

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

**Nebennierenkrisen und Hypoglykämien bei Kindern mit klassischem
adrenogenitalem Syndrom (AGS) // Adrenal crisis and hypoglycemia in
children with congenital adrenal hyperplasia (CAH)**

Bonfig W, Odenwald B

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2016; 9 (4), 106-107*

Homepage: www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Member of the



Indexed in EMBASE/
Scopus/Excerpta Medica



Offizielles Organ folgender Gesellschaften



Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 08Z037833 M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Nebennierenkrisen und Hypoglykämien bei Kindern mit klassischem adrenogenitalem Syndrom (AGS)

W. Bonfig¹, B. Odenwald²

Kurzfassung: Patienten mit klassischem adrenogenitalem Syndrom (AGS) sind lebenslang für potentiell letale Nebennierenkrisen gefährdet. Bei Kleinkindern können außerdem Hypoglykämien auftreten. Als Folge von Elektrolytentgleisungen und Hypoglykämien haben besonders Kleinkinder auch ein erhöhtes Krampfanfallrisiko, wie erstmalig in einer deutschen Langzeitstudie berichtet wurde. Typische Triggersituationen für Nebennierenkrisen sind Infektionserkrankungen, vor allem Gastroenteritiden. Patienten mit AGS und deren Angehörige sollten im Umgang mit der Erkrankung regelmäßig geschult werden. Dies betrifft die Notwendigkeit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme, die adäquate Glukokortikoid-

dosiserhöhung bei Stress (in der Regel dreifache bis fünffache Hydrokortison-Dosiserhöhung) sowie die parenterale Verabreichung von Hydrokortison oder Prednison.

Schlüsselwörter: adrenogenitales Syndrom (AGS), Nebennierenkrise, Salzverlustkrise, Hypoglykämie, Krampfanfall

Abstract: Adrenal crisis and hypoglycemia in children with congenital adrenal hyperplasia (CAH). Patients with classic congenital adrenal hyperplasia (CAH) have a life-long risk for potentially lethal adrenal crisis. Toddlers and infants are also at risk for hypoglycemia. Especial-

ly infants with CAH have a higher seizure risk as a consequence of hyponatremia and hypoglycemia. Typical trigger situations for adrenal crisis are infectious diseases, especially gastroenteritis. Patients with CAH and their family members should be educated in terms of compliance with glucocorticoid medication, adequate stress dosing (usually triple to five fold elevated oral hydrocortisone dosage) and intramuscular injection of hydrocortisone or prednisone. **J Klin Endokrinol Stoffw 2016; 9 (4): 106–7.**

Keywords: congenital adrenal hyperplasia (CAH), adrenal crisis, salt loosing crisis, hypoglycemia, seizure

■ Einleitung

Unter dem adrenogenitalen Syndrom (Englisch: congenital adrenal hyperplasia) werden alle Störungen der adrenalen Steroidbiosynthese zusammengefasst, die mit einer verminderten Synthese von Gluko- und/oder Mineralokortikoiden einhergehen und häufig auch zu Störungen der Geschlechtsdifferenzierung führen. In 90–95 % der Fälle liegt ein 21-Hydroxylasemangel auf Grund einer *CYP21A2*-Mutation vor.

Historisch wird das AGS mit 21-Hydroxylasemangel in eine klassische und eine nicht-klassische Form eingeteilt. Bei der klassischen Form kommt es bei weiblichen Feten zu einer antenatalen Virilisierung des Genitales. Zusätzlich erfolgt eine Einteilung in einen 21-Hydroxylasemangel mit Salzverlust und in einen unkomplizierten, einfach virilisierenden 21-Hydroxylasemangel. Klinisch sind die Übergänge je nach Restaktivität der 21-Hydroxylase jedoch fließend. Bei schwerem Enzymdefekt der 21-Hydroxylase liegt außer dem Kortisolmangel auch ein Aldosteronmangel vor. Ab der zweiten Lebenswoche kann es zu einer potentiell lebensbedrohlichen Salzverlustkrise kommen. Die Symptome sind unspezifisch und bestehen aus Apathie, Trinkschwäche oder Erbrechen. Laborchemisch zeigen sich eine Hyponatriämie, eine Hyperkaliämie und eine metabolische Azidose. Außerdem kann es zur arteriellen Hypotension kommen.

Vor dem Neugeborenen-Screening waren vor allem Jungen mit klassischem AGS und Salzverlust gefährdet, im Rahmen einer Salzverlustkrise zu versterben. Bei Mädchen erfolgte im Allgemeinen eine rechtzeitige Diagnosestellung durch das virilisierte Genitale. Seit Einführung des Neugeborenen-Screenings gelingt eine Diagnosestellung in den meisten Fällen bereits vor dem Auftreten einer lebensbedrohlichen Salz-

verlustkrise. Dennoch sind die Patienten lebenslang gefährdet, in entsprechenden Triggersituationen Addison-Krisen, Salzverlustkrisen und Hypoglykämien zu erleiden.

