



:: Autoimmun-Polyendokrinopathie Typ 1



Diese Empfehlungen sind von der in Orphanet publizierten französischen Leitlinie aus dem Jahr 2010 abgeleitet. Sie wurden durch Orphanet Deutschland übersetzt und in Zusammenarbeit mit dem nationalen Beirat für Seltene Hormonstörungen (Prof. Dr. Felix Beuschlein, Universität München) überarbeitet.

Synonyme: APECED-Syndrom (Autoimmun-Polyendokrinopathie - Candidose - Ektodermale Dystrophie), Whitaker-Syndrom

Definition: Das Polyendokrine Autoimmunsyndrom Typ 1 ist eine in jugendlichem Alter einsetzende, autosomal-rezessiv vererbte Autoimmunerkrankung. Charakteristische Symptome sind eine **chronische Candidiasis der Haut und Schleimhäute** und **verschiedene endokrine Autoimmunerkrankungen**, wobei **Hypoparathyroidismus** und **Nebennieren-Insuffizienz** am häufigsten sind. Weitere mögliche Autoimmunopathien: frühzeitige Ovarialinsuffizienz, Diabetes Typ 1, Autoimmun-Thyreoiditis, lymphozytäre Hypophysitis, intestinale Malabsorption, atrophische Gastritis, Autoimmun-Hepatitis, Pneumopathie u.a. Die Erkrankung ist von anderen polyendokrinen Autoimmunerkrankungen (insbesondere Typ 2 ohne Candidiasis) und vom IPEX-Syndrom zu unterscheiden. **Die Therapie zielt auf eine Kompensation der unzureichenden Produktion** von Mineralokortikoiden und Glukokortikoiden **durch die Nebennieren sowie der Unterfunktion des Nebenschilddrüsen** durch eine Normalisierung des Kalziumhaushaltes. **Häufig werden auch Antimykotika verordnet.**

Mehr erfahren Sie unter:

[Kurzbeschreibung der Krankheit bei Orphanet](#)

Menu

Merkblatt für den Rettungsdienst

Empfehlungen für die Notfallambulanz

Synonyme

Notfallsituationen

Definition

Empfehlungen im Notfall

Notfälle

Lenkung

Häufig verschriebene langfristige Therapien

Medikamenten-Wechselwirkungen

Vermeidung von Gefahren

Anästhesie

Besonderheiten der medizinischen Versorgung vor Einweisung ins Krankenhaus

Präventionsmaßnahmen

Weitere Informationen

Zusätzliche Maßnahmen und Krankenseinweisung

Organspende

Merkblatt für den Rettungsdienst

Ruf zu einem Patienten mit Autoimmun-Polyendokrinopathie Typ1

Synonyme

- ▶ APECED-Syndrom (Autoimmune Polyendokrinopathie-Candidiasis-Ektodermale Dystrophie), Whitaker-Syndrom

Definition

- ▶ Autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung mit den Leitsymptomen einer chronischen muko-kutanen Candidiasis, Hypoparathyroidismus und Nebennieren-Insuffizienz

Notfälle

- ▶ Hypokalzämie
- ▶ akute Nebennieren-Insuffizienz
- ▶ seltener: diabetische Azidose, fulminante Hepatitis, Sepsis

Häufig verschriebene langfristige Therapien

- ▶ Mineralokortikoide und Glukokortikoide
- ▶ Kalzium und Vitamin D
- ▶ manchmal: Immunsuppressiva

Vermeidung von Gefahren

- ⚠
 - an die Zeichen einer Hypokalzämie denken: neuromuskuläre Übererregbarkeit, Tetanie, Herzinsuffizienz (Rhythmus- und Leitungsstörungen), Krämpfe, Laryngospasmus, Bronchospasmus
 - auf akute Nebenniereninsuffizienz achten
 - an eine begleitende diabetische Azidose denken

