

Universitätsklinikum Freiburg



Zentrum für Kinder-  
und Jugendmedizin  
Freiburg

# Therapeutische Begleitung von Patientinnen mit late-onset-AGS im Kindesalter

Kerstin Rotzinger

Endokrinologie-Assistentin DGE

Diese Facharbeit wird veröffentlicht vom Verein SPATZ Selbsthilfe für Kinder mit chronischer Stoffwechsel-, Hormon- oder Zuckererkrankung e.V.



# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite |
|--|-------|
| Einleitung   | 2     |
| Das Adrenogenitale Syndrom als Krankheitsbild –<br>Ein Überblick | 3     |
| Die Ursachen des AGS   | 5     |
| Late-onset-AGS   | 7     |
| Die Besonderheiten im Kindesalter                                | 9     |
| Pseudopubertas praecox   | 11    |
| Therapiekonzepte   | 13    |
| Therapiekontrolle  | 16    |
| Beratungsaspekte   | 18    |
| Notwendigkeit der interdisziplinären<br>Zusammenarbeit           | 22    |
| Schlussteil  | 23    |

Literatur- und Quellenverzeichnis

Anhang

## Einleitung

Im Laufe meiner Tätigkeit als Kinderkrankenschwester in der endokrinologischen Ambulanz am Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Freiburg wurde ich zunehmend sensibilisiert für die Probleme, die die endokrinologischen Erkrankungen für die betroffenen Patienten und ihren Familien mit sich bringen.

Als eine der vergleichsweise häufigen und dabei besonders komplexen Diagnosen im Kindesalter stellt sich das Adrenogenitale Syndrom dar.

Es hat sich gezeigt, dass die Komplexität dieses Krankheitsbildes bei den betroffenen Kindern und ihren Eltern eine Vielzahl von Ängsten, Sorgen und Fragen auslöst. Nicht immer können die behandelnden Ärzte in ihrer Sprechzeit darauf ausführlich reagieren. Und manche Eltern und Kinder können diese spontan nicht äußern.

Nachfolgend beziehe ich mich auf eine der nichtklassischen AGS-Formen, das late-onset-AGS, und dabei ausschließlich auf Mädchen. Anlass für diese Ausarbeitung war eine junge Patientin, die ich gemeinsam mit ihren Eltern etwa ein Jahr nach der Diagnosestellung in der Ambulanz erlebte.

# Das Adrenogenitale Syndrom als Krankheitsbild

## Ein Überblick

„AGS“ als die gebräuchlichste Abkürzung für *Adrenogenitales Syndrom* bezeichnet in seinem Namen bereits die körperlichen Orte des Krankheitsgeschehens.

Adrenal = die Nebenniere betreffend („ad“ lat. bei; „ren“ lat. Niere)

Genital = die Geschlechtsorgane betreffend (beim AGS sind die *äußeren* Geschlechtsorgane betroffen)

Es wird im Angelsächsischen Sprachraum auch bezeichnet als:

*Congenitale adrenale Hyperplasia* :

Congenital = angeboren

Adrenal = die Nebenniere betreffend

Hyperplasie = Vergrößerung (1)

Unter dem Begriff AGS fasst man verschiedene Formen von erblichen Enzymdefekten der Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde zusammen (1). Streng genommen handelt es sich dabei vorwiegend um Störungen der Cortisolbildung (2), wobei die Aldosteronsynthese ebenfalls mit betroffen sein kann (3). In ca.95 Prozent der Fälle handelt es sich um einen Mangel des Enzyms 21-Hydroxylase, welches sowohl an der Bildung von Cortisol als auch von Aldosteron beteiligt ist (2).

Man unterscheidet zwei klassische Formen, die homozygot (reinerbig) vererbbar sind von nichtklassischen Formen, die heterozygot (mischerbig) vererbt werden (3).

Die klassischen Formen treten als unkompliziertes AGS (ohne Salzverlust) oder als kompliziertes AGS (mit Salzverlust durch gleichzeitigen Mineralocorticoidmangel) auf. Der Übergang zwischen beiden Formen ist fließend (4). Die betroffenen Mädchen fallen mit unterschiedlich ausgeprägter Vermännlichung der äußeren Geschlechtsorgane und mit oder ohne Salzverlust bereits in den ersten Lebenswochen auf (1). In der Literatur finden sich sowohl Hinweise darauf, dass das Erkrankungsverhältnis zwischen Knaben und Mädchen ausgeglichen ist als auch darauf, dass es „...zu Ungunsten der Mädchen...“ ausfällt, „...was dadurch zu erklären ist, dass die Diagnose bei Knaben häufiger nicht rechtzeitig gestellt wird, weil ein un-

mittelbar auffallendes krankheitsspezifisches Symptom wie die genitale Fehlbildung bei Mädchen fehlt.“<sup>(1)</sup>. Mittels Neugeborenen-Screening, bei dem die  $17\alpha$ -Hydroxyprogesteron-Konzentration im Vollblut auf getrocknetem Filterpapier bestimmt wird, lassen sich nach bisherigen Erfahrungen vorwiegend Patienten mit Salzverlust erfassen, was aber auf jeden Fall eine frühe Diagnosestellung bei sonst noch unauffälligen Jungen bedeutet <sup>(2)</sup>.

Die nichtklassischen Formen (late-onset-AGS, asymptomatisches AGS) sind wesentlich häufiger, bleiben aber länger unerkant, da diese Kinder vom Neugeborenen-Screening meist nicht erfasst werden <sup>(vgl.S.8)</sup> und die Symptomatik nicht sofort ins Auge fällt.

