

Cushing Syndrom (Hyperkortisolismus) im Kindesalter

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V.

in Zusammenarbeit mit: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) e.V., Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

AWMF-Register-Nummer Nr. 174 - 010

Klasse: S1

Version 1.0 (Februar 2020)

Impressum

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.

Kontakt

Geschäftsstelle der DGKED e.V.

Wolfgang Seel

Chausseestraße 128-129

10115 Berlin

<http://www.paediatrische-endokrinologie.de/>

Tel: 030 / 28 04 68 04

Fax: 030 / 28 04 68 06

E-Mail: w.seel@dgked.de



Koordination der Leitlinienentwicklung der DGKED e.V.

Frau Dr. Anja Moß

AWMF-Leitlinienberaterin

E-Mail: anjamoss@web.de

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	3
Ätiologie und Pathogenese.....	3
Symptomatik	4
Diagnostik.....	4
Bildgebende Diagnostik.....	7
Therapie	7
Pharmakotherapie	8
Nachsorge	8
Verlauf und Prognose.....	9
Aspekte der Diagnostik und Therapie.....	10
Literatur	12
Verfahren zur Konsensbildung, Leitliniengruppe.....	14

Einleitung

Beim Hyperkortisolismus oder Cushing Syndrom (CS) handelt es sich um ein hochkomplexes und zugleich sehr seltenes Krankheitsbild. Im Kindesalter ist das iatrogene CS nach langdauernder hochdosierter Glukokortikoid- oder auch ACTH-Therapie am häufigsten.

Ätiologie und Pathogenese

Man unterscheidet primäre und sekundäre (zentrale) Ursachen des Hyperkortisolismus.

Primäre Ursachen (ACTH-unabhängiges CS)

Das ACTH-unabhängige CS wird durch eine autonome Kortisolüberproduktion der Nebennieren verursacht und ist vor dem Schulalter für die meisten CS-Fälle verantwortlich. Ursachen können kortisolproduzierende adrenokortikale Tumore (Adenome und Karzinome) und bilaterale adrenokortikale Hyperplasien (BAH) sein. Das Hauptmanifestationsalter adrenaler Tumore liegt vor dem 5. Lebensjahr (70%).

BAH werden in mikronoduläre (max. Durchmesser 1cm) und makronoduläre (>1 cm) Hyperplasien eingeteilt. Die mikronodulären BAH wiederum werden in pigmentierte (primär pigmentierte noduläre adrenokortikale Dysplasien (PPNAD)) und nicht-pigmentierte (mikronoduläre bilaterale adrenale Hyperplasie) Formen unterteilt.

Primär pigmentierte noduläre adrenokortikale Dysplasien (PPNAD) werden durch Keimbahnmutationen im *PRKAR1A* Gen verursacht. Bei einem Teil der Patienten mit der nicht-pigmentierten Form werden Mutationen im *PDE11A* oder *PDE8B* Gen gefunden.

Adrenale Tumore manifestieren sich zu einem Drittel klinisch mit einem CS, wobei es sich in ca. 70% der Fälle um Karzinome handelt. Etwa 2/3 der Tumore sind virilisierend und zeigen klinisch eine Pseudopubertas praecox. Dabei kann es auch zu einer beschleunigten Wachstumsgeschwindigkeit mit perzentilen-überkreuzendem Wachstum kommen. Bis zu 10% aller adrenalen Tumore manifestiert sich bilateral.

Sekundäre Ursachen (ACTH-abhängiges CS)

Ein durch ein ACTH produzierendes Hypophysenadenom verursachter Hyperkortisolismus wird auch Morbus Cushing genannt. Der Morbus Cushing ist mit einer Inzidenz von ca. 1: 1 Million extrem selten, aber unter den endogenen CS Formen die häufigste Ursache und bei Kindern über 7 Jahren für ca. 75% der CS Fälle verantwortlich. Bei ca. einem Drittel der Kinder mit Morbus Cushing konnten somatische Mutationen im Exon 14 des *USP8* (Ubiquitin-spezifische Protease 8) Gens in den corticotrophen Adenomen nachgewiesen werden.

