



Abstracts der Gemeinsamen Jahrestagung der AGPD und DGKED 2021

Poster Diabetologie

Seite 2 - 22

Poster Endokrinologie

Seite 23 - 46



D1

Autoimmunenkephalitis bei einem jugendlichen Patienten mit Diabetes mellitus Typ I: Ein Fallbericht.

Laura Marchena Aso¹, Dr. Jakob Ruff¹, Dr. Florian Schneider¹, Dr. Ralph Ziegler², Priv.-Doz. Michael Böswald¹

¹ St. Franziskus Hospital Münster, Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Diabetologie, Münster, Deutschland; ² Diabetologische Schwerpunktpraxis Dr. med. Ralph Ziegler, Münster, Deutschland

Einleitung

Eine Assoziation von Anti-Glutamat-Decarboxylase (GAD)-Antikörpern, welche bei etwa 70-80% aller Kinder und Jugendlichen mit Diabetes mellitus (DM) Typ I im Serum nachgewiesen werden, mit autoimmun vermittelten neurologischen Syndromen wird in der aktuellen Literatur diskutiert. Wir berichten über den Fall eines 15-jährigen Patienten, der sich mit progredientem Schwankschwindel, Fallneigung, Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie Abgeschlagenheit in unserer Notfallambulanz vorstellte

Methodik

Anamnestisch war im Alter von 5 Jahren ein DM Typ I mit Nachweis von GAD-Antikörpern diagnostiziert worden. Die Stoffwechselkontrolle war unter CSII mit Fiasp und CGM bis zu diesem Zeitpunkt zufriedenstellend gewesen. Bei der Aufnahme imponierte ein ataktisches Gangbild und eine Dysmetrie. Hinweise auf eine Infektionskrankheit oder auf eine akute diabetische Dekompensation fanden sich nicht. Laborchemisch zeigten bis auf eine Hyperglykämie (223mg/dl) keine Auffälligkeiten. Der HbA1c betrug 7,9%. Eine vestibuläre Genese wurde HNO-ärztlich ausgeschlossen.

Resultate

Im MRT des Schädels und der Wirbelsäule sowie im EEG fand sich jeweils kein pathologisches Korrelat. Im Liquor wurden, neben einer Pleozytose, oligoklonale Banden nachgewiesen. Im Meningitis/Enzephalitis Panel gelang kein Keimnachweis. Eine erweiterte Liquor- und Autoimmundiagnostik zeigte deutlich erhöhte GAD65-Antikörper-Spiegel sowohl im Serum (1:1000) als auch im Liquor (1:100).

Bei Verdacht auf eine Autoimmun-Enzephalitis wurde eine Immunglobulin-Therapie eingeleitet, welche zu einer deutlichen klinischen Besserung führte. Vier Wochen nach Immunglobulin-Gabe zeigten sich die Symptome vollständig rückläufig.

Schlussfolgerungen

Der vorliegende Fallbericht unterstützt den Zusammenhang hoher GAD-Antikörpertiter mit autoimmun-bedingten neurologischen Erkrankungen. Im Falle neurologischer Symptome bei Kindern und Jugendlichen mit DM Typ I sollte an diese Assoziation gedacht und ggf. eine entsprechende Immundiagnostik durchgeführt werden.

Referenzen

- 1) Cellucci T, Van Mater H, Graus F, Muscal E, Gallentine W, Klein-Gitelman MS, Benseler SM, Frankovich J, Gorman MP, Van Haren K, Dalmau J, Dale RC. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 Jan 17;7(2):e663. doi: 10.1212/NXI.0000000000000663.
- 2) Gagnon MM, Savard M. Limbic Encephalitis Associated With GAD65 Antibodies: Brief Review of the Relevant literature. *Can J Neurol Sci.* 2016 Jul;43(4):486-93. doi: 10.1017/cjn.2016.13.
- 3) Dade M, Berzero G, Izquierdo C, Giry M, Benazra M, Delattre JY, Psimaras D, Alentorn A. Neurological Syndromes Associated with Anti-GAD Antibodies. *Int J Mol Sci.* 2020 May 24;21(10):3701. doi: 10.3390/ijms21103701.



D2

Eine unerwartete neue *NEUROD1* Gen-Variante bei einer Patientin mit der Diagnose eines mutmaßlichen Typ-1-Diabetes und ihrer Familie

Dr. Julia Mührer^{1,2}, Dr. Mariarosaria Lang-Muritano^{1,2}, Priv.-Doz. Jean-Louis Blouin^{3,4}, Prof. Valérie Schwitzgebel^{5,6}

¹ Universitäts-Kinderspital Zürich, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Zürich, Schweiz; ² Universitäts-Kinderspital Zürich, Forschungszentrum für das Kind, Zürich, Schweiz; ³ University of Geneva, Department of Genetic Medicine and Development, Geneva, Schweiz; ⁴ University Hospitals of Geneva, Department of Diagnostics, Geneva, Schweiz; ⁵ University Hospitals of Geneva, Pediatric Endocrine and Diabetes Unit, Department of Pediatrics, Gynecology and Obstetrics, Geneva, Schweiz; ⁶ University of Geneva, Diabetes Center of the Faculty of Medicine, Geneva, Schweiz

Einleitung

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) ist eine Form von monogenetischem Diabetes, der in 3.5% der pädiatrischen Diabetespopulation gefunden wird und wurde in der Vergangenheit häufiger als Diabetes Typ 1 oder Typ 2 fehldiagnostiziert¹. Dem MODY Typ 6 zugrunde liegen Varianten im Neurogenic differentiation 1 (*NEUROD1*) Gen². NeuroD1 spielt eine entscheidende Rolle in der Insulin-Gen Transkription sowie der Aufrechterhaltung der beta-Zell Funktion und führt bei Mutationen zu Insulinmangel und Diabetes^{3,4,5}.

Methodik

Wir führten eine genetische Analyse mit einem Assay für monogenetischen Diabetes durch, basierend auf liquid phase capture (Haloplex HS, Agilent, Santa Clara, CA). Alle kodierenden Regionen der 46 Gene, gewisse Enhancer Regionen und Introne können in diesem Verfahren identifiziert werden⁶. Die ausgewählten DNA-Fragmente wurden mittels Next generation sequencing sequenziert (NextSEQ500, Illumina, La Jolla, USA) und bioinformatisch analysiert⁶.

Resultate

Bei einer 15-jährigen Patientin wurde ein Typ-1-Diabetes mit einer Blutglucose von 350 mg/dl ohne Ketonurie oder Azidose (pH 7.38) diagnostiziert. Insulin- (2.9 U/ml, <2.4) und Zn-T8-Antikörper (25.1 U/ml, <15) waren leicht erhöht. Das C-Peptid (1061 pmol/l) und Insulin (90 pmol/l) waren normal. Eine intensivierete Insulintherapie wurde etabliert, mit ungenügender Einstellung (HbA1c 12%).

Zwei Jahre später war das C-Peptid (600 pmol/l) weiterhin messbar. Bei der Mutter, dem Großvater und Urgroßvater mütterlicherseits war ein Diabetes Typ 2 bekannt. Es erfolgte bei der Familie die genetische Untersuchung auf eine monogenetische Diabetesform. Es konnte die unbekannte Nonsense Variante c.[453G>A];[=], p.[(Trp151*)];[=], in der basic Helix-Loop-Helix Domäne im *NEUROD1* Gen identifiziert werden.

Schlussfolgerungen

Dies ist der erste Bericht über die bisher unbekannte Nonsense Variante im *NEUROD1* Gen, die bei dieser Familie verantwortlich für die Diagnose des MODY Typ 6 ist. Die Phänotypen in der Familie sind dabei unterschiedlich stark ausgeprägt. Ein möglicher prädisponierender Faktor für die schwerere Ausprägung bei der Indexpatientin im Vergleich zu den früheren Generationen könnte die pränatale Exposition gegenüber Hyperglykämien durch den Diabetes der Mutter während der Schwangerschaft sein.

Referenzen

1. Stankute I, Verkauskiene R, Blouin JL, Klee P, Dobrovolskiene R, Danyte E, Dirlwanger M, Santoni F, Razanskaite-Virbickiene D, Marciulionyte D, Jasinskiene E, Mockeviciene G, Schwitzgebel VM. Systematic Genetic Study of Youth With Diabetes in a Single Country Reveals the Prevalence of Diabetes Subtypes, Novel Candidate Genes, and Response to Precision Therapy. *Diabetes*. 2020 May;69(5):1065-1071. doi: 10.2337/db19-0974.
2. Horikawa Y, Enya M. Genetic Dissection and Clinical Features of MODY6 (*NEUROD1*-MODY). *Current Diabetes Reports*. 2019;19(3):12-18. doi:10.1007/s11892-019-1130-9
3. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A, et al. Mutations in *NEUROD1* are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics*. 1999;23(3):323-328. doi:10.1038/15500
4. Sharma A, Moore M, Marcora E, et al. The NeuroD1/*BETA2* Sequences Essential for Insulin Gene Transcription Colocalize with Those Necessary for Neurogenesis and p300/*CREB* Binding Protein Binding. *Molecular and Cellular Biology*. 1999;19(1):704-713. doi:10.1128/mcb.19.1.704
5. Jia S, Ivanov A, Blasevic D, et al. *Insm1* cooperates with *Neurod1* and *Foxa2* to maintain mature pancreatic β -cell function. *The EMBO Journal*. 2015;34(10):1417-1433. doi:10.15252/embj.201490819
6. Kherra S, Blouin J-L, Santoni F, Schwitzgebel V. Precision medicine for monogenic diabetes: from a survey to the development of a next-generation diagnostic panel. *Swiss Medical Weekly*. 2017;147:w14535. doi:10.4414/smw.2017.14535



D3

Dramatische Manifestation eines neonatalen Diabetes mellitus mit schwerer Ketoazidose - Therapie und Verlauf

Dr. Elisabeth Resch¹, Judith Kalus¹, Dr. Janina von Hilchen², Prof. Thomas Lücke³, Eggert Lilienthal¹

¹ Universitätskinderklinik, St. Josef-Hospital Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Bochum, Deutschland; ² Limbach Genetics - Medizinische Genetik Mainz, Bereich Stoffwechsel- und Endokrinologische Erkrankungen, Imprinting-Erkrankungen, Mainz, Deutschland; ³ Universitätskinderklinik, St. Josef-Hospital Bochum, Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für Neuropädiatrie und Sozialpädiatrie, Bochum, Deutschland

Einleitung

Als neonatalen Diabetes (NDM) bezeichnet man die Manifestation eines DM in den ersten 6 Lebensmonaten. Unterschieden wird eine transiente (TNDM) und eine permanente Form (PNDM). Eine Mutation im KCNJ11-Gen ist eine häufige Ursache des PNDM. Sie bedingt eine Fehlsteuerung der Insulinsekretion durch ATP-abhängige Kaliumkanäle und kann mit neurologischen Auffälligkeiten assoziiert sein. In 90 Prozent der Fälle mit KCNJ11-Mutation gelingt ein Therapietransfer von Insulin auf Sulfonylharnstoffe. Deren früher Einsatz kann einen prognostisch günstigen Effekt auf die neurologische Entwicklung haben.

Methodik

Wir berichten über einen weiblichen Säugling mit Manifestation eines NDM mit schwerer Ketoazidose und hypernatriämer Dehydratation im Alter von 8 Wochen. Initiale Laborparameter: BZ 870mg/dl, pH 6,78, CO₂ 16mmHg, ABE -31,3mmol/l, HCO₃- 4,3mmol/l, Natrium 154mmol/l, HbA_{1c} 9,4%, Ketone 6,1mmol/l. Klinisch bestand ein deutlich reduzierter AZ mit Tachypnoe, kaum Reaktion auf Stimulation, Hypotonie, reduziertem Hautturgor, eingesunkener Fontanelle und retrospektiv ein Gewichtsverlust von 700g. Der berichtete klinische Verlauf war kurz und wurde kaschiert durch einen vermuteten Atemwegsinfekt.

Resultate

Stabilisation durch i.v. Vol.- und Insulintherapie sowie Kaliumsubstitution. An Tag 2 ergänzend Beginn mit einem Sulfonylharnstoff. Ab Tag 3 Aufnahme der MM-Ernährung sowie Einsatz eines rtCGM-Sensors (DexcomG6) bei kont. Insulininfusion und Boli zu den MZ. Auftreten eines Krampfanfalls an Tag 3. Ab Tag 5 Wechsel auf CSII. Beendigung der Insulintherapie an Tag 13 bei vorheriger Steigerung des Sulfonylharnstoff auf 3x tgl. 0,6mg (entspricht 0,3mg/kg/d). Nach Entlassung Erhalt des Befundes einer heterozygoten Mutation im KCNJ11-Gen (Val252Met). Amb. erfolgreiche, bedarfsangepasste Verabreichung des Sulfonylharnstoffs von 0,05mg 0-3x/d orientiert am BZ und KH-Gehalt der MZ. Darunter TIR 96%, keine Hypoglykämien und HbA_{1c} 5,9%. Bisher unauffällige neurologische Entwicklung und gutes Gedeihen.

Schlussfolgerungen

Orale Sulfonylharnstoffe konnten im Fall unserer Patientin bei NDM und schwerer Ketoazidose früh durch ein Nicht-Abwarten des genetischen Befundes eingesetzt werden. Die Medikation kann durch Unterstützung eines rtCGM-Sensors erfolgreich, bedarfsangepasst gesteuert werden. Zur Beobachtung des Langzeitverlauf erfolgen neben der engmaschigen diabetologischen Betreuung Verlaufsbeobachtungen der neurologischen Entwicklung im Sozialpädiatrischen Zentrum.

Referenzen

Bowman et al. (2018) Effectiveness and safety of long-term treatment with sulfonylureas in patients with neonatal diabetes due to KCNJ11 mutations: an international cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 6(8):637-646

Greeley et al. (2011) Neonatal Diabetes: An Expanding List of Genes Allows for Improved Diagnosis and Treatment. *Curr Diab Rep.* 11(6):519-532

Lemelman et al. (2018) Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. *Clin Perinatol.* 45(1):41-59

Letourneau et al. (2019) Precision Medicine: Long-Term Treatment with Sulfonylureas in Patients with Neonatal Diabetes Due to KCNJ11 Mutations. *Curr Diab Rep.* 19(8):52

Shah et al. (2012) Visuomotor performance in KCNJ11-related neonatal diabetes is impaired in children with DEND-associated mutations and may be improved by early treatment with sulfonylureas, *Diabetes Care.* 35(10):2086-8



D4

Dulaglutid (Trulicity): Off-label Einsatz bei einer 16-jährigen Patientin mit Typ 2 Diabetes- Ziel erreicht?

Dr. Louisa van den Boom, Mabrouka Al-Mezoghi

DRK Kinderklinik Siegen, Pädiatrische Diabetologie, Siegen, Deutschland

Einleitung

Ein Typ 2 Diabetes kommt im Kindes- und Jugendalter selten vor. Die zugelassenen therapeutischen Möglichkeiten beschränken sich auf eine orale Therapie mit Metformin oder eine Insulingabe zusätzlich zur life style Intervention. Führen beide Optionen nicht zum gewünschten Ziel (HbA1c <7%) sind keine weiteren Therapien offiziell für das Kindes- und Jugendalter zugelassen (ausgenommen Liraglutide 1 x tgl, ab 10 Jahren).

Methodik

Wir möchten hier den Fall einer 16-jährigen Patientin mit Typ 2 Diabetes vorstellen, bei der eine Therapie mit Metformin nicht zum gewünschten Ziel (HbA1c <7%) geführt hat und eine Therapie mit Insulin im Verlauf obsolet wurde. Liraglutide kam aufgrund von Kontraindikationen nicht infrage.

Resultate

Fallvorstellung: Bei unserer Patientin wurde in 7/2019 ein DM Typ1 diagnostiziert und mit einer ICT gestartet. In den darauffolgenden 7 Monaten wurde die Patientin mit drei schweren Hypoglykämien stationär aufgenommen. Sie gab eine bewusste Selbstverabreichung von Insulin zu, distanzierte sich aber von Suizidgedanken (Hypoglykämia factitia). Eine weitere Behandlung mit Insulin war daher obsolet. Bei anhaltenden Hyperglykämien und einem C Peptid im Normbereich, begannen wir eine orale Therapie mit Metformin und stellten die Diagnose eines Typ 2 Diabetes. Unter diesem Regime blieb der Stoffwechsel entgleist ohne Ketose/ Ketoazidose und der HbA1c Wert stieg auf 11,9% an. Im Dezember 2020 haben wir mit einer 1 x wöchentlichen Gabe von Dulaglutide 0,75mg gestartet (Liraglutide obsolet).

Schlussfolgerungen

Unter der Monotherapie mit Dulaglutide 0,75 mg einmal pro Woche konnten wir eine normoglykämie Stoffwechsellage erreichen. Der HbA1c sank auf 5,8% im Februar 2021. Schwere Nebenwirkungen sind bei unserer Patientin bis jetzt nicht aufgetreten. Unser Fall zeigt, dass eine Therapie mit Dulaglutide im Rahmen eines off label uses, wenn alle zugelassenen Therapieoptionen keine ausreichende Wirksamkeit zeigen oder obsolet sind, zur Erreichung einer sehr guten Stoffwechseleinstellung bei Typ 2 Diabetes im Jugendalter führen kann.

Referenzen

1. Zeitler P, Arslanian S, Fu J, Pinhas-Hamiel O, Reinehr T, Tandon N, Urakami T, Wong J, Maahs DM. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:28-46. doi: 10.1111/pedi.12719. PMID: 30111111
2. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, Frimer-Larsen H, Hafez M, Hale PM, Jalaludin MY, Kovarenko M, Libman I, Lynch JL, Rao P, Shehadeh N, Turan S, Weghuber D, Barrett T; Ellipse Trial Investigators. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019 Aug 15;381(7):637-646. doi: 10.1056/NEJMoa1903822. Epub 2019 Apr 28. PMID: 31034184.
3. Bauman V, Sturkey AC, Sherafat-Kazemzadeh R, McEwan J, Jones PM, Keating A, Isganaitis E, Ricker A, Rother KI. Factitious hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018 Jun;19(4):823-831. doi: 10.1111/pedi.12650. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29464887; PMCID: PMC5938100.



D5

Neonataler Diabetes mellitus bei ausgeprägter IUGR

Caroline Herzfeld, Dr. Sandra Wenzel

Kath. Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg, Deutschland

Einleitung

Der neonatale Diabetes mellitus ist definiert durch persistierende Hyperglykämien ohne andere Ursache mit Manifestation innerhalb der 6. LM. Genese nicht autoimmunvermittelt sondern monogenetisch mit Störung der Betazellfunktion oder des Insulins. Unterscheidung zwischen transientem (TNMD) und permanentem neonatalem Diabetes mellitus (PNDM). Bei einem TNMD liegen häufig Imprinting-Defekte der Region 6q24 vor. Einem PNDM liegen häufig Defekte des ATP-abhängigen Kaliumkanals (KATP) zugrunde. Bei 0,17 % aller pädiatrisch registrierten Diabetesfälle handelt es sich um neonatalen Diabetes.

Methodik

Bei unserer Patientin handelt es sich um ein dystrophes Neugeborenes, das seit den ersten Lebensstunden Hyperglykämien bis über 350 mg/dl zeigt ohne Ketonurie oder Stoffwechsellentgleisung.

Geburt per Sectio in der 38+5 SSW bei IUGR. APGAR: 9/10/10, Na-pH: 7,34. GG 1835 g (<1. P.), L 48 cm (10. P.), KU 32,5 cm (6. P.) Unkomplizierte postnatale Adaptation.

Klinischer Untersuchungsbefund bis auf Dystrophie unauffällig.

Normwertige Befunde für: Pankreaselastase, Schilddrüsenhormone, Cortisol, Echokardiographie und Hörscreening, Sonographie des ZNS und Abdomen mit unauffälligem Pankreas und Nieren.

Resultate**Herausforderungen:**

für s.c. Insulingaben: geringes subcutanes Fettgewebe, sehr geringer Insulinbedarf und hohe Insulinsensitivität mit Hypoglykämiegefahr,

Therapeutisches Vorgehen:

Bei Verdacht auf neonatalen Diabetes erfolgte zunächst die Insulintherapie i.v.

Darunter überwiegend BZ zwischen 100 – 200 mg/dl. Bei stabilen BZ-Werten probatorisch Gabe von Sulfonylharnstoffen über drei Tage in aufsteigender Dosierung bis max. 1 mg/kgKG/d. Hierunter erneut hyperglykämie Stoffwechselsituation ohne Ketoazidose. Beendigung der Sulfonylharnstoffgabe und erneut Insulinzufuhr i.v. mit Notwendigkeit der ZVK-Anlage.

Umstellung auf s.c. Insulingabe. Entscheidung zu sensorunterstützter Pumpentherapie mit low glucose suspend. Im Alter von 12 Wochen besteht kein zusätzlicher Insulinbedarf mehr.

Schlussfolgerungen

Bei unserer Patientin erfolgte die genetische Untersuchung in Stufendiagnostik, bisher kein Mutationsnachweis in den Genen ABCC8, KCNJ11 und INS. Noch ausstehend ist u.a. noch die Untersuchung der Imprinting-Region von Chromosom 6q24.

Die vorliegende Konstellation eines transienten neonatalen Diabetes mellitus und einer IUGR sowie fehlender Ketoazidose und weiterer Fehlbildungen legt den Verdacht auf einen Imprinting-Defekt der Region 6q24 nahe. Das endgültige Ergebnis der genetischen Untersuchung ist aktuell noch ausstehend.