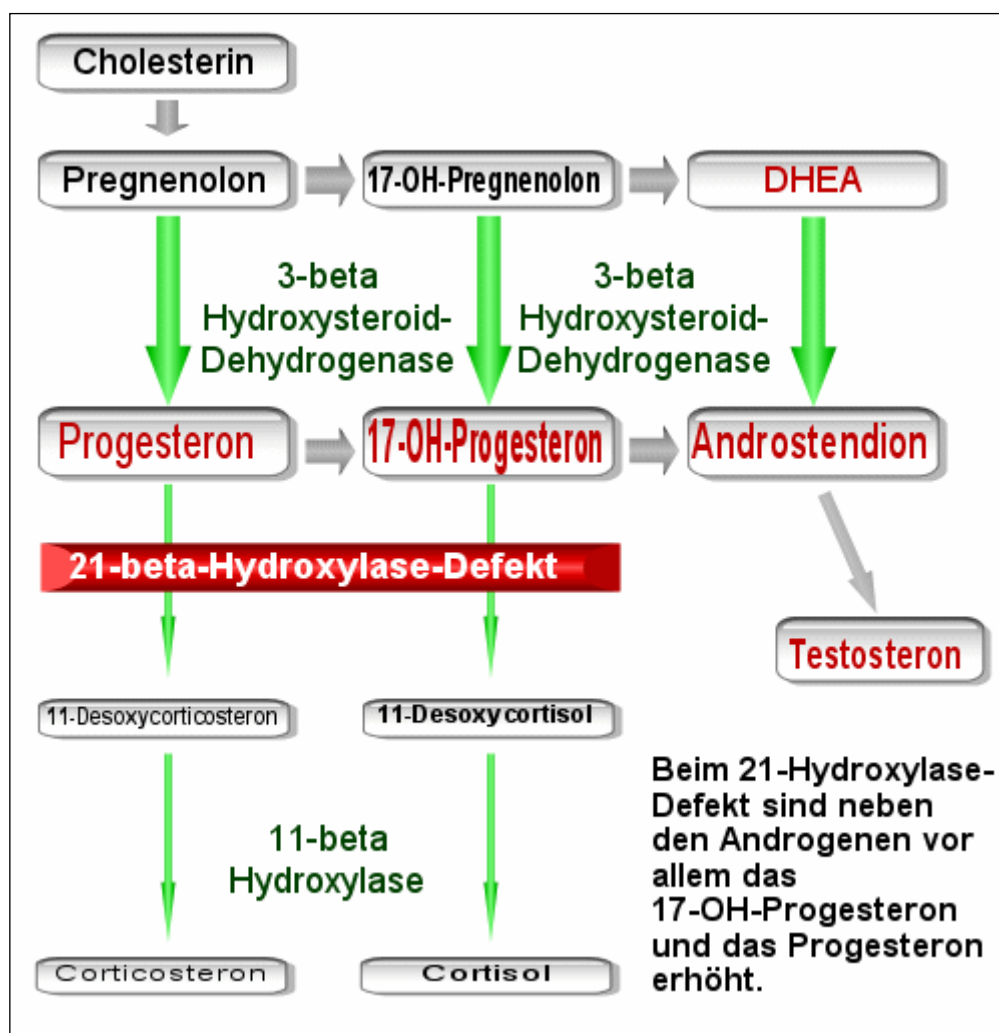
Ich werde im weiteren Verlauf ausführlich auf das late-onset-AGS eingehen.

## Die Ursachen des AGS

Die Nebennieren sind zwei Hormon-produzierende Organe, die dem oberen Ende der beiden Nieren aufsitzen. Sie produzieren mehrere wichtige Hormone, darunter das Cortisol, das Aldosteron und verschiedene Sexualhormone (z.B. Testosteron). Für diese komplizierten Vorgänge sind verschiedene Enzyme (Biokatalysatoren) notwendig. Eines davon ist die 21-Hydroxylase, die sowohl für die Bildung von Cortisol als auch von Aldosteron unabdingbar ist (1).

Hier soll auf den häufigsten *21-Hydroxylase-Defekt* eingegangen werden.

Da zum besseren Verständnis der Erkrankung die Kenntnis der Steroidbiosynthese unerlässlich ist, nachfolgend ein vereinfachtes Schema zur Veranschaulichung:



Der angeborene Defekt führt nun dazu, dass einerseits Cortisol (und gegebenenfalls Aldosteron) von den Nebennieren nur in geringen Konzentrationen gebildet werden kann, andererseits aber die Vorstufe beider Hormone (die vor dem Defekt liegt), das *17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron*, im Blut vermehrt vorliegt (sich „anstaut“) und so vermehrt in die Androgenbildung einfließt (3;1). Die Folge ist ein Überschuss an männlichen Hormonen (Androgenen) bei einem gleichzeitigen Mangel an Glucocorticoiden (Cortisol) und eventuell Mineralocorticoiden (z.B. Aldosteron).

Da Cortisol in unserem Körper die Ausschüttung des von der Hypophyse (Hirnanhangsdrüse) gebildeten Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) kontrolliert (5), setzt ein Teufelskreis ein. Das nur in niedriger Konzentration vorhandene Cortisol stimuliert automatisch die Hypophyse zu einer vermehrten Ausschüttung von ACTH, um die Nebennieren anzuregen, den Mangel auszugleichen. Als Konsequenz erhöhen sich die Androgene weiter und die Nebenniere wird durch ihre verstärkte Leistung größer („... unter Umständen bis zum zehnfachen der Norm...“ (1)).

## Late-onset-AGS

Wie bereits erwähnt, ist das late-onset-AGS eine sogenannte nichtklassische Form des Adrenogenitalen Syndroms, die mit einem sehr viel geringeren hormonellen Ausdruck einher geht als die typisch klassisch ausgeprägten Formen.

Die Bezeichnung „late-onset“ (late = engl., spät; onset = Anblick) weist bereits darauf hin, dass es sich bei dieser Form um eine Spätmanifestation des Adrenogenitalen Syndroms handelt <sup>(1)</sup>.

Das late-onset-AGS wird autosomal - rezessiv vererbt. Das heißt einerseits, die erkrankte Erbanlage betrifft die strukturellen Chromosomen unseres Körpers (nicht die Geschlechtschromosomen) und andererseits, müssen *beide* Eltern ihrem Kind je eine defekte Anlage vererbt haben, damit die Erkrankung zum Ausdruck kommt. Die Tatsache, dass die Eltern ihrem Kind diesen genetischen Defekt vererbt haben, wird oft mit Betroffenheit und Ratlosigkeit aufgenommen.

(„Wer hat Schuld?“; „Woher kommt es, wir sind doch gesund?“)

Da sich gerade dieser Sachverhalt in der Praxis für die Eltern oft schwer verständlich darstellt, möchte ich hier *vereinfacht* auf das Prinzip der Vererbung des late-onset-AGS eingehen.