ACTH-abhängige CS Fälle durch ektope ACTH- und/ oder CRH Produktion sind im Kindesalter eine Rarität (weniger als 1% aller CS Fälle) und werden bei neuroendokrinen Tumoren von Pankreas, Thymus, Leber oder Lunge gefunden.

Symptomatik

Tabelle 1: Klinische Symptome des CS im Kindes- und Jugendalter.

Symptome	Häufigkeit (in %)
Gewichtszunahme	90
Wachstumsstörung	83
primäre oder sekundäre Amenorrhoe	78
Hirsutismus	78
Übergewicht/ Adipositas	75
blau-rötliche Striae rubrae	61
Akne	47
Arterielle Hypertension	47
Müdigkeit und Schwäche	44
Frühzeitige Pubertätsentwicklung	38

Das wichtigste klinische Instrument zur Differenzierung des Cushing Syndroms gegen die häufige alimentäre Adipositas (AWMF-LL Nr. 050-002) ist das genaue Führen der Körperlängen- und Gewichtssperzentilen mit paralleler Betrachtung von Gewichtsentwicklung zur Längenentwicklung und Wachstumsgeschwindigkeit.

Empfehlung 1: Bei einem Kind, welches die Längenperzentilen nach unten, die Gewichtssperzentilen aber dabei nach oben durchkreuzt, sollte ein CS ausgeschlossen werden.

Empfehlung 2: Bei Zeichen einer Virilisierung (premature Pubarche, Klitorishypertrophie, Beschleunigung der Wachstumsrate, Hirsutismus, Akne) soll ein virilisierenden adrenalen Tumor ausgeschlossen werden.

Zudem kann es beim Hyperkortisolismus auch zu psychischen Symptomen wie Depression oder zu Schulproblemen kommen.

Diagnostik

Die einmalige Bestimmung einer Kortisol und/ oder ACTH Konzentration im Serum ist für den Nachweis oder Ausschluss eines CS wegen der circadianen Rhythmik und der Beeinflussung durch Stress bei der Blutentnahme ungeeignet.

Empfehlung 3: Die einmalige Bestimmung einer Kortisol und/ oder ACTH Konzentration im Serum oder Plasma sollte nicht durchgeführt werden.

Ebenso besteht kein Anlass zur Durchführung einer bildgebenden Untersuchung vor biochemischer Diagnosebestätigung.

Empfehlung 4: Für das initiale Screening auf CS sollten 1-2 der drei folgenden Tests durchgeführt werden:

1. **Bestimmung des freien Kortisols oder eines Harnsteroidprofil mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) aus einem 24-h Sammelurin.**
2. **Bestimmung des Speichelkortisols zu Mitternacht beim schlafenden Patienten**
3. **niedrig-dosierter Kurzzeit Dexamethason Suppressionstest**

Zu den einzelnen Tests:

1.) Bestimmung des freien Kortisols im 24h-Sammelurin (urinary free cortisol, UFC) oder Harnsteroidprofil mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) aus einem 24-h Sammelurin. Zum Ausschluss eines zyklischen CS sollte die Untersuchung wiederholt durchgeführt werden. Normalwerte für Kinder sollten bekannt sein, die Untersuchung sollte daher in speziellen pädiatrischen Laboren durchgeführt werden. Zu beachten ist, dass unterschiedliche Methoden wie Immunoassays oder massenspektrometrische Untersuchungen zu unterschiedlichen Messergebnissen führen und massenspektrometrische Analysemethoden niedrigere Kortisolkonzentrationen bestimmen.

2.) Speichelkortisol zu Mitternacht beim schlafenden Patienten. In der Altersgruppe von 6-10 Jahren hatte ein Cut-off Wert von 0,1 µg/dl eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 87,5%, in der Altersgruppe von 11-15 Jahren hatte ein Cut-off Wert von 0,17 µg/dl eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 100% und in der Altersgruppe von 16-20 Jahren hatte ein Cut-off Wert von 0,16 µg/dl eine Spezifität von 100% und eine Sensitivität von 76,2%.