Referenzen

- Lemelman MB, Letourneau L, Greeley SAW. Neonatal Diabetes Mellitus: An Update on Diagnosis and Management. Clin Perinatol. 2018 Mar;45(1)
- Rubio-Cabezas O, Ellard S. Diabetes mellitus in neonates and infants: genetic heterogeneity, clinical approach to diagnosis, and therapeutic options. Horm Res Paediatr. 2013;80(3):137-46.
- Greeley SA, Naylor RN, Philipson LH, Bell GI. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. Curr Diab Rep. 2011 Dec;11(6)
- Dahl A, Kumar S. Recent Advances in Neonatal Diabetes. Diabetes Metab Syndr Obes. 2020 Feb 12;13:355-364



D6

Natürlicher Verlauf der Körperhöhe, des Körpergewichts und der Körperzusammensetzung von 14 Patienten mit biallelischem Leptinrezeptor-Defekt

PhD/MD student Stefanie M. Zorn, Dr. Julia von Schnurbein, Dr. Katja Kohlsdorf, Dr. Melanie Schirmer, Dr. Christian Denzer, Prof. Martin Wabitsch

Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Ulm, Deutschland

Einleitung

Weltweit sind derzeit 89 Patienten mit biallelischem Leptinrezeptor-Defekt (LEPR) bekannt. Diese Patienten zeichnen sich durch eine schnelle Gewichtszunahme in den ersten Lebensjahren und einem hyperphagen Essverhalten aus. Über den natürlichen Verlauf des Gewichts, der Größe und der Körperzusammensetzung bei Kindern und Jugendlichen mit LEPR-Defekt ist wenig bekannt.

Ziel dieser Arbeit ist es, die Entwicklung des Gewichts, der Größe und der Körperzusammensetzung von 14 Patienten mit biallelischem LEPR-Defekt zu charakterisieren, um Rückschlüsse über den natürlichen Verlauf zu erhalten.

Methodik

In den Jahren 2010-2021 rekrutierten wir 14 Patienten mit genetischer Diagnose eines biallelischen LEPR-Defekts. Die Daten zum Verlauf der Körpergröße und –höhe wurden aus dem Kinderuntersuchungsheft sowie aus Arztbriefen entnommen und der Body Mass Index (BMI) wurde berechnet. Die Körpergröße wurde anhand dem aktuellen Körperhöhen-SDS (KH-SDS) in Abhängigkeit von dem Zielkörperhöhen-SDS (ZKH-SDS) der mittleren Elternkörperhöhe nach Tanner beurteilt. Die Messung der Körperzusammensetzung erfolgte bei Erstvorstellung und in regelmäßigen Abständen mittels Dual Energy X-ray Absorptiometrie.

Resultate

Von den 14 Patienten trugen 6 Patienten compound heterozygote Varianten und 8 Patienten homozygote Varianten im LEPR-Gen. Alle Patienten wiesen ein normales Geburtsgewicht und eine extreme Gewichtszunahme innerhalb des ersten Lebensjahres auf. Im Alter von 2 Jahren lag der BMI bei allen 14 Patienten $>24 \text{ kg/m}^2$, im Alter von 5 Jahren lag der BMI bei $>29 \text{ kg/m}^2$. Patienten in der präpubertären Wachstumsphase zeigten ein akzeleriertes Wachstum. Bei diesen Patienten lag die Körperhöhe $1,48 \pm 1,17$ SDS über dem mittleren elterlichen Zielkörperhöhen-SDS. Die Körperfettmasse bei Erstvorstellung betrug im Durchschnitt $52,2 \pm 5,6\%$. Die Körperzusammensetzung bei Patienten <9 Jahren zeigte eine Fettmasse von $50,1\%$. Patienten >9 Jahre wiesen im Durchschnitt $57,8\%$ Körperfett auf.

Schlussfolgerungen

Der frühkindliche Gewichtsverlauf von 14 Patienten mit biallelischem LEPR-Defekt verdeutlicht, dass bereits Kinder mit einem BMI $>24 \text{ kg/m}^2$ im Alter von 2 Jahren und BMI $>29 \text{ kg/m}^2$ im Alter von 5 Jahren aufgrund des konkreten Verdachts einer Veränderung im LEPR-Gen eine molekulargenetische Diagnostik erhalten sollten. Das präpubertäre Wachstum ist bei Patienten mit LEPR-Defekt deutlich akzeleriert. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Entwicklung der Körperzusammensetzung bei Patienten mit LEPR-Defekt zu charakterisieren.

Referenzen

Clément et al. (1998) A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 392(6674):398-401.

Kleinendorst et al. (2020) Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. *Eur J Endocrinol*. 182(1):47-56.

Kohlsdorf et al. (2018) Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. *Int J Obes (Lond)*. 42(9):1602-1609.

Kromeyer-Hauschild et al. (2001) Perzentile für den Body Mass Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 149:807-818

Tanner et al. (1970) Standards for children's height at ages 2-9 years allowing for heights of parents. *Arch Dis Child*. 45(244):755-762.

Voigtmann et al. (2021) Identification of a novel leptin receptor (LEPR) variant and proof of functional relevance directing treatment decisions in patients with morbid obesity. *Metabolism*. 116:154438.



D7

Schwere früh manifeste Adipositas bei Kindern mit SH2B1 Deletionen

Dr. Eleni Giannopoulou¹, M.Sc./M.A. student Stefanie Zorn¹, Dr. Melanie Schirmer¹, Dr. Julia von Schnurbein¹, Dr. Gloria Herrmann¹, Prof. Sabine Heger², Prof. Thomas Reinehr³, Dr. Hannah Rabenstein⁴, Prof. Reiner Siebert⁴, Priv.-Doz. Christian Denzer¹, Prof. Martin Wabitsch¹

¹ Universitätsklinik Ulm, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Deutschland; ² Auf der Bult Kinder- und Jugendkrankenhaus, Hannover, Deutschland; ³ Vestische Kinder- und Jugendklinik Datteln, Universität Witten/Herdecke, Datteln, Deutschland; ⁴ Universitätsklinikum Ulm, Institut für Humangenetik, Ulm, Deutschland

Einleitung

Monogene Adipositasformen sind sehr seltene Störungen. Das Adapterprotein SH2B1 (Src-homology-2 B adaptor protein 1) ist eine wichtige Komponente im Leptin-Melanocortin-Signalweg und spielt eine wichtige Rolle bei der Insulinsignalübertragung und daher bei der Appetit- und Gewichtsregulation. SH2B1 Deletionen sind mit einer frühkindlichen Adipositas und ausgeprägten Insulinresistenz assoziiert. Ziel dieser Arbeit ist den Phänotyp von Kindern mit SH2B1 Deletionen zu beschreiben und die Verläufe der BMI Entwicklung zu zeigen.

Methodik

7 Kinder (3 männliche, 4 weibliche, Altersspanne 2,8 – 18,0 Jahre) mit extremer Adipositas und mit heterozygoten SH2B1 Deletionen wurden eingeschlossen. Die BMI-Verläufe vom Geburt bis zum aktuellen Zeitpunkt wurden analysiert. Ein metabolisches Komorbiditätsscreening wurde bei allen Kindern durchgeführt.

Resultate

Alle Kinder hatten einen normalen BMI bei Geburt. Nach Geburt präsentierten die Kinder unterschiedliche BMI-Verläufe. 3 Kinder hatten eine extreme Adipositas bereits vor dem 2. Lebensjahr. Eine leichte Entwicklungsretardierung (Sprache/Motorik) während der ersten Lebensjahre war charakteristisch bei allen Kindern. Bei 4 Kindern wurde eine Steatosis hepatis und bei 3 Kindern eine Dyslipidämie nachgewiesen. Eine Patientin entwickelte einen Diabetes mellitus Typ 2 im Alter von 9 Jahren.

Schlussfolgerungen

Unsere Studie ergänzt zur Literatur noch 7 Patienten mit SH2B1 Deletionen und erweitert das Spektrum des Phänotyps. Die frühzeitige Diagnose der monogenen Adipositas stellt eine Herausforderung in der Praxis dar, ist aber entscheidend für die betroffenen Familien bezüglich Prognose, Stigmatisierung, genetischer Beratung und Anwendung neuer Therapieansätze.

Referenzen



D8

Kasuistik: Extreme Adipositas oder Stoffwechseldefekt**Dr. Lena Herzer***Olgahospital Stuttgart, SPZ, Stuttgart, Deutschland***Einleitung**

Es werden im Rahmen der Adipositasabklärung immer wieder PatientInnen vorgestellt, bei denen rasch der Verdacht einer Monogenen Adipositas besteht. Insbesondere bei sehr jungen PatientInnen sollte jedoch ein Stoffwechseldefekt ausgeschlossen werden um Schäden durch katabole Stoffwechselkrisen zu vermeiden.

Methodik

Exemplarisch soll hier der Fall eines Jungen besprochen werden. Es erfolgte die Vorstellung in der Adipositassprechstunde im Alter von 7 Monaten mit einem Gewicht von 12,5 kg, Länge 73cm, BMI 23,5 kg/m². Es erfolgte die primäre Diagnostik mittels klinischer Untersuchung, mehrfacher laborchemische Analysen und dringlicher Exom Analyse.

Resultate

Der Patient ist das erste Kind von gesunden, nicht konsanguinen Eltern. Klinisch bis auf eine leichte Rumpfhypotonie unauffällig. Bei Erstvorstellung wurde der Patient gestillt und erhielt täglich eine Breimahlzeit. In der Blutentnahme kein Insulin nachweisbar bei einem Blutzucker von 56 mg/dl, Triglyzeride 544 mg/dl (Norm 27-120 mg/dl), GPT 139 mg/dl (Norm <45 mg/dl). In der Nüchternkontrolle Blutzucker 49 mg/dl und Laktat 10,0 mmol/L (Norm 0,2-2,2 mmol/L). Aufgrund der Laborkonstellation V.a. Glykogenose DD Mitochondriopathie. Es erfolgte eine molekulargenetische Sicherung mittels dringlicher Exom Analyse mit dem Nachweis einer Mutation passend zu einer Glykogenose Typ 1a von Gierke. Danach stationäre Aufnahme zur Therapieeinleitung und PEG Anlage in einem Stoffwechselzentrum.

Schlussfolgerungen

Insbesondere bei frühkindlicher extremer Adipositas sollte eine umfassende laborchemische Untersuchung erfolgen. Bei untypischen Laborkonstellationen sollte eine Kontrolle im nüchternen Zustand erfolgen und alternative Diagnosen erwogen werden. Da mittlerweile Ergebnisse mittels Exom Analyse innerhalb von drei Wochen verfügbar sind, sollte dieses diagnostische Instrument bei Bedarf primär benutzt werden.

Referenzen



D9

Strukturierte und produktneutrale rtCGM-Schulung für Eltern von jüngeren Kindern mit Typ-1-Diabetes: Ergebnisse der multizentrischen prospektiven CGM-TRAIN-Studie mit dem Programm SPECTRUM

Prof. Karin Lange¹, Dr. Torben Biester², Dr. Gebhard Buchal³, Dr. Dorothee Deiss⁴, Dr. Guido Freckmann⁵, Dr. Clemens Freiberg⁶, Prof. Lutz Heinemann⁷, Dr. Martin Holder⁸, Kerstin Remus², Dr. Philipp von Blankenburg⁹, Peter Wintergerst⁵, Dr. Ralph Ziegler¹⁰, Sandra Schlüter¹¹

¹ Medizinische Hochschule Hannover, Medizinische Psychologie, Hannover, Deutschland; ² Kinder- und Jugendkrankenhaus AUF DER BULT, Hannover, Deutschland; ³ DRK-Kinderklinik Siegen gGmbH, Siegen, Deutschland; ⁴ Medico Berlin-Mitte MVZ, Berlin, Deutschland; ⁵ Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ⁶ Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Göttingen, Deutschland; ⁷ Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Deutschland; ⁸ Klinikum Stuttgart, Olga Hospital, Stuttgart, Deutschland; ⁹ Sana Klinikum Hameln-Pyrmont, Kinder- und Jugendmedizin, Hameln, Deutschland; ¹⁰ Kinderärztliche und jugendmedizinische Praxis Dr. med. Ralph Ziegler und Kollegen., Münster, Deutschland; ¹¹ Die Diabetespraxis Northeim, Northeim, Deutschland; ¹² Die Diabetespraxis Northeim, Northeim, Deutschland

Einleitung

Welchen Einfluss hat die rtCGM-Schulung mit SPECTRUM¹ auf rtCGM-spezifisches Wissen, praktischen Kompetenzen, Therapiezufriedenheit und Akzeptanz eines rtCGM-Systems durch die Eltern von Kindern mit Diabetes? In sieben Diabetesschwerpunktpraxen oder -kliniken wurden 65 Eltern von jüngeren Kindern (n=60) mit T1D (57% weiblich; Alter: 7,4±3,6 Jahre; Diabetesdauer: 2,7±2,5 Jahre) mit SPECTRUM geschult.

Methodik

Vor und nach der Schulung sowie sechs Monate (6 M.) später bearbeiteten die Eltern einen evaluierten Wissenstest² („rtCGM-Profi-Check“), einen praktischen Handlungstest, Fragebögen zur Zufriedenheit mit der Schulung und dem rtCGM-System sowie zur Bereitschaft ein rtCGM-System langfristig für ihr Kind zu nutzen (Technology-Acceptance-Model Questionnaire). 64 Eltern nahmen vollständig an der Schulung teil, 58 Eltern mit 55 Kindern mit Diabetes wurden nach 6 M. erreicht (drop-out-Rate 11%).

Resultate

Das rtCGM-spezifische Wissen verbesserte sich nach der Schulung (von 17,7±8,3 auf 29,5±4,8 von 40 Punkten; n=64 p < 0,001; Cohen's d = 1,63). Nach 6 M. ergaben sich 30,1±4,5 Punkte (n=58). Im Handlungstest erreichten die Eltern nach der Schulung 12,5±1,6 Punkte und nach 6 M. 13,0±1,7 Punkte (max 14 P.). Die Zufriedenheit mit der Schulung betrug 1,4±0,6 (Schulnoten 1-6; n=64). Die Zufriedenheit mit dem rtCGM-System wurde über 9 Items erfasst (Skala 1-5; gering-hoch) und betrug nach der Schulung 4,2±0,6 und nach 6 M. 4,1±0,5 Punkte. Die Bereitschaft zur Nutzung des rtCGM-Systems (Skala 1-7; gering-hoch) erreichte nach der Schulung 6,0±0,7 Punkte, nach 6 M. 6,1±0,8 Punkte. Es kam in den 6 M. zu keiner schweren Hypoglykämie, das HbA1c blieb unverändert (7,3±0,8% vs. 7,4±0,7%; p=0,172).

Schlussfolgerungen

SPECTRUM hat sich in unterschiedlichen Settings mit verschiedenen Trainern bei Eltern von jüngeren Kindern mit Typ-1-Diabetes bewährt. Die Eltern können damit auf eine nachhaltige Nutzung unterschiedlicher rtCGM-Systeme theoretisch und praktisch vorbereitet werden. Dies trägt zu einer Optimierung der Diabetestherapie von jüngeren Kindern, der Akzeptanz der Systeme und der Therapiezufriedenheit der ganzen Familie bei.

Referenzen

1. Gehr B, Holder M, Kulzer B, Thurm U, Siegmund T, Sahn C, Biermann E, Carstensen S, Freckmann G, Heinemann L, Kolossa R, Kerth E, Liebl A, Lohr R, Maier B, Remus K, Schulz-Braun M, Schlüter S, Wernsing M, Deiss D, Heidtmann B, Ludwig-Seibold C, von Sengbusch S, Wadien T, Ziegler R, Lange K. SPECTRUM Schulungs- und Behandlungs-programm zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) für Menschen mit Typ 1 Diabetes, 2. aktualisierte Auflage. Verlag Kirchheim, Mainz (2017), S. 1-265.
2. Schlüter S, Wernsing M, Rölver KM, Jördening M, Holder M, Freckmann G, Lange K. Development and statistical evaluation of a knowledge test for rtCGM "rtCGM-Profi-Check". Diabetes Technology & Therapeutics 2020; 22 S1:354, 413



D10

Strukturierte und produktneutrale rtCGM-Schulung von Jugendlichen mit Typ-1-Diabetes mit SPECTRUM: Ergebnisse der multizentrischen prospektiven CGM-TRAIN-Studie

Dr. Torben Biester¹, Dr. Gebhard Buchal², Dr. Dorothee Deiss³, Dr. Clemens Freiberg⁵, Dr. Andrea Fürst-Burger⁶, Prof. Lutz Heinemann⁷, Dr. Martin Holder⁸, Dr. Katja Konrad⁹, Dr. Christof Klinkert¹⁰, Kerstin Remus¹, Dr. Florian Thienel¹², Dr. Louisa van den Boom², Dr. Philipp von Blankenburg¹³, Dr. Guido Freckmann⁴, Sandra Schlüter¹¹

¹ Kinder- und Jugendklinik AUF DER BULT, Hannover, Deutschland; ² DRK-Kinderklinik Siegen gGmbH, Siegen, Deutschland; ³ Medicover Berlin-Mitte MVZ, Berlin, Deutschland; ⁴ Institut für Diabetes-Technologie, Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm, Deutschland; ⁵ Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Göttingen, Deutschland; ⁶ Kinderarzt-Praxis Broitzem, Braunschweig, Deutschland; ⁷ Profil Institut für Stoffwechselforschung GmbH, Neuss, Deutschland; ⁸ Klinikum Stuttgart, Olga Hospital, Stuttgart, Deutschland; ⁹ Elisabeth-Krankenhaus Essen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Essen, Deutschland; ¹⁰ Gemeinschaftspraxis für Kinder- und Jugendmedizin, Herford, Deutschland; ¹¹ Die Diabetespraxis Northeim, Northeim, Deutschland; ¹² Christliches Krankenhaus Quakenbrück, Diabeteszentrum, Quakenbrück, Deutschland; ¹³ Sana Klinikum Hameln-Pyrmont, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Hameln, Deutschland

Einleitung

Welchen Einfluss hat die rtCGM-Schulung mit SPECTRUM¹ auf das rtCGM-spezifische Wissen, die praktische Kompetenz, die Therapiezufriedenheit und die Akzeptanz eines rtCGM-Systems durch Jugendliche mit Typ-1-Diabetes (T1D)? strukturiert In zwölf Diabetesschwerpunktpraxen oder -kliniken wurden 60 Jugendliche im Alter zwischen 13 und 17 Jahren mit T1D (42% weiblich; Alter: 14,8±1,4 Jahre; Diabetesdauer: 6,4±4,2 Jahre) mit dem fünf Modulen von SPECTRUM strukturiert geschult.

Methodik

Vor und nach der Schulung sowie sechs Monate (6 M.) später bearbeiteten Teilnehmenden einen evaluierten Wissenstest² („rtCGM-Profi-Check“), einen praktischen Handlungstest, Fragebögen zur Zufriedenheit mit der Schulung und dem rtCGM-System sowie zur Bereitschaft ein rtCGM-System langfristig zu nutzen (Technology-Acceptance-Model Questionnaire). An den fünf Schulungsmodulen von SPECTRUM haben 57 Jugendliche regelmäßig teilgenommen, 52 junge Menschen beteiligten sich an der Nachbeobachtung nach 6 Monaten (drop-out-Rate 13%).

Resultate

Das rtCGM-spezifische Wissen verbesserte sich nach der Schulung nachhaltig (16,3±7,8 vs. 25,5±6,8 (max. 40 P.); n=57 p < 0,001; Cohen's d = 1,13). Nach 6 M. ergaben sich 27,0±5,7 Punkte (n=52). Im Handlungstest wurden 12,5±1,3 und nach 6 M. 13,1±1,2 erreicht (max. 14 P.). Die Zufriedenheit mit der Schulung betrug 1,2±0,3 (Schulnoten 1-6; n=57). Die Zufriedenheit mit dem rtCGM-System wurde über 9 Items erfasst (Skala 1-5; gering-hoch) und betrug nach der Schulung und nach 6 M. je 4,2±0,6 (n=57 bzw. n=52). Die Bereitschaft zur Nutzung des rtCGM-Systems (Skala 1-7; gering-hoch) erreichte nach der Schulung 6,0±0,9 Punkte (n=57), nach 6 M. 6,1±1,0 Punkte (n=52). Das mittlere HbA1c betrug initial 8,0±1,4%, nach 6 M. 7,8±1,4% (p=0,286). In den 6. M. kam es zu keiner schweren Hypoglykämie.

Schlussfolgerungen

Von 60 rekrutierten Jugendlichen haben sich 57 zur langfristigen Nutzung von rtCGM entschieden. SPECTRUM hat sich in unterschiedlichen Settings mit verschiedenen Trainern in der Gruppe der 13-17-Jährigen bewährt. Jugendliche mit T1D können damit auf eine nachhaltige Nutzung unterschiedlicher rtCGM-Systeme theoretisch und praktisch vorbereitet werden. Dies trägt zu einer Optimierung der Diabetestherapie, der Akzeptanz der Systeme und der Therapiezufriedenheit bei.

