

Altersspezifische Besonderheiten der Nebennierentumoren beim Kind

von

S. HOFMANN

Chirurgische Klinik der Johannes Gutenberg Universität, Mainz, BRD

Eingegangen am 1. Februar, 1978

Es werden die differentialdiagnostischen Unterscheidungsmerkmale der Nebennierentumoren zwischen Kindern und Erwachsenen besprochen. Anhand der Literatur und des eigenen Krankengutes konnte gezeigt werden, daß Nebennierentumoren im Kindesalter in bezug auf Häufigkeit, Lokalisation, Krankheitsbild und diagnostische Maßnahmen größtenteils andere Probleme als beim Erwachsenen bieten. Die Ähnlichkeit mit spezifischen pädiatrischen Krankheitsbildern kann zu Trugschlüssen führen. Diagnostische Maßnahmen sind nicht selten sehr schwierig. Hingegen bestehen keine wesentlichen Unterschiede bezüglich des therapeutischen Vorgehens.

Nur die im Kindesalter seltenen Tumoren von Rinde und Mark, den beiden Bestandteilen der Nebenniere, sollen an dieser Stelle besprochen werden, weil die verhältnismäßig häufigen, dem ektodermalen Bestandteil der Nebenniere entstammenden Sympatikusgeschwülste eine andere Problematik bieten. An der Kinderklinik und Kinderchirurgie der Mainzer Universität wurden in den letzten 10 Jahren 40 derartige Tumoren, jedoch nur 6 Tumoren der Nebennierenrinde und des Nebennierenmarkes beobachtet.

So konnten beispielsweise auch HAYLES und Mitarb. [13] bis 1962 erst 222 hormonaktive Nebennierenrindentumoren bei Kindern registrieren. AGS-Symptomatik war in 2/3 der Fälle, Cushing-Symptomatik in 1/3 der Fälle vorherrschend. Von diesen

Patienten überlebten nur 23 Kinder 2 Jahre lang. HAYLES u. Mitarb. [13] konnten allerdings aus der Mayo-Klinik über 12 weitere Fälle berichten, von denen nur 1 Kind starb und bereits seit 1942 keines mehr.

Im Kindesalter sind die Kleinkinder am häufigsten betroffen und zwar Mädchen dreimal so häufig wie Knaben.

Nahezu alle Nebennierenrindentumoren sind hormonaktiv, wobei ein Cushingbild im Vordergrund steht, das häufig mit Virilisierung bei Mädchen und isosexueller Pseudopubertas praecox beim Knaben einhergeht. Einem reinen Cushing und reiner Virilisierung begegnet man ebenso selten wie Feminisierung, Hyperaldosteronismus und Hypoglykämie [23]. Funktionslose Tumoren kommen kaum vor.

MORBUS CUSHING

Im Gegensatz zum Erwachsenen, bei dem die Rindenhyperplasie im Vordergrund der Cushingursachen steht, handelt es sich im Kindesalter nahezu ausschließlich um Tumoren. 70 bis 80% des Morbus Cushing bei Kindern sind tumorbedingt, meist handelt es sich um Karzinome. Nur 10 bis 25% Tumoren bilden die Cushingursache bei Erwachsenen [10, 21]. In der Mayo-Klinik wurden von 103 Tumoren bei Mädchen, 94 Karzinome der Nebennierenrinde, von 64 Knaben 37 mit Nebennierenrindenzinomen beobachtet. Liegt eine Mischform mit Virilisation vor, dann

handelt es sich nahezu immer um ein Karzinom. Auch spricht ein Cushing-Syndrom vor dem 10. Lebensjahr nahezu immer für einen Tumor, da die Hyperplasie erst nach Ausreifung der Nebennierenrinde entstehen soll. Allerdings läßt sich die tumorbedingte Virilisation auch schon bei Kindern unter 1 Jahr beobachten [3]. Es wird sogar über angeborene Rindenzinome berichtet. Selten sind auch paraneoplastische Cushing-Syndrome [20], bisher wurden im Kindesalter nur 33 derartige Fälle beobachtet [5].

