

Nebenniereninsuffizienz

Selten, aber potenziell lebensgefährlich

Es ist eine traurige Tatsache, dass vor allem Patienten mit einer primären Nebenniereninsuffizienz (NNI) immer noch zu häufig und zu früh im Rahmen einer schweren Erkrankung aufgrund einer dadurch ausgelösten akuten adrenalen Krise versterben. Leider sind die klinischen Zeichen einer NNI sehr unspezifisch, sodass sie oft verkannt werden. Anhand typischer Fallberichte wird aufgezeigt, wie sich eine NNI im Kindes- und Jugendalter manifestieren kann und wie man sie behandelt.

Von Christa E. Flück

Die Nebenniereninsuffizienz (NNI) wird durch eine Vielzahl endokrinologischer Erkrankungen, die zu einer verminderten Produktion von Glukokortikoiden in der Nebennierenrinde führen, verursacht. Dabei ist vor allem der Cortisolmangel charakteristisch, aber auch die Mineralokortikoid- und die Androgenproduktion können betroffen sein (*Abbildung 1*). Im Erwachsenenalter ist die häufigste Ursache der NNI eine autoimmune Adrenatitis, auch als Morbus Addison oder Bronzkrankheit bekannt. Sie betrifft in Europa zirka 9 bis 22/100000 Personen, Tendenz steigend. Eine autoimmune NNI kann sich selten auch bereits bei Kindern ab 2 Jahren manifestieren.

Im Kindesalter sind jedoch angeborene, genetische Ursachen der NNI häufiger anzutreffen. Unter ihnen zählt das klassische adrenogenitale Syndrom (AGS, engl. CAH) bei 21-Hydroxylase-Mangel mit einer Inzidenz von zirka 6 bis 11/100000 in Mitteleuropa zu den häufigsten gene-

tischen Erkrankungen, die zu einer NNI führen. Nach dieser autosomal rezessiv vererbaren Erkrankung der Nebennieren wird in der Schweiz und in vielen anderen Ländern im neonatalen Screening (Guthrie-Test) gesucht, um durch eine frühe Diagnose und Therapie potenziell fatale adrenale Krisen zu verhindern.

Die Nebennieren bestehen aus einem dreischichtigen Cortex und einer Medulla, die embryologisch nicht verwandt sind, weshalb bei einer NNI die Medullafunktion grundsätzlich erhalten bleibt (*Abbildung 2*). Die Nebennierenrinde ist für die Cortisolproduktion in einen positiven und negativen, balancierten Regelkreis mit der Hypophyse und dem Hypothalamus eingebunden (*Abbildung 3*). Diese Tatsache kann man sich diagnostisch zunutze machen. Wichtig ist auch, dass im Gegensatz dazu die Aldosteronproduktion über das Renin-Angiotensin-Netzwerk und über die Elektrolyte Natrium und Kalium gesteuert wird, was wiederum zu typischen Konstellationen der Laborwerte führt.

Bei der primären NNI liegt die Ursache der Störung direkt in der Nebennierenrinde und der Cortisolproduktion. Bei der sekundären NNI liegt die Ursache des Cortisolmangels auf Ebene der Hypophyse und der fehlenden Stimulation des adrenocorticotropen Hormons (ACTH). Die tertiäre NNI wird durch eine fehlende CRH-Stimulation (corticotropes Releasing-Hormon) auf Ebene des Hypothalamus verursacht (*Abbildung 3*).

Leider sind die klinischen Zeichen einer NNI sehr unspezifisch, sodass sie oft verkannt werden, was gravierende Folgen haben kann. Die Symptome einer chronischen und akuten NNI sind im Kasten zusammengefasst. Zur Illustration dienen im Folgenden kurze, typische Fallvignetten aus unserer Ambulanz der pädiatrischen Endokrinologie. Sie sollen zeigen, wie sich eine NNI im Kindes- und Jugendalter manifestieren kann und wie man sie behandelt.

Kasten:

Symptome der Nebenniereninsuffizienz

- unerklärbare Müdigkeit, Schläppheit
- Konzentrationsschwäche, Leistungsknick
- arterielle Hypotonie, Schwächezustände
- Gedeihstörung, Gewichtsverlust
- Salzhunger
- Anämie
- ungewöhnlich braunes Hautkolorit, braune Hautlinien und Verfärbung von Narben

Cave!

Adrenale Krise:

- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen
- Kollaps
- Hypoglykämie
- Elektrolytstörungen, Dehydratation, Fieber
- Vigilanzstörung
- Herzrhythmusstörungen

Fallbeispiel 1: primäre NNI

Es handelt sich bei diesem Fallbeispiel um einen Säugling mit einem AGS bei 21-Hydroxylase-Mangel. Mit einem Anruf vom nationalen Neugeborenen-Screening-Labor in Zürich wird der männliche, termingeborene Säugling mit einem stark erhöhten 17-Hydroxyprogesteron-Wert von

183 nmol/l gemeldet. Er wurde in einem Geburtshaus geboren, ist zwischenzeitlich eine Woche alt und zu Hause. Wir kontaktieren die zuständige Hebamme und die Eltern mit der dringenden Verdachtsdiagnose und lassen das Kind zur weiteren Diagnostik in unsere Notfallambulanz kommen.