Referenzen

- Gehr B, Holder M, Kulzer B, Thurm U, Siegmund T, Sahn C, Biermann E, Carstensen S, Freckmann G, Heinemann L, Kolossa R, Kerth E, Liebl A, Lohr R, Maier B, Remus K, Schulz-Braun M, Schlüter S, Wernsing M, Deiss D, Heidtmann B, Ludwig-Seibold C, von Sengbusch S, Wadien T, Ziegler R, Lange K. SPECTRUM Schulungs- und Behandlungsprogramm zur kontinuierlichen Glukosemessung (CGM) für Menschen mit Typ 1 Diabetes, 2. aktualisierte Auflage. Verlag Kirchheim, Mainz (2017), S. 1-265.
- Schlüter S, Wernsing M, Rölver KM, Jördening M, Holder M, Freckmann G, Lange K. Development and statistical evaluation of a knowledge test for rtCGM "rtCGM-Profi-Check". Diabetes Technology & Therapeutics 2020; 22 S1:354, 413



D11

Erfolgreiche Nutzung von prädiktiver Insulinabschaltung: Vergleich zweier Systeme

Dr. Torben Biester, Kerstin Remus, Sarah Biester, Dr. Thekla von dem Berge, Dr. Felix Reschke, Dr. Nicolin Datz, Prof. Olga Kordonouri, Prof. Thomas Danne

AUF DER BULT, Diabetes-Zentrum für Kinder und Jugendliche, Hannover, Deutschland

Einleitung

Die prädiktive Insulinabschaltung ist als System zur Prävention von Hypoglykämien in Deutschland etabliert.

Seit 2020 ist in Deutschland ein zweites System verfügbar

Im neueren System bestehen eine nicht veränderbare prädiktive Abschaltgrenze von 80 mg/dl (vs. 50-90 mg/dl), eine Abschaltzeit von minimal 5 Minuten (vs. 30 Minuten) sowie die Festlegung der Wiedereinschaltung des Insulin bei einem höheren Wert als zuvor (vs. einem Abstand von 20 mg/dl über der Abschaltgrenze und höherer Prädiktion). Die Sensorwerte können direkt im Bolusrechner verwendet werden, Kalibrationen sind nicht nötig.

Methodik

In der Diabetes-Sprechstunde wurde Patienten die eine beliebige Kombination von Insulinpumpe und Glukosesensor nutzen (kein AID) vor Markteinführung die Erprobung des neuen Systems für eine Dauer von 3 Monaten angeboten. Die Teilnehmer und Eltern erhielten eine Schulung auf das neue System.

Zu den teilnehmenden Patienten wurden Alters- und HbA1c-gematchte Patienten mit prädiktiver Insulinabschaltung im selben Zeitraum 2020 betrachtet. Neben demographischen Daten wurden der HbA1c-Wert vor und nach dem Beobachtungszeitraum sowie die glykämischen Daten aus dem Glukosesensor ausgewertet.

Resultate

Zu 9 Teilnehmern an der Intervention (Mittelwerte: alle männlich, 9.7 Jahre, Diabetesdauer 6.1 Jahre, HbA1c 6.8%, Time in Range (TIR) 61.9%, Time below Range (TBR) 4.5%, Mittelwert (MW) 164 mg/dl, Varianzkoeffizient (CV) 40) wurden 8 Matches (alle m, 9.5 Jahre, Dauer 4.1 Jahre, HbA1c 7.1 %, TIR 64.6%, TBR 4.7%, Mittelwert 158, CV 39) gefunden

Nach 3 Monaten: in der Interventionsgruppe HbA1c 6.5%, TIR 69.2%, TBR 2.8%, MW 159, CV 40; Kontrollen HbA1c 7.2%, TIR 64.9%, TBR 4.3%, MW 158, CV 39).

Schlussfolgerungen

Nach der Umstellung von einer beliebigen Pumpen-Sensor-Kombination auf ein neues System mit prädiktiver Abschaltung zeigte sich nach 3 Monaten eine Verbesserung der glykämischen Parameter auf ein Niveau vergleichbarer Patienten mit stabiler Einstellung im selben Zeitraum bei niedrigerem HbA1c-Wert.

Ein statistischer Vergleich ist aufgrund der geringen Patientenzahl nicht erfolgt.

Somit stehen in Deutschland aktuell 2 verschiedene effiziente Systeme mit prädiktiver Insulinabschaltung für Kinder und Jugendliche mit Diabetes zur Verfügung, so dass diese nach fundierter Beratung auswählen können.

Referenzen

Biester T, et al. "Let the Algorithm Do the Work": Reduction of Hypoglycemia Using Sensor-Augmented Pump Therapy with Predictive Insulin Suspension (SmartGuard) in Pediatric Type 1 Diabetes Patients; DIABETES TECHNOLOGY & THERAPEUTICS, Volume 19, Number 3, 2017 DOI: 10.1089/dia.2016.0349

Forlenza GP et al. Predictive Low-Glucose Suspend Reduces Hypoglycemia in Adults, Adolescents, and Children With Type 1 Diabetes in an At-Home Randomized Crossover Study: Results of the PROLOG Trial. Diabetes Care. 2018 Oct;41(10):2155-2161. doi: 10.2337/dc18-0771.



D12

Alltagsnahes, leitliniengerechtes Schulungsprogramm „Herdecker Kids mit Diabetes“ zur Stärkung der Selbstwirksamkeit

Dr. Bettina Berger, Dr. Dörte Hilgard, In Zusammenarbeit mit Dominik Sethe, Prof. Dr. med. Arndt Büssing
Universität Witten/Herdecke, Department Gesundheit, Herdecke, Deutschland

Einleitung

Schulungsprogramme sind gemäß der S3-Leitlinien für pädiatrische Diabetologie (1) integraler Bestandteil der Therapie von Kindern und Jugendlichen mit T1D (KJuT1D). Das multidisziplinäre, alltagsnahe Programm 'Herdecker Kids mit Diabetes' (HeKiDi) bietet einen individuellen, patientenorientierten Ansatz zur Entwicklung diabetesbezogener und umfassender psychosozialer Kompetenzen. Ziel: Analyse und Evaluation des altersgerechten HeKiDi-Programms für Kinder (6-12 Jahre) mit T1D als ersten Teil einer komplexen Intervention (2)

Methodik

Die Evaluation komplexer Interventionen wie Schulungsprogramme umfasst verschiedene Phasen (Theorieentwicklung, Pilotierung, Interventionsstudie und Implementierung). In Phase 1 wurde die Curriculumentwicklung folgendermaßen realisiert: Durchführung von Experteninterviews und teilnehmende Beobachtung an Schulungen, Inhaltsanalyse von Materialien sowie Abgleich mit den derzeitigen Leitlinien zur Bestimmung der Struktur und des Lehrplans, Abbildung entsprechend der Kriterien für die Berichterstattung über qualitative Forschung (COREQ)(3), sowie der Darstellung von Interventionen (TIDieR)(4).

Resultate

Der Lehrplan folgt den aktuellen Leitlinien, ergänzt durch einen „learning circle“ zwischen dem Kind und dem therapeutischen Team, bestehend aus drei Phasen: (1) Wahrnehmung der Fähigkeiten und Bedürfnisse des einzelnen Kindes, unterstützt durch selbst betroffene erwachsene Mentoren, (2) Reflexion innerhalb des therapeutischen Teams, (3) tägliche Feedbacks an das Kind und Anpassung der Therapieziele. Lernziele: Kinder fühlen sich in ihren entwicklungs- und diabetesbezogenen Kompetenzen wahrgenommen, entwickeln diese sowie motorische, künstlerische, kommunikative und soziale Kompetenzen, um ihre Selbstwirksamkeit zu stärken. Sie beginnen, den T1D als lebenslangen Bewusstseinsprozess zu verstehen. (6). Das Curriculum wird in einem alltagsnahen, kindgerechten Setting realisiert.

Schlussfolgerungen

Das HeKiDi-Programm konnte als ein alltagsnahes, kindgerechtes Programm unter Einbeziehung der Familie abgebildet werden(5,6). Ob dieses Programm zu besseren Ergebnissen in Bezug auf Selbstwirksamkeit und HbA_{1c} führt und wie Eltern und Kinder dies wahrnehmen, muss anhand einer vergleichenden, interventionellen Studie untersucht werden. Entsprechende Evaluationsinstrumente sollten Tests zur Messung der diabetesspezifischen Selbstwirksamkeit für Kinder und Jugendliche enthalten.

Referenzen

1. Neu A B-BJ, Danne T, Dost A, Holder M, Holl RW, Holterhus PM, Kapellen T, Karges B, Kordonouri O, Lange K, Müller S, Raile K, Schweizer R, Sengbusch SV, Stachow R, Wagner V, Wiegand S, Ziegler R. Diagnosis, Therapy and Follow-up of Diabetes Mellitus in Children and Adolescents. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(6):341-52.
2. Lenz M, Steckelberg A, Richter B, Muhlhauser I. Meta-analysis does not allow appraisal of complex interventions in diabetes and hypertension self-management: a methodological review. *Diabetologia*. 2007;50(7):1375-83.
3. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(6):349-57.
4. Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better reporting of interventions: template for intervention description and replication (TIDieR) checklist and guide. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348:175-88.
5. Berger B, Sethe D, Hilgard D, Heusser P. Design of a self-management program for children aged 6-12 with Type - 1-Diabetes mellitus at the Community Hospital Herdecke, Germany. *Complementary Medical Research*. 2017.
6. Bartus B, Hilgard D, Meusers M. Diabetes und psychische Auffälligkeiten. Diagnose und Behandlung von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Kohlhammer, Stuttgart 2016.



D13

Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 als (direkte) Nachkommen von Einwanderern

Lena Marmulla^{1,2}, Elham Zamani^{1,2}, Jasim Vollhase^{1,3}, Franz Kettner^{1,4}, Bettina Berger¹, Ekkehart Jenetzky¹, Gideon de Sousa^{†1,2}, David Martin¹

¹ Universität Witten Herdecke, Fakultät für Gesundheit, Witten, Deutschland; ² Kinderklinik Dortmund, Pädiatrie /Endokrinologie, Dortmund, Deutschland; ³ Praxis Dörte Hilgard, Pädiatrie /Endokrinologie, Witten, Deutschland; ⁴ Gemeinschaftskrankenhaus Herdecke, Pädiatrie/ Endokrinologie, Herdecke, Deutschland

Einleitung

Die Versorgungsqualität von Einwanderern und ihren direkten Nachkommen (E&dN) mit Diabetes ist unbefriedigend (1), Ursachen hierfür sind z.B. der oft niedrigere sozio-ökonomischer Status, Sprachdefizite kulturelle und religiöse Einflüsse (2,3). Eine schlechtere Versorgungsqualität könnte sich auch auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (gbLQ) von Kindern und Jugendlichen (KuJ) mit Diabetes mellitus Typ 1 (T1D) auswirken.

Methodik

Zwischen 2017 und 2020 wurden insgesamt 219 einheimische und eingewanderte KuJ (Bzw. KuJ von Einwanderern) ab 6 Jahre und ihre Eltern an drei Standorten befragt. E&dN wurde definiert, dass entweder die KuJ selbst oder ein oder beide Elternteile zugewandert sind. Es wurden zwei Varianten der KINDL® Fragebögen eingesetzt, („generisches Hauptinstrument“; „Erkrankungs-Modul Diabetes“) (4,5) die einen Score zwischen 0 und 100 abbilden.

Resultate

Zwischen den Probanden E&dN (N=83; 37,9%) und einheimische KuJ (N=136; 62,1%) konnte bezogen auf die gesamt- gbLQ statistisch keine Abweichung festgestellt werden (51,0 vs. 53,3; p=0,7272). Krankheitsspezifisch hingegen schätzten die E&dN ihre gbLQ signifikant höher ein, als die einheimischen Probanden (34,4 vs. 28,0; p=0,0438). Die zum Zeitpunkt der Studie aktuellen HbA1c-Werte lagen bei KuJ von Einwanderern über denen der einheimischen KuJ. (8,1 % vs. 7,6%; p=0,0152).

Schlussfolgerungen

E&dN mit T1D haben eine vergleichbare gesundheitsbezogene und sogar bessere krankheitsspezifische Lebensqualität. Allerdings liegen selbst bei Einheimischen die Hälfte aller HbA1c-Werte außerhalb der Zielmarke von 7,5%, die HbA1c Werte von E&dN sind ein halber Prozentpunktes schlechter, welches ein Hinweis auf die schlechtere Versorgungsstruktur sein könnte, die jedoch nicht mit niedriger Lebensqualität einherzugehen scheint.

Referenzen

1. Parmakerli-Czemmel B, Kavelage B, Demirtas A. Zur Lage der Migranten mit Diabetes mellitus in Deutschland. Diabetologie und Stoffwechsel 2007;2(1):46-52.
2. Sultan M. Diabetes und Migranten. Besonderheiten der Behandlung. Kompendium Diabetes 2016;11:33-36.
3. Sultan M. Diabetes bei Migranten. Was ist anders? PersDia 2016;2:10-12.
4. Ravens-Sieberer, U. & Bullinger, M. (1998a). Assessing health related quality of life in chronically ill children with the German KINDL: first psychometric and content-analytical results. Quality of Life Research, 7 (5) , 399-407
5. Ravens-Sieberer, U. & Bullinger, M. (1998b). News from the KINDL-Questionnaire – A new version for adolescents. Quality of Life Research, 7, 653.



D14

Langzeitverlauf bei Patienten mit neonatalem Diabetes und Veränderungen im *ABCC8*- / *KCNJ11*- Gen: Ergebnisse aus dem DPV Register

Priv.-Doz. Katharina Warncke¹, Alexander Eckert^{2,3}, Priv.-Doz. Thomas Kapellen⁴, Dr. Sebastian Kummer⁵, Prof. Klemens Raile⁶, Dr. Désirée Dunstheimer⁷, Dr. Jürgen Grulich-Henn⁸, Prof. Joachim Woelfle⁹, Dr. Sandra Wenzel¹⁰, Prof. Sabine Hofer¹¹, Dr. Axel Dost¹², Prof. Reinhard W. Holl^{2,3}

¹ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderklinik München Schwabing, Technische Universität München, Fakultät für Medizin, München, Deutschland; ² Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, Ulm, Deutschland; ³ Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), München-Neuherberg, Deutschland; ⁴ Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik, Leipzig, Deutschland; ⁵ Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland; ⁶ Klinik für Pädiatrie m.S. Endokrinologie und Diabetologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁷ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Augsburg, Augsburg, Deutschland; ⁸ Universitätskinderklinik, Universität Heidelberg, Heidelberg, Deutschland; ⁹ Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinik Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland; ¹⁰ Katholisches Kinderkrankenhaus WILHELMSTIFT, Hamburg, Deutschland; ¹¹ Department für Pädiatrie 1, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; ¹² Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

Einleitung

Neonataler Diabetes mellitus (NDM) tritt in den ersten 6 (-12) Lebensmonaten auf und kann permanent oder transient verlaufen. Eine häufige Ursache sind Varianten in den Genen *ABCC8* oder *KCNJ11*, die für den ATP-empfindlichen Kalium-Kanal der β -Zellen kodieren. Eine frühzeitige Diagnose ist von entscheidender Bedeutung für die Therapie und Prognose. Ziel dieser Untersuchung ist es, anhand des DPV- (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation) Registers den Langzeitverlauf von Patient*innen mit *ABCC8*- / *KCNJ11*- Varianten zu beschreiben.

Methodik

Wir untersuchten Patient*innen aus dem DPV-Register mit *ABCC8*- oder *KCNJ11*-assoziiertem Diabetes. Es wurden nur Patient*innen mit dokumentierten Daten zum Zeitpunkt der Klärung der genetischen Ursache der Erkrankung, einem 2-Jahres-Follow-up und zumindest einem vorliegenden längerfristigen Datensatz eingeschlossen. Wir analysierten anthropometrische Parameter (Größen-/Gewichts-/BMI-SDS, KIGGS-Referenzdaten), Therapie (Insulin, orale Antidiabetika [OAD]), metabolische Kontrolle (HbA1c), Migrationshintergrund, ZNS-Symptome und Diabetes-assoziierte Komplikationen (Mikroalbuminurie, Retinopathie).

Resultate

Wir identifizierten 21 Patient*innen mit *ABCC8*- (n = 10) oder *KCNJ11*- (n = 11) Varianten. Das mediane (IQR) Alter bei Diabetes-Diagnose lag bei 0,1 (0,1-0,3) J., bei Diagnose der genetischen Ursache bei 1,0 (0,3-6,2) J. und beim letzten Follow-up bei 13,4 (8,8-18,1) J. Initial wurden 19 Patient*innen mit Insulin behandelt, beim aktuellsten Termin der größte Teil (n=13) mit OAD. Die medianen HbA1c Werte (IQR) lagen nach zwei Jahren bei 6,0% (5,5-6,7) und zuletzt bei 6,6% (6,0-8,7). Der HbA1c war durchgängig niedriger bei OAD- als bei Insulin-behandelten Patient*innen. Eine passagere Remission wurde bei 4 Patient*innen, eine anhaltende Remission bei 3 Patient*innen (alle *ABCC8*-assoziiert) beobachtet. ZNS-Komorbiditäten (ADHS/DEND) traten bei 7 Patient*innen (2 *ABCC8* und 5 *KCNJ11*) auf.

Schlussfolgerungen

Kinder mit NDM sollten in jedem Fall auf *ABCC8*- / *KCNJ11*-Varianten untersucht werden, da viele Patient*innen von Insulin auf OAD umgestellt werden können und die Stoffwechselkontrolle von dieser Umstellung profitieren kann. Patient*innen haben auch nach einer medianen (IQR) Diabetesdauer von 11 (8-16) Jahren noch eine gute Stoffwechselkontrolle. Einige Patient*innen entwickeln eine teilweise / vollständige Remission, vor allem bei Vorliegen einer *ABCC8*-Variante. Vorbeschriebene ZNS-Komorbiditäten finden sich auch bei einem Drittel unseres Kollektivs.

Referenzen



D15

Peerbegleitung bei Diabetesmanifestation: Bedarf und Erwartungen von Kindern und deren Eltern

Mario Eich^{1,2}, Dr. Franziska Liebrich¹, Dr. Ute Dürrwächter², Priska Schneider², Martina Lösch-Binder¹, Priv.-Doz. Roland Schweizer¹, Dr. Julian Ziegler¹, Prof. Andreas Neu¹

¹ Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, Deutschland; ² Universitätsklinikum Tübingen, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Tübingen, Deutschland

Einleitung

Heranwachsende vertrauen sich in schwierigen Situationen oft Gleichaltrigen an. Dieses Wissen und punktuelle Erfahrungen mit Peerkontakten im Rahmen der Manifestation waren Ausgangspunkt für die Konzeption eines Diabetes-Peer-Projekts. In einem ersten Schritt wurden Patienten und ihre Eltern befragt, ob und wenn ja in welcher Form sie sich vorstellen könnten, dass Jugendliche mit Diabetes nach der Manifestation eine stützende Funktion übernehmen.

Methodik

Für die Erhebung wurden 340 Fragebögen verschickt. Befragt wurden Patienten mit einer Diabetesmanifestation in den zurückliegenden 5 Jahren, sofern sie zum Manifestationszeitpunkt ≥ 6 Jahre alt waren und deren Eltern. Zusätzlich wurden Fragebögen an erfahrene Patienten, also potentielle Peerbegleiter, im Alter zwischen 15 und 25 Jahren verschickt.

Resultate

Die Rücklaufquote bewegte sich um 40%: Patienten 31/79 (39%), Eltern 46/111 (41%), Peerbegleiter 62/150 (41%). 74% der Patienten (n=23), 83% der Eltern (n=38) und 79% der Peers (n= 49) erachteten die Idee eines Peers für hilfreich. 52% der Patienten (n= 16) und 63% der Eltern (n=29) gaben an, dass sie ein solches Angebot in Anspruch genommen hätten. Von den potentiellen Peers waren 75% (n=34) daran interessiert, eine Peerbegleitung zu übernehmen. 18 Heranwachsende haben zwischenzeitlich einen eintägigen Vorbereitungskurs absolviert, 13 dieser Peers waren bereits im Einsatz. Zu den am häufigsten erwarteten Effekten zählen „Nicht allein sein mit Diabetes“, „der Austausch von Erfahrungen“, „Abbau von Ängsten“ und „Hilfestellungen im Alltag“ genannt.

Schlussfolgerungen

Patienten und Eltern stehen einer Peerbegleitung bei Manifestation mehrheitlich positiv gegenüber. Gleichzeitig ist die Bereitschaft potentieller Peers, noch unerfahrene Betroffene zu unterstützen, sehr hoch. Insgesamt sind dies gute Voraussetzungen für die Erprobung des strukturierten Einsatzes von Peerbegleitern im Rahmen eines Modellprojekts.

Referenzen

Das Diabetes-Peer-Projekt am Universitätsklinikum Tübingen wurde im Jahr 2019 mit dem Leonard-Thompson-Preis der AGPD ausgezeichnet.



D16

Häufigkeit von Autoantikörper-negativem Typ-1B-Diabetes bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen während der COVID-19-Pandemie in Deutschland

Priv.-Doz. Clemens Kamrath¹, Dr. Joachim Rosenbauer^{2,3}, M.Sc./M.A. Sascha R. Tittel^{4,3}, Priv.-Doz. Katharina Warncke⁵, Dr. Raphael Hirtz⁶, Priv.-Doz. Christian Denzer⁷, Dr. Axel Dost⁸, Andreas Neu⁹, Prof. Danièle Pacaud¹⁰, Prof. Reinhard W. Holl^{4,3}

¹ Justus Liebig University, Center of Child and Adolescent Medicine, Giessen, Deutschland; ² Heinrich Heine University Düsseldorf, Institute for Biometrics and Epidemiology, German Diabetes Center, Leibniz Center for Diabetes Research, Düsseldorf, Deutschland; ³ German Center for Diabetes Research, München, Deutschland; ⁴ Ulm University, Institute of Epidemiology and Medical Biometry, ZIBMT, Ulm, Deutschland; ⁵ Technical University of Munich School of Medicine, Department of Paediatrics, München, Deutschland; ⁶ University Hospital Essen, Department of Paediatrics II, Essen, Deutschland; ⁷ Ulm University Medical Center, Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Ulm, Deutschland; ⁸ University Hospital Jena, Clinic for Paediatrics and Juvenile Medicine, Jena, Deutschland; ⁹ University Children's Hospital Tuebingen, Tübingen, Deutschland; ¹⁰ University of Calgary, Alberta Children's Hospital, Department of Pediatrics, Calgary, Kanada

Einleitung

Ziel unserer Studie war es, die Häufigkeit von neu diagnostiziertem Typ-1-Diabetes ohne Nachweis einer Autoimmunität (idiopathischer oder Typ-1B-Diabetes) und die jeweiligen Häufigkeiten von Ketoazidosen bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen während der Pandemie der Coronaviruserkrankung 2019 (COVID-19) in Deutschland im Vergleich zum vorangegangenen Jahrzehnt zu untersuchen.