■ Studienbericht

In einer im *European Journal of Endocrinology* im Februar 2016 publizierten Arbeit [1] wurde die Häufigkeit von Salzverlustkrisen und hypoglykämischen Episoden bei 102 bayerischen Kindern mit klassischem 21-Hydroxylase-Mangel-AGS in einer populationsbasierten prospektiven Langzeitstudie untersucht. Bei allen Kindern wurde die Diagnose beim Neugeborenen-Screening gestellt. Im Beobachtungszeitraum kam es bei 74 Kindern (72,5 %) zu keinen Hospitalisierungen wegen einer Nebennierenkrise oder Hypoglykämien. Bei den restlichen 28 Kindern (27,5 %) kam es jedoch zu 22 Salzverlust-Krisen und 16 hypoglykämischen Episoden. Hypoglykämien traten vor allem bei Kleinkindern im Alter zwischen einem und vier Jahren auf. Die Häufigkeit von Nebennierenkrisen betrug 6,5 pro 100 Patientenjahre (95 %-Konfidenzintervall: 4,6–8,8).

Typische Triggersituationen für Salzverlust-Krisen waren akute Infektionserkrankungen (in 4 Situationen erfolgte eine adäquate Erhöhung der Glukokortikoiddosis im Sinne einer dreifachen bis fünffachen Hydrokortison-Dosis) und subakute Infektionserkrankungen über mehrere Tage (in 18 Situationen vor der Entgleisung bereits 1–4 Tage Fieber, aber nur zweifache Hydrokortison-Dosis). Die häufigsten Ursachen der Infektion waren Gastroenteritiden und Infekte der oberen Luftwege. Nach stationärer Aufnahme erhielten 13 Kinder eine parenterale Glukokortikoid-Stressdosis und eine Kochsalzinfusion und bei 9 Kindern war eine hochdosierte orale Glukokortikoid-Stressdosis therapeutisch ausreichend. Die Daten zeigen, wie wichtig eine adäquate Hydrokortison-Stressdosis (= dreibis fünffache Hydrokortison-Dosis) ist und dass es bei Malabsorption trotzdem zu Salzverlustkrisen kommen kann, die eine parenterale Glukokortikoids substitution erforderlich macht.

Im Gegensatz zu den infektionsassoziierten Salzverlustkrisen traten die hypoglykämischen Episoden oft unerwartet und

Aus dem ¹Klinikum Wels-Grieskirchen, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, und Medizinische Fakultät der Technischen Universität München, und ²Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit

Korrespondenzadresse: Prim. Priv. Doz. Dr. Walter Bonfig, Klinikum Wels-Grieskirchen, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde, A-4600 Wels, Grieskirchner Straße 42, E-mail: Walter.Bonfig@mri.tum.de

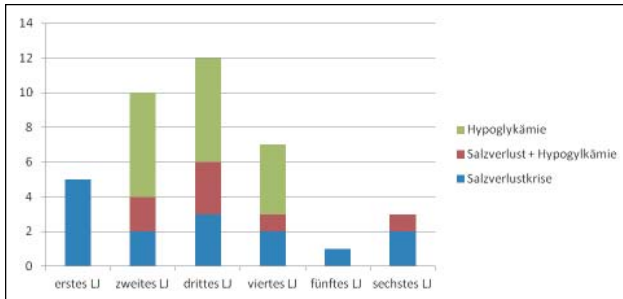


Abbildung 1: Anzahl der Episoden mit Salzverlust, Salzverlust und Hypoglykämie und Hypoglykämie alleine nach Lebensjahren (LJ) (mod. nach [1])

meistens am frühen Morgen bei vorher klinisch unauffälligen Kindern auf. Nur bei fünf von 16 hypoglykämischen Episoden konnte als prädisponierender Faktor eine beginnende Gastroenteritis identifiziert werden. In den elf übrigen Fällen konnte keine Ursache für die Hypoglykämie ausfindig gemacht werden. Kinder mit oder ohne Hypoglykämien unterschieden sich auch nicht signifikant in der mittleren Hydrokortison-Tagesdosis pro m² Körperoberfläche.

Bei den Hypoglykämien handelte es sich um schwere symptomatische Hypoglykämien mit neuroglykopenischen Symptomen bei Blutzuckerwerten zwischen 12 und 42 mg/dl (0,66–2,31 mmol/l): Sechs Kinder litten unter hypoglykämischen Krampfanfällen und bei insgesamt 13 Kindern lag eine Bewusstseinsstrübung vor. Alle Kinder erhielten eine parenterale Glukose- und Flüssigkeitszufuhr sowie eine parenterale Hydrokortison-Stressdosis. Als Ursache für die morgendlichen Hypoglykämien wurde ein zu großer Abstand zwischen abendlicher und morgendlicher Hydrokortisoneinnahme angenommen, so dass in den meisten Fällen therapeutisch eine vierte nächtliche Hydrokortison-Gabe eingeführt wurde. Zusätzlich wurden die Eltern mit Blutzuckermessgeräten ausgestattet und in deren Handhabung instruiert. In Abbildung 1 sind die Anzahl der Episoden mit Salzverlust, Hypoglykämie und Salzverlust plus Hypoglykämie nach dem Alter in Lebensjahren dargestellt.