Der Säugling ist eher ruhig und schläft viel, trinkt eher «mühsam» und hat 10 Prozent seines Gewichts verloren. Ansonsten ist sein klinischer Status unauffällig, das äussere Genitale ist typisch männlich, Hoden beidseits gut tastbar im leicht hyperpigmentierten Skrotum (2 ml). Im Labor finden wir einen massiv erhöhten ACTH-Wert (778 ng/l; Norm <50 ng/l). Die Werte für Cortisol 227 nmol/l (Norm: 140–470 nmol/l) und Aldosteron 2564 pmol/l (Norm: <5000 pmol/l) scheinen normal zu sein, diejenigen für Dehydroepiandrosteron (DHEA: 24 nmol/l), Androstendion (167 nmol/l) und 17 α -Hydroxyprogesteron (17-OHP: >380 nmol/l) sind hingegen massiv erhöht. Die Elektrolytwerte sind normtypisch.

Wir stellen die Diagnose eines klassischen, nicht salzverlierenden AGS und starten eine orale Therapie mit Hydrokortison (15–20 mg/m²/Tag in 3 Dosen) und Fludrokortison (2-mal 50 μ g/Tag). Wir erklären den Eltern die Erkrankung und instruieren sie, wie sie die Ersatztherapie mit Hydrokortison in Stresszeiten (Fieber, Schmerzen, Krankheit, Unfälle usw.) anpassen sollen. Das Kind bekommt einen Notfallausweis und wird ab sofort regelmässig in unserer Ambulanz zu Verlaufskontrollen einbestellt. Später bestätigen wir die biochemisch gesicherte Diagnose auch genetisch. Das Kind weist zwei typische CYP21A2-Gen-Mutationen vom Typ klassisches AGS auf, die Eltern sind heterozygote Träger.

Merke: Mädchen mit AGS weisen bei Geburt häufig eine milde bis schwere Virilisierung des äusseren Genitale (Prader 2–5) auf und erhalten deshalb früher die NNI-Diagnose und die entsprechende Therapie.

Fallbeispiel 2: sekundäre NNI

In diesem Fall geht es um Panhypopituitarismus bei struktureller Fehlanlage der Hypophyse. Ein 8 Monate alter Knabe wurde per Ambulanz auf unsere Notfallstation gebracht, nachdem ihn die Mutter bewusstlos im Bett vorgefunden hatte. Er hatte eine schwere Hypoglykämie von 1,5 mmol/l und wurde sofort mit Glukose i.v. versorgt.

Der Knabe wurde am Termin mit P25-Grösse und -Gewicht geboren und er war bisher nie krank. Seine psychomotorische Entwicklung sei in Ordnung, sagte die Mutter und meldete lediglich, dass er oft müde und «mudrig» sei, vor allem, wenn er länger nichts gegessen habe.

Wir stellen folgenden klinischen Status fest: Grösse P25, Gewicht P50, Kopfumfang P50 bis P75, ausladendes Abdomen, kleine Hände und Füsse, Epikanthus, flache Nasenwurzel, frontales «bulging», Mikrogenitale; alle Befunde sind typisch für Panhypopituitarismus!

Im Labor finden wir, passend zur Diagnose eines Panhypopituitarismus (engl. MPPH), bei einem «kritischen Sampling» vor einer Mahlzeit eine Hypoglykämie bei normalen Elektrolytwerten, aber tiefen Spiegeln von Wachstumshormon (GH), ACTH, Cortisol, Thyrotropin oder Thyreotropin (TSH) und freiem Thyroxin (fT4). Eine Ersatztherapie mit Hydrokortison (10 mg/m²/Tag in 3 Dosen) und rekombinantem GH (rhGH: 20 μ g/kg/Tag) sowie

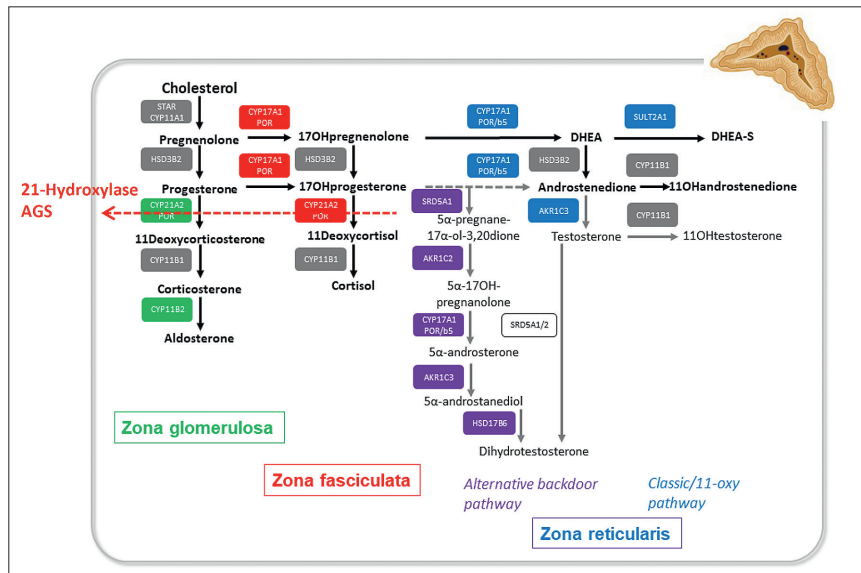


Abbildung 1: Biochemische Pfade der Steroidhormonbiosynthese in den 3 Zonen der humanen Nebennierenrinde. Alle Steroidhormone werden aus Cholesterin synthetisiert. Über mehrere Zwischenstufen werden so Aldosteron, Cortisol und die Androgenvorstufen Dehydroepiandrosteron/sulfat (DHEA-S) und (11-Hydroxy-)Androstendion produziert. Mit rotem Pfeil markiert ist die Enzymblockade der 21-Hydroxylase (kodiert durch das Gen CYP21A2), die zur häufigsten Form des adrenogenitalen Syndroms (AGS) mit angeborener Nebenniereninsuffizienz führt (adaptiert aus Pignatti und Flück 2021).