Die für das Kindesalter spezifische Cushing-Symptomatik wurde in der nachfolgenden tabellarischen Übersicht zusammengestellt:

*Charakteristische Cushing-Symptome
im Kindesalter*

Fettdepots an den Extremitäten.
Muskelatrophie an den Extremitäten (Muskelzylinderindex).
Thymusatrophie.

Osteoporose → pathologische Fraktur.
Hemmung des Längenwachstums.
Hemmung der Knochenreifung.

Die häufigen Mischformen mit Virilisation können die Symptome verwischen, wobei besonders eine schnellere Knochenreifung und Muskelmassenzunahme zu Fehldeutungen führt [6]. Als Beispiel sei ein typischer Fall aus dem eigenen Krankengut dargestellt:

Bei einem 11 1/2-jährigen Mädchen mit nebennierenrindenzinombedingten typischen Cushing-Symptomen war bei der Aufnahme bereits ein großer Tumor in der lin-

ken Flanke zu tasten (Abb. 1a und b), der sich jedoch operativ makroskopisch völlig entfernen ließ. Die histologische Untersuchung erbrachte mit der Kapselinfiltration und Polymorphie den typischen Befund eines Nebennierenrindenzinoms. Wegen der guten Operabilität des Tumors ging postoperativ auch die Cushingveränderung (Abb. 2a und b) schnell zurück. Eindrucksvoll ist hier der Verlauf der Hormonbefunde (Abb. 3). Nach der Operation waren die Werte sofort stark abgefallen. Das Rezidiv war jedoch ein halbes Jahr später bereits klinisch sichtbar, noch bevor die Hormonwerte wieder langsam anzusteigen began-

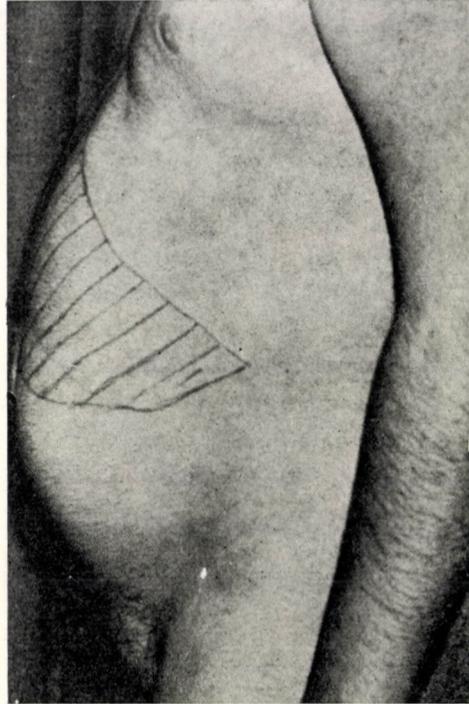


ABB. 1. Sp., C weiblich, 12 Jahre: Nebennierenrindencarcinom. a) typischer Cushing-Habitus: Mondgesicht, Akne; b) großer Tumor linke Flanke und Bauchseite

nen, um dann unter op-DDD erneut zum Normwert abzusinken. Das Cushingbild hatte sich neu entwickelt und blieb bestehen. Szintigraphisch und angiographisch wurde eine große Lebermetastase nachgewiesen; das Kind verstarb 12 Monate post operationem.

Ähnlich den Wilms-Tumoren und primären Leberkarzinomen sind Nebennierenrindencarcinome häufig vergesellschaftet mit Fehlbildungen und Tumoren [8, 11]:

Angeborene Hemihypertrophie
Hirntumoren oder -Anomalien
Harnwegsfehlbildungen kontralaterale
Nebennierenagenesie
Hamartome

Diagnostisch kommt der steroidchemischen Untersuchung besondere Bedeutung zu [14], welche die Domäne des pädiatrischen Endokrinologen ist. Allerdings müssen Nebennierenrindentumoren im Kindesalter nicht immer zu leicht erfaßbaren Veränderungen des Steroidstoffwechsels führen, so daß sie häufig aufwendigere diagnostische Maßnahmen erfordern. So wird heute zunehmend auch bei kleinen Kindern die Arteriographie eingesetzt; ebenso die selektive Splenographie mit selektiver Hormonanalyse, insbesondere beim Verdacht auf Marktumoren. Die Nebennierenszintigraphie mit ^{131}Jod -Cholesterin sollte bei Frauen vor dem 35. Lebensjahr