3.) niedrig-dosierter Kurzzeit Dexamethason Suppressionstest (DST; 15 µg/ kg KG, max. 1 mg, Gabe um 23h, Kortisolbestimmung am nächsten Morgen um 8:00 h). Da die Voraussetzung eines Screeningtests darin besteht, diejenigen, die erkrankt sind, sicher zu erfassen, wird ein niedriger Cut-off Wert von 1,8 µg/dl nach Dexamethasonsuppression empfohlen. Die falsch-positiv-Rate beträgt ca. 15-20%.

Empfehlung 5: zur Verifizierung des CS sowie zur Differentialdiagnose sollen folgende drei Untersuchungen durchgeführt werden:

1. **Bestimmung der Mitternachts-Kortisolkonzentration im Serum beim schlafenden Kind**
2. **Bestimmung der morgendliche ACTH Konzentration im Plasma.**
3. **Durchführung eines hoch-dosierten Dexamethasonhemmtests**

Zu den einzelnen Untersuchungen:

1. Überprüfung der circadianen Tagesrhythmik der Kortisolsekretion durch Bestimmung der Mitternachts-Kortisolkonzentration: ein Mitternachtskortisolwert $> 4,3 \mu\text{g/dl}$ zeigt eine Sensitivität von 99% (104 von 105 Kindern mit CS richtig erkannt) und eine Spezifität von 100%.
2. Basale morgendliche ACTH Konzentration.
3. Hoch-dosierter Dexamethason-Hemmtest (HDDST oder Liddle Test); entweder als Standardtest über 48h: $30 \mu\text{g/kgKG}$ (max. 2,0 mg) Dexamethason p.o. alle 6h über 48h mit Kortisolbestimmung um 8 Uhr am Folgetag, oder als modifizierter Kurztest: $120 \mu\text{g/kgKG}$ (max. 8,0 mg) als Einmalgabe um 23 Uhr mit Kortisol- und ACTH-Bestimmung am nächsten Morgen um 8 Uhr) mit Bestimmung des freien Kortisols (urinary free cortisol, UFC) oder eines Harnsteroidprofils mittels GC-MS aus dem folgenden 24-Sammelurin.

Ein basaler ACTH Wert $> 5 \text{ pg/ml}$ und ein Kortisolabfall um mind. 20% im hochdosierten kurzzeitigen Dexamethasonsuppressionstest sprechen für die Diagnose eines **ACTH-abhängigen CS** (Morbus Cushing oder ektopes ACTH/CRH Syndrom), während ein basaler ACTH Wert $< 35 \text{ pg/ml}$ zusammen mit einer Supprimierbarkeit des Kortisols um $< 20\%$ für die Diagnose eines **ACTH-unabhängigen CS** sprechen. Die Kombination aus basal erhöhtem ACTH Wert und fehlender Kortisol-suppression ($< 20\%$) im hochdosierten Dexamethasonsuppressionstest spricht für ein ektopes ACTH bzw. ACTH/CRH Syndrom.

Der **CRH Stimulationstest** hat seinen Stellenwert in der **Unterscheidung von Patienten mit ACTH-abhängigem CS**, d.h. in der Differenzierung von hypophysärem M. Cushing von ektopem ACTH Syndrom. Zur Unterscheidung zwischen M. Cushing und ACTH-unabhängigem CS ist der CRH Test nicht geeignet, da auch Patienten mit primären Nebennierenerkrankungen nach CRH Stimulation einen Kortisolanstieg haben können.

Ca. 80% der Kinder mit Morbus Cushing zeigen nach CRH-Stimulation einen Kortisolanstieg von $\geq 20\%$. Im Gegensatz dazu liegt bei Patienten mit ektopem ACTH bzw. ACTH/CRH Syndrom der Kortisolanstieg $< 20\%$ (Spezifität 100%, Sensitivität 79%). Somit schließt ein Kortisolanstieg von $\geq 20\%$ nach CRH Stimulation eine ektope ACTH bzw. ACTH/CRH Bildung recht sicher aus, während bei einem Kortisolanstieg von $< 20\%$ sowohl ein Morbus Cushing als auch ein ektopes ACTH bzw. ACTH/CRH Syndrom möglich sind.