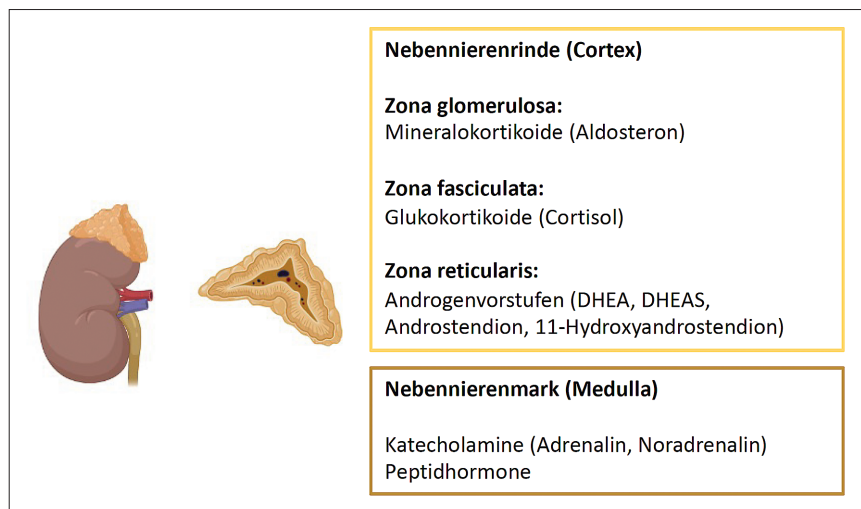


Abbildung 2: Die Nebennieren und ihre anatomische Gliederung in Rinde (Cortex) and Mark (Medulla). Der Cortex stammt embryologisch vom Mesoderm ab und die Medulla vom Neuroektoderm; daraus ergeben sich die unterschiedlichen Hormonproduktionen. Der Cortex gliedert sich im reifen Zustand (nach der Adrenarchie im Alter von 8–9 Jahren) in 3 funktionelle Zonen mit spezifischen hormonellen Aufgaben wie dargestellt (DHEA-s: Dehydroepiandrosteron/sulfat).

anschliessend L-Thyroxin (5 μ g/kg/Tag) wird eingeleitet und anschliessend regelmässig in unserer Spezialprechstunde überwacht. Das Kind bekommt einen Notfallausweis und die Eltern werden instruiert, wie sie bei Fieber und anderen Stressereignissen die Hydrokortisondosis anpassen sollen.

Im MRI zeigt sich eine ektopische Neurohypophyse («bright spot» in T1) und eine hypoplastische Adenohypophyse bei sonst unauffälligem Schädel-MRI. Eine genetische Zusatzdiagnostik und Beratung wird angeboten.

Wichtig: Bei Vorliegen eines Panhypopituitarismus muss immer zuerst der Cortisolmangel substituiert werden, da sonst durch eine vorgezogenen Schilddrüsenhormon-

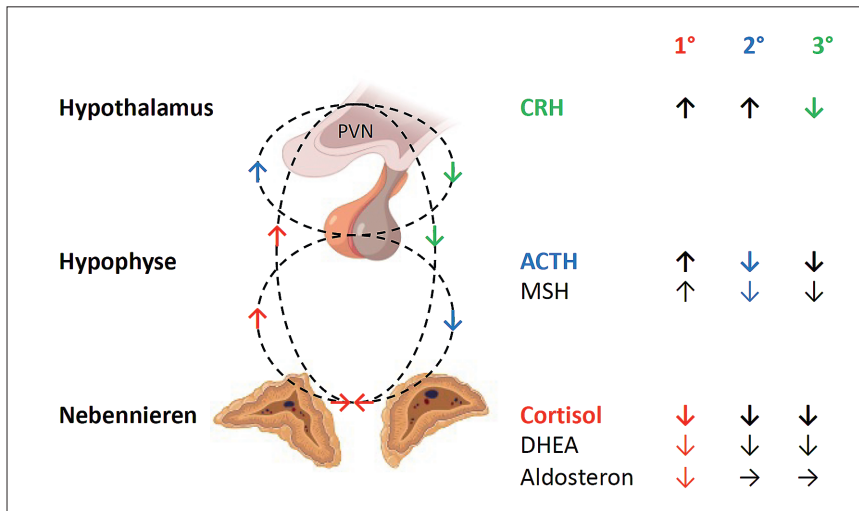


Abbildung 3: Die Cortisolproduktion der Nebennierenrinde ist in einen hypothalamisch-hypophysären Regelkreis eingebunden, die sogenannte HPA-Achse. Das corticotrope Releasing-Hormon (CRH) der Hypophyse stimuliert a priori die Produktion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) in der Hypophyse. ACTH stimuliert dann das Wachstum und die Produktion von Cortisol in der Nebennierenrinde. Zusätzlich gibt es ein negatives Feedback in diesem Regelkreis zwischen den drei Hormonen. Bei primärer NNI besteht primär Cortisolmangel (1°), bei sekundärer (2°) und tertiärer (3°) NNI ist die Störung zuerst auf Ebene der Hypophyse (ACTH) beziehungsweise des Hypothalamus (CRH) zu suchen (Grafik: © CE Flück).

ersatztherapie eine Addison-Krise getriggert werden kann. Der hypothyreote Zustand birgt einen gewissen Schutz davor, da der Cortisolabbau gebremst wird. Die Patienten haben meist eine normale Funktion der Neurohypophyse. Sie benötigen bei sekundärer NNI auch keinen Ersatz der Mineralokortikoide, da die Aldosteronproduktion der Nebennieren durch das Renin-Angiotensin-System und den Elektrolythaushalt gesteuert wird.