Voraussetzung dafür, dass ein Kind am late-onset-AGS erkrankt, ist, dass beide Elternteile eine kranke Erbanlage besitzen und an ihr Kind weitergegeben haben. Beide Eltern tragen je eine rezessive („unterlegene“) Anlage für AGS21 auf dem kurzen Arm eines ihrer beiden Chromosomen 6. Da das „kranke“ Gen dem gesunden unterlegen ist, sind die Eltern gesund, aber dennoch *heterozygote* Genträger. Nun geben sie an ihre eigenen Kinder je eine ihrer beiden Anlagen weiter und das Kind erhält nach dem „Zufallsprinzip“ entweder von Vater und Mutter je ein gesundes Gen (dann ist es gesund), oder ein krankes und ein gesundes Gen (dann ist auch das Kind wie die Eltern heterozygoter Genträger und gesund) oder von beiden zufällig das kranke Gen (dann erkrankt es)<sup>(V)</sup>. (vgl. Anhang, Abb.2)

Die Defekte im Gen selbst werden als „Mutationen“ bezeichnet und können verschiedene Stellen innerhalb des Gens betreffen. Jeder Mensch hat für jedes Gen zwei Allele, je eines väterlicher- und eines mütterlicherseits vererbt. Aufgrund der



zahlreichen Defekte auf dem Gen für 21-Hydroxylase sind die meisten Patienten mit late-onset-AGS „compound-heterozygot“ (1), das heißt, auf beiden Allelen des Gens befinden sich Defekte an verschiedenen Stellen. Die wichtigste Aussagekraft über die Auswirkung oder den Schweregrad des Enzymdefektes hat die sogenannte „Restaktivität“ der 21-Hydroxylase (III). Das heißt, das klinische Bild wird geprägt von der höchsten Restaktivität und dem somit leichtesten Defekt (III).

Beim Vorliegen eines late-onset-AGS findet man häufig eine hohe Restaktivität, was eine Erklärung dafür ist, warum die Kinder erst in den späteren Lebensjahren (also erst, wenn diese Restfunktion nicht mehr ausreicht) auffallen. (vgl. Fallbeispiel, Molekulargenetischer Befund, S.10)

An dieser Stelle sei auf die Bedeutung einer molekularbiologischen bzw. gentechnischen Untersuchung der betroffenen Familien hingewiesen, auf die ich im weiteren Verlauf noch eingehen werde.

(vgl. S. 21)

Genau Zahlen über die Häufigkeit der nicht-klassischen Formen des AGS liegen in Deutschland leider nicht vor, da diese Patientinnen und Patienten trotz Neugeborenen-Screening immer noch zu selten entdeckt und erfasst werden (v).

Allerdings haben Studien für das klassische AGS unter der weißen Bevölkerung weltweit eine Häufigkeit von 1:11.909 belegt. Geht man von diesem Mittelwert aus, so errechnet sich eine Häufigkeit von 1:55 für die heterozygote AGS-Form, das heißt, jeder 55. in der Bevölkerung ist Überträger des AGS (2). Damit wären die klassische und die nicht-klassischen Formen des AGS mit 21-Hydroxylasemangel die häufigste autosomal-rezessiv Erbkrankheit (v).

Worin liegt nun, abgesehen von der Betroffenheit der Gene, der Unterschied zum klassisch ausgeprägten AGS?

## Besonderheiten im Kindesalter

Die betroffenen Kinder fallen nicht durch einen Salzverlust oder unmittelbar ins Auge fallende Virilisierung (Vermännlichung) der äußeren Geschlechtsmerkmale auf und bleiben so im Säuglings- und Kleinkindalter zunächst unbemerkt. In meisten Fällen treten erst im Kindes- oder frühen Jugendalter die Zeichen der Androgenüberproduktion auf:

- vorzeitiges Auftreten von Sekundärbehaarung (prämatüre Pubarche)
- auffällig zunehmende Körperbehaarung
- Beschleunigung des Längenwachstums
- Beschleunigung des Knochenalters
- verzögerter Verlauf einer bereits begonnenen Pubertät bei Mädchen
- ausbleibende Menstruation, Zyklusstörungen

Vor allem bei Mädchen fallen die charakteristischen Folgen der Androgenüberproduktion oft bereits vor der langsam natürlich einsetzenden Pubertät (also vor dem achten Lebensjahr) auf <sup>(1)</sup>.

Sie zeigen sich durch eine so genannte Pseudopubertas praecox (zu früh einsetzende Pubertät), Großwuchs, beschleunigtes Knochenalter im Vergleich zu ihrem kalendarischen Alter sowie eventuell einer leichten Klitorishypertrophie. In der Pubertät (oder bei erwachsenen Frauen) kommt es zu Hirsutismus, Akne, tiefer Stimme, Klitorishypertrophie, ausbleibender, zu seltener und/oder unregelmäßiger Regelblutung, Haarausfall sowie Kleinwuchs im Erwachsenenalter <sup>(3),(1)</sup>.

### *Fallbeispiel:*

*In unserer Ambulanz wurde das in meiner Einleitung erwähnte damals 7jährige Mädchen von ihren Eltern vorgestellt, da ihnen besorgt aufgefallen war, dass das Kind „Pubertätszeichen“ zeigte. Es hatte deutliche Schambehaarung entwickelt und sei im letzten Jahr sehr gewachsen. Sonstige Anzeichen der Pubertät fehlten bislang. Das Kind hatte noch keine Achselbehaarung, keine Brustentwicklung und somit auch keine Anzeichen einer beginnenden Menarche. Sie besuchte zum Zeitpunkt der Vorstellung die zweite Klasse der Grundschule und war ansonsten gesund. Auch in der Familie gab es bisher keine krankheitsbedingten Auffälligkeiten. Die Mutter erinnerte sich an das Einsetzen ihrer Menarche mit ungefähr 14 Jahren und der Vater sei eher ein Spätentwickler gewesen. Beide Eltern*

*waren über die früh einsetzende Pubertät ihrer Tochter sehr erschrocken und vor allem besorgt, dass das Kind die damit zusammenhängenden psychischen Konsequenzen nicht verkraften könne.*

*Die Körperhöhe des Mädchens betrug 123,6 cm und ihr Gewicht 19 kg, daraus ergab sich zunächst keine Abweichung von der Norm (sie war normal groß und für ihre Größe etwas zu leicht).*

*Eine Klitorishypertrophie lag nicht vor. Nach eingehender Diagnostik wiesen alle erhobenen Befunde auf eine Spätmanifestation des AGS, ein late-onset-AGS, hin.*

## Pseudopubertas praecox

Wie bereits erwähnt, ist die Pseudopubertas praecox ein charakteristisches Zeichen für ein mögliches late-onset-AGS. Was ist darunter zu verstehen?