Besonderheiten der medizinischen Versorgung vor Einweisung ins Krankenhaus

- ▶ kontinuierliches EKG-Monitoring, insbesondere bei Anwendung von Herzmitteln
- ▶ vor der Krankenseinweisung eine Hypokalzämie nur dann behandeln, wenn sie klinisch oder laut EKG bedrohlich ist, dabei Kalziumgluconat bevorzugen
- ▶ vor der Krankenseinweisung Behandlung einer akuten Nebenniereninsuffizienz, vorzugsweise erst nach der Blutabnahme
- ▶ Krankenseinweisung je nach Zustand des Patienten in der Akutphase auf eine Intensivstation oder zur Reanimation (auf jeden Fall den behandelnden Endokrinologen benachrichtigen), anschließend in die Endokrinologie

Weitere Informationen:

- ▶ Besuchen Sie die Orphanet-Website unter <http://www.orpha.net/> und geben Sie den Namen der Krankheit in das Suchfeld ein. Auf der Übersichtsseite der Krankheit wählen Sie im Menu <Zusatzinformationen> den Link <Expertenzentren>. Schränken Sie die Suchabfrage auf das gewünschte Land ein.
- ▶ Funktionsbereich Endokrinologie der Medizinischen Klinik I, Zentrum der Inneren Medizin, Klinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt a.M.
- ▶ Schwerpunkt Endokrinologie, Medizinische Klinik IV, Klinikum der Universität München

Empfehlungen für die Notfallambulanz

Notfallsituationen

- ▶ Schwere Hypokalzämie
- ▶ Akute Nebennierenrinden-Insuffizienz
- ▶ Chronische muko-kutane Candidiasis, häufig mit anderen Manifestationen einhergehend
- ▶ Sepsis: erfordert die **übliche Versorgung**
- ▶ Diabetische Azidose: erfordert die **übliche Versorgung**
- ▶ Fulminante Hepatitis: erfordert die **übliche Versorgung**

Empfehlungen im Notfall

1. Schwere Hypokalzämie und/oder neuromuskuläre Zeichen

Die schwere Hypokalzämie (Kalziumspiegel unter 1,8 mmol/l (70 mg/l)) führt zu einer neuromuskulären Übererregbarkeit und myokardialen Anomalien mit potenziell schweren Folgen (lebensbedrohliche respiratorische oder kardiale Komplikationen: distale und peribukkale Parästhesien, Tetanie der Extremitäten oder generalisiert, was Spasmen der Bronchien, des Larynx oder des Zwerchfells nach sich ziehen kann, gelegentlich generalisierte epileptische Anfälle, verlängertes QT-Intervall, akute Myokardinsuffizienz, kardiale Erregungs- oder Leitungsstörungen).

▶ Notfalldiagnostik

■ Beurteilung des Schweregrades:

- Klinische Untersuchungen: generalisierte Tetanie, Konvulsionen, Bewusstseinsstörungen, Laryngospasmus
- Elektrokardiogramm (EKG): QT verlängert
- Laborbefunde: Ein Gesamt-Kalziumspiegel unter 1,8 mmol/l (70 mg/l) ist ein schwerwiegendes Zeichen

■ Im Notfall untersuchen:

- Gesamt-Kalziumspiegel
- Phosphorspiegel
- Magnesiumspiegel
- Blut-Elektrolyte
- Protein- oder Albuminspiegel
- Nierenfunktion

▶ Therapeutische Sofortmaßnahmen

■ Symptomatische Behandlung und Ätiologie:

Ziel: Beseitigung der durch die Hypokalzämie verursachten klinischen Zeichen / EKG-Werte, nicht die Normalisierung des Kalziumhaushalts

- **EKG-Überwachung auf Oszilloskop**
- **Patient unter Infusion**
- **Zufuhr von Kalzium i.v.:** Schnell zwischen 5 und 7,5 mmol Kalzium-Ionen (etwa 200 bis 300 mg) zuführen. Injizierbares Kalzium als 10%ige Lösung ist in zwei Formen verfügbar:
 - Kalziumgluconat [2,3 mmol Kalzium-Ionen (93 mg) in Ampullen zu 10 ml ist die i.v. am besten verträgliche Form]: 2 bis 3 Ampullen Kalziumgluconat, aufgelöst in 100 ml 5%iger Glukoselösung als langsame intravenöse Infusion über 10 bis 20 Min.
 - **Kalziumchlorid** [4,5 mmol Kalzium-Ionen (180 mg) in Ampullen zu 10 ml, auch in Ampullen zu 30 ml verfügbar]
- **Wenn der Patient Herzmittel nimmt (Digitalin, Chinidin u.a.), strikte Überwachung per EKG**