Methodik

Basierend auf den Daten des Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation (DPV) Registers verglichen wir die Daten von 714 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bis 25 Jahre), die zwischen dem 1. März und dem 30. Juni 2020 in Deutschland neu mit Typ-1-Diabetes diagnostiziert wurden, mit den Daten von 5.425 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen der gleichen Zeiträume von 2011 bis 2019. Die relativen Risiken (RR) für negative Betazell-Autoantikörper-Testergebnisse und für eine diabetische Ketoazidose wurden mit Hilfe einer multivariablen log-binomialen Regressionsanalyse analysiert.

Resultate

Die adjustierte Häufigkeit von Autoantikörper-Negativität im Jahr 2020 unterschied sich nicht von der in den Jahren 2011 bis 2019 (6,5 % im Jahr 2020 vs. 7,2 % in den Jahren 2011-2019; RR, 0,91 [95 % KI, 0,71-1,17]). Die Häufigkeit der diabetischen Ketoazidose in den Jahren 2011-2019 war bei Patienten mit negativen als bei Patienten mit positiven Autoantikörper-Testergebnissen niedriger (RR 0,83 [95 % KI, 0,69-1,00]), und ihr Anstieg während der COVID-19-Pandemie war zwischen beiden Gruppen ähnlich (RRs, 1,30 [95 % KI, 0,81-2,09] bzw. 1,57 [95 % KI, 1,41-1,75]).

Schlussfolgerungen

Diese Studie fand keine Hinweise darauf, dass die COVID 19-Pandemie zu einer erhöhten Anzahl von Neuerkrankungen mit idiopathischem Typ 1B Diabetes bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen führt. Außerdem zeigte der idiopathische Typ-1B-Diabetes im Vergleich zum immunvermittelten Typ-1A weder vor noch während der Pandemie eine besondere Anfälligkeit für Ketoazidosen.

Referenzen



D17

Metabolische Kontrolle während des SARS-CoV-2-Lockdowns im Frühjahr 2020 in einer großen Kohorte pädiatrischer Patienten mit Typ-1-Diabetes in Deutschland: Ergebnisse der DPV-Initiative

Priv.-Doz. Johanna Hammersen¹, Dr. Felix Reschke², M.Sc./M.A. Sascha R. Tittel^{3,4}, Dr. Angeliki Pappa⁵, Dr. Axel Dost⁶, Dr. Katharina Köstner⁷, Dr. Joachim Rosenbauer^{4,8}, Priv.-Doz. Thomas M. Kapellen^{9,10}, Prof. Tilman R. Rohrer¹¹, Prof. Reinhard W. Holl^{3,4}

¹ Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Erlangen, Deutschland; ² Kinder- und Jugendkrankenhaus Auf der Bult, Diabetes-Zentrum, Hannover, Deutschland; ³ Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Deutschland; ⁴ Deutsches Zentrum für Diabetesforschung, München-Neuherberg, Deutschland; ⁵ Universitätsklinikum RWTH Aachen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Aachen, Deutschland; ⁶ Universitätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Jena, Deutschland; ⁷ Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sozialpädiatrisches Zentrum Garmisch-Partenkirchen, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland; ⁸ Deutsches Diabetes-Zentrum, Leibniz-Zentrum für Diabetes-Forschung an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Biometrie und Epidemiologie, Düsseldorf, Deutschland; ⁹ Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Deutschland; ¹⁰ Median Kinderklinik „Am Nicolausholz“, Bad Kösen, Deutschland; ¹¹ Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Allgemeine Pädiatrie und Neonatologie, Homburg/Saar, Deutschland

Einleitung

Einleitung und Ziel: Mit dem ersten SARS-CoV-2-Lockdown im Frühjahr 2020 in Deutschland änderte sich der Lebensalltag schlagartig, was besonders für Kinder und Jugendliche mit Typ-1-Diabetes (T1D) Auswirkungen auf die Stoffwechsellage gehabt haben könnte. Ziel dieser bevölkerungsbasierten Studie ist es, durch Analyse von Daten aus dem multizentrischen Diabetes-Patienten-Verlaufsdocumentation-(DPV)-Register den Einfluss des Lockdowns auf die metabolische Kontrolle bei pädiatrischen Patienten mit T1D in Deutschland zu untersuchen.

Methodik

Methodik: Daten von 19.729 Patienten mit Arztkontakten in 4 definierten Zeiträumen vom 1.1. bis 30.6.2020 wurden paarweise mit Daten derselben Patienten aus dem gesamten Jahr 2019 verglichen. Gemessene und aus den Time-in-Range-Werten geschätzte HbA1c-Werte wurden zu einem kombinierten Glucose-Indikator (CGI) zusammengefasst. Die statistische Methodik umfasste Regressionsanalysen. Differenzen zwischen 2020 und 2019 wurden für Saisonalität, Alter und Diabetesdauer bereinigt, Vergleiche zwischen den 4 Beobachtungszeiträumen für Alter, Diabetesdauer, Geschlecht und Migration adjustiert.

Resultate

Resultate: Basierend auf bereinigten Regressionsanalysen lagen die CGI-Werte vor, während und nach dem Lockdown minimal über den Vorjahreswerten, z.B. mit 0,03% [-0,03; 0,08] (Median [1. und 3. Quartil]) im Lockdown. Die Insulindosis und der BMI-SDS waren 2020 geringfügig höher als 2019, z.B. 0,02 U/kg/d [0,00; 0,03] bzw. 0,03 [0,00; 0,05] im zweiten Lockdown-Monat. 2020 gab es weniger stationäre Aufnahmen, (0,33/Patientenjahr [95% KI: 0,29; 0,38] im ersten Lockdown-Monat vs. 0,44 [0,41; 0,46] im Jahr 2019). Die Ketoazidose-Rate war vor dem Lockdown erniedrigt (1,4/100 Patientenjahre [1,1; 1,8] versus 1,9 [1,7; 2,1] im Jahr 2019, p=0,03), im ersten Lockdown-Monat erhöht (3,7/100 Patientenjahre [2,5; 5,4] versus 2,3 [1,9; 2,9] im Jahr 2019, p=0,04).

Schlussfolgerungen

Schlussfolgerung: Vor, während und nach dem Lockdown im ersten Halbjahr 2020 zeigte sich im Vergleich zum Vorjahr kein klinisch relevanter Unterschied der metabolischen Kontrolle bei Kindern und Jugendlichen mit T1D in Deutschland. Langfristige Auswirkungen der Pandemie auf die Stoffwechsellage sollten noch in weiteren Studien untersucht werden.

Referenzen

Danksagung: Die Studie wurde gefördert durch die Deutsche Diabetes-Stiftung, das Robert-Koch-Institut und das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung.



D18

Wie beeinflusst der Lockdown während der Corona Pandemie Anamnesedauer bis zur Diagnose, Anzahl und Schwere der Ketoazidosen bei T1D?

Dr. Florian J. Schneider¹, Priv.-Doz. Michael Böswald¹, Annika Hidding¹, Louisa Krause¹, Dr. Ralph Ziegler^{1,2}

¹ St. Franziskus Hospital, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Münster, Deutschland; ² Diabetologische Schwerpunktpraxis für Kinder und Jugendliche, Münster, Deutschland

Einleitung

Die Anzahl als auch die Schwere der Ketoazidosen nahm in Deutschland während der Corona-Pandemie zu (Kamrath *et al.* 2020). Angaben zur Anamnesedauer bei Manifestation des Diabetes mellitus Typ I (T1D) fehlen dabei oft. Ziel war es, Anamnesedauer und Laborchemie bei Kindern und Jugendlichen, die mit bekanntem Diabetes mellitus Typ 1 mit Ketoazidose, und bei Manifestation der Erkrankung 2019 und 2020 in unserer Klinik behandelt wurden, zu vergleichen.

Methodik

Bei allen Patient*innen wurden in Blutproben die Mittelwerte von Glucose, pH-Wert, Base Excess (BE), Ketone, HbA1c und bei Manifestation die Anamnesedauer in Tagen und das Alter der Patienten*innen in Jahren ausgewertet. Eingeschlossen wurden Patient*innen, die mit einer Manifestation oder bei bekanntem Diabetes mellitus Typ I mit einer Hyperglykämie bzw. Ketoazidose (pH<7,30) in 2019 und 2020 in unserer Klinik aufgenommen wurden.

Resultate

In beiden Jahren wurden je 30 Kinder mit einer Manifestation aufgenommen. 2020 waren 17 und 2019 5 Kinder in einer Ketoazidose. Der pH-Wert 2020 lag niedriger als 2019 (7,26 vs. 7,34), ebenso der BE (8,49 mmol/l vs. 5,22 mmo/l), die Ketone höher (3,69 mmol/l vs. 2,57 mmol/l) und ebenso der Blutzucker bei Aufnahme (446 mg/dl vs. 381 mg/dl). Der HbA1c Wert war nicht unterschiedlich (11,55% vs. 11,85 %). Die Anamnesedauer bei Diagnose war im Jahr 2020 kürzer (24 Tage) als 2019 (38 Tage). Das Alter bei Manifestation war nicht unterschiedlich (8,33 Jahre vs. 7,90 Jahre). Bei stationären Aufnahmen aufgrund einer Hyperglykämie bei bekanntem T1D zeigte sich ein relevanter Unterschied hinsichtlich des BZ bei Aufnahme (416 mg/dl vs. 352 mg/dl) sowie der Anzahl der Ketoazidosen (5/12 vs. 2/10).

Schlussfolgerungen

In unserem Kollektiv nahmen Anzahl und Schwere der Ketoazidosen bei Manifestation und bei stationären Aufnahmen bei bekanntem Diabetes mellitus Typ I zu, was für eine zurückhaltende Inanspruchnahme medizinischer Versorgung spricht. Die kürzere Anamnesedauer, jedoch, kann für ein frühes Erkennen der Symptome in häuslicher Umgebung sprechen.

Referenzen

Kamrath C, Mönkemöller K, Biester T. Ketoacidosis in Children and Adolescents With Newly Diagnosed Type 1 Diabetes During the COVID-19 Pandemic in Germany. 2020;324(8):801-804.



D19

Frakturen bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Typ 1 Diabetes: Altersverteilung, Frakturlokalisationen und Zusammenhang zur Stoffwechselkontrolle, basierend auf Daten des DPV-Registers.

Alexander J. Eckert^{1,2}, Dr. Mirko Rehberg^{3,11}, Dr. Drik Schnabel⁴, Dr. Katharina Köstner⁵, Dr. Donald Wurm⁶, Prof. Susanne Bechtold-Dalla Pozza⁷, Dr. Katja Schaaf⁸, Dr. Thomas Hörtenhuber⁹, Dr. Johanna Hammersen¹⁰, Prof. Reinhard W. Holl^{1,2}

¹ Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Deutschland; ² Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD), Neuherberg, Deutschland; ³ Universität zu Köln, Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland; ⁴ Charité, Universitätsmedizin Berlin, Sozialpädiatrisches Zentrum, Berlin, Deutschland; ⁵ Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Sozialpädiatrisches Zentrum Garmisch-Partenkirchen, Garmisch-Partenkirchen, Deutschland; ⁶ Klinikum Saarbrücken, Kinder- und Jugendmedizin, Saarbrücken, Deutschland; ⁷ Ludwig-Maximilians-Universität München, SPZ im Dr. von Hauner Kinderkrankenhaus, München, Deutschland; ⁸ Elisabeth-Krankenhaus Essen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Essen, Deutschland; ⁹ Medizinische Universität Wien, Kinderklinik, Wien, Österreich; ¹⁰ Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Erlangen, Deutschland; ¹¹ Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Deutschland

Einleitung

Frakturen zählen zu den häufigsten Verletzungen im Kindes- und Jugendalter, Typ 1 Diabetes (T1D) stellt einen möglichen Risikofaktor dar. Es wird vermutet, dass Knochendichte und –stabilität unter anderem durch die Ansammlung von AGEs (Advanced Glycation Endproducts) beeinträchtigt wird. Ziel dieser Studie ist es, bei Patienten mit T1D und einer Knochenfraktur Altersverteilung und Frakturlokalisationen zu analysieren und einen möglichen Zusammenhang zur Stoffwechseleinstellung zu untersuchen.

Methodik

750 Patienten mit T1D, Alter ≤ 25 Jahre aus der Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation mit einer Fraktur zu bekanntem Zeitpunkt wurden eingeschlossen. Es erfolgte eine Einteilung in Präpubertät, Pubertät, Postpubertät (weiblich: ≤ 11 Jahre, $>11-15$ Jahre, $>15-25$ Jahre; männlich: ≤ 12 Jahre, $>12-16$ Jahre, $>16-25$ Jahre)¹ und ein Propensity Score Matching (1:5) nach Alter, Geschlecht, Migrationshintergrund, Diabetesdauer und Insulintherapie mit Patienten ohne Fraktur. Die Differenz des HbA1c zwischen Fraktur- und Kontrollgruppe wurde mittels linearer Regressionsmodelle berechnet.

Resultate

Das mediane Alter betrug 12.6 (Q1; Q3: 9.9-15.0) Jahre, 65% der Patienten waren männlich. Der Alterspeak für Frakturen betrug 14 Jahre, die häufigsten Lokalisationen waren obere (60,5%) und untere Extremitäten (26,4%). Die restlichen Frakturen waren fast ausschließlich am Kopf (5,5%), der Hüfte (3,8%) und der Wirbelsäule (2,4%) lokalisiert. Die HbA1c Differenz [95%-KI] zwischen der Fraktur- und der Kontrollgruppe betrug über alle Altersgruppen hinweg 0,28% [0,13-0,42], $p < 0,001$. Stratifiziert nach Alter und Geschlecht fand sich eine signifikante HbA1c Differenz bei Jungen vor der Pubertät (0,38% [0,09-0,67], $p = 0,010$) und bei weiblichen Patienten vor der Pubertät (0,41% [0,03-0,79], $p = 0,035$), in der Pubertät (0,42% [0,04-0,80], $p = 0,031$), nach der Pubertät (0,68% [0,10-1,26], $p = 0,023$).

Schlussfolgerungen

Der Alterspeak und die Lokalisation der Frakturen sind vergleichbar mit publizierten Daten von gesunden Jugendlichen (Alterspeak 10-14 Jahre)^{2,3}. Allerdings ist der Anteil der Nicht-Extremitäten-Frakturen mit 13% bei T1D Patienten höher als in der Gesamtbevölkerung (3-4%)^{4,5} wobei die Frakturursachen in unserem Kollektiv nicht immer dokumentiert sind. Der Zusammenhang zwischen HbA1c und der Häufigkeit von Frakturen ist stark alters- und geschlechtsabhängig, was eine differenzierte Bewertung des Frakturrisikos je nach Stoffwechsellage erfordert.

Referenzen

1. Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, et al. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: Cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Endocrinol.* 2007;157(5):647-653. doi: 157/5/647 [pii].
2. Kraus R, Schneidmüller D, Röder C. Häufigkeit von Frakturen der langen Röhrenknochen im Wachstumsalter. *Dtsch Arztebl.* 2005; 102: A 838–842 [Heft 12]
3. Naranje SM, Erali RA, Warner WC, Sawyer JR, Kelly DM. Epidemiology of pediatric fractures presenting to emergency departments in the United States. *J Pediatr Orthop.* 2016;36(4):45. doi: 10.1097/BPO.0000000000000595 [doi].
4. Christoffersen T, Ahmed LA, Winther A, et al. Fracture incidence rates in Norwegian children, the tromso study, fit futures. *Arch Osteoporos.* 2016;11(1):40-z. Epub 2016 Dec 8. doi: 10.1007/s11657-016-0294-z [doi].
5. Younes N, El Hajj MA, Bizdikian AJ, Gannage-Yared MH. An epidemiological evaluation of fractures and its determinants among Lebanese schoolchildren: A cross-sectional study. *Arch Osteoporos.* 2019;14(1):9-4. doi: 10.1007/s11657-019-0559-4 [doi].



D20

Klinische Daten der Diabetesmanifestation bei Kindern im Alter <4 Jahre: Eine DPV-Analyse

Dr. Julian Ziegler¹, M.Sc./M.A. Sascha Tittel^{2,3}, Dr. Torben Biester⁴, Priv.-Doz. Thomas Kapellen⁵, Dr. Axel Dost⁶, Dr. Marija Belancic-Pirker⁷, Dr. Anne Böhle⁸, Prof. Klemens Raile⁹, Dr. Jürgen Grulich-Henn¹⁰, Prof. Reinhard Holl^{2,3}

¹ Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, Deutschland; ² Deutsches Zentrum für Diabetesforschung e.V., München-Neuherberg, Deutschland; ³ Universität Ulm, Institut für Epidemiologie und Medizinische Biometrie, ZIBMT, Ulm, Deutschland; ⁴ Kinderkrankenhaus Auf der Bult, Hannover, Deutschland; ⁵ MEDIAN Kinderklinik, Naumburg, Deutschland; ⁶ Universitätsklinikum Jena, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Jena, Deutschland; ⁷ Landeskrankenhaus Bregenz, Kinder- und Jugendheilkunde, Bregenz, Österreich; ⁸ Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Hamburg, Deutschland; ⁹ Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Endokrinologie und Diabetologie, Berlin, Deutschland; ¹⁰ Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Heidelberg, Deutschland

Einleitung

Präsentation und klinischer Verlauf bei Patienten mit früh-manifestem T1DM unterscheiden sich in ihrer Ausprägung von Manifestationen nach dem 5. Lebensjahr in relevanten Parametern: Jüngere Patienten haben häufiger eine kurze Symptombdauer und einen schwereren Manifestationsverlauf als Ausdruck eines aggressiveren Autoimmunprozesses, eine kürzere Remissionszeit und einen höheren Insulinbedarf im ersten Behandlungsjahr (1). Subgruppen und Autoimmunprozesse mit pränatalem Beginn werden bei sehr jungen Patienten diskutiert (2, 3).

Methodik

Auswertung von Patientendaten im DPV-Register der Manifestationsjahre 2010-2020 mit Manifestationsalter < 12 (G1), 12- <24 (G2) und 24-48 Monaten (G3). Insgesamt wurden 4.584 Patienten (G1: 196 (42,4% Mädchen), G2: 1.204 (43,6% Mädchen), G3: 3.184 (47,1% Mädchen) Patienten) in die Auswertung eingeschlossen.

Resultate

Medianes Manifestationsalter G1: 0,88 Jahre [IQR 0,74;0,94], G2: 1,51 Jahre [IQR 1,27-1,77], G3: 3,01 Jahre [IQR 2,51-3,49]. Die DKA-Rate betrug in G1 48,5% und 43,4% in G2 im Vgl zu 24,4% in G3 (p<0.05). Der Anteil von Patienten mit Erbrechen war signifikant erhöht in G1 und G2 (25% bzw. 16,7% vs. 8,4% in G3); ebenso der Anteil von Patienten mit Bewusstseinsstrübung (29,0% bzw. 23,4% vs. 10,6% in G3). Der HbA1c lag in G1 bei 8,60% [IQR 7,68; 9,61], in G2 bei 9,92% [IQR 8,81; 11,13] und bei 10,20% [IQR 8,99; 11,41] in G3 (p<0,05 G1 vs. G2, G1 vs. G3 und G2 vs. G3). Nachweis von diabetespez. Antikörpern bei 61,2% (G1) und 64,2% (G2) vs. 62,5% (G3) mit nahezu identischem AK-Profil. Unterschiede im Geburtsgewicht fanden sich über die Gruppen nicht (G1: 3400 g, G2: 3390 g und G3: 3375 g).

Schlussfolgerungen

Das Risiko mit einer DKA zu manifestieren liegt bei Kindern im Alter < 2 Jahren bei 44,1%. Unterschiede im BMI fanden sich weder zwischen den Gruppen noch im Vergleich zur Normalbevölkerung. Ein pränataler Insulinmangel in G1 erscheint bei identischem medianen Geburtsgewicht als sehr unwahrscheinlich, aufgrund des medianen Manifestationsalter von 0,88 Jahren mag dies nicht verwundern. Manifestationen im Alter < 6 Monate sind extrem selten, 16 Patienten fanden sich für den Zeitraum 2010-2020 im DPV-Register mit einem medianen Alter von 0,29 Jahre [IQR 0,12; 0,43].