Pseudopubertas Praecox bedeutet das Auftreten von sekundären Geschlechtsmerkmalen vor dem achten Geburtstag, die *nicht* durch eine zentrale Stimulation der Sexualhormone (deshalb „pseudo“) gekennzeichnet sind <sup>(3)</sup>. Die Ursache im Zusammenhang mit dem late-onset-AGS ist in der übermäßigen Androgenproduktion der Nebenniere zu sehen <sup>(1),(3)</sup>.

Hinweise auf das Vorliegen einer Pseudopubertas praecox sind:

- Wachstumsschub
- Beschleunigung des Knochenalters
- „pubertäres“ Verhalten
- androgenabhängige Symptome (z.B. Akne, Ausfluss, fettiges Haar, Geschlechtsbehaarung) <sup>(3)</sup>

Fast immer sind es die Symptome der „vorzeitigen Geschlechtsentwicklung“, die den Eltern auffallen und zur Vorstellung der Kinder in der pädiatrischen Endokrinologie führen. Die Sorgen der Eltern betreffen meist die seelischen und psychosozialen Auswirkungen einer so frühen Pubertätsentwicklung auf ihre Kinder. So grenzt zum Beispiel gerade im jungen Schulalter das Auftreten von Pubertätszeichen die betroffenen Mädchen von gleichaltrigen Klassenkameradinnen aus. Das zieht nicht selten einen Leistungsabfall, Schulangst und im schlimmsten Fall Isolation innerhalb der Klassengemeinschaft nach sich. Das möchten alle Eltern ihren Kindern gern ersparen. Warum der frühe Wachstumsschub in Zusammenhang mit dem Skeletalter eine besondere Problematik für die Kinder in sich birgt, erfahren die Eltern meist erst in der endokrinologischen Sprechstunde.

Dem Skeletalter kommt für den Pubertätsbeginn eine große Bedeutung zu. „Die Geschlechtsentwicklung eines Kindes steht in einem viel engeren Verhältnis zu seinem Skeletalter als zu seinem chronologischen Alter.<sup>(VII)</sup>“ Bei Kindern, bei denen sich das Skeletalter beschleunigt entwickelt hat, kommt es bei pubertätsreifem

Skelett zu einer frühen oder verfrühten Pubertät. Es bestehen dann die Symptome einer vorzeitigen Geschlechtsentwicklung <sup>(1)</sup>. Gleichzeitig ist das Wachstum bei unbehandelten Kindern zu früh abgeschlossen (da das Skeletalter das kalendrische Alter des Kindes bereits überholt hat), was zur Folge hat, dass aus den einst großen Kindern kleine Erwachsene werden, die ihre genetische (also von den Eltern vererbte) Zielgröße oft weit unterschreiten.

*Fallbeispiel:*

*Für das o.g. Mädchen wurde aus der Körperhöhe des Vaters mit 173 cm und der Körperhöhe der Mutter mit 154 cm eine genetische Zielgröße von 157 cm errechnet. Da ihr Skeletalter aber bereits bei elf Jahren liegt, sie selbst erst sieben Jahre und zehn Monate alt ist, würde sie aktuell eine voraussichtliche Körpergröße von nur 139,9 cm ( $\pm$  3,5 cm nach Bayley & Pinneau) erreichen können.*

Zusammenfassend kann man sagen, dass dem Verdacht auf eine zu früh einsetzende Pubertät endokrinologisch immer nachgegangen werden sollte, da eine milde AGS- Form vorliegen kann, die dafür die Ursache ist und deren Therapieerfolg um so günstiger ist, je früher die Diagnosestellung erfolgt.

## Therapiekonzepte

Anhand der Vielfältigkeit der krankheitsbedingten Zusammenhänge, Wechselwirkungen und Konsequenzen wird deutlich, welche große Bedeutung die rechtzeitige Diagnosestellung und der frühzeitige Therapiebeginn für die betroffenen Mädchen hat. „Es gibt bisher keine Möglichkeit, eine genetisch bedingte Störung, wie sie bei den verschiedenen Formen des AGS vorliegt, zu beseitigen. Die Behandlung muss daher an den Folgen der Defekte ansetzen ...“(1).

Die Ziele der AGS – Therapie sind:

- gutes Gedeihen der Kinder
- normales Längenwachstum
- Stopp der Pseudopubertas praecox
- normale Pubertätsentwicklung
- Fruchtbarkeit (2)

Generell erfordert die Erkrankung an AGS eine lebenslange Substitutionstherapie mit Glucocorticoiden, gegebenenfalls auch Mineralocorticoiden bei Salzverlust. Jedes Kind mit AGS muss medikamentös individuell eingestellt werden. Das heißt, die Dosis der Medikamente muss dem Körperwachstum angepasst sein und adäquat erhöht werden.

Beim late-onset-AGS besteht die Behandlung der Wahl in niedrig dosierten Glucocorticoidgaben, wobei man im Kindesalter bis zum Abschluss des Wachstums das natürliche *Hydrocortison* (= Cortisol) einsetzt, das gleichzeitig auch eine geringe mineralocorticoide Wirkung hat. Eine besondere Aufmerksamkeit muss der *möglichst niedrigen wirksamen* Dosierung gelten, da bereits geringe Überdosierungen von Cortisol das Längenwachstum und damit die Endlängenprognose der Patientinnen negativ beeinflussen können.