- Achtung: Die **i.v.-Injektion von Kalziumsalzen** muss langsam und vorsichtig erfolgen. Bei versehentlicher Injektion in die Weichteile können Gewebnekrosen auftreten, vor allem bei Anwendung von Kalziumchlorid; daher sollte **Kalziumgluconat bevorzugt** werden.

■ Erhaltungstherapie:

- **Längere kontinuierliche Anwendung von 1 bis 2 mg (25-50 µmol)/kg/Std. Kalzium-Ionen (= 6 Ampullen Kalziumgluconat, aufgelöst in 500 mL einer 5%igen Glukoselösung) über 6 bis 12 Stunden**, bis zur Besserung des Kalziumspiegels zuführen (manchmal sind mehrere Behandlungstage notwendig). Die notwendige Gesamtdosis an Kalzium-Ionen kann bis zu 2000 mg (50 mMol) in 12 bis 24 Std. betragen.
- **Messung des Kalziumspiegels** alle 4 bis 6 Std., dann alle 12 bis 24 Std., nachdem ein Wert von 2 mmol/l erreicht worden ist.
- **Magnesiumzufuhr:** Bei daneben bestehender schwerer Hypomagnesiämie (unter 0,7 mmol/l, entspricht 14 mg/L) 12 bis 24 mmol (entspricht 300 bis 600 mg Magnesium-Ionen) über einen Zeitraum von 24 Stunden injizieren. Injizierbares Magnesium ist in 3 Formen verfügbar:
 - als **10%iges Magnesiumsulfat**, durch das etwa 4 mmol (100 mg) Magnesium-Ionen pro Ampulle zu 10 ml zugeführt werden
 - als **10%iges Magnesiumchlorid**, durch das etwa 5 mmol (120 mg) Magnesium-Ionen pro Ampulle zu 10 ml zugeführt werden
 - als **0,8%iges Magnesiumpidolat**, durch das etwa 3 mmol (81 mg) Magnesium-Ionen pro Ampulle zu 10 ml zugeführt werden.
- Achtung: **Magnesium und Calcium** sollten über **getrennte Infusionen** zugeführt werden

■ Kontrollen während der ersten 48 Stunden:

- **EKG-Überwachung auf Oszilloskop**, solange der Kalziumspiegel unter 1,8 mmol/l liegt
- **Messung des Kalziumspiegels alle 6 bis 12 Std.**, dann alle 12 bis 24 Std., nachdem ein Wert von 2 mmol/l erreicht worden ist.
- **Überwachung der Nierenfunktion** alle 12 bis 24 Std.
- **Um ein Hypokalzämie-Rezidiv bei Beendigung der Infusion zu vermeiden, muss die Behandlung des Hypoparathyreoidismus eingeleitet werden**, das heißt von diesem Zeitpunkt an Verabreichung von Kalzium 1 bis 4 g oral (durchschnittlich 2 g/24 Std.) in Kombination mit einer Vitaminsupplementierung mit 1,25 Hydroxy-Vitamin D oral (oder i.m. bei schwerer mukokutaner Candidiasis)

2. Akute Nebennierenrinden-Insuffizienz

▶ Notfalldiagnostik

■ Blutabnahme unbedingt vor der Einleitung der Infusion:

- Cortisolspiegel
- ACTH
- ARP
- Aldosteronspiegel



- **Nicht die Ergebnisse abwarten, sondern gleich mit der Behandlung beginnen**

▶ Therapeutische Sofortmaßnahmen

- Infusion von **100 bis 200 mg Hydrocortison-Hemisuccinat i.v. in 24 Std.** über eine Spritzenpumpe, in Verbindung mit einer Stabilisierung des Elektrolythaushalts durch Zufuhr von 1 Liter 5%iger Glukoselösung + 6 g Natriumchlorid alle 6 bis 12 Std. während der ersten 48 Stunden
- **Kalziumgluconat** kann dieser Infusion hinzugefügt werden
- Überwachung des **Blutzuckers** wegen der Möglichkeit einer Dekompensation eines subklinischen Typ1-Diabetes unter Hydrocortison