Fallbeispiel 3: primäre, erworbene NNI

In diesem Fall geht es um eine autoimmune Adrenatitis. Die 14-jährige Jugendliche sehen wir seit 3 Jahren regelmässig in der Diabetessprechstunde wegen einem Antikörper-positiven Typ-1-Diabetes. Sie befolgt eine funktionelle Insulintherapie (Insulinbedarf 0,9 E/kg/Tag) mit guter

metabolischer Kontrolle (HbA_{1c} 7%). Vor einem Jahr fanden wir in der Jahreskontrolle eine subklinische Thyreoperoxidase-(TPO)-positive Schilddrüsenunterfunktion, weshalb sie zusätzlich täglich 50 µg L-Thyroxin erhält. Sie meldet nun in einer Routinekontrolle, dass sie antriebslos sei und sich nach der Schule direkt ins Bett zum Schlafen legen müsse. Ihre Menstruation sei ausgeblieben und sie habe keinen Appetit.

Seit der letzten Kontrolle vor 3 Monaten hat sie knapp 2 kg an Gewicht verloren und der HbA_{1c}-Wert hat sich auf 7,8 Prozent erhöht. Im Labor zeigen sich TSH und fT4 im mittleren Normbereich, aber nüchtern am frühen Morgen ist der ACTH-Wert auf 245 ng/l erhöht, bei einem tiefen Cortisolwert von 112 nmol/l. Antikörper gegen 21-Hydroxylase sind im Plasma nachweisbar. Der Reninwert ist knapp erhöht, der Aldosteronwert tief normal. Wir stellen die Diagnose einer autoimmunen Adrenatitis im Rahmen einer autoimmunen Polyendokrinopathie und starten eine zusätzliche Ersatztherapie mit Hydrokortison (10 mg/m²/Tag in 3 Dosen) und Fludrokortison 50 µg/Tag. Die Patientin und ihre Familie werden für das Stressmanagement bei NNI instruiert und die Jugendliche erhält einen Notfallausweis.

Fallbeispiel 4: primäre, sekundäre und tertiäre erworbene NNI

Wir erhalten eine telefonische Anfrage aus der rheumatologischen Sprechstunde. Eine 10-jährige, 30-kg-schwere Patientin wurde aufgrund eines rheumatologischen Leidens während 8 Wochen mit maximal 2 mg/kg KG Prednison behandelt. Aktuell erhält sie noch 2-mal täglich 5 mg Prednison. Es geht ihr besser und das Prednison soll abgesetzt werden. Wir werden gebeten, ein Ausschleichschema zu verordnen.

Wir verordnen dies wie folgt: Ab sofort Reduktion der Dosis und Wechsel auf Hydrokortison-Tabletten 10-5-5 mg/Tag für 2 Wochen. Anschliessend wöchentlich Reduktion um 2,5 mg bis 5 mg/Tag erreicht sind und gestoppt werden kann; anschliessend Laborkontrolle.

Merke: Eine Prednisondosis von 10 mg/Tag bei einem Gewicht von 30 kg (ca. 1 m²) entspricht zirka 40 mg Hydrocortison/m²/Tag. Die physiologische Cortisolproduktionsrate beträgt bei einem Erwachsenen 6 bis 8 mg/Tag. Als Faustregel gilt, dass jede supraphysiologische Glukokortikoidtherapie, die länger als 3 bis 4 Wochen gedauert hat, über eine Zeitdauer ausgeschlichen werden soll, die ungefähr der Länge der Therapiedauer entspricht. Der Patient soll während dieser Zeit einen Notfallausweis bei sich tragen. Die Nebennierenfunktion ist nach Stopp der Therapie laborchemisch zu überprüfen. Die Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse (HPA: engl. Hypothalamus-Pituitary-Adrenal) erholt sich nach (exogener) Unterdrückung zuerst auf Ebene des Hypothalamus (CRH), dann auf Ebene der Hypophyse (ACTH) und letztlich auf der Ebene des Nebennierencortex (Cortisol). Es gibt mehrere Ausschleichschemata, die zielführend sind. Wichtig scheint, dass nicht abrupt gestoppt, sondern ausgeschlichen wird und der Patient beziehungsweise die Eltern wissen, dass ein potenzielles Risiko für eine NNI besteht. Ein Vorschlag, wie eine Ausschleichstrategie nach einer Glukokortikoidtherapie aussehen und kontrolliert werden kann, ist in *Abbildung 4* dargestellt.

Tabelle 1: Ursachen primärer und sekundärer NNI

Ätiologie	Primäre NNI	Sekundäre NNI
Gene	z. B. AGS, ALD (siehe Abb. 4)	z. B. Genvarianten in Transkriptionsfaktoren
Tumoren	Adenom oder Karzinom der Nebennieren, Lymphom	z. B. Hypophysen-Adenom, Kraniopharyngeom
Iatrogen	bilaterale Adrenalectomie	Chirurgie/Radiotherapie der Hypophysenregion
Autoimmun	Adrenatitis	Hypophysitis
Infekt	z. B. Tuberkulose, HIV	z. B. Tuberkulose, HIV
Trauma, vaskulär	z. B. disseminierte intravaskuläre Koagulopathie (Sepsis)	z. B. Trauma, Blutung, Aneurysma
Infiltration	z. B. Hämochromatose, Histiozytose	z. B. Histiozytose, Sarkoidose, Hämochromatose
Medikamente	z. B. Enzyminhibitoren (Fluconazol), Checkpointinhibitoren	z. B. Checkpointinhibitoren

AGS: adrenogenitales Syndrom, ALD: Adrenoleukodystrophie, NNI: Nebenniereninsuffizienz

Angeborene und erworbene Formen der NNI

Im Kindesalter überwiegen angeborene Ursachen der NNI im Vergleich zu erworbenen Störungen. *Tabelle 1* listet mögliche Ursachen einer primären und sekundären NNI auf.