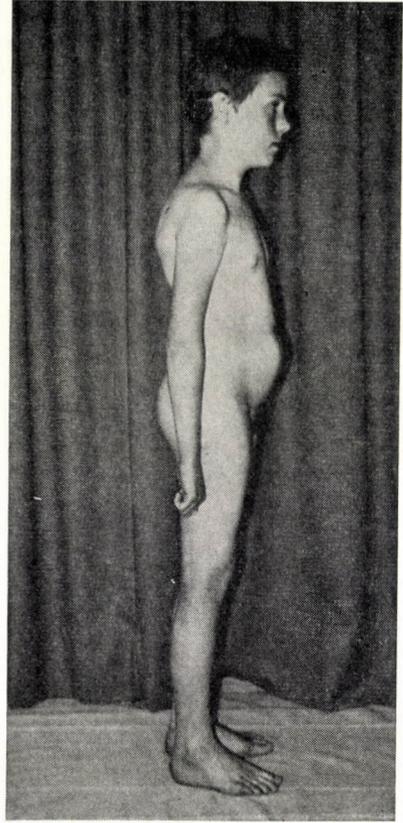


ABB. 2. Fall wie Abb. 1. 5 Monate post operationem. a + b) völliger Rückgang der Cushing-Symptomatik

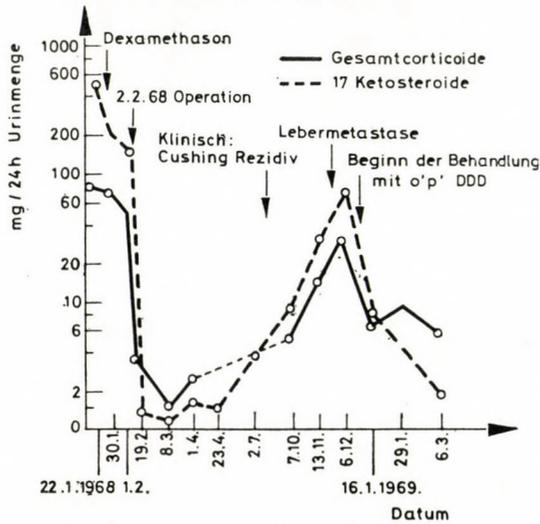


ABB. 3. Fall wie Abb. 1 + 2. Verlauf der Gesamtcorticoid- und 17-Ketosteroid-Werte

und bei Kindern wegen der zu starken Strahlenbelastung unterbleiben [1]. In der postoperativen Phase setzt ein typisches Aufholwachstum ein [7], allerdings ist das Knochenalter bei Therapiebeginn ausschlaggebend: Fängt die Therapie erst nach Pubertätseintritt an (Knochenalter bei Mädchen über 11 Jahre, bei Knaben über 13 Jahre), so ist ein verbleibender Minderwuchs unvermeidlich, da die mit der Pubertät einsetzende vermehrte Androgenproduktion die Knochenreife beschleunigt.

ADRENOGENTALES SYNDROM

Geht die Nebennierenrindentumorbedingte Veränderung mit Virilisierung einher, dann ist der Befund so auffällig, daß er kaum übersehen werden kann. Da die meisten AGS-Formen jedoch angeboren sind, bestehen gewisse differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei reinen virilisierenden Nebennierenrindentumoren. Die nachfolgende Übersicht stellt die Differentialdiagnose der AGS-Symptomatik dar:

Differentialdiagnose der AGS-Symptomatik

AGS-Form	Angeboren	Tumorbedingt
Intersex	+	0
Familienanamnese	+	0
Kombination mit Cushing	0	+
17-Ketosteroide (Norm: 0,5 mg/D)	bis 70 mg/d	200 mg/d und mehr; bei Ca bis über 1500 mg/d
Ketosteroidausscheidung bei Cortison-Hemmtest	Normalisierung	keine Änderung