Referenzen

1. Karges B, Meissner T, Icks A, Kapellen T, Holl RW. Management of diabetes mellitus in infants. Nature reviews. Endocrinology 2011;8:201–11
2. Neu A, Ehehalt S, Willasch A, Kehrner M, Hub R, Ranke MB. Varying clinical presentations at onset of type 1 diabetes mellitus in children--epidemiological evidence for different subtypes of the disease? Pediatric diabetes 2001;2:147–53
3. Johnson MB, Patel KA, Franco E de, Hagopian W, Killian M, McDonald TJ et al. Type 1 diabetes can present before the age of 6 months and is characterised by autoimmunity and rapid loss of beta cells. Diabetologia 2020;63:2605–15



D21

Interleukin-7 Effekte auf die Aktivierung und Polarisierung von Monozyten bei Kindern mit Typ 1 Diabetes

Paul Hehenkamp, Maximilian Hoffmann, Dr. Sebastian Kummer, Dr. Christina Reinauer, Dr. Carsten Döing, Katharina Förtsch, Prof. Ertan Mayatepek, Prof. Thomas Meissner, Prof. Marc Jacobsen, Priv.-Doz. Julia Seyfarth

Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Deutschland

Einleitung

Interleukin 7 (IL-7) fördert die Entstehung von autoreaktiven T-Zellen im Rahmen von Autoimmunerkrankungen. Neue Studien haben gezeigt, dass ein Autoimmunitäts-assoziiertes genetischer Polymorphismus im *IL7RA* Gen die IL-7 Rezeptor (IL-7R) Expression auf Monozyten beeinflusst. Unklar ist, welche pathogenetische Bedeutung dies für den Typ 1 Diabetes hat. In dieser Studie wurde bei Kindern mit Typ 1 Diabetes und einer Kontrollgruppe die Expression des IL-7R auf Monozytensubpopulationen sowie die Auswirkungen einer IL-7 Stimulation auf den Monozyten-Phänotyp und deren Funktion untersucht.

Methodik

Monozyten von an Typ 1 Diabetes erkrankten Kindern (n=20; mittleres Alter = 11,9 Jahre) sowie einer Kontrollgruppe von gesunden Kindern (n=20; mittleres Alter = 11,7 Jahre) wurden *ex vivo* sowie nach *in vitro* Stimulation mit IL-7 und Lipopolysaccharid (LPS) durchflusszytometrisch phänotypisiert, quantifiziert und mittels t-distributed stochastic neighbor embedding (t-SNE) Analyse charakterisiert.

Resultate

Es zeigte sich nach 24h *in vitro* Kultivierung ein deutlicher Anstieg der Expression des IL-7R auf Monozyten sowie eine ausgeprägte IL-7R Expressionsinduktion durch LPS. In Anwesenheit von IL-7 fand sich bei Kindern mit Typ 1 Diabetes eine geringere IL-7R Expression im Vergleich zur Kontrollgruppe, insbesondere auf CD16 positiven („alternativen“) Monozyten, deren relativer Anteil sich in Anwesenheit von IL-7 am stärksten erhöhte. t-SNE Analysen zeigten IL-7 abhängige Unterschiede in der Verteilung der monozytären Subpopulationen sowie der Expression von Aktivierungsmarkern (z.B. HLA-DR, CD80, CD86, CD40). Vor allem die CD40 Expression wurde durch IL-7 stark induziert. Im Gruppenvergleich fiel bei Kindern mit Typ 1 Diabetes eine geringere IL-7R Expression der CD40 positiven Monozyten auf.

Schlussfolgerungen

In dieser Studie konnten bisher nicht beschriebene Effekte von IL-7 auf den Phänotyp und die Funktion von Monozyten gezeigt werden. Monozyten von Kindern mit Typ 1 Diabetes zeichneten sich durch eine niedrigere IL-7R Expression auf aktivierten, CD40 positiven Monozyten sowie eine beeinträchtigte Reaktion auf IL-7 aus. Zukünftige Studien müssen zeigen, welche Rolle der IL-7 Effekt auf Monozyten und die Typ 1 Diabetes-spezifischen phänotypischen Veränderungen für eine veränderte Krankheits-Suszeptibilität spielen.

Referenzen



E1

Empower-DSD – Entwicklung eines strukturierten Informationsmanagement-Konzepts (I-Konzept) bei einer DSD-Neudiagnose

Dr. Katja Wechsung¹, Louise Marshall², Dr. Martina Jürgensen², Dr. Uta Neumann¹

¹ Charité Universitätsmedizin, SPZ Interdisziplinär, Berlin, Deutschland; ² Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Hormonzentrum für Kinder- und Jugendliche, Lübeck, Deutschland

Einleitung

Analysen von Versorgungsstrukturen haben in den letzten Jahren Elemente der ganzheitlichen Betreuung bei dem Verdacht auf eine DSD (differences of sex development)-Diagnose identifiziert: entscheidend sind koordinierte Diagnostik, umfassende Informationen und psychosoziale Beratung durch ein multiprofessionelles, spezialisiertes Team. Familien sollen anstehende Entscheidungen gut informiert treffen können (shared decision making). Bisher gab es in Deutschland kein einheitliches Informationsmanagement, welches Ablauf und Informationsvermittlung bei einer DSD-Neudiagnose standardisiert.

Methodik

Innerhalb des Innovationsfondsprojekts „Empower-DSD“ (2019-2022) wurde auf Basis von aktuellen Empfehlungen und Patienteninformationen ein strukturiertes I-Konzept entworfen. Dieses wurde im Austausch von Therapeuten der beteiligten DSD-Zentren strukturiert und in enger Zusammenarbeit mit den Selbsthilfegruppen Intersexuelle Menschen e.V., AGS-Eltern- und Patienteninitiative und Interfamilien ergänzt.

Resultate

Betroffene Familien, Therapeuten außerhalb und Mitglieder des Teams im DSD-Zentrum wurden als Zielgruppen identifiziert und drei Informationsmaterialien entwickelt. In einer Broschüre für Therapeuten außerhalb eines DSD-Zentrum werden Informationen zur Diagnostik und Hilfestellungen für Gespräche mit den Familien vor der Weiterleitung zusammengefasst. Für die ganzheitliche Betreuung im DSD-Zentrum wurden Kernelemente definiert (Kennenlernen, Diagnostik, Fallkonferenzen, Befunderläuterung, psychosoziale Begleitung, Peerberatung) und in einem Leitfaden strukturiert. Die Informationsvermittlung an die Familien wird durch „Mein Ordner“ erleichtert. Dieser begleitet die Familien, bietet Platz für Befunde, gibt Hintergrundinformationen und lädt zur Dokumentation der Entscheidungsfindung ein.

Schlussfolgerungen

Für das I-Konzept wurden drei Informationsmaterialien entwickelt, die den Grundstock für ein shared decision making bei einer DSD-Neudiagnose legen. Es werden Behandler außerhalb und innerhalb spezialisierter Zentren einbezogen. Das Material soll den Betroffenen die Basis für einen lebenslangen selbstbestimmten Umgang mit der DSD-Diagnose und dem medizinischen System bieten. Die entwickelten Materialien werden im weiteren Verlauf des Projektes an vier Studienzentren (Universitätskliniken Berlin, Bochum, Lübeck und Ulm) erprobt und evaluiert.

Referenzen



E2

Leydig-Zell-Tumor des Hodens – eine seltene Ursache von Pseudopubertas Praecox bei Kindern

M.Sc./M.A. Georgia Avrami¹, Christos Zografos², Dr. Dorothee Roessner-Cold¹, Dr. Claudia Khurana², Prof. Eckard Hamelmann¹, Dr. Norbert Jorch¹

¹ Universitätsklinikum OWL, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Bielefeld, Deutschland; ² Universitätsklinikum OWL, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Bielefeld, Deutschland

Einleitung

Hormonproduzierende Tumore stellen eine seltene, aber klinisch bedeutsame Ursache für Pseudopubertas praecox dar. Überwiegend bei Kindern mit vorzeitiger Pubertät und Knochenalterakzeleration müssen hormonproduzierte Tumore der Ovarien, der Hoden bzw. der Nebennieren ausgeschlossen werden. Wir berichten über den Fall eines 4 7/12 Jahre alten Jungen mit skrotaler Schwellung.

Methodik

In der körperlichen Untersuchung fanden sich eine Vergrößerung des linken Hodens (li. 4 ml, re. 1ml) sowie des Penis, eine dezente Schambehaarung (Tannerstadien G3, Ph2), eine tiefe Stimme und Hochwuchs. Das Skeletalter zeigte sich akzeleriert, entsprechend einem Alter von 10 6/12 Jahren. Aufgrund der erhöhten Testosteron- und Androstendion-Werte bei stark supprimierten LH- und FSH-Werten (Testosteron 5,25 µg/l, Androstendion 4,4 µg/l, LH <0,1 IU/l, FSH 0,2 IU/l) wurde die Diagnose einer Pseudopubertas praecox gestellt.

Resultate

Bei dringendem Verdacht auf einen Leydig-Zell-Tumor erfolgte die skrotale Orchiektomie, histologisch bestätigt sich der Verdacht. In der Verlaufskontrolle beobachteten wir trotz der nachlassenden Längenwachstumsgeschwindigkeit eine zunehmende Knochenalter-Akzeleration. Durch einen stimulierten LH/FSH-Quotient > 1 im GnRH-Test wurde eine Pubertas praecox vera diagnostiziert. Anschließend wurde eine Therapie mit einem GnRH- Analogon eingeleitet. Die Pseudopubertas praecox verläuft disharmonisch. Androgenproduzierte Tumore sind Ursache einer isosexuellen Pubertätsentwicklung des Jungen und einer heterosexuellen Entwicklung des Mädchens. Beim Vorliegen eines Leydig-Zell-Tumors lässt sich eine Hodenasymmetrie nicht immer palpieren, was eine erweiterte Diagnostik erfordert.

Schlussfolgerungen

Die engmaschigen Kontrollen des Längenwachstums und der Pubertätsentwicklung sind nach Tumorexstirpation unerlässlich, da sich nicht selten eine zentrale Pubertas praecox sekundär entwickeln kann. Dies lässt sich häufig auf einen „Priming Effekt“ zurückführen. Der Leydig-Zell-Tumor des Hodens ist eine seltene Ursache von Pseudopubertas praecox bei Jungen. Die adäquate Betreuung solcher Patienten setzt die enge Zusammenarbeit zwischen den pädiatrischen Subspezialitäten voraus.

Referenzen



E3

46, XY komplette Gonadendysgenese und bilaterales Gonadoblastom mit Übergang in ein Dysgerminom- 10-Jahres Verlaufsbeobachtung

Dr. Gloria Herrmann¹, Priv.-Doz. Christian Denzer¹, Dr. Melanie Kapapa², Priv.-Doz. Alexandre Serra², Prof. Holger Cario³, Prof. Martin Wabitsch¹

¹ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Zentrum für seltene endokrine Erkrankungen, Ulm, Deutschland; ² Universitätsklinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie Ulm, Sektion Kinderchirurgie, Ulm, Deutschland; ³ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Ulm, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Ulm, Deutschland

Einleitung

Wir berichten über die 10-Jahres Verlaufsbeobachtung eines Patienten mit 46, XY kompletter Gonadendysgenese (Swyer-Syndrom). Durch Mutation in der geschlechtsbestimmenden Region (SRY-Gen) auf dem Y-Chromosom entwickelten sich Streakgonaden, die kein AMH oder Androgene produzieren, somit haben sich Vagina, Uterus, Eileiter und äußeres weibliches Genitale ausgebildet. Bei erhöhtem Malignitätsrisiko Gonadektomie beidseits, hierbei Nachweis eines bilateralen Gonadoblastoms mit Übergang in ein Dysgerminom. Es erfolgt eine Betreuung in der endokrinologischen und onkologischen Hochschulambulanz.

Methodik

Aufgrund einer psychomotorische Entwicklungsverzögerung diagnostisch u.a. Durchführung einer Chromosomenanalyse, die bei weiblichem Phänotyp und weiblicher Geschlechtsidentität den Karyotyp 46, XY ergab. Bei Erstvorstellung in der pädiatrischen Endokrinologie mit 9 Jahren zeigten sich: vergrößert wirkende Gesichtszüge, proportionierter Körperwuchs, keine syndromtypischen Stigmata, Pubertätsstadium nach Tanner B1, PH1, Genitale äußerlich vollständig weiblich, Klitorishypertrophie ca. 3x1cm. Sonographisch altersentsprechend unreifes inneres Genitale mit kleinen, unauffälligen Gonaden beidseits.

Resultate

Laborchemisch Normwerte für u.a. LH, FSH, Östradiol, Testosteron, AFP und beta-HCG; AMH und Inhibin B erniedrigt. Im HCG-Test Testosteron vor/nach Stimulation nicht messbar. Molekulargenetischer Nachweis einer Mutation im SRY-Gen auf dem Y-Chromosom.

Mit 9 8/12 Jahren Gonadektomie, dabei zeigten sich intraoperativ Streakgonaden. Die pathologische Aufarbeitung ergab ein Gonadoblastom beidseits mit Übergang in ein Dysgerminom. Bei R0-Resektion onkologische Nachsorge, keine Chemotherapie oder Bestrahlung.

Unter Hormonersatztherapie mit Estradiolvalerat (50 ng/kgKG/d bis 2 mg/d) bzw. Estradiol/Dydrogesteron Menarchealter 16 Jahre, Menses regelmäßig, Pubertätsstadium nach Tanner PH5, B5. Normale Knochendichte unter der Einnahme von Vitamin D und Calcium.

Schlussfolgerungen

Aufgrund eines erhöhten Malignitätsrisikos der Gonaden (Gonadoblastom, Dysgerminom, Dottersacktumor und Choriokarzinom) sollte Leitlinien-gerecht eine prophylaktische, frühe Gonadektomie für Patienten mit DSD und Y-Chromosom-Anteil in Betracht gezogen werden [1,2,3,4]. Im berichteten Fall besteht 10 Jahre nach Gonadektomie beidseits weiterhin Remission, sowie unter entsprechender Substitution ein zufriedenstellender klinischer und endokrinologischer Befund.

Referenzen

- [1] Cools M, Stoop H, Kersemaekers AM, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Bourguignon JP, et al. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91:2404–2413.
- [2] Cools et al. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev.* 2006 Aug; 27(5):468-84.
- [3] Hersmus R, van Bever Y, Wolffenbuttel KP, Biermann K, Cools M, Looijenga LHJ. The biology of germ cell tumors in disorders of sex development. *Clin Genet.* 2017;91:292–301.
- [4] S2k-Leitlinie 174/001: Varianten der Geschlechtsentwicklung. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) e.V., Deutsche Gesellschaft für Kinderchirurgie (DGKCH) e.V., Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V., 2016.



E4

(K)eine Gonadendysgenese? Fallvorstellung eines Kleinkindes mit 46,XY-DSD und AMH-Rezeptor-Defekt

Kay Winner¹, Dr. Adelheid Ruland², Dr. Melanie Kapapa⁵, Dr. Alexandre Serra⁵, Dr. Gloria Herrmann¹, Prof. Peter Möller⁶, Henriette Lutter¹, Prof. Olaf Hiort³, Prof. Paul-Martin Holterhus⁴, Prof. Martin Wabitsch¹

¹ Universitätsklinik Ulm, Sektion für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Ulm, Deutschland; ² SLK-Kliniken Heilbronn, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Heilbronn, Deutschland; ³ UKSH Lübeck, Kinder- und Jugendendokrinologie, Lübeck, Deutschland; ⁴ UKSH Kiel, Kinder- und Jugendendokrinologie, Kiel, Deutschland; ⁵ Universitätsklinik Ulm, Kinderchirurgie, Ulm, Deutschland; ⁶ Universitätsklinik Ulm, Institut für Pathologie, Ulm, Deutschland

Einleitung

Erstvorstellung im Alter von 15 Monaten im DSD-Zentrum Ulm zur Mitbeurteilung und ätiologischen Klärung bei V.a. XY-Gonadendysgenese. Genitalbefund bei Geburt äußerlich männlich mit Leistenhernie links und bilateralem Hodenhochstand. Im Alter von 6 Wochen Herniotomie: Diskrepanz zwischen äußeren und inneren Genitalien mit Anlage eines Uterus. Biopsie der linken Gonade, die im Bauchraum belassen wurde. Histologiebefund: rudimentäres, unreifes, teilweise fibrosiertes Hodengewebe. Daraufhin V.a. Gonadendysgenese.

Methodik

Ergebnisse der Zuweiserin:

Mit 3 Monaten: Karyotyp: 46,XY, LH 2,3 U/l, FSH 2,4 U/l, Testosteron 1,6 µg/l, Östradiol <5 ng/l, AMH 108 ng/ml, Inhibin B 312 pg/ml. Damit alle Werte in der männlichen Norm.

HCG-Stimulation im Alter von 9 Monaten: stimuliertes Testosteron 6,2 µg/l. Ebenfalls in der männlichen Norm.

MRT Becken im Alter von 9 Monaten: kleiner, strangförmiger Uterus, linksseitig hodentypisch konfigurierte Gonade intraabdominal, rechts keine Gonade, Vagina angelegt, aber fraglich obliteriert.

Resultate

Ergebnisse am DSD-Zentrum:

Laparoskopie und Orchidopexie links: rudimentärer Uterus mit Tuben, links hodenartige Gonade, Ductus deferens und Nebenhoden mit Hoden-Nebenhoden-Dissoziation, rechts keine Gonade bei angelegtem Ductus deferens. Vagina nicht von transurethral sondierbar. Hoden wurde bei kurzem Samenstrang in der linken Leiste pexiert, aber zur Gewebeschonung nicht biopsiert.

Referenzpathologischer Befundes der initialen Gonadenbiopsie im Alter von 6 Wochen. Ergebnis: unauffälliges, infantiles Hodengewebe mit regelrechten Tubuli seminiferi inkl. Spermatozoen und damit keine Hinweise auf Gonadendysgenese.

Schlussfolgerungen

Daraufhin V.a. ein Müller-Gang-Persistenz-Syndrom Typ 2 mit AMH-Rezeptor-Defekt. In der genetischen Diagnostik Nachweis einer homozygoten Klasse-4-Variante im AMHR2-Gen und Diagnosebestätigung.

Durch die Kooperation zwischen der initial behandelnden Kinderendokrinologin und dem DSD-Zentrum mit systematischer Diagnostik konnte die DSD dieses Patienten in kurzer Zeit ätiologisch geklärt werden. Lediglich die initiale Histologie war irreführend. Die frühe Diagnostik und Betreuung mit einem erfahrenen DSD-Zentrum ist zu empfehlen.

Referenzen



E5

4-jähriges Mädchen mit gemischtem Keimzelltumor im Rahmen eines Cowden-Syndroms

Dr. Daniela Habacht¹, Dr. Heidrun Boztug¹, Dr. Gernot Engstler¹, Prof. Leo Kager¹, Dr. Sophie Pauer², Dr. Petra Zeitlhofer³, Dr. Stefan Riedl^{1,2}

¹ St. Anna Kinderspital, Wien, Österreich; ² Medizinische Universität Wien, Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie, Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde, Wien, Österreich; ³ medgen.at GmbH, Wien, Österreich

Einleitung

Das Cowden-Syndrom (CS) ist ein Tumorprädispositionssyndrom. Zwei Fallberichte beschreiben bisher das Auftreffen von ovariellen Tumoren im Rahmen des CS im Kindesalter, ein Granulosazelltumor bei einem 16-jährigem Mädchen (Smpokou et al. 2014) und ein bilaterales endokrin-inaktives Dysgerminom bei einem 7-jährigen Mädchen (Cho et al. 2008). Wir berichten von einem ein 4-jährigen Mädchen mit einem ovariellen Tumor, bei dem ein Cowden Syndrom als zugrundeliegende Pathologie nachgewiesen werden konnte.

Methodik

Fallbericht über ein 4-jähriges Mädchen, bei welchem eine Hyperandrogenämie mit diskreter Klotroshypertrophie, prämurter Thelarche sowie ein beschleunigtes Längenwachstum mit zunehmender Knochenalterbeschleunigung initial aufgefallen war. Initiales Testosteron lag bei 1,4 ng/ml. Andere Ursachen einer Pubertas präcox bzw. ein adrener Androgenexzess wurden ausgeschlossen, MRT Schädel und Nebennieren waren unauffällig ebenso wie das Harnsteroidprofil, der Ultraschall des kleinen Beckens zunächst inkonklusiv. Im Verlauf sanken Testosteron und Östrogen kontinuierlich auf präpubertäre Werte.

Resultate

Nach Erstvorstellung an unserem Zentrum wurde ein MRT des kleinen Beckens veranlasst, wo sich eine solide Raumforderung im linken Adnaxbereich fand, die in toto residiert werden konnte. Bei zudem bestehender angeborener Makrocephalie, Lipom und Keratosis pilaris wurde der Verdacht auf ein CS gestellt, welcher auch genetisch gesichert werden konnte (c.406T>C, heterozygot; missense Mutation im PTEN Gen). Nach Diagnose des CS wurde die onkologische Nachsorge dieser Patientin entsprechend adaptiert.

Schlussfolgerungen

Nach unserem Wissen ist dies der erste Fall eines gemischten Keimzelltumors in Zusammenhang mit CS. Zudem wies die Tumorbilogie im Verlauf eine besondere Dynamik auf mit Übergang von endokrin-aktiv nach inaktiv.