Im späteren Alter, nach abgeschlossenem Wachstum, kann auf das synthetische *Dexamethason* übergegangen werden, da dann eine anhaltend hohe Gluco-

corticoidwirkung über einen längeren Zeitraum erwünscht ist und das Längenwachstum nicht mehr zu berücksichtigen ist. Der Ersatz von Cortisol bewirkt eine Wiederherstellung des hormonellen Gleichgewichts. Da der Körper nun wieder über ausreichend Cortisol verfügt, muss die Hypophyse die Nebenniere nicht mehr so massiv stimulieren. Die ACTH-Werte im Blut sinken ab. Damit normalisieren sich das 17-Hydroxyprogesteron rasch und die Androgenwerte in der Folge.

*Fallbeispiel:*

*Die Patientin wurde unmittelbar nach der Diagnosestellung auf Hydrocortison-Tabletten in der Substitutionsdosis von 5 mg-2,5 mg-2,5 mg eingestellt. Bereits nach dreiwöchiger Therapie ergaben die Kontrollen des 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterons im Speichelprofil ein deutliches Absinken der Werte, tageszeitlich abhängig zwischen 127,8 - <10ng/dl. Weitere vier Wochen später lagen die Werte zwischen 89,0-10,8 ng/dl und damit im Zielbereich.*

*Auch die Pregnantriol-Ausscheidung im Sammelurin ( Pregnantriol ist ein Abbauprodukt des 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterons) lag mit 1,0 mg/dl im Normbereich (Norm 0,2-1,2 mg/dl). Testosteron lag mit 23,4 n/dl nahezu im präpubertären Bereich (<20ng/dl), ebenso verhielt es sich mit dem Östradiolwert: 13pg/ml (<10pg/dl) .Blutbild und Elektrolyte waren normal.*

Da der Körper in Stresssituationen physiologischer Weise einen erhöhten Bedarf an Cortisol hat, muss auch die Substitutionsdosis in solchen Fällen erhöht werden (in der Regel um das Doppelte bis Fünffache). Stress ist jeder fieberhafte Infekt, massive körperliche Anstrengung, auch Prüfungen oder Sportwettkämpfe, operative Eingriffe. „Lebensbedrohliche krisenhafte Verschlechterungen sind in der Regel die Folge einer ungenügenden Anpassung der Substitutionstherapie an besondere Belastungen“ (3). Die Patienten und ihre Eltern müssen deshalb intensiv darüber aufgeklärt und in der Lage sein, in entsprechenden Situationen richtig zu reagieren und die Dosis entsprechend anzupassen. Außerdem benötigen sie einen Notfallausweis, aus dem die Erkrankung, das benötigte Medikament und die Dosis der Substitutionstherapie hervorgehen.

Ein weiterer therapeutischer Pfeiler bei late-onset-Patientinnen ist die Behandlung der Pseudopubertas praecox mit dem Ziel, den Pubertätsprozess zu stoppen bzw. hinauszuzögern, die Wachstumsgeschwindigkeit zu normalisieren, die Knochenreife zu bremsen und sowohl die Endlängenprognose als auch die psychologische

Situation der Mädchen (und ihrer Familien) zu verbessern. Gute Ergebnisse werden dabei u.a. mit dem Gonadorelin (GnRH)-Analogon Enantone erzielt, welches als Monatsdepot im vierwöchigen Abstand subkutan verabreicht wird. Die Gabe von Enantone führt zu einer *reversiblen* (umkehrbaren) Unterdrückung der zentralen Gonadotropinfreisetzung und damit zu einem Abfall der Östrogen- bzw. Testosteron-Spiegel im Blut auf Werte im präpubertären Bereich. Das führt auch bei late-onset-Patientinnen, bei denen keine zentrale, sondern eine Pseudopubertas praecox vorliegt, zu den gewünschten Effekten, aus denen eine altersgemäße pubertäre Entwicklung resultiert.

*Fallbeispiel:*

*Weil die prospektive (zu erwartende) Endlänge der jungen Patientin mit 139,9 cm deutlich unter der aus der Elterngröße errechneten genetischen Zielgröße von 157 cm bleiben würde und das Kind eine so frühe Pubertätsentwicklung psychisch noch nicht verkraften würde, wurde bei ihr mit der Enantone-Therapie in niedriger Dosis von 1,87 mg begonnen. Die Subkutan-Injektionen sollten in Woche 0-2-4-8 und weiter im Vier-Wochen-Rhythmus erfolgen. Eine Kontrolle der Therapie wurde in einem halben Jahr vereinbart.*

Voraussetzung für einen guten Erfolg der Behandlung ist nicht nur der möglichst frühe Beginn, sondern auch, dass die Therapie nicht zu früh beendet wird. Dies würde in jedem Fall bedeuten, dass die pubertäre Entwicklung rasch wieder stimuliert wird und einsetzt. Unmittelbare negative Nebenwirkungen der Behandlung sind nicht bekannt, wenn man von der lokalen Schmerzhaftigkeit absieht, die mit der Injektion verbunden ist. Diese stellt aber vor allem für Kinder eine Angschwelle dar und bedarf einer einfühlsamen Betreuung. Leider gibt es keine nicht-invasive, schmerzfreie Alternative. Eltern und Patientin sollten darauf hingewiesen werden, dass es nach Beendigung der Therapie gelegentlich zu einer Abbruchblutung kommen kann.

Lediglich erwähnt sei an dieser Stelle, dass es noch weitere experimentelle Therapieansätze oder -varianten gibt, die diskutiert werden. So zum Beispiel die Kombination von Hydrocortison mit Aromatase-Hemmern und Androgen-Blockern (II) oder die Kombination von Wachstumshormon mit GnRH-Agonisten (1).