Eine NNI im 1. Lebensjahr ist meistens angeboren und genetisch bedingt, wobei die primären Formen der NNI am häufigsten vorkommen. Genetische Formen der NNI können isoliert auftreten oder im Zusammenhang mit anderen hormonellen Störungen der Hypophyse oder der Steroidhormonbiosynthese stehen. Diese können dann auch zusätzlich mit einer Variante der sexuellen Entwicklung einhergehen (z. B. AGS). Des Weiteren gibt es mehrere syndromale Erkrankungen, welche eine NNI mitverursachen können (z. B. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom [DHCR7], Adrenoleukodystrophie [ALD-ABCD1/2] u. a.). Diese manifestieren sich oft erst jenseits des Neugeborenen- und Kleinkindalters und zu Beginn subklinisch. Bei interkurrenten Erkrankungen können sie dann entsprechend zu einer adrenalen Krise als Erstmanifestation führen.

Das Spektrum der genetischen Formen der primären NNI ist sehr breit und die Diagnostik entsprechend komplex. Für eine ausführliche Beschreibung verweisen wir auf detaillierte Reviews; *Abbildung 5* zeigt eine auf den Pathomechanismus bezogene Zusammenfassung mit Beispielen. Grundsätzlich lässt sich zwischen isolierten Formen der NNI mit oder ohne atypische Sexualentwicklung und syndromalen Formen der NNI unterscheiden, bei welchen auch andere Organsysteme Pathologien aufweisen.

Wie eingangs erwähnt, ist das AGS die häufigste genetische Form der isolierten, primären NNI. Zugrunde liegen in Europa meist autosomal rezessiv vererbte, bi-allelische Mutationen im CYP21A2-Gen. Die klassische Form tritt in der Schweiz bei zirka 1/10000 Neugeborenen auf, und sie wird durch eine schwere Schwäche im 21-Hydroxylase-Enzym verursacht. Bei einem kompletten Verlust der Enzymaktivität ist die Synthese von Aldosteron und Cortisol in der Nebennierenrinde unmöglich (*Abbildung 1*). Dies führt bereits intrauterin zu einer Überproduktion von adrenalen Androgenen aufgrund der hypothalamisch-hypophysären Feedback-Regulation. Das äussere Genitale von betroffenen 46,XX-Feten wird entsprechend oft in utero vermännlicht. Nach der Geburt haben sonst gesunde Kinder mit einem klassischen AGS Cortisolreserven von ihrer Mutter für wenige Tage an Bord, benötigen aber spätestens in der 2. Lebenswoche eine überlebensnotwendige Ersatztherapie. Auf das 21-Hydroxylase-AGS wird deshalb in der Schweiz seit vielen Jahren gescreent. Alle anderen Formen des AGS sind (viel) seltener und manifestieren sich entsprechend dem Defekt (meist) mit einem spezifischen Steroidprofil. Mittlerweile wurden Patienten mit Genmutationen für sämtliche Enzyme der Steroidhormonbiosynthese beschrieben. Bei Knaben mit NNI ist immer auch an die X-Chromosom-assoziierten, vererbten Formen der kongenitalen Nebennierenhypoplasie (DAX1/NROB1) oder an ALD (ABCD1/2) zu denken. Bei isoliertem familiären angeborenem Cortisolmangel sollte man zudem an Mutationen in den Genen des ACTH-Rezeptors (MC2R) oder des Helferproteins MRAP denken oder an Mutationen in Genen, die das Redoxpotenzial im Mitochondrium beeinflussen (z. B. NNT,