3. Mukokutane Candidiasis in Schüben

In bestimmten Fällen **verhindert die mukokutane Candidiasis die Resorption von Medikamenten.**

▶ Diagnostische Maßnahmen

- Durchführung einer **sorgfältigen klinischen Untersuchung** (Extremitäten, Mundhöhle, Anogenitalbereich)
- Abnahme von Proben für die **mykologische und bakterielle Untersuchung**

▶ Therapeutische Maßnahmen

- **Fluconazol oral** (wenn der Patient auf die Behandlung nicht anspricht, intravenöse Gabe nach entsprechender Anpassung gemäß Antifungogramm)
- **Lokale Behandlungen** (Mundspülungen mit Bicarbonatlösung, Antimykotika zur Anwendung im Mund oder Genitalbereich)
- Bei Malabsorption Verabreichen von Vitaminsupplementen und Nahrungsergänzungsmitteln

Lenkung

▶ Wohin?

- **Wenn der Patient bereits in Behandlung ist und kein lebensbedrohlicher Notfall vorliegt** (Laryngospasmus, Herzrhythmusstörungen, Blutdruckabfall < 90 mmHg), sollte der Patient angesichts der Besonderheiten der Versorgung der APECED-Syndrome in die **endokrinologische Abteilung gebracht werden, in der er normalerweise betreut wird**, nachdem die Abteilung telefonisch benachrichtigt wurde.
- **Bei einem lebensbedrohlichen Notfall** Patienten in die **Notfallabteilung des nächstgelegenen Klinikums bringen, anschließend in die endokrinologische Abteilung** überweisen.

▶ Wann? In Abhängigkeit vom Schweregrad der Störungen (Kalziumhaushalt, EKG-Störungen, epileptische Anfälle, instabile Hämodynamik, Bewusstseinsstörungen)

▶ Wie? Die Art des Transports ist an den klinischen Zustand anzupassen

Medikamenten-Wechselwirkungen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- ▶ Bei Einnahme von **Herzmitteln** (Digitalispräparate, Chinidin u.a.) muss die **Korrektur der Hypokalzämie sorgfältig per EKG überwacht** werden
- ▶ **Bei Niereninsuffizienz muss die Magnesiumsupplementierung sehr vorsichtig erfolgen**
- ▶ Einige **Antimykotika (Itraconazol u.a.) sind Hemmer des Cytochrom P450-Systems** und können zu einer Akkumulation von Arzneiwirkstoffen führen, die über dieses System metabolisiert werden, sowie zu Nebenwirkungen.

Anästhesie

- ▶ **Hypokalzämie: Überprüfen des Kalziumspiegels vor einer Allgemeinanästhesie** und bei Bedarf Erhöhen der oralen Kalzium- und Vitaminzufuhr vor Zustimmung zum Eingriff. Im Falle einer Notfallintervention bei bestehender Hypokalzämie unter 2 mmol/l: intravenöse Kalziumzufuhr
- ▶ **Nebenniereninsuffizienz:** Ablösen der oralen Therapie durch eine Infusion von 100 bis 200 mg Hydrocortison-Hemisuccinat in 24 Std. über eine Spritzenpumpe, in Verbindung mit einer Infusion von 1 Liter 5%iger Glukoselösung, die 6 g Natriumchlorid enthält, perioperativ
- ▶ **Candidiasis:** Feststellung und Prophylaxe von Pilzinfektionen (Alkalisierung, lokale Anwendung, eventuell Antimykotika) bei Verordnung von Antibiotika