Häufig entwickelt sich der Tumor erst im Kleinkindesalter, es sind aber auch reine AGS-Tumoren im 1. Lebensjahr bekannt geworden. Das Verhältnis Karzinom zu Adenom beträgt 3 : 1. So können auch reine AGS-Tumoren ebenso wie reine Cushing-Tumoren Karzinome sein [3]. Ganz selten ist die AGS-Symptomatik mit einer feminisierenden Komponente [16] kombiniert, wie der nachfolgende Fall zeigt:

Bei einem 1 1/2-jährigen Jungen mit typischer AGS-Symptomatik, Akzeleration

und Entwicklung sekundärer Geschlechtsmerkmale fand sich eine beginnende Schambehaarung und Mammahyperplasie (Abb. 4a und b). Die Angiographie (Abb. 5) ergab einen kleinapfelgroßen Tumor links über der Niere. Die Gesamtcorticoide und 17-Ketosteroide waren gering erhöht. Die Operation bestätigte den angiographischen Befund, wobei ein gut abgrenzbarer eingekapselter Tumor entfernt wurde, der histologisch unerwartet den Befund eines Nebennierenrindenadenoms mit Isomorphie zeigt. Bei dieser Rarität eines AGS-Adenoms mit feminisierender Komponente beim Knaben ist die Prognose immer mit Zurückhaltung zu beurteilen. Dieser Junge überlebt aber jetzt bereits 7 Jahre.

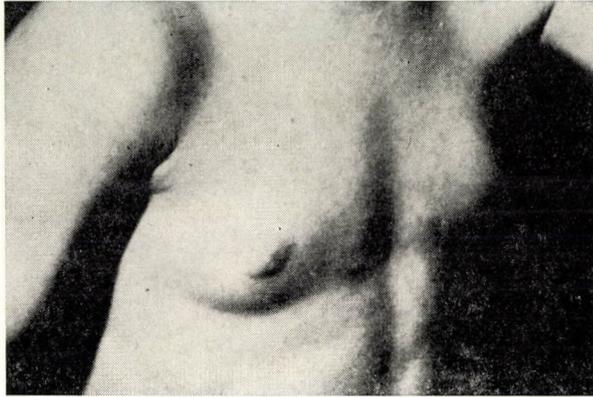


ABB. 4. H., V männlich, 1 1/2 Jahre: AGS-Adenom mit Feminisierung. a) Mammahyperplasie; b) beginnende Schambehaarung

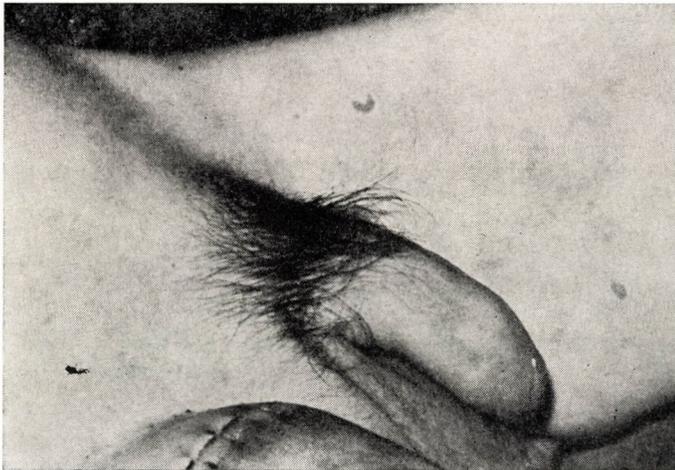


ABB. 5. Fall wie Abb. 4. Angiographie: linksseitiger kleinapfelgroßer Tumor über der Niere

Wichtig ist in jedem Fall mit AGS-Symptomatik eine sichere differentialdiagnostische Abklärung, da einerseits das angeborene AGS keine Operationsindikation darstellt, andererseits aber die malignen Nebennierenrindentumoren zu frühzeitiger Metastasierung — besonders in Leber und Lunge — nei-

gen und somit immer dringlich operiert werden müssen.