Empfehlung 6: Bei Nachweis einer CS sollte eine 24-Stunden-Blutdruckmessung zum Ausschluss einer Hypertonie sowie ein Ausschluss eines Diabetes mellitus (HbA1c, Blutzucker, evtl. oraler Glucosetoleranztest) erfolgen.

Bildgebende Diagnostik

Empfehlung 7: Bei Nachweis eines ACTH-abhängigen CS soll eine MRT Untersuchung der Hypophyse mit Kontrastmittel (KM) durchgeführt werden.

Der überwiegende Anteil (ca. 95%) ACTH-produzierender Hypophysenadenome sind Mikroadenome mit einem Durchmesser unter 7 mm. Die Nachweisrate von ACTH-produzierenden Mikroadenomen liegt bei ca. 60%. Die MRT-Untersuchung sollte dünn-schichtig (Schichtdicke ≤ 2 mm) erfolgen. Sie soll T1-gewichtete Sequenzen \pm Kontrastmittel mit koronarer und sagittaler Schnittebene und T2-gewichtete Sequenzen umfassen. Frühe Aufnahmen während der KM-Anflutung (=dynamisches MRT) können die Nachweisrate eines Mikroadenoms erhöhen. Wenn verfügbar, sollte das MRT mit einer Feldstärke von 3 Tesla durchgeführt werden.

Empfehlung 8: Wenn der MRT Befund nicht eindeutig den Nachweis eines Hypophysenadenoms zulässt, sollte als nächstes ein CRH Stimulationstest durchgeführt werden.

Ein Kortisolanstieg $\geq 20\%$ spricht für einen Morbus Cushing. Bei einem Kortisolanstieg $< 20\%$ nach CRH Stimulation sollte ein ektopes ACTH oder ektopes ACTH/CRH Syndrom differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Dazu sollte in einem spezialisierten Zentrum eine bilaterale Sinus petrosus-Katheterisierung in Kombination mit einem CRH-Test erfolgen. Ein ACTH-Quotient (zentral vs. peripher) von < 2 basal und < 3 nach CRH Stimulation belegt die zentrale Ursache (Morbus Cushing) der Erkrankung.

Bei ACTH Quotienten > 2 basal und > 3 stimuliert besteht der V.a. ein ektopes ACTH-abhängiges CS, dann sollte ein MRT mit Kontrastmittel von Hals, Thorax und Abdomen erfolgen.

Bei V.a. ein ACTH-unabhängiges CS erfolgt die Bildgebung der Nebennieren durch Sonografie oder MRT mit Kontrastmittel.

Therapie

Empfehlung 9: Bei Nachweis eines M. Cushing soll eine transsphenoidale Hypophysenoperation durch einen darin erfahrenen Neurochirurgen durchgeführt werden.

Die Heilungsrate variiert zwischen verschiedenen Zentren von nur 50% bis über 90%. Etwa 10-30% der Patienten erleiden nach initialer Remission einen Erkrankungsrückfall. Der Rückfall ereignet sich meist in den ersten 6 Jahren nach transsphenoidaler Operation. Die Heilungsrate nach erneuter Operation liegt bei 60-80%. Typische Risiken der Operation sind Rhinoliquorrhoe, früh-postoperatives SIADH, Wachstumshormonmangel, Ausfall weiterer Hypophysenvorderlappen-Achsen und transients oder permanenter Diabetes insipidus.

Bei Persistenz oder Rezidiv eines Morbus Cushing nach transssphenoidaler Operation stehen die therapeutischen Optionen der transssphenoidalen Re-Operation, der Radiotherapie der Hypophyse (Zielvolumen abhängig von Adenom-Lokalisation) in Form einer radiochirurgischen Einzeitbestrahlung oder einer fraktionierten Bestrahlung, der medikamentösen Therapie oder der bilateralen Adrenalektomie zur Verfügung. Die Therapieentscheidung wird interdisziplinär getroffen und hängt von Alter des Kindes, Schwere der Erkrankung, Größe und Lokalisation des Adenoms und auch von der Hypophysenfunktion ab.