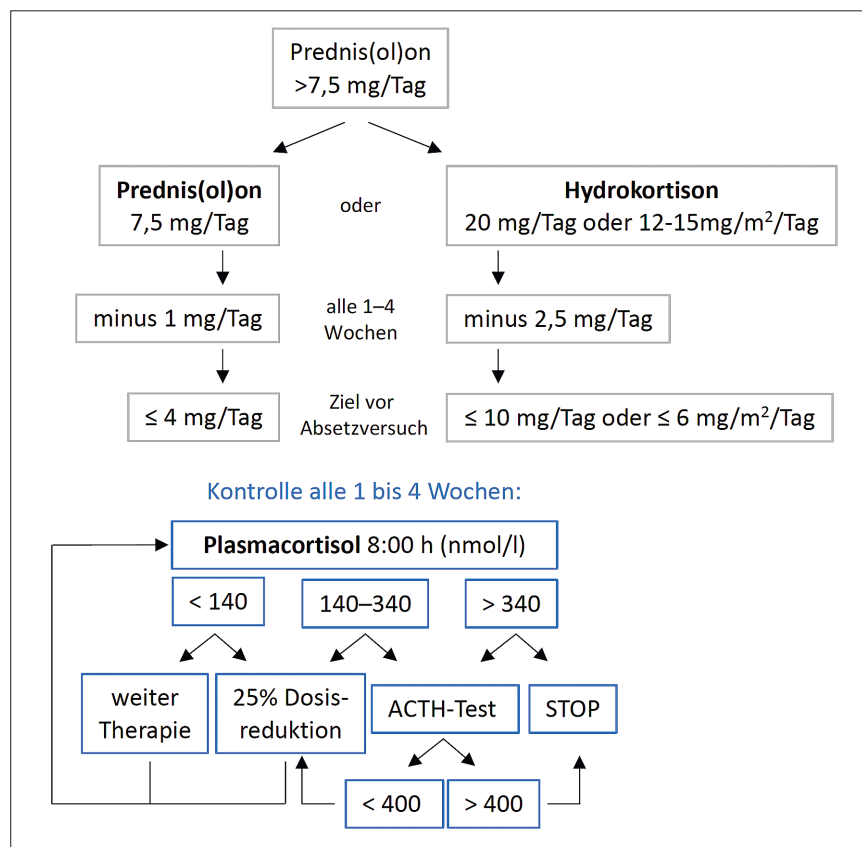


Abbildung 4: Schema zur Planung des Ausschleichens von Glukokortikoiden nach Therapien in supraphysiologischen Dosen. Die mittlere Cortisolproduktion eines erwachsenen Menschen beträgt 6 bis 8 mg/Tag. Prednis(ol)on hat die Glukokortikoidwirkung von zirka 4 bis 5 Hydrokortisonäquivalenten. Absolute Dosen im Schema beziehen sich auf Erwachsene und praktisch ausgewachsene Jugendliche mit einem Gewicht über 40 bis 50 kg. Kinder im Wachstum sollte man vorzugsweise mit dem kürzer wirksamen Hydrokortison in 3 Dosen täglich behandeln und die Dosen in mg/m²/Tag berechnen. Eine Kontrolle des Plasmacortisol alle 1 bis 4 Wochen oder mindestens 1 bis 4 Wochen nach Absetzen der Therapie wird empfohlen (nüchtern, früh). Die empfohlenen Grenzwerte und das weitere Vorgehen zur Beurteilung der Nebennierenfunktion sind angegeben (Grafik: © CE Flück).

Tabelle 2:

Stresstherapie bei (drohender) adrener Krise

Wichtig: Jeder Patient (stellvertretend seine Eltern) mit bekannter NNI soll einen Notfallausweis mit sich tragen und instruiert werden, wie er sich bei Krankheit und in Notfällen selbst helfen kann.

Merke: Im Notfall/bei Stress muss nur die Glukokortikoidtherapie angepasst werden, da diese Medikamente bei hohen Dosen auch mineralokortikoide Wirkung übernehmen.

In akuten adrenalen Krisen oder bei einer schweren Erkrankung (Notfall)

≤ 3 Jahre	25 mg Hydrokortison i. v.*	Dosis soll bei kritischer Krankheit alle 6–8 Std. wiederholt werden (ev. als Dauerinfusion), parallele Flüssigkeits-/Schocktherapie
3–12 Jahre	50 mg Hydrokortison i. v.*	
ab 12 Jahren	100 mg Hydrokortison i. v.*	

Dosisanpassung der oralen Glukokortikoidtherapie bei Krankheit zur Verhinderung einer Krise

Fieber 38–39°C	Verdoppelung der üblichen Hydrokortisontherapie p. o.	zurück auf übliche Dosis, sobald gesund (meist nach 2–3 Tagen)
Fieber ≥ 39°C	Verdreifachung der Therapie p. o. nicht möglich	orale (p. o.) Medikamenteneinnahme, Arzt aufsuchen bzw. Vorgehen wie bei Notfall

*Falls kein i. v.-Zugang innerhalb 15 Minuten möglich, soll Hydrokortison intramuskulär verabreicht werden.

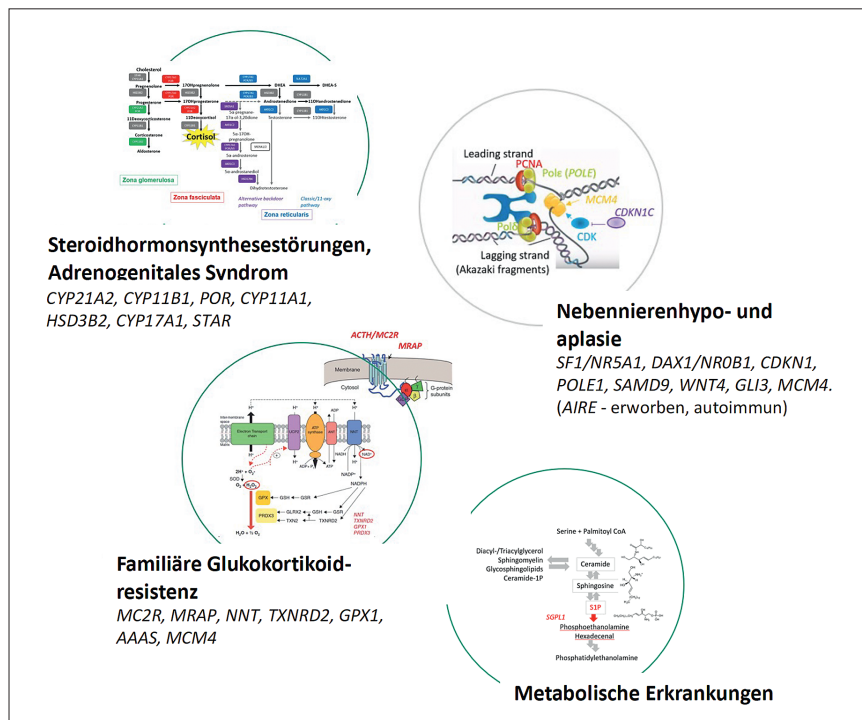


Abbildung 5: Genetische Ursachen einer primären Nebenniereninsuffizienz geordnet nach pathomechanistischen Gruppen. Einige der betroffenen Gene sind angegeben; die Listen sind aber keineswegs abschliessend. Details zu den einzelnen spezifischen Krankheitsbildern findet man unter einschlägigen Publikationen, Reviews oder unter <https://www.omim.org> (Grafik: © CE Flück).