Referenzen

- Angeli et al., Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1128; doi:10.3390/ijms21031128
- Aydin et al., Evaluation and Treatment Results of Ovarian Cysts in Childhood and Adolescence: A Multicenter, Retrospective Study of 100 Patients, *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017 Aug;30(4):449-455. doi: 10.1016/j.jpag.2017.01.011. Epub 2017 Feb 3.
- Castro et al., Androgenic Adult Granulosa Cell Tumor in a 13-Year-Old Prepubertal Patient: A Case Report and Review of the Literature, *International Journal of Gynecological Pathology*, 19:266–271
- Cho et al., First report of ovarian dysgerminoma in Cowden syndrome with germline PTEN mutation and PTEN-related 10q loss of tumor heterozygosity, *Am J Surg Pathol.* 2008 Aug;32(8):1258-64. doi: 10.1097/PAS.0b013e31816be8b7.
- Daly et al., Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 1.2014, JNCCN—Journal of the National Comprehensive Cancer Network | Volume 12 Number 9 | September 2014
- Kalfa et al., Unusual Virilization in Girls with Juvenile Granulosa Cell Tumors of the Ovary Is Related to Intratumoral Aromatase Deficiency, *Horm Res Paediatr* 2010;74:83–91 DOI: 10.1159/000313396
- Korpál-Szczyrska et al., Cystic adult-type granulosa cell tumor in a 7-year-old girl with precocious pseudopuberty, *Pediatr Int.* 2012 Jun;54(3):426-8. doi: 10.1111/j.1442-200X.2012.03613.x.
- Lacout et al., Granulosa cell ovarian tumor: precocious puberty in infant less than 1 year of age. Case report, *Rev Chil Pediatr.* 2017;88(6):792-797 DOI: 10.4067/S0370-41062017000600792
- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED) e.V., Diagnostik und Management von Patienten mit PTEN Hamartom Tumor Syndrom (PHTS) im Kindes- und Jugendalter, AWMF-Register-Nummer Nr. 174 – 025, Klasse: S1, Version 1.0 (September 2019)



Macken et al., PTEN Hamartoma tumor syndrome in childhood: A review of the clinical literature, *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019 Dec;181(4):591-610. doi: 10.1002/ajmg.c.31743. Epub 2019 Oct 14.

Marsh D, Zori R, Genetic insights into familial cancers – update and recent discoveries, *Cancer Lett.* 2002 Jul 26;181(2):125-64. doi: 10.1016/s0304-3835(02)00023-x.

Matsubayashi et al., Metachronous ovarian endometrioid carcinomas in a patient with a PTEN variant: case report of incidentally detected Cowden syndrome, *BMC Cancer* (2019) 19:1014 <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6272-2>

Pilarski et al., Cowden Syndrome and the PTEN Hamartoma Tumor Syndrome: Systematic Review and Revised Diagnostic Criteria, DOI:10.1093/jnci/djt277

Polterauer et al., Seltene maligne Ovarialtumore, *Frauenheilkunde* up2date 3, 2013, DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325040>, VNR 2760512013141211277

Smpokou P, Fox VL, Tan W-H, PTEN hamartoma tumour syndrome: early tumour development in children, *Arch Dis Child* 2015;100:34–37.

Wu et al., Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Clinicopathologic Study, *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017 Feb;30(1):138-143. doi: 10.1016/j.jpag.2016.09.008. Epub 2016 Oct 1.

Yauy et al., Ovarian Clear Cell Carcinoma in Cowden Syndrome, *J Natl Compr Canc Netw.* 2019 Jan; 17(1):7-11, doi: 10.6004/jnccn.2018.7065.



Eine neue Mutation im Androgenrezeptor-Gen – partielle oder komplette Androgenresistenz?

Dr. Susen Reichardt¹, Prof. Angela Hübner¹, Heike Taut²

¹ Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - FB Endokrinologie/Diabetologie, Dresden, Deutschland; ² Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - FB Pädiatrische Sonographie, Dresden, Deutschland

Einleitung

Kommt es zu angeborenen Diskrepanzen zwischen Chromosomensatz, Gonadenstatus und Phänotyp des äußeren Genitales, handelt es sich um eine Besonderheit der Geschlechtsentwicklung (DSD). Dabei können ursächlich eine Gonadendysgenese, numerische Chromosomenaberrationen, eine verminderte Androgenwirkung genetisch männlicher Individuen oder eine verstärkte Androgenwirkung genetisch weiblicher Individuen vorliegen.

Wir berichten im Folgenden anhand eines Geschwisterpaares nicht konsanguiner Eltern über eine bisher nicht beschriebene Androgenrezeptormutation, die zur Androgenresistenz führt.

Methodik

Zuerst wurde uns ein 2 Monate alter Säugling mit äußerlich weiblichem Genitale vorgestellt, bei dem sich im Rahmen einer Leistenhernienoperation die Gonaden (vermeintlich Ovarien) biotisch als Hoden herausstellten. Die daraufhin durchgeführte Chromosomenanalyse ergab einen männlichen Karyotyp 46,XY. Sonographisch konnten nur die intraabdominellen Hoden, aber keine Müllerschen Strukturen nachgewiesen werden. Im hCG-Test wurde ein starker Anstieg von Testosteron mit adäquatem Anstieg von Dihydrotestosteron nachgewiesen, was bereits auf eine Androgenresistenz hinwies.

Resultate

Molekulargenetisch fand sich eine hemizygoten Mutation in Exon 8 des Androgenrezeptor (AR)-Gens, c.2668G>C/p.Val890Leu, die auch bei der Mutter festgestellt werden konnte.

Bei dem 3. Kind der Familie handelt es sich um ein ebenfalls äußerlich weibliches Neugeborenes mit einer auffälligen Schwellung beider großer Labien, in denen palpatorisch und sonographisch Hoden nachgewiesen wurden. Auch bei diesem Kind zeigten sich sonographisch kein Uterus und keine Ovarien. Genetisch wurde bei diesem Kind die identische Mutation im AR-Gen nachgewiesen und damit die Diagnose einer Androgenresistenz bestätigt. Die molekulargenetisch diagnostizierte hemizygoten Basensubstitution in Exon 8 des Androgenrezeptor-Gens führt zu einem Aminosäure-Austausch von Valin zu Leucin in Position 890.

Schlussfolgerungen

Diese häufige Lokalisation für Mutationen im Androgenrezeptor wurde bislang in internationalen Datenbanken nur für den Austausch von Valin nach Methionin mit dem Resultat einer phänotypisch partiellen als auch kompletten Androgenresistenz dargestellt. Eine Aussage über eine potentielle Restfunktion des mutierten Androgenrezeptors bei unseren Geschwistern ist somit aktuell noch nicht möglich, der Zusammenhang mit der Androgeninsensitivität jedoch bereits in der Literatur beschrieben. Der überschießende Testosteronanstieg im hCG-Test beim 1. Kind lässt eine komplette Androgenresistenz vermuten.

Referenzen

National Center for Biotechnology Information. ClinVar; [VCV000430163.2], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000430163.2> (accessed March 4, 2021).

Audi L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, Andaluz P, Torán N, Piró C, Vilaró E, Vicens-Calvet E, Gussinyé M, Albiu MA, Yeste D, Clemente M, Hernández de la Calle I, Del Campo M, Vendrell T, Blanco A, Martínez-Mora J, Granada ML, Salinas I, Forn J, Calaf J, Angerri O, Martínez-Sopena MJ, Del Valle J, García E, Gracia-Bouthelier R, Lapunzina P, Mayayo E, Labarta JI, Lledó G, Sánchez Del Pozo J, Arroyo J, Pérez-Aytes A, Beneyto M, Segura A, Borrás V, Gabau E, Caimarí M, Rodríguez A, Martínez-Aedo MJ, Carrera M, Castaño L, Andrade M, Bermúdez de la Vega JA; Grupo de Apoyo al Síndrome de Insensibilidad a los Andrógenos (GrApSIA). Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Apr;95(4):1876-88. doi: 10.1210/jc.2009-2146. Epub 2010 Feb 11. PMID: 20150575.



E7

Blutentnahmeröhrchen als systematische Ursache erhöhter Östrogenwerte bei LC-MS/MS: Prä-Analytische Herausforderungen bei der Bestimmung von Östrogenen bei Kindern

Tabea Lamprecht¹, Dr. Michael Kleber², Dr. Juliane Rothermel², Prof. Paul-Martin Holterhus¹, Dr. Alexandra Kulle¹

¹ 1. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, Bereich für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kiel, Deutschland; ² 2. MVZ Katholisches Klinikum gGmbH, Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Bereich für Kinder-Endokrinologie u.-Diabetologie, Bochum, Deutschland

Einleitung

Östrogene haben im Verhältnis zu ihren Vorstufen, den Androgenen, eine etwa 1000-fach niedrigere Konzentration bei Kindern¹. Abhängig von Geschlecht, Alter oder auch Pathologie unterscheiden sich die Plasmakonzentrationen. Eine sensitive und spezifische Bestimmung von Östrogenen eine besondere Herausforderung in der endokrinologischen Analytik. Bei einer Patientin (12 6/12 Jahre) mit einem Bruststadium B1 nach Tanner wurden klinisch unplausibel hohe E2 Konzentrationen gemessen (296 pmol/l; Ref. 10-430 pmol/L, 12-14 Jahre). Ziel unserer Untersuchung war, mögliche Störfaktoren zu ermitteln.

Methodik

Die E2 Messungen erfolgten per LC-MS/MS. Danach wurden parallel zwei unabhängige, neue Blutproben von der Patientin mit zwei unterschiedlichen Sammelgefäßen abgenommen. Es wurde die ursprünglich zugesendete Monovette (Kabe Labortechnik) verwendet und zusätzlich die von unserem Labor verwendete Monovette (Sarstedt). Zur Identifizierung von prä-analytischen Störfaktoren wurden die Probensammelgefäße in einem dritten Ansatz in ihre Bestandteile zerlegt (Gel, Kugeln, Gesamtröhrchen). Diese wurden dann entweder mit aqua dest. oder Stripp-Plasma (steroidfrei) für eine Woche inkubiert.

Resultate

Bei der Patientin wurde mit den Kabe Monovetten im Durchschnitt eine 900% höhere E2 Konzentration gemessen (\emptyset : 148 pmol/l) als in den Sarstedt Monovetten (15 pmol/l). In den Analysen mittels Kabe Monovetten fiel eine ungewöhnliche Breite des E2-Peaks an üblicher Position auf. Bei der Bestimmung nach Inkubation von Gel, Kugeln oder Gesamtsystem mit Stripp-Plasma zeigte sich nur für die Inkubation mit dem Gel der verbreiterte Peak an der üblichen E2-Position. Zusätzlich wurde in allen Proben eine chromatographische Trennung von 17- α und 17- β -Östradiol durchgeführt, die eine mögliche Störung durch das Isomer in Form von 2 unterschiedlichen Peaks eindeutig ausschloss.

Schlussfolgerungen

Neben klassischen Störfaktoren wie Lipämie und Hämolyse sind Probensammelgefäße bei der sensitiven Analytik der Östrogene auch bei der LC-MS/MS relevant. Eine automatisierte Auswertung für Estrogene sollte deshalb nicht angewendet werden. Pädiatrische Hormonmessungen bedürfen idealerweise einer kinderendokrinologischen Validierung, damit Diskrepanzen auffallen. Letztere können auf klinische Besonderheiten aber auch auf relevante analytische Störfaktoren hinweisen.

Referenzen

Rosner W, Hankinson SE, Sluss PM, Vesper HW, Wierman ME Challenges to the measurement of estradiol: An endocrine society position statement, *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98:1376–1387



E8

Erweitertes Androgenprofil bei Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom durch 21-Hydroxylase Mangel.

Francisca Pinto¹, Dr. Alexandra E. Kulle¹, Prof. Thomas Reinehr², Dr. Nadine Hornig¹, Prof. Paul-Martin Holterhus¹

¹ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin I, Bereich für pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Campus Kiel, Kiel, Deutschland; ² Universität Witten/Herdecke, Vestische Kinder- und Jugendklinik, Datteln, Datteln, Deutschland

Einleitung

Das Adrenogenitale Syndrom ist eine Gruppe von autosomal-rezessiven Stoffwechselerkrankungen. 90% d. F. haben einen 21-Hydroxylase Mangel (21OHD). Zentrales pathophysiologisches Merkmal ist die durch den Stoffwechselblock verursachte adrenale Hyperandrogenämie überwiegend über dem Delta 5-Pathway. Kamrath et al. (2013) zeigten, dass beim 21OHD zudem der „Backdoor Pathway“ als alternativer Syntheseweg zu Dihydrotestosteron aktiv ist. Eine weitere Androgenquelle stellen 11-oxygenierte C19 Androgene dar. Turcu und Auchus (2017) zeigten, dass diese bei 21OHD Patienten 3-bis 4 Fach erhöht sind.

Methodik

Es wurde eine LC-MS/MS Methode für die parallele Messung folgender Hormone im Serum / Plasma entwickelt: Dehydroepiandrosteron, Pdiol, Androsteron, DHT, Androstendion, Testosteron, 17-Hydroxyprogesteron, 11-Ketotestosteron, 11-Ketoandrostendion und 11-Ketodihydrotestosteron. 61 Proben von 21OHD Patienten vor Therapie sind gemessen worden (33 weiblich, 28 männlich, Alter 0-19 J.). Diese wurden mit einer Referenzkohorte verglichen. Korrelationen der Konzentrationen verschiedener Steroidhormone mit der prospektiven Restaktivität der 21-Hydroxylase auf Basis des CYP21A2 Genotyps wurden berechnet.

Resultate

21OHD Patienten zeigten vor Therapie gegenüber der Referenzkohorte signifikant erhöhte Plasmakonzentrationen für Dehydroepiandrosteron und Pdiol ($p < 0.0001$). Außerdem waren die Plasmakonzentrationen für 11-Ketotestosteron, 11-Ketoandrostendion ($p < 0.001$) signifikant erhöht. Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen 11-Ketoandrostendion ($r = 0.74$, $p = 0.01$) und der vorhergesagten enzymatischen Restaktivität anhand des CYP21A2-Genotyps.

Schlussfolgerungen

Wir haben eine LC-MS/MS Methode für die parallele Messung eines „erweiterten Androgenprofils“ entwickelt, die insgesamt 10 Steroidhormone abdeckt. Die Methode reflektiert den klassischen Weg, den „backdoor pathway“ und den 11-oxygenierten C19 Pathway der Androgenbiosynthese. Unsere Daten bestätigen in einer relevanten Kohorte, dass alle 3 Pathways zu Hyperandrogenämie beitragen. Die differentielle Relevanz für klinische Verläufe oder als Biomarker müssen in klinischen Studien weitergehend untersucht werden. Die entwickelte Methode bietet hierfür eine valide Basis im endokrinologischen Labor.

Referenzen

Kamrath, C.; Hartmann, M.; Wudy, S. (2013): Androgen Synthesis in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. In: *Horm Metab Res* 45 (02), S. 86–91. DOI: 10.1055/s-0032-1331751.

Turcu, Adina F.; Auchus, Richard J. (2017): Clinical significance of 11-oxygenated androgens. In: *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity* 24 (3), S. 252–259. DOI: 10.1097/MED.0000000000000334.



E9

Das Alter ist ein wichtiger prognostischer Faktor bei Kindern mit adrenokortikalen Tumoren – eine Auswertung des GPOH-MET Registers

Pascal Mier¹, Prof. Peter Vorwerk¹, Prof. Guido Seitz², Prof. Paul-Martin Holterhuis³, Prof. Christian Vokuhl⁴, Prof. Stefan Wudy⁵, Prof. Michael Frühwald⁶, Dr. Antje Redlich⁷, Priv.-Doz. Michaela Kühlen⁷

¹ Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Magdeburg, Deutschland; ² Universitätsklinikum Gießen Marburg, Klinik für Kinderchirurgie, Marburg, Deutschland; ³ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Kinder und Jugendmedizin I, Kiel, Deutschland; ⁴ Universitätsklinikum Bonn, Sektion Kinderpathologie, Institut für Pathologie, Bonn, Deutschland; ⁵ Justus-Liebig-Universität, Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Labor für Translationale Pädiatrisch-Endokrinologische Hormonanalytik, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Gießen, Deutschland; ⁶ Universitätsklinikum Augsburg, Schwäbisches Kinderkrebszentrum, Klinik für Kinder und Jugendliche, Augsburg, Deutschland; ⁷ Otto-von-Guericke Universität Magdeburg, GPOH-MET Register, Magdeburg, Deutschland

Einleitung

Adrenokortikale Tumore (ACT) treten mit einer Inzidenz von 0,2 pro 1 Million Kinder/Jahr auf und fallen zumeist durch Symptome des Steroidhormonexzesses oder eine abdominelle Raumforderung auf. Die Abgrenzung hochmaligner Karzinome (ACC) von Adenomen (ACA) ist schwierig. Therapie der Wahl ist die komplette Resektion, bei fortgeschrittenen ACC wird eine systemische Therapie ergänzt. Kinder mit kleinen, lokalisierten ACC erreichen nach kompletter Resektion ein 5-Jahres-Überleben (OS) von 80%, während für Kinder mit metastasierten Tumoren die Prognose sehr ungünstig ist.

Methodik

Kinder und Jugendliche mit ACT wurden seit 1997 im GPOH-MET Register prospektiv erfasst. Patienten im Stadium I-III (T3, N0, M0) erhielten eine komplette chirurgische Resektion, Patienten mit höheren Stadien erhielten eine adjuvante Chemotherapie (a-CHT) zusammen mit dem Adrenolytikum Mitotane. Für primär nicht resezierbare Tumore war eine neoadjuvante Chemotherapie (n-CHT) empfohlen. Für diese Auswertung wurden die demographischen Daten und Daten zur klinischen Präsentation, Diagnostik, Therapie und zum -verlauf bis 2019 ausgewertet.

Resultate

Das mediane Alter von 95 Kindern mit ACT betrug 5,1 Jahre (0-18 Jahre). Bei 83 Kindern lagen sezernierende ACT vor. In 19 Fällen fanden sich initial Metastasen. Eine R0-Resektion konnte bei 50/74 Kindern mit primärer Operation und bei 3/16 nach n-CHT erreicht werden. Bei 17 Patienten kam es intraoperativ zu einer Tumoraussaat. Eine n-CHT erhielten 19 Kinder, 34 erhielten eine a-CHT. 29 Kinder verstarben an der Erkrankung. Das 5-Jahres Überleben (OS) war 62,8%, das ereignisfreie Überleben (EFS) 49,3%. Alter, Tumolvolumen, Tumorgewicht, Resektionsstatus, intraoperative Tumoraussaat und Ki67/MIB-1 Index hatten signifikanten Einfluss auf das EFS in der univariaten Analyse, ein Alter ≥ 4 Jahre war negativer prognostischer Faktor in der multivariaten Analyse.

Schlussfolgerungen

Die meisten Kindern mit ACT präsentieren sich bei Diagnose mit klinischen Zeichen des Hormonexzesses. Die Prognose jüngerer Kinder ist gut, in fortgeschrittenen Stadien ist diese jedoch auch mit einer zytostatischen Therapie in Kombination mit Mitotane unbefriedigend. Zur Verbesserung der Prognose sind innovative Therapiekonzepte in internationalen klinischen Studien notwendig.

Referenzen



E10

Untersuchung zur Anwendung und Akzeptanz eines Hydrocortisongranulats bei Kindern mit einer Nebenniereninsuffizienz

Dr. Uta Neumann, Julia Hilger, Dr. Oliver Blankenstein

Charité Universitätsmedizin Berlin, SPZ interdisziplinär – Bereich Endokrinologie, Berlin, Deutschland

Einleitung

Die Anwendung von Medikamenten im Off-label bzw unlicensed use ist im Kindesalter sehr weit verbreitet. Innerhalb einer EU-Verordnung von 2007 wurde die Notwendigkeit eines pediatric investigation plan (PIP) festgelegt, der Untersuchungen bei Kindern bei Neuzulassung von Arzneimitteln vorschreibt. Im Jahr 2018 erhielt ein neues Hydrocortisongranulat (Alkindi®) als erstes Medikament die Zulassung zur Behandlung einer Nebenniereninsuffizienz von Kindern ab Geburt.

Methodik

In einer anonymisierten Online Umfrage (SurveyMonkey) werden Informationen zur zugrundeliegenden Diagnose, zur Häufigkeit und Compliance der Glukokortikoidtherapie, zur Medikamenteneinnahme im Krankheitsfall und zur Akzeptanz bzw. zur Zufriedenheit mit dem neuen Hydrocortisongranulat Alkindi® erhoben. Die Informationen über die Teilnahme an der Studie wurden über die Praxen/Ambulanzen und über die AGS Eltern- und Patienteninitiative e.V. verteilt.

Resultate

Dargestellt sind vorläufige Ergebnisse der noch andauernden Befragung der Eltern von Kindern zwischen 0-18 Jahren. Unter den bisher Teilnehmenden werden 85% von einem Kinderendokrinologen betreut und als zugrundeliegende Diagnose wurde größtenteils das AGS (71%) angegeben. Die Glukokortikoidtherapie erfolgte ausschließlich mit dem Hydrocortisongranulat. Im Falle einer Stressdosierung wurde die übliche Medikation erhöht und zusätzlich in 50% der Fälle ein Prednisolonzäpfchen verabreicht. Zusammenfassend zeigten sich 85% der Teilnehmer zufrieden mit dem neuen Hydrocortisonpräparat. Für die Behandlung ihrer Kinder ist für die Eltern die Einfachheit der Handhabung (100%), die Genauigkeit der Dosierung und eine vorhandene Zulassung (je 66%), weniger aber der Geschmack (33%) von Bedeutung.

Schlussfolgerungen

Die bisher vorliegenden Umfrageergebnisse zu dem neu zugelassenen Hydrocortisonpräparat zeigen bei den Eltern eine gute Akzeptanz. Für die Angehörigen ist die Einfachheit der Handhabung insbesondere bei der Medikation junger Kinder wichtig.

Referenzen



E11

Das Nebennieren-Steroidprofil bei adoleszenter Depression: Ein nützlicher Biomarker?