CONN-SYNDROM

Der Hyperaldosteronismus ist bei Kindern außerordentlich selten [17]. Bis 1975 wurden nur 6 Kinder be-

schrieben, darunter waren 5 Mädchen. Im Unterschied zum Erwachsenen war die Seitenlokalisation 4-mal rechts; die Operation führte bei allen 6 Kindern zur restitutio ad integrum, während im Erwachsenenalter eine Letalität von 5% bleibt. Mit einer Besserung kann nur in 70%, aber in 25% mit einer völligen Wiederherstellung gerechnet werden [18].

ADRENALE ZYSTEN

Auch Nebennierenzysten betreffen selten Kinder [25]; bis 1966 konnten unter 237 Fällen nur 16 Kinder beobachtet werden. Diese Zysten sind meist asymptomatisch und ein Zufallsbefund bei der Autopsie. Sie treten in 70% der Fälle rechtsseitig auf. Gelegentlich kommt es zur Nebennierenrindeninsuffizienz; dann aber sind die Zysten meist so groß, daß eine Verdrängung der Nachbarorgane beobachtet werden kann. Im Gegensatz zum Erwachsenenalter ist die Ursache der Zystenbildung meist eine Nebennierenblutung in der Perinatalzeit, die häufig wegen ihrer Symptomlosigkeit unentdeckt bleibt.

POSTADRENALEKTOMIE — HYPOPHYSENADENOM (NELSON-SYNDROM)

Zur Hypophysenadenomentwicklung nach Nebennierenentfernung kommt es beim Erwachsenen, jedoch seltener bei Kindern. YOUNG u. Mitarb. [27] konnten allerdings bis 1976 9 Fälle zusammenstellen. Sie vermuten, daß im Gegensatz zum Erwachsenen (10%) in 30% der Fälle im Kindesalter, bei denen wegen eines Hyperplasie-Cushings die Nebennieren entfernt wurden, mit einem solchen Hypophysenadenom zu rechnen ist. Diese Fälle sind oft nicht erfaßbar, da sich das Adenom häufig erst im Erwachsenenalter zeigt.

PHÄOCHROMOZYTOM

Nur 5 bis 10% aller Phäochromozytome kommen im Kindesalter vor. SERINGE u. Mitarb. [22] konnten bis 1968 153 Fällen sammeln. Die Hauptunterschiede wurden in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt:

Phäochromozytom

Hauptunterschiede	Kinder	Erwachsene
Verhältnis		
männlich : weiblich	70 : 30	30 : 70
Hypertonie konstant	90%	50%
anfalsartig	10%	50%
multiple Tumoren	30%	10%
maligne Entartung	3%	10%

Daraus geht hervor, daß das männliche Geschlecht im Gegensatz zum Erwachsenenalter bei Kindern doppelt so häufig betroffen ist wie das weibliche.

Die nächste Übersicht zeigt die Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen bezüglich der Lokalisation:

Lokalisation des Phäochromozytoms

	Kinder	Erwachsene
Einseitig	55%	85%
Doppelseitig	20—70%	7%
Intraadrenal	70%	90%
Extraadrenal	30%	10%

Das Phäochromozytom ist ebenso wie die Pubertätshypertonie, der Morbus Cushing und die Aortenisthmusstenose im Kindesalter nur selten Ursache einer Hypertonie: diese ist nämlich meist nierenbedingt. Häufiger sind Kopfschmerzen, Erbrechen, bei der Hälfte der Kinder Sehbeschwerden mit Augenhintergrundveränderungen, oft findet man auch Polydipsie und Polyurie [26]. Leicht wird das Phäochromozytom mit anderen Krankheitsbildern verwechselt, zumal der Hochdruck sehr schnell zu Herzfehlern, Enzephalopathie und schließlich zum Tode führt.

Die kindlichen Phäochromozytome sind meist sehr klein und selten so differenziert, daß sie Adrenalin produzieren [9]. Urin und Tumorgewebe enthalten also vorwiegend Noradrenalin.