## Therapiekontrolle

Ein langfristig guter Behandlungserfolg verlangt regelmäßige Kontrolluntersuchungen. Klinische und endokrinologische Daten lassen erkennen, ob die Therapie zuverlässig durchgeführt wurde und individuell dem Kind gut angepasst ist. Es ist notwendig, dass die Kinder und Jugendlichen in einem Zentrum, von einem erfahrenen pädiatrischen Endokrinologen betreut werden, dem auch ein zuverlässiges pädiatrisch-endokrinologisches Labor zur Verfügung steht. Die Besonderheit der Therapiekontrolle des Kindesalters liegt in der Tatsache, dass dem Pädiater wesentliche, zuverlässige *nicht-invasive* Parameter zur Verfügung stehen, die auf Blutentnahmen verzichten lassen:

- Wachstum
- Skeletalter
- 17-Hydroxyprogesteron im Tages-Speichelprofil
- Pregnantriol im Sammelurin

Im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsklinik Freiburg werden die Kinder bei gutem Verlauf in der Regel halbjährlich zu ambulanten Kontrolluntersuchungen einbestellt, bei denen neben der Anamnese, der körperlichen Untersuchung, der Blutdruckmessung ein Hauptaugenmerk auf der Auxologie (Erheben von Gewicht, exakter Körperhöhe an einem Stadiometer durch *dreimaliges Messen*) liegt. Die Durchführung eines Handröntgenbildes der linken Hand zur Skeletalterbestimmung ist zur Verlaufskontrolle bei noch nicht abgeschlossenem Wachstum ebenfalls unerlässlich. Anhand der bis dahin erhobenen Daten wird die Wachstumsgeschwindigkeit unter der Therapie berechnet, der Befund des Handröntgenbildes gibt Aufschluss über die Knochenreifung.

Trotz der in der Literatur vorzufindenden Aussage, dass die Steroidbestimmung im Speichel keine größere Verbreitung gefunden habe, lässt die Messung des 17-Hydroxyprogesterons aus dem Speichelprofil in Kombination mit den Pregnantriol- und Pregnanolon-Werten aus dem 24-h-Sammelurin eine zuverlässige Aussage über den Verlauf der Therapie zu. Die Eltern führen diese beiden Tests zu Hause durch,

was eine gute Beratung hinsichtlich der Durchführung und der Fehlerquellen voraussetzt. Zur Überprüfung der hormonellen Suppression durch die Enantone-Behandlung ist der GnRH-Test das Mittel der Wahl. Hierbei wird, nach erfolgter basaler Blutabnahme, GnRH intravenös injiziert und nach dreißig Minuten nochmals Blut abgenommen.

Ebenfalls zur Therapiekontrolle notwendig ist die Ultraschall-Untersuchung der Nebennieren sowie der inneren Genitale bei Mädchen.

*Fallbeispiel:*

*Ein halbes Jahr nach Behandlungsbeginn mit Enantone wurde bei der Patientin eine Therapiekontrolle durchgeführt. Dem Kind ging es gut. Im GnRH-Test zeigten sich supprimierte LH/FSH-Werte, Östrogen und Testosteron lagen annähernd im präpubertären Bereich, Blutbild und Elektrolyte waren normal. Das Mädchen war unter der Therapie 2,9 cm gewachsen und hatte damit hinsichtlich seiner prospektiven Endlänge 2 cm gewonnen. Die Enantone-Dosis wurde auf Grund des Wachstums und der damit vergrößerten Körperoberfläche auf 1,98 mg erhöht, um den maximalen Therapieeffekt zu erzielen.*

Zusammenfassend kann man sagen, dass eine *gute AGS-Einstellung* keine Nebenwirkungen zeigt und den Patientinnen und ihren Familien ein normales Leben ermöglicht. Voraussetzung dafür ist auch das Verständnis der Eltern und der Patientinnen selbst von den Vorgängen im Körper, den Zielen, die mit der Therapie erreicht werden sollen und den Notwendigkeiten, die damit einhergehen. Das erfordert eine konsequente und kompetente ganzheitliche Betreuung und Beratung vom Anfang der Diagnosestellung über die Zeit der Therapie bis hin zur Entlassung aus der pädiatrischen Ambulanz in die Erwachsenen-Ambulanz.

## Beratungsaspekte

Überschaut man die Komplexität des Krankheitsbildes und die daraus resultierenden diagnostischen und therapeutischen Konsequenzen, so wird deutlich, wie notwendig eine fundierte und dabei verständliche und einfühlsame Beratung der Patienten und ihrer Eltern ist. In der bisherigen Praxis liegt die Verantwortung für die Patientenberatung und therapeutische Begleitung fast ausnahmslos bei dem behandelnden pädiatrischen Endokrinologen, der innerhalb meist fünfzehn- bis dreißigminütiger Behandlungstermine nicht nur die Untersuchung des Kindes durchführt, die Anamnese erhebt und die diagnostische und therapeutische Vorgehensweise festlegt, sondern auch das Gespräch mit Eltern und Patientin führt. Das lässt wenig zeitlichen Spielraum zu für eine ausführliche, auf die Patientin abgestimmte Beratung.

Eine Unterstützung sowohl für den Arzt, besonders aber für die Betroffenen ist die Therapiebegleitung durch eine qualifizierte Endokrinologische Assistentin oder einen Assistenten, die durch individuelle Beratungs- oder Schulungsangebote Eltern und Patientin behilflich sind, die Fülle an ärztlicher Information besser zu verstehen und sie im Umgang mit der Erkrankung umzusetzen.

Beratung in der pädiatrischen Endokrinologie erweist sich in der Klinik in erster Linie als die Beratung der Eltern. Ihnen kommt, besonders wenn die Patientin noch jung ist, die Aufgabe zu, die Krankheit und die damit verbundenen Veränderungen des Alltags (regelmäßige Arztbesuche, Blutentnahmen, Tabletteneinnahme, Urin und Speichelproben sammeln, Injektionen etc.) ihrem Kind zu erklären, verständlich zu machen und es vor allem auch psychisch zu unterstützen. Überzeugend kann dies nur gelingen, wenn sie diese Vorgänge verstanden haben und Antworten auf ihre Fragen erhalten, mit denen sie umgehen können.

Je älter die Patientin selbst ist, umso mehr muss sie direkt einbezogen werden. Dies kann sowohl im Rahmen einer Einzelberatung (Familie) als auch einer Gruppenschulung geschehen und ist individuell und thematisch abzuwägen. Voraussetzung für eine erfolgreiche und vor allem befriedigende, patientenzentrierte Beratung ist einerseits die Beachtung der *Lernvoraussetzungen*, die Patientin und

Eltern mitbringen (Emotionen, Vorwissen, kognitive Fähigkeiten, Sprache, Kultur, familiäre Situation, eigene Persönlichkeit) und andererseits des *Rahmens*, in dem die Beratung/Schulung stattfindet (Räumlichkeiten, Zeit, Umfang etc.). Dies erfordert von dem Beratenden außer der fachlichen Kompetenz besonderes Einfühlungsvermögen und eine individuelle Vorbereitung auf jedes einzelne Gespräch.