TXNRD2). Auch mildere Mutationen in den STAR- oder CYP11A1-Genen der Steroidhormonbiosynthese kommen infrage.

Die NNI bei Syndromen manifestieren sich oft versteckt, subklinisch und verzögert, sodass sie spät oder erst in einer akuten Krise diagnostiziert werden. Besonders bei metabolischen Erkrankungen ist es wichtig, an eine mögliche Beteiligung der Nebennierenrinde und damit an eine therapiebedürftige NNI zu denken. Bekanntestes Beispiel dafür ist die ALD, die sich bei Knaben im Vorschulalter sogar oft zuerst mit einer NNI manifestieren kann.

Diagnostik

Die klinischen Zeichen der NNI sind im Kasten aufgelistet. Eine primäre NNI kann oft durch eine Veränderung des Hautkolorits von einer sekundären NNI abgegrenzt werden, da die massiv erhöhte ACTH-Produktion (Feedback-Stimulation, vgl. *Abbildung 3*) parallel auch zu einer Stimulation des Melanozyten-stimulierenden Hormons (MSH) führt, was nach einer gewissen Zeit die Bronze-färbung der Haut(-linien) bewirkt.

Grundsätzlich wird die NNI aber durch den Cortisolmangel definiert und entsprechend durch Messung des Plasma-/Serum-Cortisols und ACTH diagnostiziert. Dafür stehen im Labor meist Immunoassays mit bekannten Assay-spezifischen Normwerten zur Verfügung. Grundsätzlich ist im gesunden Zustand ein Cortisolwert nüchtern früh (8 Uhr) unter 140 nmol/l verdächtig und sollte weiter abgeklärt werden. In einem Stresszustand erwartet man deutlich höhere Werte. Für die Abklärung kann ein ACTH-Stimulationstest herangezogen werden. Dabei wird ACTH als Bolus i. v. (ca. 250 µg/173 m², max. 250 µg) verabreicht und der Anstieg des Cortisols nach 30 und/oder 60 Minuten gemessen. Ein Anstieg auf über 400 bis

500 nmol/l wird erwartet (vgl. *Abbildung 4*). Die gleichzeitige basale ACTH-Messung zusammen mit der Cortisolmessung dient dazu, entweder eine subklinische, primäre NNI zu erkennen (erhöhter ACTH-Wert bei tiefem Cortisolwert) beziehungsweise eine primäre NNI zu diagnostizieren (ACTH-Wert 2-fach über der oberen Norm erhöht) oder eine sekundäre Ursache der NNI zu finden (ACTH-Wert tief bei tiefem Cortisolwert basal). Bei einer (primären) NNI müssen immer auch die Renin-, Aldosteron- und Elektrolytwerte gemessen werden, um einen Mineralokortikoidmangel nicht zu verpassen. Eine Hyponatriämie und Hyperkaliämie sind hinweisend, ein erhöhter Reninwert bei tiefem Aldosteronspiegel ist bezeichnend.

Befindet sich ein Patient mit vermuteter NNI in einer Krise, sollte man zwar versuchen, Blut für die Laboranalysen abzunehmen, wichtiger ist aber das unmittelbare Einleiten einer lebensrettenden Kortikosteroidsersatztherapie. Die Diagnostik kann immer nachgeholt werden!

Die spezifische Diagnostik einer NNI richtet sich nach der vermuteten Ursache (*Tabelle 1; Abbildung 5*) gemäss klinischer Präsentation und umfassender Anamnese. Sie beinhaltet eine erweiterte Labordiagnostik, wie zum Beispiel die umfassende Analyse des Steroidprofils durch massenspektrometrische Methoden für die Definition eines AGS oder die Bestimmung der überlangkettigen Fettsäuren bei der Suche nach ALD. Durch bildgebende Verfahren kann nach strukturellen Veränderungen der Nebennieren oder der Hypothalamus-Hypophysen-Region gesucht werden. Genetische Ursachen der NNI werden durch molekulargenetische Testmethoden bewiesen. Dies geschieht heutzutage meist durch eine krankheitsbezogene Panel-Analyse, der oft ein «whole exome sequencing» (WES; Sequenzierung der Protein-codierenden DNA-Abschnitte) zugrunde liegt. Eine molekulargenetische Diagnose wird empfohlen, um eine spezifische genetische Beratung und Prognose zu ermöglichen.

Therapie bei NNI

Besteht bei einem Patienten in kritischem Zustand Verdacht auf NNI, wird immer sofort entsprechend therapiert (*Tabelle 2*)! Die Information zur empfohlenen Notfalltherapie sollen Patienten mit einer NNI (und/oder stellvertretend die Eltern) mit dem Notfallausweis immer bei sich haben. Zusätzlich müssen sie (immer wieder) instruiert werden, wie sie bei Erkrankungen oder Stress ihre Notfallmedikation selbstständig anwenden. Es bleibt eine traurige Tatsache, dass vor allem Patienten mit einer primären NNI immer noch zu häufig und zu früh im Rahmen einer schweren Erkrankung aufgrund einer dadurch ausgelösten akuten adrenalen Krise versterben. Ein höheres Risiko tragen Kinder und Jugendliche vor allem im Rahmen schwerer Infekte oder einer Gastroenteritis. Die Stressregeln der Cortisoltherapie bei NNI werden in *Tabelle 2* zusammengefasst.