Dr. Raphael Hirtz^{1,2}, Prof. Lars Libuda², Prof. Anke Hinney², Priv.-Doz. Manuel Föcker³, Dr. Judith Bühlmeier², Prof. Paul-Martin Holterhus⁴, Dr. Alexandra Kulle⁴, Dr. Cordula Kiewert¹, Prof. Berthold Hauffa¹, Prof. Johannes Hebebrand², Priv.-Doz. Corinna Grasemann⁵

¹ Universitätsklinikum Essen, Klinik für Kinderheilkunde II, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Essen, Deutschland; ² Universitätsklinikum Essen, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie des Kindes- und Jugendalters, LVR-Klinikum Essen, Essen, Deutschland; ³ Universitätsklinikum Münster, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie, -psychosomatik und -psychotherapie, Münster, Deutschland; ⁴ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kiel, Deutschland; ⁵ Ruhr-Universität Bochum, St Josef-Hospital, Abteilung für Seltene Erkrankungen, Bochum, Deutschland

Einleitung

Während es Hinweise auf eine Bedeutung des Nebennieren-Steroidprofils als Biomarker für eine depressive Erkrankung bei Erwachsenen gibt, wurden bislang keine entsprechenden Studien bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Darüber hinaus gilt auch für Studien bei Erwachsenen, dass die Ergebnisse und darauf basierende Schlussfolgerungen, v.a. bedingt durch nur (sehr) kleine Stichproben, wenig belastbar sind.

Methodik

Bei 261 depressiven Jugendlichen wurde das Nebennieren-Steroidprofil (8 Steroidmetabolite) mittels Flüssigchromatographie Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS) bestimmt und mit den Befunden von 255 alters- und geschlechts-gematchten Kontrollen verglichen. Darüber hinaus wurde eine ROC (receiver operating characteristics) Analyse durchgeführt, um die Eignung einzelner Steroide und Steroidquotienten zur Klassifikation des Depressionsstatus zu beurteilen. Sämtliche Ergebnisse wurden durch Sensitivitätsanalysen und die Berücksichtigung konfundierender Faktoren oder eine Kreuzvalidierung bestätigt.

Resultate

Im Vergleich zu gesunden Kontrollen fanden sich bei den depressiven Jugendlichen erniedrigte 11-Deoxycorticosteron- und 21-Deoxycortisolspiegel ($P < .001$). Alle anderen Steroide, die im Zusammenhang mit der Synthese von Glukokortikoiden (17-Hydroxyprogesteron, 11-Deoxycortisol, Cortisol und Cortison) oder Mineralokortikoiden (Progesterone, Corticosteron) stehen, zeigten sich erhöht ($P < .001$). Das Verhältnis von Corticosteron zu Deoxycorticosteron wies exzellente Klassifikationseigenschaften, insbesondere bei Frauen, auf (AUC: 0.957; Sensitivität: 0.902; Spezifität: 0.891).

Schlussfolgerungen

Das Nebennieren-Steroidprofil qualifiziert sich auf Grundlage depressionstypischer Veränderungen als Biomarker für eine depressive Episode und weist dabei auf eine relevante Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse hin. Darüber hinaus könnte das Corticosteron zu Deoxycorticosteron Verhältnis perspektivisch zur Präzisionsmedizin in der Psychiatrie beitragen und helfen diejenigen Patienten zu identifizieren, die von einer Therapie mit einem Antiglukokortikoid profitieren oder ein erhöhtes Rückfallrisiko bei persistierenden Auffälligkeiten der Nebennierenfunktion aufweisen.

Referenzen



E12

Schwangerschaft nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter – Ergebnisse von KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007

Svenja Boekhoff¹, Panjarat Sowithayasakul², Dr. Brigitte Bison³, Dr. Anna Otte¹, Dr. Carsten Friedrich¹, Prof. Hermann L. Müller¹

¹ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Carl von Ossietzky Universität, Klinikum Oldenburg AöR, Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde und Hämatologie / Onkologie, Oldenburg, Deutschland; ² Srinakharinwirot University, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Bangkok, Thailand; ³ Universitätsklinikum Würzburg, Abteilung für Neuroradiologie, Würzburg, Deutschland

Einleitung

Hypopituitarismus ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftskomplikationen, wie Fehlgeburten, Anämien, schwangerschaftsbedingter Bluthochdruck, Plazentaablösung, Frühgeburten und postpartalen Blutungen. Die Schwangerschaftsrate von Patientinnen mit Hypopituitarismus hat sich durch die Fortschritte in der Reproduktionsmedizin verbessert. Bisher gibt es nur wenige Berichte zur Fertilität und Schwangerschaft von Kraniopharyngeom-Patientinnen sowie peri- und postnataler Morbidität ihrer Neugeborenen.

Methodik

451 CP-Patienten (223w/228m) wurden seit dem Jahr 2000 in KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007 rekrutiert. Insgesamt 263 CP-Patienten (128w/135m) haben das Erwachsenenalter erreicht. Bei 6 der 128 erwachsenen, weiblichen CP-Patienten (5%) wurden 9 Schwangerschaften mit 10 gesunden Neugeborenen dokumentiert. Untersucht wurden Alter und BMI-SDS bei Diagnose, Grad der Hypothalamusbeteiligung, Leitsymptome, die zur Diagnose führten, Tumorgröße und Lokalisation, Resektionsgrad, operativ-bedingte Hypothalamusschäden, sowie Schwangerschafts- und Geburtsverlauf und Morbidität von Mutter und Neugeborenem.

Resultate

Das mediane Alter bei CP-Diagnose betrug 14.9 Jahre. Bei 3 Patientinnen wurde eine komplette CP-Resektion durchgeführt. Bestrahlt wurde keine der Patientinnen. Bei 3 Patientinnen mit einer normalen Hypophysenfunktion wurden 5 natürliche Schwangerschaften dokumentiert. Unterstützt durch Reproduktionstechnik kam es nach im Median 4.5 Zyklen zu 4 weiteren Schwangerschaften. 6 der 10 Neugeborenen wurden per Kaiserschnitt entbunden. Das mediane Gestationsalter lag bei 38 Wochen. Frühgeburtslichkeit bestand in 33% der Fälle. Medianes Geburtsgewicht: 2.920 Gramm. Bei zwei Frauen kam es während der Schwangerschaft zu einem Progress von vorbestehenden CP-Zysten. Andere Komplikationen während der Schwangerschaft, bei Geburt und in der postnatalen Phase wurden nicht berichtet.

Schlussfolgerungen

Schwangerschaften von CP-Patientinnen sind selten (5%). Fast die Hälfte der Schwangerschaften (45%) wurde mit Hilfe von reproduktionsmedizinischen Techniken erzielt. Engmaschiges und kompetentes, endokrines und reproduktionsmedizinisches Schwangerschaftsmonitoring ist notwendig. Während der Schwangerschaft wird die Kontrolle von vorbestehenden CP-Zysten mittels MRT empfohlen. Im untersuchten Kollektiv wurden keine schweren perinatalen Komplikationen, Geburtsfehler und postnatale Morbidität der Mütter und ihrer Neugeborenen beobachtet.

Referenzen



E13

Hirnfarkte bei Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter – Ergebnisse aus KRANIOPHARYNGEOM 2007

Svenja Boekhoff¹, Dr. Brigitte Bison², Daniela Genzel², Maria Eveslage³, Dr. Anna Otte¹, Dr. Carsten Friedrich¹, Prof. Jörg Flitsch⁴, Prof. Hermann L. Müller¹

¹ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Carl von Ossietzky Universität, Klinikum Oldenburg AöR, Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde und Hämatologie / Onkologie, Oldenburg, Deutschland; ² Universitätsklinikum Würzburg, Abteilung für Neuroradiologie, Würzburg, Deutschland; ³ Westfälische Wilhelms-Universität und Universitätsklinikum Münster, Institut für Biometrie und Klinische Forschung, Münster, Deutschland; ⁴ Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf, Klinik und Poliklinik für Neurochirurgie, Hamburg, Deutschland

Einleitung

Der cerebrale Infarkt (CI) ist eine bekannte vaskuläre Komplikation bei suprasellär gelegenen Tumoren. Für Patienten mit Kraniopharyngeom (CP) im Kindes- und Jugendalter sind Risikofaktoren für CI, Inzidenzrate und die Langzeitprognose nach CI wenig untersucht.

Methodik

Von 244 CP-Patienten, die zwischen 2007 und 2019 in der Studie KRANIOPHARYNGEOM 2007 rekrutiert wurden, wurde die MRT-Bildgebung hinsichtlich Rate und Lokalisation von CI ausgewertet. Analysiert wurde neben Risikofaktoren für CI das Outcome nach CI.

Resultate

Die Analyse der MRT-Bilder ergab bei 28 von 244 CP-Patienten (11%) einen CI, wobei der CI in einem Fall präoperativ und in einem Fall nach Druckentlastung einer Zyste auftrat. Bei den übrigen 26 Patienten wurde der CI früh-postoperativ nach resezierendem, neurochirurgischem Eingriff festgestellt. In 7 Fällen waren intraoperative vaskuläre Läsionen im OP-Bericht erwähnt. 12 CI-Patienten wurden bestrahlt (alle post CI). Multivariable Analysen ergaben, dass ein Hydrocephalus und eine Gross-total Resektion zum Zeitpunkt der Diagnose/ersten Operation Risikofaktoren für CI sind. Nach CI war die Lebensqualität (Pedqol) und die funktionelle Kapazität (FMH) der Patienten deutlich beeinträchtigt.

Schlussfolgerungen

CI tritt in 11% aller chirurgisch behandelten CP Fälle auf. Radikale Resektionen und erhöhter intrakranieller Druck sind Risikofaktoren bei CP, die zur Planung von chirurgischen Eingriffen berücksichtigt werden sollten, um einem CI vorzubeugen.

Referenzen



E14

Körperzusammensetzung und Nackenhautfaltendicke nach Hirntumorerkrankung im Kindes- und Jugendalter

Dr. Anna Otte¹, Svenja Boekhoff¹, Dr. Junxiang Peng⁴, Maria Eveslage⁵, Dr. Brigitte Bison³, Panjarat Sowithayasakul², Dr. Carsten Friedrich¹, Prof. Hermann L. Müller¹

¹ Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Carl von Ossietzky Universität, Klinikum Oldenburg AöR, Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde und Hämatologie / Onkologie, Oldenburg, Deutschland; ² Srinakharinwirot University, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Bangkok, Thailand; ³ Universitätsklinikum Würzburg, Abteilung für Neuroradiologie, Würzburg, Deutschland; ⁴ Department of Neurosurgery, Nanfang Hospital, Guangzhou, China; ⁵ Westfälische Wilhelms-Universität und Universitätsklinikum Münster, Institut für Biometrie und Klinische Forschung, Münster, Deutschland

Einleitung

Adipositas, Herz-Kreislaufkrankungen (CVD) und Rezidive/Progressionen haben einen starken Einfluss auf die Prognose von Patienten mit Hirntumorerkrankungen (HT) im Kindes- und Jugendalter. Kraniale Magnetresonanztomografien (MRT) sind wichtiger Bestandteil der protokoll-gemäßen Nachsorgeuntersuchungen.

Methodik

In einer Querschnittsstudie wurde für 177 HT (40 WHO Grad 1-2; 31 Grad 3-4; 106 Kraniopharyngeome (CP)) und 53 gesunde Kontrollen (KTR) die Nackenhautfaltendicke im MRT als ein neuer Parameter für die Körperzusammensetzung und CVD standardisiert gemessen und analysiert. Zusammenhänge zwischen der Nackenhautfaltendicke und BMI, Waist-to-Height Ratio (WHtR), den mit Caliper gemessenen Hautfalten und dem Blutdruck wurden für die HT-Patienten und die KTR untersucht.

Resultate

Im Vergleich zu den sonstigen HT und den KTR zeigten CP-Patienten höhere Werte für BMI, WHtR, Nackenhautfaltendicke und Hautfalten. Zwischen HT und KTR bestanden diesbezüglich keine Unterschiede. Patienten mit einem WHO Grad 1-2 HT boten einen höheren BMI, WHtR und eine dickere Trizeps-Hautfaltendicke verglichen mit WHO Grad 3-4 HT-Patienten. Deutliche Korrelationen zwischen der Nackenhautfaltendicke und BMI und WHtR waren nachweisbar. Nackenhautfaltendicke, BMI und WHtR hatten einen prädiktiven Wert für den Blutdruck als Risikofaktor für CVD. Für CP-Patienten mit einer hypothalamischen Beteiligung, chirurgisch bedingten hypothalamischen Läsion oder einer Gross-total Resektion zeigten sich Rate und Grad der Adipositas erhöht.

Schlussfolgerungen

In der Nachsorge von HT-Patienten spielen MRT-Untersuchungen und die Kontrolle der Körperzusammensetzung eine wichtige Rolle. Die Bestimmung der Nackenhautfaltendicke in routinemäßig angefertigten Nachsorge-MRTs könnte ein weiterer wichtiger Parameter zur Bewertung der Körperzusammensetzung und zur Risikoabschätzung für Herz-Kreislaufkrankungen bei HT-Patienten darstellen.

Referenzen



E15

Kardiale Funktionsauffälligkeiten nach Kraniopharyngeom im Kindes- und Jugendalter – Ergebnisse von HIT-Endo und KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007

Dr. Anna Otte¹, Svenja Boekhoff¹, Panjarat Sowithayasakul², Leona K. Buschmann¹, Dr. Carsten Friedrich¹, Prof. Hermann L. Müller¹

¹ Klinik für Allgemeine Kinderheilkunde und Hämatologie / Onkologie, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Carl von Ossietzky Universität, Klinikum Oldenburg AöR, Oldenburg, Deutschland; ² Srinakharinwirot University, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Bangkok, Thailand

Einleitung

Die hypothalamische Adipositas ist eine häufige Folgeerkrankung nach Kraniopharyngeom (CP) im Kindes- und Jugendalter und führt zu gesteigerter kardiovaskulärer Morbidität. Es gibt kaum Kenntnisse über klinische Marker und Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen nach CP.

Methodik

In den Studien HIT-Endo und KRANIOPHARYNGEOM 2000/2007 wurden insg. 608 pädiatrische CP-Patienten rekrutiert. In einer Querschnittsstudie wurden bei 36 Pat. (Alter ≥ 18 Jahre bei Studie: $n=19$ und <18 Jahre, $n=17$) transthorakale echokardiografische (TTE) Parameter (Dicke des interventrikulären Septums (IVSd), linksventrikulärer Innendurchmesser in der Diastole (LVIDd), linksventrikuläre Hinterwand (LVPWd) und deren Zusammenhang mit klinischen Parametern untersucht. Die TTE von 11 Patienten konnten wegen Adipositas-bedingter Probleme nur inkomplett ausgewertet werden.

Resultate

Bei allen 36 Patienten korrelierte der BMI mit IVSd ($r=0.604$, $p<0.001$) und LVPWd ($r=0.460$, $p=0.011$). Eine Multivarianzanalyse ergab, dass Sexualhormonersatztherapie, BMI und männliches Geschlecht mit erhöhtem LVIDd ($R^2=0.596$, $p<0.001$) und BMI und Insulinresistenz mit höherem IVSd ($R^2=0.655$, $p<0.001$) assoziiert waren. In der Gruppe ≥ 18 Jahre korrelierte der BMI mit IVSd ($r=0.707$, $p=0.003$), LVPWd ($r=0.592$, $p=0.02$) und LVIDd ($r=0.571$, $p=0.026$). In der pädiatrischen Gruppe (< 18 Jahre) wurden keine Korrelationen zwischen TTE-Parametern und BMI beobachtet. Nur LVIDd zeigte eine Korrelation mit der Krankheitsdauer ($r=0.645$, $p<0.001$). Basierend auf den erhobenen TTE-Parametern ergaben sich keine Hinweise auf manifeste, kardialen Funktionsstörungen.

Schlussfolgerungen

Kardiale Funktionsparameter nach CP im Kindes- und Jugendalter sind assoziiert mit dem Grad der hypothalamischen Adipositas, der Krankheitsdauer, einer Sexualhormonersatztherapie, dem männlichen Geschlecht und einer Insulinresistenz. Jedoch hat die TTE nur eine begrenzte Sensitivität zur Bestimmung kardiologischer Parameter bei ausgeprägter hypothalamischer Adipositas nach CP. Sensitivere Methode zur Langzeitbeurteilung der Herzgesundheit nach CP wie z.B. Magnetresonanztomographie sollten in Erwägung gezogen werden.

Referenzen



E16

McCune-Albright-Syndrom (MAS) mit einem sezernierendem Makroadenom der Hypophyse, fibröser Dysplasie der Schädelbasis und Hypophyseninsuffizienz

Dr. Thomas Breil, Priv.-Doz. Daniela Choukair, Dr. Agnes Trautmann, Prof. Markus Bettendorf

Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Heidelberg, Deutschland

Einleitung

Ein 9jähriger Junge stellte sich mit chronischen Kopfschmerzen, einer akuten Parese des rechten N. okulomotorius, Strabismus und Exophthalmus rechts vor. Die Wachstumsgeschwindigkeit war beschleunigt (SDS +4,8) ohne klinische Pubertätszeichen. Serum-Wachstumshormon (WH) blieb nach Glukosebelastung erhöht (> 4,4 ng/ml) bei deutlich erhöhten Konzentrationen von IGF-I, IGFBP3 (SDS +2,3, +2,9) und Prolaktin (4002 mU/L, PRL) im Serum, bei sek. Hypothese und sek. NNR-Insuffizienz. Im cMRT wurde ein Hypophysen-Makroadenom und eine ausgeprägte fibröse Dysplasie der Schädelbasisknochen beschrieben.

Methodik

Weitere ossäre Filiae wurden szintigraphisch nicht detektiert. Damit wurde ein MAS mit einem PRL- und WH-sezernierendem Makroadenom der Hypophyse mit konsekutiver HVL-Insuffizienz diagnostiziert. Eine Therapie mit Lanreotid (60 mg tief s.c. 4-wöchentlich) und Cabergolin (0,25 mg p.o. 2x/Woche) wurde begonnen und L-Thyroxin und Hydrocortison substituiert. Bei okkularer Befundverschlechterung, fehlender WH-Suppression im oGTT (> 3,7 ng/ml) und Größenprogredienz des Adenoms wurde die Lanreotid-Dosis nach 12 Monaten erhöht (90 mg, dann 120 mg jeweils tief s.c. 4-wöchentlich).

Resultate

Nach weiteren 18 Monaten wurde die Medikation auf Pasireotid (60 mg i.m. 4-wöchentlich) umgestellt. Bei weiterer Größenzunahme des Konglomerates aus Makroadenom und fibröser Dysplasie wurde nach weiteren 12 Monaten die Therapie um Neridronat (2 mg/kg als KI in 3-monatigen Abständen) erweitert, um die Progression der fibrösen Dysplasie zu begrenzen. Bei weiterer klinischer Verschlechterung und Progredienz des Adenoms mit zunehmender Pelottierung des 3. Ventrikels und der Pons nach 3 Monaten wurde die Indikation zur partiellen Tumorresektion gestellt. Histologisch wurde die Expression der Somatostatin-Rezeptor-Untereinheit 2 nachgewiesen und die Diagnose MAS durch Detektion einer Mutation im GNAS-Gen (c.602G>A p.(Arg201His)) bestätigt.

Schlussfolgerungen

Postoperativ entwickelte sich ein Diabetes insipidus centralis und eine Hemiparese rechts, die sich besserte. Nach weiteren 6 Monaten zeigte sich eine weitere Größenzunahme des Adenoms mit Pelottierung des 3. Ventrikels. Daraufhin wurde eine Radiatio der Hypophysenregion für 3 Monate durchgeführt. Im Verlauf normalisierten sich die Serum-Konzentrationen von IGF-I und IGFBP3 (SDS -1,0, +0,8). Bei fehlendem Pubertätseintritt wurde im Alter von 14,3 Jahren zusätzlich ein hypogonadotroper Hypogonadismus diagnostiziert. Aktuell besteht ein guter Allgemeinzustand mit normaler Belastbarkeit.

Referenzen



E17

Hyperinsulinismus im Säuglingsalter: Beispiel einer 4 Monate alten Patientin ohne bekannte Vorerkrankungen

Lena Rink, Dr. Louisa van den Boom

DRK-Kinderklinik Siegen gGmbH, Pädiatrie, Siegen, Deutschland

Einleitung

Unter Hyperinsulinismus versteht man die blutzuckerunabhängige, erhöhte Insulinkonzentration im Blut. Diese kann sowohl durch eine erhöhte Insulinausschüttung als auch durch einen verminderten Insulinabbau hervorgerufen werden. Im Kindesalter wird dabei der kongenitale vom erworbenen Hyperinsulinismus unterschieden. Der erworbene Hyperinsulinismus beruht beispielsweise auf einem Insulinom. Der kongenitale Hyperinsulinismus ist hingegen zumeist genetisch bedingt. Aktuell können mindestens 14 Einzelgenmutationen als Ursache des Hyperinsulinismus identifiziert werden.¹²³

Methodik

Bei einer 4 Monate alten Patientin ohne bekannte Vorerkrankungen zeigten sich als Zufallsbefund während der stationären Behandlung bei Urosepsis Hypoglykämien. Trotz intravenöser Flüssigkeitstherapie mit Päd 2 (5% Glucose) kam es wiederholt zu Hypoglykämien. Auch eine nächtliche Nahrungsanreicherung mit Maltodextrin führte zu keiner ausreichenden Stabilisierung der Blutglucose in der kapillären Messung. Klinisch präsentierte die Patientin zu keiner Zeit Zeichen einer Hypoglykämie.

