7 reductase and the Smith-Lemli-Opitz syndrome. Mol Genet Metab 84:112-126.
8. Lehnert H. Primäre Nebennieren-Insuffizienz in Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel (Hrsg Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie) Thieme Verlag Stuttgart, 3. Aufl. , S 188-193,2010
9. Mandel H, Kroman SH. 2003 Phenotypic variability (heterogeneity) of peroxisomal disorders. Adv Exp Med Biol 544:9-30.
10. Moser HW. 1997 Adrenoleukodystrophy: phenotype, genetics, pathogenesis and therapy. Brain 120:1485-1508
11. Perheentupa J. 2006 Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dysplasia. J Clin Endocrinol Metab 91:2843-2850.
12. Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B, Strom TM, Guioli S, Guo W, Lalli E, Moser C, Walker AP, McCabe ER. 1994 An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. Nature 372:635-41.

Verfahren zur Konsensbildung:

Autoren:

F.G. Riepe, H.G Dörr

Erstellungsdatum:

01/2010

Letzte Überarbeitung:

Nächste Überprüfung geplant:

01/2015

Zurück zum [Index Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 01/2010

©: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 27.01.2010; 10:49:19