Die Beratung einer Patientin mit late-onset-AGS und ihrer Eltern sollte auf folgende Fragen und inhaltliche Aspekte eingehen:

- Was ist unter dem Krankheitsbegriff zu verstehen?
- Welches Grundlagenwissen der Pathophysiologie braucht die Patientin zum Verständnis der Vorgänge in ihrem Körper?
- Was sind die Ursachen der Erkrankung?
- Wie wird die Krankheit vererbt?
- Wie verläuft die Therapie?
- Was heißt „Substitutionstherapie“?
- Wie wirkt Cortisol?
- Wie erfolgt die Medikamenteneinnahme?
- Wie erkennt man einen Notfall – was ist Stress?
- Wann und wie wird die Cortisoldosis angepasst?
- Welche Bedeutung hat der Notfallausweis?
- Wie wird der Therapieerfolg kontrolliert?
- Wie erfolgt die sachgerechte Abnahme eines Sammelurin- und Speichelprofils und worin liegen die Fehlerquellen?

Die Endokrinologische Assistentin übernimmt ebenfalls die Assistenz, Beratung und Betreuung während der Funktionstests, wie zum Beispiel des diagnostischen ACTH-Stimulationstests und des GnRH-Tests.

Die Aufklärung über die Enantone-Therapie obliegt in der Regel dem Endokrinologen. Er wird ebenso auf die häufigste Sorge der Eltern und Patientin eingehen, was die umkehrbare Unterdrückung der Pubertät anbetrifft als auch auf die eventuelle Abbruchblutung nach Beendigung der Therapie. Die monatlichen Injektionen werden in der bisherigen Praxis durch den behandelnden Kinder- oder Hausarzt durchgeführt und haben sich als solches bewährt.

Die Familien sehen sich im Alltag oft auch vor ganz praktische Fragen gestellt: Medikamenteneinnahme während Schulausflügen? Muss man sein Kind am Sonntagmorgen um fünf Uhr für die Entnahme einer Speichelprobe wecken? Diese Fragen können innerhalb der Beratung beantwortet werden.

Neben der Fülle an medizinisch- klinischen Aspekten gibt es allerdings auch Probleme und Sorgen, wo es hilfreich und entlastend sein kann, sie mit anderen betroffenen Familien auszutauschen, andere Erfahrung vermittelt zu bekommen. So beispielsweise Fragen der Verarbeitung der Erkrankung oder: Muss ich mein Kind jetzt anders erziehen? Wie und ab welchem Alter kläre ich es über die Krankheit auf? Eine Unterstützung für die betroffenen Familien bietet seit Jahren die AGS-Eltern- und Patienteninitiative e.V. an, die ein Kontaktforum für Erfahrungs- und Informationsaustausch ist und sich in Deutschland, Österreich und der Schweiz aus verschiedenen Regionalgruppen zusammensetzt. Die Familien von neuen AGS-Patienten sollten frühzeitig in diese bundesweit arbeitenden Elterninitiativen integriert werden.

Je besser es gelingt, Eltern und Patientinnen verständliche Information und Aufklärung zur Erkrankung zu vermitteln, umso entlasteter und selbstbewusster wird sich das Leben mit dem late-onset-AGS gestalten. Wir können, trotz aller Beratung und Anleitung, sicher nicht alle Ängste oder jeden Druck, den die Erkrankung mit sich bringt, abnehmen. Wir können ihn aber durch eine gute und konsequente Betreuung durchaus mildern und gerade den jungen Mädchen das nötige Wissen und damit die Basis vermitteln, um mit ihrem Körper, trotz late-onset-AGS, im Einklang zu sein.

## Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit

Wie eingangs bereits erwähnt, endet eine ganzheitliche Betreuung unserer Patienten nicht vor den Toren einer pädiatrischen Endokrinologie-Ambulanz. Deshalb sei hier abschließend auf die Bedeutung der interdisziplinären Zusammenarbeit der verschiedenen Fachgebiete eingegangen.

Eine bedeutende Rolle kommt bei der Betreuung junger Patientinnen dem behandelnden *Kinder- oder Hausarzt* zu. In der Regel ist er es, der die Eltern mit ihrem Kind in das endokrinologische Zentrum überweist und im weiteren Verlauf an ihrem Heimatort betreut. Deshalb ist es unerlässlich, ihn in die Behandlung der Patientin einzubinden und detailliert zu informieren.

Für die Diagnostik sind molekulargenetische Untersuchungen in *entsprechend spezialisierten Labors* optimal.

Da die Erkrankung ihre Ursache in einem erblichen Defekt hat, ist eine humangenetische Beratung der Familien bedeutsam. Ist in einer Familie ein Kind an late-onset-AGS erkrankt, ist es für die Geschwister wichtig, ob sie selbst für die Krankheit heterozygote Merkmalsträger sind oder nicht. Derartige Familienmitglieder bleiben nicht nur klinisch unauffällig, vielmehr haben sie immer ein genetisch vollständig gesundes Chromosom 6. Bedeutungsvoll ist die Betreuung durch *Molekulargenetiker* besonders für erwachsene Patientinnen mit Kinderwunsch oder in der Schwangerschaft. „Dabei geht es nicht um eine frühzeitige Diagnosestellung, denn das AGS stellt in keinem Fall eine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch dar. Vielmehr kann der klassische 21-Hydroxylasedefekt bereits pränatal therapiert und damit die intrauterine Virilisierung verhindert werden.“<sup>(2)</sup>

Im Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin in Freiburg werden late-onset-Patientinnen in der Regel (z.B. bei vorliegenden Follikelzysten, spätestens mit Einsetzen der ersten Regelblutung) einer erfahrenen *Gynäkologin* vorgestellt, die dann die weitere gynäkologische Betreuung und Beratung übernimmt.