In gesundem Zustand orientieren sich die Ersatztherapien bei Cortisol- und Aldosteronmangel bei bekannter NNI an der physiologischen, altersentsprechenden Produktion dieser Hormone. Es gilt, sowohl Unter- als Überdosierungen wegen der entsprechenden Nebenwirkungen zu vermeiden. Auch eine leichte chronische Überdosierung wirkt sich im Kindesalter rasch negativ auf das Wachstum aus. Deshalb wird während des Wachstums immer mit

Hydrokortison mit einer kurzer Halbwertszeit (90 min) in 3 Dosen täglich supplementiert. Ein Wechsel auf Prednis(ol)on kommt erst nach Abschluss des Wachstums im Erwachsenenalter infrage. Dexamethason wird nicht empfohlen. Die Medikamentendosierung soll bei Kindern und Jugendlichen regelmässig von Spezialisten klinisch und laborchemisch überwacht und angepasst werden; in der Regel alle 3 bis 6 Monate. Als Faustregel werden folgende Medikamente zur Ersatztherapie bei NNI im Kindes- und Jugendalter verwendet: Hydrokortison 6 bis 10 mg/m²/Tag in 3 bis 4 Dosen (ev. bis 15 mg/m²/Tag bei Jugendlichen mit AGS in der Pubertät). Fludrokortison 50 bis 200 µg/Tag in 1 bis 2 Dosen (wobei hohe Dosen vor allem im 1. Lebensjahr notwendig sind und der Bedarf mit dem Alter sinkt).

Perspektiven

Die Forschung auf dem Feld der Steroidhormone und der Nebennieren war in den letzten Jahren sehr aktiv. Trotzdem sind immer noch viele Fragen offen. In den letzten Jahren wurden neue zusätzliche Steroidsynthesewege beschrieben, die aktive Metaboliten hervorbringen, welche durchaus von klinischer Relevanz sind und vielleicht künftig auch in die Routinediagnostik Eingang finden werden (vgl. «alternative backdoor pathway» und «11-oxy- pathway», *Abbildung 1*). Ausserdem wurden in spezialisierten Labors chromatografische, massenspektrometrische Methoden zur Darstellung kompletter Steroid-Metaboliten-Profile aus einer Probe (Blut, Urin, Speichel) etabliert, was eine verbesserte Diagnostik erlaubt.

Die immensen Fortschritte in der Molekulargenetik haben durch Methoden des «next generation sequencing» dazu geführt, dass heute schon 50 bis 80 Prozent der genetisch bedingten Erkrankungen der NNI ursächlich geklärt werden können.

Im Bereich der Medikamentenentwicklung sind neue Hydrokortisonpräparate auf den Markt gekommen, die vor allem für kleine Kinder eine genauere Dosierung zulassen. Zudem wurden Hydrokortisonpräparate entwickelt, die verzögert und/oder verlängert wirken und dadurch dem physiologischen Profil ähneln, aber nur 1- bis 2-mal täglich eingenommen werden müssen.

Auf der Negativseite ist zu bemerken, dass die Liste der Medikamente, die eine NNI verursachen können, stetig wächst. Neustens wird vor allem vor den Checkpoint-inhibitoren gewarnt, die in der modernen Krebsmedizin zunehmend auch im Kindesalter angewendet werden. Sie können eine primäre oder sekundäre NNI verursachen, meist aufgrund einer Hypophysitis, seltener auch wegen einer Adrenitis.

Im Hinblick auf primäre Formen der NNI wird nach gentechnologischen Therapienansätzen gesucht. Dadurch könnte in Zukunft beispielsweise ein direkter Enzymersatz bei 21-Hydroxylase-AGS möglich werden. Auch Zelltransplantationen oder Gentherapien sind Gegenstand der Forschung.

Korrespondenzadresse:
Prof. Dr. med. Christa E. Flück
Universitäts-Kinderklinik Bern
Freiburgstrasse 15 /C845
3010 Bern
E-Mail: christa.flueck@insel.ch

Interessenlage: Die Autorin hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu deklarieren.

Weiterführende Literatur:

- Auer MK et al.: Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2023;401:227-244.
Bornstein SR et al.: Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(2):364-389.
Corkery-Hayward M, Metherell LA: Adrenal Dysfunction in Mitochondrial Diseases. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1126.
Graves LE et al.: Future directions for adrenal insufficiency: cellular transplantation and genetic therapies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;dgac751.
Hahner S et al.: Adrenal insufficiency. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):19.
Merke DP, Auchus RJ: Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1248-1261.
Miller BS et al.: Emergency management of adrenal insufficiency in children: advocating for treatment options in outpatient and field settings. *J Investig Med*. 2020;68(1):16-25.
Miller WL et al.: Adrenal cortex and its disorders. In: Sperling MA (Ed.): *Sperling – Pediatric Endocrinology*. 5th Ed., Elsevier, 2020.
Miller WL, White PC: History of Adrenal Research: From Ancient Anatomy to Contemporary Molecular Biology. *Endocr Rev*. 2023;44(1):70-116.
Pignatti E, Flück CE: Adrenal cortex development and related disorders leading to adrenal insufficiency. *Mol Cell Endocrinol*. 2021;527:111206.