Empfehlung 10: Bei Vorliegen eines Nebennierentumors soll ein pädiatrischer Onkologe hinzugezogen werden. Nebennierenkarzinome sollen vollständig entfernt werden, ggf. auch mithilfe einer neoadjuvanten Chemotherapie. Eine Tumorbioptie führt häufig zur Tumorrupktur, verschlechtert die Prognose und soll unterlassen werden.

Die Therapie erfolgt entsprechend den Therapieempfehlungen der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH).

In Abhängigkeit von der Tumorgröße, des Resektionsstatus, des histologischen Befundes erfolgen Bestrahlung, Chemotherapie (neoadjuvant bzw. adjuvant) und adrenolytische Therapie mit Mitotane (o,p'DDD). Kinder mit malignen Nebennierentumor sollten im Register zur Erfassung maligner endokriner Tumoren (GPOH-MET-Register, Studienzentrale Universitätskinderklinik Magdeburg) erfasst werden.

Pharmakotherapie

Empfehlung 11: Alternativ zur bilateralen Adrenalektomie kann bei nicht kontrollierbarem Hyperkortisolismus eine medikamentöse Therapie eingesetzt werden.

Sinnvoll ist eine zusätzliche Glukokortikoids substitution („Block-and-Replace-Strategie“). Ketoconazol hemmt die adrenale Steroidhormonsynthese und ist zur Therapie des endogenen CS ab dem Alter von 12 Jahren zugelassen. Aufgrund möglicher schwerer Leberfunktionsstörungen muss die Leberfunktion engmaschig kontrolliert werden. Metyrapon (Metopiron®) hemmt die 11 β -Hydroxylase und damit die Umwandlung von 11-Deoxykortisol in Kortisol. Es ist zur Therapie des endogenen CS im Kindesalter zugelassen. An Nebenwirkungen kommt es häufig zu gastrointestinalen Beschwerden. Aufgrund des möglichen iatrogenen Hypokortisolismus ist eine Hydrokortisonerhöhung bei Erkrankung (Fieber etc.) notwendig (s. AWMF Leitlinie Nr. 174-011 „Primäre Nebenniereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter“).

Nachsorge

Nach transsphenoidaler Hypophysenoperation, Entfernung eines Nebennierenadenoms, bilateraler Adrenalektomie oder Entfernung eines ACTH-produzierenden Tumors kommt es zu einer Nebenniereninsuffizienz.

Empfehlung 12: Perioperativ soll eine Hydrokortisonsubstitution in erhöhter Stressdosis verabreicht werden (100 mg/m²/ Tag) (s. AWMF Leitlinie Nr. 174-011 „Primäre Nebenniereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter“).

Empfehlung 13: Innerhalb von einigen Tagen sollte die Hydrokortisondosis schrittweise auf eine physiologischere Hormonersatzdosis von ca. 10-12 mg Hydrocortison /m²/ Tag reduziert werden.

Empfehlung 14: Vor stationärer Entlassung sollten Notfalltherapie und Stressmanagement bei Nebenniereninsuffizienz mit den Eltern und Patienten besprochen und geübt werden (s. AWMF Leitlinie Nr. 174-011 „Primäre Nebenniereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter“).

Empfehlung 15: Nach bilateraler Adrenalektomie soll zusätzlich eine Fludrokortisonsubstitution (50-200 µg/ Tag) erfolgen.

Empfehlung 16: Nach transsphenoidaler Hypophysenoperation sollte eine laborchemische Untersuchung erfolgen, die klären soll, ob der Patient in Remission ist und ob es ein Rückfallrisiko gibt. Gängige Verfahren sind Bestimmung von Kortisol und ACTH, die Ausscheidung von freiem Kortisol im 24h Sammelurin sowie die Kortisolstimulation im CRH Test.