Abgesehen von den laborchemischen Untersuchungsmethoden lassen sich die bekannten lokalisationsdiagnostischen und therapeutischen Maßnahmen bei Kindern schwieriger als bei Erwachsenen durchführen. Sicher

genügen heute die einfache Röntgenaufnahme des Thorax und ein Urogramm nicht mehr. Am wichtigsten ist die Aortographie; da meist ältere Kinder betroffen sind, bestehen in der Regel keine technischen Schwierigkeiten. An zweiter Stelle rangiert die selektive Venographie mit etagenweiser Blutentnahme zur Seitenlokalisation [18, 19]. Diese Diagnostik ist viel wichtiger als beim Erwachsenen, weil mehr Phäochromozytome in dieser Altersgruppe multiple, doppelseitig und extraadrenal vorkommen. So muß auch die operative Exploration des chromagenen intraabdominellen Gewebes außerordentlich sorgfältig durchgeführt werden. Auch erhebliche Gefäßveränderungen bilden sich in der postoperativen Phase beim Kind glücklicherweise nahezu immer völlig zurück. Die Entartungsrate ist niedrig. JEUNE u. Mitarb. [15] fanden unter 130 Phäochromozytomen nur 3 bösartige. Interessant ist ein Fall eines seinerzeit 9jährigen Mädchens, das ohne medikamentöse Therapie nach Entfernung des Primärtumors noch

immer — bereits 12 Jahre lang — mit Lungenmetastasen lebt [24].

In 10% der Fälle wird familiäres Vorkommen beobachtet. Auch tritt eine Häufung bei Zwillingen auf. Interessant ist auch das Vorkommen von Phäochromozytomen im Rahmen der multiplen endokrinen Adenomatosen (MEA). Beim Typ MEA II a ist es vergesellschaftet mit medullärem Karzinom der Schilddrüse und häufig mit Hyperplasie der Nebenschilddrüse. Beim Typ MEA II b besteht eine Kombination mit Mukosaneuromen der Zunge und Lippen, medullärem Schilddrüsenkarzinom, marfanoidem Habitus, aber normalen Nebenschilddrüsen [12]. Neuerdings wird diskutiert, daß die bilaterale Nebennierenmarkhyperplasie der Vorläufer von bilateralen Phäochromozytomen sein kann [4], so wie die C-Zell-Hyperplasie Karzinomvorläufer ist, insbesondere bei familiärer Belastung.

Unbehandelt kann die Krankheit bereits im Kindesalter sehr bald unter kardiovaskulären und zerebralen Symptomen (nicht selten sogar unerkannt oder fehlgedeutet) zum Tode führen. Die Letalität lag vor 20 Jahren noch bei 70 bis 80%; heute ist die Sterblichkeitsrate, insbesondere durch die Einführung der alpha- und beta-Rezeptoren-Blocker, bei Kindern auf unter 10% gesunken.