Präventionsmaßnahmen

- ▶ **Sicherstellen, dass kein anderes endokrines System befallen ist** (bekannt oder nicht) und dass eine Supplementierung aller defizienten Vitalfunktionen erfolgt (Nebenniereninsuffizienz, Hypoparathyreoidismus)
- ▶ **Sicherstellen, dass kein Diabetes mellitus vorliegt**, besonders durch Suche nach den wichtigsten klinischen Zeichen und dem Vorhandensein von Ketonen im Urin oder Kapillarblut
- ▶ Während der gesamten Versorgung berücksichtigen, dass eine **gastrointestinale Candidiasis Probleme bei der Resorption von oral angewendeten Arzneimitteln nach sich ziehen kann**

Zusätzliche therapeutische Maßnahmen und Krankenhauseinweisung

- ▶ Nach der bedrohlichen Hypokalzämie-Episode auf Kalzium oral und Vitamin-D-Derivate umstellen
- ▶ Den Patienten in Hinblick auf die alarmierenden klinischen Zeichen schulen (Parästhesien im Mundbereich oder in den Gliedmaßen, Tetanie) und anweisen, in solchen Situationen umgehend ärztlichen Rat zu suchen
- ▶ Vereinbaren einer regelmäßigen Überwachung des Kalziumspiegels, um die ambulante Therapie anzupassen
- ▶ Die Hinweise zur Behandlung der Nebennieren-Insuffizienz auf dem entsprechenden Merkblatt beachten

Organspende



– Die Erkrankten können **nicht Organspender** sein

Rufnummern für Notfälle

- ▶ Medizinische Klinik I, Zentrum der Inneren Medizin, Klinikum der J.W. Goethe-Universität Frankfurt a.M.:
+49 (0)69 6301-0
- ▶ Notaufnahme, Medizinische Klinik IV, Klinikum der Universität München:
+49 (0)89 5160 2259

Literatur

- ▶ Gardner JM, Fletcher AL, Anderson MS, Turley SJ. AIRE in the thymus and beyond. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:582-9
- ▶ Gentile M, Verta M, Vigna E, Lucia E, Mazzone C, Perugini D, Gentile C, Bisconte MG, Romeo F, Leo P, Betterle C, Morabito F. Autoimmune hemolytic anemia concomitant with sequential autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome and Hashimoto's thyroiditis: a new entity of autoimmune polyendocrine syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:287-8
- ▶ Guillon C, B. Renard, L. Gabillet, D. Villers, Dyscalcémies aux urgences, *Réanimation* 2002;11:493-501
- ▶ d'Hennezel E, Ben-Shoshan M, Ochs HD, Torgerson TR, Russell LJ, Lejtenyi C, Noya FJ, Jabado N, Mazer B, Piccirillo CA. FOXP3 forkhead domain mutation and regulatory T cells in the IPEX syndrome. *N Engl J Med.* 2009 ;361:1710-3
- ▶ Husebye ES, Perheentupa J, Rautemaa R, Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Intern Med.* 2009;265:514-29
- ▶ Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:11-20
- ▶ Kemp EH, Gavalas NG, Krohn KJ, Brown EM, Watson PF, Weetman AP. Activating autoantibodies against the calcium-sensing receptor detected in two patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4749-56
- ▶ Proust-Lemoine E, Wémeau JL. Syndrome APECED, Orphanet
- ▶ Saliba WR, Rock W, Elias M. Pulmonary hypertension in a patient with Schmidt syndrome. *Am J Emerg Med.* 2009;27:1025.e1-2
- ▶ Siikala E, Richardson M, Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Perheentupa J, Saxén H, Rautemaa R. *Candida albicans* isolates from APECED patients show decreased susceptibility to miconazole. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34:607-9

Diese Empfehlungen sind von der in Orphanet veröffentlichten französischen Leitlinie aus dem Jahr 2010 abgeleitet. Sie wurden durch Orphanet Deutschland übersetzt und in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Felix Beuschlein an die Situation in Deutschland angepasst..

Die Original-Leitlinie wurde erstellt von: Néraud B, Wémeau JL, Vantyghem MC: Polyendocrinopathie auto-immune type 1. *Orphanet Urgences* 2010, https://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/Urgences_APECED-frPro3035.pdf

Datum der Fertigstellung: [2014]