Ein ACTH-Anstieg auf >32 pg/ml und ein Kortisolanstieg auf >10,0 µg/dl nach CRH Stimulation am 10. postoperativen Tag (nach 34 stündiger Hydrokortisonpause) zeigt ein erhöhtes Risiko eines späteren Erkrankungsrückfalls an. Patienten mit nachgewiesener somatischer *USP8* Mutation zeigen ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko.

Empfehlung 17: Postoperativ sollen Natrium, Prolaktin, LH, FSH, Testosteron bzw. Östradiol, IGF-I, IGFBP3, TSH und fT4 zum Ausschluss einer hypophysären Insuffizienz bestimmt werden. Nach einer Polyurie und Polydipsie sollte gefragt werden.

Verlauf und Prognose

Nach transsphenoidaler Hypophysenoperation zeigen ca. 75% der Patienten innerhalb von 18 Monaten eine Wiederherstellung einer normalen Nebennierenfunktion, bei 25% bleibt eine Nebenniereninsuffizienz dauerhaft bestehen.

Empfehlung 18: Im Verlauf sollte die Nebennierenfunktion regelmäßig überprüft werden.

Initial sollte eine volle Substitutionstherapie mit 10-12 mg Hydrocortison /m²/ Tag verabreicht werden, im Verlauf kann die Hydrokortisondosis langsam und vorsichtig gesenkt werden, beginnend mit der Abenddosis. Dabei sollte im Verlauf eine wiederholte Testung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren (HPA)-Achse

erfolgen (s. AWMF Leitlinie 174-011 „Primäre Nebenniereninsuffizienz im Kindes- und Jugendalter“). Wird die Dauertherapie beendet, sollte eine Stressdosis für 6 Monate fortgeführt werden.

Empfehlung 19: Patienten mit erhöhtem Risiko für ein Rezidiv (z.B. bei auffälligem CRH Test) sollten alle 6 Monate auf das Wiederauftreten eines Hyperkortisolismus getestet werden.

Dies gilt insbesondere für Patienten mit Nachweis einer *USP8* Mutation im Adenomgewebe, da diese Patienten ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko zeigen.

Pädiatrische Patienten mit CS entwickeln als Folge des Hyperkortisolismus eine Wachstumsstörung. Nach der Behandlung zeigt sich jedoch oft ein unzureichendes Aufholwachstum, so dass die Endgröße im Durchschnitt ca. 1-1,5 Standardabweichungen unterhalb der Norm liegt.

Empfehlung 20: Bei Patienten mit M. Cushing sollte frühzeitig nach einem Wachstumshormonmangel gesucht werden, um eine behandelbare Ursache des fehlenden Aufholwachstums zu diagnostizieren (s. AWMF Leitlinie Nr. 174-002 „Diagnostik des Wachstumshormonmangels im Kindes- und Jugendalter“).

Einige Patienten, vor allem nach Bestrahlung der Hypophyse, können auch eine frühe Pubertätsentwicklung zeigen, die durch GnRH Agonisten behandelt werden kann.

Aspekte der Diagnostik und Therapie

Empfehlung 21: Diagnostik und Behandlung des Hyperkortisolismus sollte in tertiären (universitären) Zentren erfolgen.

Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes sollte frühzeitig eine Zusammenarbeit mit einem hierin erfahrenen päd.-endokrinologischem Zentrum erfolgen. Ein spezielles pädiatrisch-endokrinologisches Labor mit etablierten pädiatrischen Referenzwerten oder eine Kooperation mit einem äquivalenten Labor sollte nachgewiesen sein. Das Zentrum sollte sowohl eine stationäre als auch ambulante Betreuungs- und Behandlungsmöglichkeit vorhalten. Pro 10 Patienten mit V.a. CS, die pro Jahr abgeklärt werden, sollten 0,1 VK Stellen an Kinderendokrinologen vorhanden sein.

Algorithmus zur Abklärung bei V.a. Cushing Syndrom.