LITERATUR

1. BEYER, J., CORDES, V., HAHN, K., EISSNER, D., WOLF, R., NEUBAUER, M., DEMISCH, K.: Die Nebennierenszintigraphie mit ^{131}I -Cholesterin. Dtsch. med. Wschr. **99**, 2269 (1974).
2. BIERICH, J. R.: Nebennierenrindentumoren mit Wirkung auf die Sexualsphäre. Minerva pediat. **17**, 725 (1967).
3. BURREINGTON, J. D., STEPHENS, C. A.: Virilizing tumors of the adrenal gland in childhood. J. pediat. Surg. **4**, 291 (1969).
4. CARNEY, J. A., SIZEMORE, G. W., TYCE, G. M.: Bilateral adrenal medullary hyperplasia in multiple endocrine neoplasia type 2. Mayo Clin. Proc. **50**, 3 (1975).
5. CUMMINS, G. Z., COHEN, D.: Cushing's syndrome secondary to ACTH-secreting-Wilms-tumor. J. pediat. Surg. **9**, 535 (1974).
6. DARLING, D. B., LORIDAN, L., SENIOR, B.: The roentgenographic manifestations of Cushing's syndrome in infancy. Radiology **96**, 503 (1970).
7. FONTANELLAZ, H. P.: Das Cushing-Syndrom im Kindesalter. Karger, Basel 1971.
8. FRAUMENI, J. F., MILLER, R. W.: Adrenocortical neoplasmas with hemihypertrophy, brain tumors and other disorders. J. Pediat. **70**, 129 (1967).
9. FREIER, D. T., TANK, E. S., HARRISON, T. S., ARBOR, A.: Pediatric and adult pheochromocytomas. Arch. Surg. **107**, 252 (1973).
10. GILBERT, M. G., CLEVELAND, W. W.: Cushing's syndrome in infancy. Pediatrics **46**, 217 (1970).
11. HAICKEN, B. N., MILLER, D. R.: Simultaneous occurrence of congenital aniridia, hamartoma and Wilms tumor. J. Pediat. **78**, 497 (1971).
12. HARRISON, T. S., THOMPSON, N. W.: Multiple endocrine adenomatosis I and II. Current Problems in Surgery, Chicago 1975.
13. HAYLES, A. B., HAHN, H. B. jr., SPRAGUE, R. G., BAHN, R. C., PRIESTLEY, J. T.: Hormone-secreting tumors of the adrenal cortex in children. Pediatrics **37**, 19 (1966).
14. JAJIYA, K.: Cushing-Syndrom im Kindesalter durch Nebennierenadenom. Kinderärztl. Prax. **41**, 487 (1973).
15. JEUNE, M., JAUBERT DES BEAUJEU, M., NIVELON, A., NIVELON, J., FREYCON, F., RACLE, P.: Le phéochromocytome chez l'enfant. J. Méd. Lyon **11**, 1699 (1965).
16. JONAS, V., HOFMANN, S., STRAUB, E., NEIDHARDT, M.: Leydig-Zell-Tumor und AGS-Adenom. Z. Kinderchir. **11**, 240 (1972).
17. KAFROUNI, G., OAKES, M. D., LURVEY, A. N., DE QUATTRO, V.: Aldosteronoma in a child with localization by adrenal vein aldosterone. J. pediat. Surg. **10**, 917 (1975).

18. KÜMMERLE, F., HOFMANN, S.: Chirurgie der Nebenniere. *Chirurg* **40**, 299 (1969).
19. KÜMMERLE, F., HOFMANN, S.: Nebennierenchirurgie. *Chirurgie der Gegenwart*, Band 7. München 1976.
20. NORMANN, T., HAVNEN, J., MJOLNEROD, O.: Cushing's syndrome in an infant associated with neuroblastoma in two ectopic glands. *J. pediat. Surg.* **6**, 169 (1971).
21. RÖMINGER, E.: Zum Cushing-Syndrom. *Arch. Kinderheilk.* **173**, 1 (1965).
22. SERINGE, Ph., PLAINFOSSE, B., DEBRUN, G., ALLENEAU, G., BELLAISCH, G., HINGLAIS, M., BERRY, J., WATSCHL, J.: Pheochromocytome bilatéral et sténose unilatérale de l'artère rénale chez un enfant. *Sem. Hôp. Paris Ann. Pédiat.* **44**, 714 (1968).
23. STEWART, D. R., MORRIS JONES, P. M., JOLLEYS, A.: Carcinoma of the adrenal gland in children. *J. pediat. Surg.* **9**, 59 (1974).
24. SZTABA, R., STOBA, C.: Malignes Phäochromozytom bei einem 9 Jahre alten Mädchen mit atypischen Verlauf. *Z. Kinderchir.* **15**, 435 (1974).
25. WATER, J. M. VAN DE, FONKALSRUD, E. W.: Adrenal cysts in infancy. *Surgery* **60**, 1267 (1966).
26. WAY III, CH. W., VAN, SCOTT, H. W., jr., PAGE, D., RHAMY, R. K.: Pheochromocytoma. Year Book Publishers, Chicago 1974.
27. YOUNG, L. W., LIM, G. H. K., FORBES, G. B., BRYSON, M. F.: Postadrenalectomy pituitary adenoma (Nelson's syndrome) in childhood. *Roentg. Rad. Nucl. Med.* **126**, 550 (1976).

Prof. Dr. S. HOFMANN
Chirurgische Universitätsklinik
Langenbeckstr. 1
BRD-6500 Mainz