Resultate

Zum Ausschluss einer Blutung in der Hypophyse oder Nebennierenrinde im Rahmen der Sepsis führten wir ein MRT durch. In der ausführlichen Hormon- und Stoffwechselfdiagnostik erhärtete sich der Verdacht eines Hyperinsulinismus. Wir leiteten daher einen Therapieversuch mit Diazoxid ein. Bei stabilen Blutzuckerwerten unter Diazoxid konnte folgend auf eine Nahrungsanreicherung mit Maltodextrin verzichtet werden. Ergänzend zur kapillären Messung des Blutzuckers begannen wir im Verlauf die Messung mit einem CGM-System. Bei anhaltender Nahrungsverweigerung musste die Nahrungsaufnahme über eine nasogastrale Sonde sichergestellt werden.

Schlussfolgerungen

In der Akutphase erfolgte die Blutzuckerstabilisierung entsprechend der awmf S1-Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Kongenitalen Hyperinsulinismus" mittels intravenöser Glucosegabe ergänzt durch Dauersondierung und Nahrungsanreicherung⁴. Auch die biochemische Basisdiagnostik orientierte sich an der Leitlinie. Zur molekulargenetischen Diagnostik erfolgte die Anbindung an ein endokrinologisches Zentrum. Die medikamentöse Dauertherapie mit Diazoxid zeigte sich erfolgreich. Die kontinuierliche Messung der Blutglucose mittels CGM-System muss als individueller Heilversuch angesehen werden.

Referenzen

- 1) DEMIRBILEK, H. & HUSSAIN, K. 2017. Congenital Hyperinsulinism: Diagnosis and Treatment Update. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 9, 69-87.
- 2) FLANAGAN, S. E., VAIRO, F., JOHNSON, M. B., CASWELL, R., LAVER, T. W., LANGO ALLEN, H., HUSSAIN, K. & ELLARD, S. 2017. A CACNA1D mutation in a patient with persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia, heart defects, and severe hypotonia. *Pediatr Diabetes*, 18, 320-323.
- 3) GIRI, D., VIGNOLA, M. L., GUALTIERI, A., SCAGLIOTTI, V., MCNAMARA, P., PEAK, M., DIDI, M., GASTON-MASSUET, C. & SENNIAPPAN, S. 2017. Novel FOXA2 mutation causes Hyperinsulinism, Hypopituitarism with Craniofacial and Endoderm-derived organ abnormalities. *Hum Mol Genet*, 26, 4315-4326.
- 4) 2020, S1-Leitlinie – Diagnostik und Therapie des Kongenitalen Hyperinsulinismus (KHI). Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.



E18

Neue homozygote Mutation des *INSR* Gens 19:7167976 bei Neugeborenem mit hyperglykämischem Hyperinsulinismus

Dr. Florian J. Schneider^{1,2}, Dr. Carlin Park², Dr. Ester Domning², Dr. Meike Franssen², Priv.-Doz. Michael Böswald², Dr. Ralph Ziegler^{1,3}, Dr. Thomas Frank²

¹ St. Franziskus Hospital, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Münster, Deutschland; ² St. Franziskus Hospital, Klinik für Neonatologie und Kinderintensivmedizin, Münster, Deutschland; ³ Diabetologische Schwerpunktpraxis für Kinder und Jugendliche, Münster, Deutschland

Einleitung

Syndrome mit hyperglykämischen Hyperinsulinismus wie das Donohue-Syndrom (Leprechaunismus) gelten als seltene Krankheitsbilder.

Methodik

Wir berichten von einem männlichen Säugling mit Hypotrophie, Hypertrichose, vermindertem subkutanem Fettgewebe, prominenten Augen, tiefsitzenden Ohren, schmalen Thorax, ausladendem Abdomen, Hepatomegalie und Rektumprolaps, der als SGA (Gewicht von 1630 g) in der 37+1 SSW geboren wurde. Die Eltern sind konsanguin und haben bereits 5 gesunde Kinder. Schwangerschaftsverlauf und Geburt waren unauffällig, die Primäradaption ebenso unauffällig. Ab Lebenstag 5 traten Polyurie, Glukosurie und Hyperglykämie (> 450 mg/dl) auf und wir starteten eine kontinuierliche Glukosemessung.

Resultate

Der Beginn einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen (max. 1,08 mg/kg/d) für 4 Wochen und eine subkutane Insulingabe über Insulinpumpe (max. 4 IE/kg/d) führte nicht zur Normoglykämie. Präprandiale Hypoglykämien traten unter regelmäßigem Füttern nicht auf. Zeitgleich trat mit Absetzen der Medikation ein reduziertes Trinkverhalten mit vegetativen Symptomen auf. Sonographisch waren eine hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, die sich unter Propranolol-Therapie besserte und eine Nephrokalzinose nachweisbar. Laborchemisch sahen wir eine Hyperinsulinämie (1750 mU/l), Hypokaliämie, Hypernatriämie, sowie zentrale Hypothyreose und kontinuierliche Erhöhung der γ GT (bis 2000 U/l). Die genetische Untersuchung hinsichtlich eines neonatalen Diabetes (*ABCC8*, *GCK*, *INS*, *KCNJ11*, *PDX1*) war unauffällig.

Schlussfolgerungen

Wie wiesen, jedoch, eine noch nicht beschriebene homozygote Mutation im Insulinrezeptorgen *INSR* auf dem Chromosom 19 (19:7167976) bei einem Neugeborenen mit phänotypischen Zeichen eines Donohue-Syndroms nach. Eine Therapie mit Sulfonylharnstoffen bzw. Insulin führten nicht zur Normoglykämie. Das Kind konnte mit Propranolol und Sulfonylharnstoffen als Therapieversuch in die häusliche Betreuung entlassen werden, der individuelle Verlauf des Patienten sowie genetische Untersuchungen der Geschwisterkinder sind abzuwarten.

Referenzen



E19

Zur Differenzialdiagnose des prä- und postnatalen Kleinwuchses: 3-M Syndrom

Dr. Platonas Karatsiolis¹, Dr. Clemens Kamrath¹, Prof. Rainer König², Hande Rakicioglu¹, Prof. Stefan Wudy¹

¹ Universitätsklinik Gießen Marburg, Allgemeine Pädiatrie/ Kinderendokrinologie und -Diabetologie, Gießen, Deutschland; ² Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt, Humangenetik, Frankfurt, Deutschland

Einleitung

Das 3 M-Syndrom ist eine seltene autosomal rezessive Erkrankung, die nach den drei Erstbeschreibern Miller, McKusick und Malvaux benannt wurde. Es ist gekennzeichnet durch prä- und postnatalen dysproportionierten Kleinwuchs mit Mikromelie, relativer Makrozephalie und radiologischen Knochendysmorphien. Zugrunde liegend ist eine Mutation in einem der drei Gene CUL7, OBSL1 oder CCDC8.

Methodik

Wir berichten über ein 4 4/12 Jahre altes Mädchen, das sich in unserer kinderendokrinologischen Ambulanz wegen Kleinwuchs und Körperdysproportion im Alter von 11 Monaten vorstellte. Die Geburt erfolgte per sekundärer Sektio bei Geburtsstillstand nach 41+5 SSW mit einem Gewicht vom 2430 g (0,4 kg < 3.P), einer Körperlänge von 44 cm (4 cm < 3.P), und einem Kopfumfang um 33,5 cm (10.-25.P). Aufgrund einer verdickten Nackenfalte (3,7cm) erfolgte eine Chorionzottenbiopsie, die unauffällig war. Bei der U2 fanden sich verkürzte Röhrenknochen besonders der oberen Extremitäten.

Resultate

Bei der U2 fanden sich verkürzte Röhrenknochen besonders der oberen Extremitäten. Radiologisch zeigten sich fehlende 12. Rippen sowie Zeichen der spondyloepiphysären Dysplasie. Im Alter von 4 4/12 Jahren war das Wachstum deutlich dysproportioniert (Rumpflänge mit 48,2 cm bezogen auf Gesamtlänge von 83,6 cm deutlich oberhalb +2 SDS; Quotient der subischialen Beinlänge zu Rumpflänge mit 0,76 deutlich erniedrigt). Die genetische Diagnostik zeigte eine Mutation im Gen CUL7.

Schlussfolgerungen

Wir erinnern mit dieser Kasuistik an das 3M-Syndrom als differentialdiagnostische Option des primordialen Kleinwuchses. Differentialdiagnostisch abzugrenzen sind Silver-Russel-Syndrom, Bloom-Syndrom, Dubowitz-Syndrom, Rubinstein-Taybi-Syndrom, Floating-Harbor-Syndrom, Mulibrey-Nanismus und fötales Alkoholsyndrom. Kinder mit 3M-Syndrom entwickeln auffällige klinische radiologische Zeichen einer Dysproportionierung, die die Diagnose ermöglichen. Die Diagnose wird durch Mutationsnachweis in einem der drei genannten Gene bestätigt.

Referenzen

<https://medlineplus.gov/genetics/condition/3-m-syndrome/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1481/>, Three M Syndrome, Synonyms: 3-M Syndrome, 3M Syndrome, Authors Melita Irving, MBBS, MD(Res) and Muriel Holder-Espinasse, MD, PhD. Initial Posting: March 25, 2002; Last Update: February 7, 2019.

<https://rarediseases.org/rare-diseases/three-m-syndrome/>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521690X10001156>, The 3M syndrome Authors:

panel Céline Huber PhD (Researcher) Arnold Munnich MD, PhD (Professor and Head of Department) Valerie Cormier-Daire MD, PhD (Professor)



E20

Pseudoachondroplasia als Ursache eines dysproportionierten Kleinwuchses

Inka Baus¹, Almuth Caliebe², Paul-Martin Holterhus¹

¹ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik Kinder- und Jugendmedizin I, Ambulanzzentrum, Universitäres MVZ Kiel, Fachbereich Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kiel, Deutschland; ² Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Universitäres MVZ Kiel für Spezialdiagnostik und genetische Medizin, Fachbereich Humangenetik, Kiel, Deutschland; ³ Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, 1Universitätsklinikum ScKlinik für Kinder- und Jugendmedizin I, Ambulanzzentrum, Universitäres MVZ Kiel, Fachbereich Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Kiel, Deutschland

Einleitung

Die Pseudoachondroplasia (PSACH) ist eine autosomal dominante Osteochondrodysplasie. Säuglinge sind klinisch unauffällig. Ab dem 2. Geburtstag zeigt sich ein pathologisches Wachstum und `watschelndes Gangbild`. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Beifehlstellung und verkürzten Extremitäten. Frauen erreichen eine Endlänge von ca. 116 cm, Männer 120 cm (2).

Radiologisch führt die epiphysäre und metaphysäre Dysplasie, kurze Röhrenknochen und dysplastische Carpalia ab dem 2. Geburtstag zur Diagnose. Gelenkschmerzen und früh einsetzende Osteoarthritis schränken die Lebensqualität ein.

Methodik

Wir berichten über ein 4^{8/12} Jahre altes Mädchen, normale Geburtsmaße, freies Laufen mit 18 Monaten, auffallend breitbasig, mit 3 Jahren zunehmende Genua vara.

Befund: Dysproportioniert kleinwüchsig. Interner Befund o.p.B. Körperhöhe: 97 cm (-2,7 SD). BMI: 15,4 kg/m² (-0,1 SD).

Kopfumfang 50 cm (-0,2 SD). Sitzhöhe zu subischialer Beinlänge mit 1,6 erhöht (Norm 1,28 +/- 0,06 (1)).

Wachstumsverlauf: Körperhöhen-SDS: 1 Jahr - 0,1; 3 Jahre - 1,2; 5 3/12 Jahren - 3,3.

Resultate

Röntgen linke Hand: Kurzgliedriges Handskelett. Irregulär begrenzte metaphysäre Abschlussplatten vor allem an den Metacarpalia sowie distalem Radius und Ulna. Dysplastische und zu kleine Carpalia, teils strähnige Spongiosastruktur. Skeletalter der Phalangen etwa dem eines 2 6/12-jährigen Mädchens entsprechend.

Laborbefunde: Normalwerte für Blutbild, Kreatinin, Leber- und Schilddrüsenwerte, IGF1 112 ng/ml (P.53). Calcium-Phosphat-Stoffwechsel: unauffällig, kein renaler Phosphatverlust.

Molekulargenetik: Institut für Humangenetik der Univ. Erlangen: COMP-Gen, Exon19: c.1371_1373del; p.(Glu457del), heterozygot, ACMG Klasse 5, pathogen.

Schlussfolgerungen

PSACH wird verursacht durch eine Mutation im COMP-Gen (19p13.1), das für das `cartilage oligomeric matrix protein` codiert. Mutiertes COMP wird im ER der Chondrozyten gebunden und führt zu einer massiven intrazellulären Akkumulation, assoziiert mit einer ausgeprägten Stressreaktion des ER. Zytotoxische Stress triggert eine vorzeitige Apoptose der Chondrozyten in der Wachstumsfuge und das eingeschränkte Längenwachstum der Röhrenknochen. Bei MT-COMP Mäusen führte eine anti-inflammatorische Therapie zur Verbesserung des Wachstums der Röhrenknochen (2).

Referenzen



E21

Fallvorstellung einer Patientin mit einem Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1b

Sabine Linke, Dr. Sandra Wenzel

Katholisches Kinderkrankenhaus Wilhelmstift, Pädiatrie, Hamburg, Deutschland

Einleitung

Vorstellungsgrund war bei einem 5 Jahre alten Mädchen eine Adipositas und eine prämatüre Pubarche. Bei der Skelettalterbestimmung zeigten sich Hinweise für eine Knochenstoffwechselstörung.

Resultate

Im Labor zeigte sich ein präpubertärer Normalbefund und es bestand eine altersgerechte Skelettreifung. Bei der Knochenstruktur fiel jedoch eine leicht wabige Spongiosazeichnung sowie eine diskrete Corticalis-Unschärfe an der distalen Ulna auf. Im Labor wurde ein relevanter Vitamin D-Mangel mit sekundärem Hyperparathyreoidismus festgestellt. Trotz Substitution von Vitamin D und Kalzium bestand weiterhin ein erhöhtes Parathormon bei normalisiertem 1,25-Vitamin D und normwertigem Kalzium. Klinisch bestand bei Adipositas, Brachymetacarpie der Metacarpale IV und subkutanen Verkalkungen der Verdacht auf einen Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1a. In der Genetik wurde eine STX16-Deletion festgestellt und erfolgte somit die Bestätigung eines Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1b.

Schlussfolgerungen

Bei der Beutreuung von Patienten mit Adipositas sollte neben den Untersuchungen auf Adipositas-spezifische Komorbiditäten auch auf mit Adipositas assoziierte endokrinologische Erkrankungen geachtet werden.

Referenzen



E22

Erstdiagnose M. Basedow und Diabetes Typ 1 bei einem 15-jährigen Jungen

Rigina Savva, Dr. Annette Deckwart, Prof. Norbert Wagner, Dr. Angeliki Pappa
Uniklinikum Aachen, Kinderklinik, Aachen, Deutschland

Einleitung

Patienten mit Diabetes Typ 1 weisen eine Prädisposition für weitere endokrine Immunopathien auf. Die wichtigsten sind Autoimmunthyreoiditis und Zöliakie, mit 5-10 mal höherem Risiko als die Normalbevölkerung.

Die Hyperthyreose kommt bei Kindern und Jugendlichen mit T1D deutlich seltener vor als die Hypothyreose. Die Prävalenz von Hyperthyreoidismus variiert zwischen 0,5% und 6%, mit höherer Inzidenz bei Kindern. Wir stellen den Fall eines 15-jährigen Jungen mit gleichzeitiger Manifestation von Diabetes mellitus Typ 1 und Morbus Basedow vor.

Methodik

Der Patient wurde eingewiesen mit V.a. Diabetesmanifestation bei Gewichtsabnahme und Abgeschlagenheit seit ein paar Monaten. Klinisch war er in reduziertem Allgemeinzustand und sehr schlankem Ernährungszustand mit tastbarer Struma I_b ohne weitere Auffälligkeiten. Sein BMI lag mit 15,2 kg/m² auf der P 1. (Kromeyer-Hauschild). Pubertätsstadium Ph3 G3 nach Tanner. Bis auf eine Tachykardie von 113/min waren die Vitalparameter im Normbereich.

Resultate

Es ergaben sich eine deutliche Erhöhung vom Blutzucker und HbA_{1c}-Wert (7,7%) sowie eine Ketonurie und Glukosurie. Die Blutgasanalyse war ausgeglichen. Die GAD-65-, Inselzellen- und IA2-Ak waren positiv. Überraschenderweise zeigten sich laborchemisch ein maximal supprimiertes TSH, sowie deutlich erhöhte fT₃- und fT₄-Werte mit Nachweis von TRAK. Somit manifester Morbus Basedow und Diabetes mellitus Typ 1. Unter intensiver konventioneller Insulintherapie und thyreostatischer Medikation (Carbimazol) ließen sich sowohl die Blutzucker- als auch die Schilddrüsenwerte gut einstellen, so dass er im weiteren Verlauf und aktuell einen niedrigen Insulinbedarf und einen HbA_{1c} Wert von 5,2% hat. Für weitere Erkrankungen im Sinne eines autoimmunen polyendokrinen Syndroms ergab sich derzeit kein Anhalt.

Schlussfolgerungen

Die hyperthyreote Situation erhöht die Insulinresistenz, bewirkt eine pathologische Glukagonfreisetzung und verstärkte Glykogenolyse und ist primär assoziiert mit akuten diabetischen Komplikationen, wie Ketoazidose, aber auch Tachykardie und Blutdruckschwankungen. In unserem Fall könnte die Thyreotoxikose zur Hyperglykämie und Diabetesmanifestation beigetragen haben. Von großer Bedeutung ist aus diesem Grund das Screening für Autoimmunerkrankungen bei Manifestation und in der Verlaufsbehandlung von Diabetes mellitus Typ 1 auch bei nicht eindeutiger Symptomatik.

Referenzen

- Schmid S. Immunphänomene bei den assoziierten Erkrankungen Typ 1 Diabetes und Zöliakie und Strategien zur Prävention des autoimmunen Diabetes im Tiermodell. VDOE-Wissenschaftspreis 2003.
- Barker JM. Clinical review: type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening. J Clin Endocrinol Metab 2006;
- Mahmud et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Other complications and associated conditions in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr. Diabetes 19
- Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, et al. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D exchange clinic registry. J Clin Endocrinol Metab. 2016.
- Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. Diabet Med. 2014
- McLeod DS, Cooper DS, Ladenson PW, Whiteman DC, Jordan SJ. Race/ethnicity and the prevalence of thyrotoxicosis in young Americans. Thyroid. 2015
- Alarcon GS, Calvo-Alen J, McGwin G Jr, et al. Systemic lupus erythematosus in a multiethnic cohort: LUMINA XXXV. Predictive factors of high disease activity over time. Ann Rheum Dis. 2006.
- Dost A, Rohrer TR, Frohlich-Reiterer E, et al. Hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria. Horm Res Paediatr. 2015
- Prázný M, Skrha J, et al. Screening for associated autoimmunity in Type 1 Diabetes mellitus with respect to diabetes control. Physiological research-Academy of Sciences of the Czech Republic 2005
- Goodwin G, et al. Younger age at onset of Type 1 Diabetes in concordant sibling Pairs is associated with increased Risk for Autoimmune Thyroid Disease. Diabetes Care 2006
- Schumm-Draeger, P. M. Schilddrüse und Diabetes: Interaktion wird unterschätzt. Dtsch Arztebl 2016



E23

Therapieresistente hypokaliämische Alkalose als Komplikation einer diabetischen Ketoazidose

Hande Rakıcıoğlu, Priv.-Doz. Clemes Kamrath, Platonas Karatsiolis, Prof. Stefan A. Wudy

JLU Gießen, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Giessen, Deutschland

Einleitung

Wir berichten über einen 13-jährigen Jungen mit Manifestation eines Typ 1 Diabetes. Seit 2 Wochen habe er Polyurie und Polydipsie, seit 3 Tagen Abgeschlagenheit und tägliches Erbrechen.

Laborwerte bei Aufnahme: HbA1c: 10,2%, Glucose: 530 mg/dl, pH: 7,15, BE: - 21,1 mmol/l, Bicarbonat: 9,8 mmol/l, Na: 131 mmol/l, K: 2,4 mmol/l. Trotz einer hohen Kaliumsubstitution von 6 mmol/kgKG/24h zeigte sich eine therapieresistente Hypokaliämie mit hypokaliämischer metabolischer Alkalose nach Ausgleich der Ketoazidose: pH: 7,48, BE: 10,8 mmol/l, Bicarbonat: 33,7 mmol/l, Na: 136 mmol/l, K: 2,7 mmol/l.

Methodik

Die Konstellation einer therapieresistenten hypokaliämischen Alkalose und eines sekundären Hyperaldosteronismus bei allzeit normalen Blutdrücken ließ uns an das zusätzliche Vorliegen eines Bartter Syndroms denken. Beim Bartter Syndrom handelt es sich um eine klinisch und genetisch heterogene renale Salzverlust-Erkrankung mit hypokaliämischer metabolischer Alkalose und sekundärem Hyperaldosteronismus. Das Bartter Syndrom Typ 3 wird durch pathogene Veränderungen im CLCNKB-Gen verursacht und ist autosomal rezessiv vererblich.

Resultate

Eine NGS-Analyse zeigte eine vollständige Deletion des CLCNKB-Gens in homozygotem Zustand, die mittels MLPA-Analyse bestätigt wurde.

Schlussfolgerungen

Wir beschreiben den unseres Wissens ersten Fall einer therapieresistenten Hypokaliämie als Komplikation einer diabetischen Ketoazidose aufgrund eines zuvor nicht diagnostizierten Bartter Syndroms. Unter einer Dauertherapie mit Spironolacton und einer Kaliumsubstitution normalisierten sich die Kaliumwerte im Verlauf.

Referenzen