Ein wichtiger Teil der Behandlung ist die *psychologische Betreuung* der Patientinnen und ihrer Familien. Durch die auftretende Pseudopubertas praecox sind die Mädchen

bzw. ihre Familien häufig erheblich verunsichert, die geistige Entwicklung des Kindes entspricht dem chronologischen Alter, die vorzeitigen körperlichen Reifungsvorgänge lösen Angst aus. Dazu tragen oftmals neugierige Beobachtung und rücksichtslose Verhaltensweisen aus der Umgebung der Kinder bei. Durch die oft schon entstandene Überlänge hält man die Kinder für älter, so dass unbeabsichtigt überhöhte Anforderungen an ihre psychosoziale und intellektuelle Reife gestellt werden. Wünschenswert ist hier die Zusammenarbeit mit einem Psychologen oder einer Psychologin. Ein weiterer Schwerpunkt auf diesem Gebiet ist die Betreuung der jugendlichen Mädchen, die sich mit der eigenen Sexualität und ihrem Körper auseinandersetzen. In diesem Lebensalter steht häufig auch der Wechsel in der ärztlichen Betreuung an, die Mädchen oder jungen Frauen „entwachsen“ der pädiatrischen Endokrinologie und wechseln in die Erwachsenenprechstunde.

Um diesen Übergang möglichst optimal und fließend zu ermöglichen, werden die Patientinnen während einer endokrinologischen Übergangssprechstunde von dem sie bis dahin behandelnden Pädiater und dem zukünftigen Internisten gemeinsam betreut. Durch enge Absprachen und eine adäquate Überleitung zwischen den Fachgebieten sollte eine patientenorientierte, vertrauensvolle Betreuung auch über das Kindesalter hinaus gewährleistet und möglich sein.

## Schlussteil

Die intensive Vorbereitung auf das gewählte Thema und meine eigene praktische Erfahrung in der Endokrinologischen Ambulanz haben mir gezeigt, dass einerseits ein *erheblicher* Beratungsbedarf von Seiten der betroffenen Familien besteht, andererseits den behandelnden Ärzten zu wenig Zeit für die Patienten/innen und ihre Eltern zur Verfügung steht, diesem Bedarf umfassend gerecht zu werden.

Überraschend ist für mich die starke Präsenz der late-onset-Patientinnen in Internet-Foren. Ich habe während meiner Tätigkeit in der endokrino-logischen Ambulanz den Eindruck gewonnen, dass viele Eltern und Patienten/innen sich mit ihren Fragen eher einem nicht-wissenschaftlichen Forum zuwenden, als den Arzt mit der eigenen Unsicherheit zu konfrontieren.

*„...Für uns stellen sich hier viele Fragen z.B. der weitere Entwicklungsverlauf, veränderte frühzeitige Pubertät, seelisches Gleichgewicht, Auswirkungen langjähriger Medikamenteneinnahme, Entwicklungsverlauf ohne Medikamenteneinnahme bei leichter LOAGS, Erfahrung beim langsamen Absetzen der Cortisoneinnahme...“.*

Bei den Betroffenen bestehen trotz der ärztlichen Aufklärung viele Ängste, Unsicherheiten und Befürchtungen, die sich durch zielgerichtete, verständnisvolle und kompetente Beratung sowie Schulung durch eine Endokrinologie-Assistentin erklären oder relativieren lassen können. Die Praxis zeigt, dass selbst Eltern, die im Umgang mit der Erkrankung ihrer Kinder bereits erfahren scheinen, auf gezieltes Nachfragen Erklärungsangebote interessiert und dankbar annehmen.

Da die Patienten/innen und deren Eltern über einen sehr langen Zeitraum in der Ambulanz betreut werden, ist es ebenfalls wichtig, dass die chronisch kranken Patienten von einem *konstanten Team* betreut werden, deren fester Bestandteil als Partner des Arztes die Endokrinologie-Assistentin ist.



# Literatur – und Quellenverzeichnis

---

## Literatur:

- (1) Stolecke, H. (Hrsg.): Endokrinologie des Kindes- und Jugendalters, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, 3. Auflage, 1997, S. 380-383, 491-508
- (2) Kruse, Klaus (Hrsg.): Pädiatrische Endokrinologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2. Auflage, 1999, S. 92-102
- (3) Lehnert, Hendrik (Redaktion), DGE (Hrsg.): Rationelle Diagnostik und Therapie in Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 2. Auflage, 2003, S. 151-154, 159, 246-249
- (4) Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, Walter de Gruyter Verlag Berlin New York, 257. Auflage, 1994
- (5) Silbernagel, Stefan und Despopoulos, Agamemnon: Taschenatlas der Physiologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York, 6. korrigierte Auflage, 2003, S.296

## Quellen:

- (I) Adrenogenitales Syndrom. Artikel auf der Internetseite: [http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef3/lbef\\_adrenogenitales\\_syndrom\\_ag.s.htm](http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef3/lbef_adrenogenitales_syndrom_ag.s.htm)  
Univ.Do. Dr. med. Wolfgang Hübl, (8.3.2006)
- (II) Adrenogenitales Syndrom. Artikel auf der Internetseite: [http://www.neoscreening.de/DGNS/frame\\_KB.htm](http://www.neoscreening.de/DGNS/frame_KB.htm),  
Prof. Dr. med. S. und M. Zabransky, ( 25.1.2006)
- (III) Merke, Deborah P., und Bornstein, Stefan R.: Congenital adrenal hyper -  
plasia, (Seminar), [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com), Vol 365, June 18, 2005
- (IV) Fachinformation Enantone Monats-Depot, Takeda Pharma, Oktober 2002
- (V) Kraus, Eveline: Eine Broschüre der AGS-Eltern- und Patienteninitiative e.V., 2. Auflage, 2002
- (VI) late-onset-AGS, Artikel auf Internetseite:  
[http://www.forumromanum.de/member/forum/forum-user\\_240296-ubb\\_index-2---.html](http://www.forumromanum.de/member/forum/forum-user_240296-ubb_index-2---.html),  
"Schwan, 8 Jahre + LO AGS" , (19.4.2006)
- (VII) Prof. Dr. K. Otfried Schwab, Leitender Oberarzt des FB Endokrinologie und  
Diabetologie des ZKJ der Universität Freiburg i. Br., Gesprächs zit., 3. Mai 2006

Alle Daten sowie Befundbeurteilungen des Fallbeispiels sind der Krankenakte der Patientin entnommen (vidit Prof. Dr. Schwab).  
Geschützte Warennamen (Warenzeichen) wurden nicht besonders kenntlich gemacht.