Im Beobachtungszeitraum traten bei insgesamt 18 Kindern Krampfanfälle auf: davon in acht Fällen im Rahmen einer Salzverlustkrisen bei Hyponatriämie und in sechs Fällen im Rahmen einer Hypoglykämie. Bei einem Kind lag eine klassifizierte Epilepsie vor, bei drei Kindern kam es zu klassischen Fieberkrämpfen (ohne Elektrolytentgleisung oder Hyponatriämie). Das Risiko für ein AGS-Kind, in den ersten sechs Lebensjahren mindestens einen Krampfanfall zu erleiden, betrug 17,6 % (95 %-Konfidenzintervall: 10,8–26,4 %) und war damit deutlich höher als in der deutschen KiGGS-Studie zur allgemeinen Kindergesundheit (Risiko für einen Krampfanfall 3,5 % mit einem 95 %-Konfidenzintervall: 3,3–3,8 %). Dies ist ein bislang unterschätztes Risiko bei AGS-Kindern, so dass deren Eltern in der Wahrnehmung von Hypoglykämien und für das Vorgehen bei einem Krampfanfall instruiert werden sollten.

Nebennierenkrisen bei AGS über die gesamte Lebensspanne

In einer cross-sektionalen Studie [2] aus dem Jahr 2012 wurde die Häufigkeit von Nebennierenkrisen über die Lebensspanne bei deutschen AGS-Patienten untersucht. Dabei lag die Häu-

figkeit zwischen 4,9 und 5,8 Krisen pro 100 Patientenjahre. 70 % der Krisen traten in den ersten 10 Lebensjahren auf, aber immerhin 20 % der Krisen ereigneten sich im Erwachsenenalter (> 18 Jahre) mit einer Häufung zwischen dem 20. und 25. Lebensjahr in der sogenannten „rushhour des Lebens“. Bei Patienten mit saltverlierendem AGS traten Nebennierenkrisen häufiger auf (8,8 Krisen pro 100 Patientenjahre) als bei Patienten mit einfach virilisierendem AGS (2,5 Krisen pro 100 Patientenjahre). Die häufigsten Triggersituationen waren fieberhafte Infektionserkrankungen, vor allem Gastroenteritiden.

Empfehlungen zur Vermeidung von Nebennierenkrisen

Alle Patienten mit AGS sollten in jedem Lebensalter von einem Endokrinologen regelmäßig betreut und über die Erkrankung und Therapie informiert werden – das umfasst auch das Notfallmanagement. Kinderendokrinologen sollten sich des erhöhten Hypoglykämie- und Krampfanfallrisikos im Kleinkindalter bewusst sein und die Eltern über die Symptome einer Hypoglykämie und deren Akutbehandlung aufklären. Gegebenenfalls ist bei Kleinkindern mit nächtlichen oder morgendlichen Hypoglykämien eine transiente zusätzliche nächtliche Hydrokortison-Gabe erforderlich.

Alle Patienten mit einem AGS sollten einen Notfalleisweis und den aktuellen Arztbrief erhalten. Die Patienten sollten bei Fieber, Operationen, Narkosen oder anderem körperlichem Stress eine Hydrokortison-Stressdosis erhalten. Bei oraler Therapie entspricht dies der drei- bis fünffachen Menge der Standard-Hydrokortisondosis (eine Verdoppelung ist in den meisten Fällen nicht ausreichend). Die Patienten bzw. bei Kleinkindern deren Eltern sollten zur parenteralen Gabe von Hydrokortison oder Prednison geschult werden. Bislang ist dabei die intramuskuläre Injektion etabliert, die subkutane Injektion von Hydrokortison scheint dafür bei Erwachsenen jedoch genauso gut geeignet zu sein [3] und könnte zu einer besseren Compliance bei der Umsetzung führen.

Interessenkonflikt

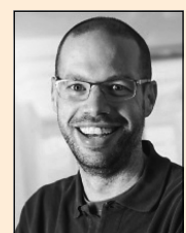
Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Literatur:

- Odenwald B, Nennstiel-Ratzel U, Dörr HG, Schmidt H, Wildner M, Bonfig W. Children with classic congenital adrenal hyperplasia experience salt loss and hypoglycemia: evaluation of adrenal crises during the first six years of life. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 177–86.
- Reisch N, Willige M, Kohn D, Schwarz HP, Allolio B, Reincke M, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2012; 167: 35–42.
- Hahner S, Burger-Stritt S, Allolio B. Subcutaneous hydrocortisone administration for emergency use in adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 2013; 169: 147–54.

Prim. PD Dr. Walter Bonfig

Primararzt für Kinder- und Jugendheilkunde am Klinikum Wels-Grieskirchen (Austria), Schwerpunkt (D) und Additivfach (A) Kinderendokrinologie und -diabetologie, Mitglied der medizinischen Fakultät der Technischen Universität München



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)