



Molekulargenetische Diagnostik

Hyperandrogenämie, Hirsutismus, Fertilitätsstörungen,

Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Häufigstes Kausales Gen : Steroid-21-Hydroxylase (CYP21B)

Indikationen für AGS-Diagnostik (21-Hydroxylase)

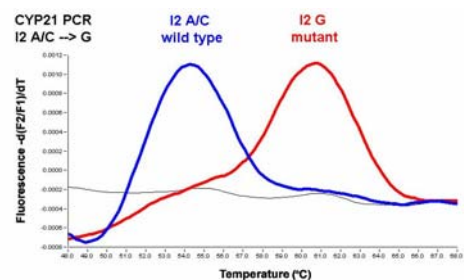
Neugeborene mit Virilisierung (Klitorishypertrophie), intersexuellem Genitale oder Salzverlustsyndrom

Differentialdiagnostik bei erhöhtem 17OH-Progesteron im AGS-Neugeborenencreening

Pränataldiagnostik des AGS

Geschwister und Partner von AGS-Indexpatienten (besonders bei Kinderwunsch)

Patientinnen mit Hyperandrogenämie (Hirsutismus, Fertilitätsstörungen, Oligo- bzw. Amenorrhoe, PCO-Syndrom, prämaturer Pubarche) nach endokrinologischer Differentialdiagnostik



Anforderung : DNA-Diagnostik 21-Hydroxylase

Untersuchungsmaterial :

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand für Pränataldiagnostik - Chorionzottenbiopsie, Fruchtwasser oder kultivierte Amnionzellen (Express)

Dauer der Untersuchung : ca. 2 Wochen

Ziel der genetischen Diagnostik ist die klare Feststellung eines Gendefektes beim Patienten bzw. beim asymptomatischen Überträger zwecks optimaler Therapie.

Klinische Formen des AGS (21-Hydroxylase Gendefekt):

Klassischer 21-Hydroxylasedefekt mit Salzverlust
21-Hydroxylasedefekt ohne Salzverlust (einfach virilisierend)
Nicht-klassischer 21-Hydroxylasedefekt
Late-onset AGS (symptomatisches) heterozygoten AGS

Pathophysiologie und klinische Bedeutung

Enzymdefekte der Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde sind eine häufige Ursache der Hyperandrogenämie und ihrer klinischen Folgeerscheinungen. Für einige dieser Störungen sind heute die genetischen Ursachen bekannt. Durch Funktionsuntersuchungen (z.B. ACTH-Test, Dexamethason-Suppressionstest, GnRHa-Test) kann eine Verdachtsdiagnose für den zugrunde liegenden Defekt gestellt werden. Die molekulargenetische Diagnostik ermöglicht dann den Nachweis von Mutationen in verschiedenen Genen der Steroidhormonsynthese.



Die wichtigste Ursache der adrenalen Hyperandrogenämie sind Gendefekte **der 21-Hydroxylase** (CYP21B-Gen). Das **klassische adrenogenitale Syndrom (AGS)** kommt in Mitteleuropa mit einer Häufigkeit von 1:7000 –1:15000 vor. Es wird autosomal rezessiv vererbt. Bei Verdacht auf eine Schwangerschaft mit homozygotem (klassischem) AGS besteht die Möglichkeit einer **Pränataltherapie** mit Dexamethason. Die Pränataltherapie des AGS ist immer noch eine experimentelle Therapie. Wichtig sind der rechtzeitige Behandlungsbeginn (bis zur 6. SSW, spätestens 10. SSW) und die Vorbereitung der genetischen **Pränataldiagnostik** durch Untersuchung von Indexfall und Eltern. Die **Chorionbiopsie** (10.-11. SSW) ermöglicht eine frühzeitige Diagnosestellung, um unnötige Behandlungen gesunder bzw. männlicher Feten zu vermeiden. Die Pränataldiagnostik kann auch nach Amniozentese erfolgen.

Das nicht-klassische (late-onset) AGS tritt in Mitteleuropa mit einer Häufigkeit von ca. 1:25 - 1:200 auf. Die klinische Symptomatik kann bereits vor der Pubertät nachweisbar sein (prämatüre Adrenarche bzw. Pubarche, Großwuchs, akzeleriertes Knochenalter, leichte Klitorishypertrophie) oder sich erst in der Pubertät bzw. bei erwachsenen Frauen entwickeln (Hirsutismus, Akne, Seborrhoe, temporärer Haarausfall, Stirnglatze, Klitorishypertrophie, Oligo- bzw. Amenorrhoe, Infertilität). Bei Patientinnen mit klinischen Symptomen einer **Hyperandrogenämie** und **Fertilitätsstörungen** werden **heterozygote Mutationen** des CYP21B-Gens mit einer Häufigkeit von bis zu 30% (im Vergleich zu 2% in einer gesunden Kontrollpopulation) beschrieben. Über ähnliche Häufigkeiten dieses Gendefektes wurde auch bei Kindern mit prämaturer Pubarche bzw. prämaturer Adrenarche berichtet. Inwieweit Mutationen der 21-Hydroxylase kausal an der Entstehung der sehr unterschiedlichen klinischen Symptomatik einer Hyperandrogenämie beteiligt sind, ist bisher nicht geklärt. Eine relativ milde adrenale Hyperandrogenämie ist aber zumindest als Verstärkungsfaktor bei anderen Erkrankungen (z.B. PCO-Syndrom) anzusehen.

Bei Mutationsnachweis im Erwachsenenalter und bestehendem Kinderwunsch ist auch die Untersuchung des Partners notwendig. Die Genotyp-Phänotyp-Korrelation der verschiedenen AGS-Formen zeigt eine große Variabilität, so daß jeder Fall individuell im Zusammenhang der klinischen Befunde, Hormonwerte und der genetischen Diagnostik bewertet werden muß. Die Heterozygotenfrequenz für alle Formen des AGS liegt in Mitteleuropa bei mindestens 1:50, sie ist in Südeuropa wesentlich häufiger. Bisher wurden **über 50 Mutationen im CYP21B-Gen** beschrieben. Die genetische Diagnostik muß deshalb, falls die häufigsten 11 Mutationen ausgeschlossen werden können, durch **vollständige Gensequenzierung** erfolgen.

Mit der Einführung des **AGS-Neugeborenen Screenings** durch Bestimmung von 17-Hydroxyprogesteron (17OH-P) aus Trockenblut am 3.-5. Lebenstag sind häufiger erhöhte 17OH-P Spiegel abzuklären. In 80% der Fälle handelt es sich um Frühgeborene mit physiologisch erhöhtem 17OH-P in den ersten Lebenswochen. Eine schnelle Abklärung ist durch die zusätzliche Bestimmung von 21-Desoxycortisol möglich. Der Assay ist allerdings nur in wenigen Speziallaboratorien verfügbar. Bei klinischer Symptomatik (Klitorishypertrophie, intersexuelles Genitale, Gedeihstörung, Salzverlustsyndrom) ist neben einer hormonellen Differentialdiagnostik (17OH-P, Testosteron, ACTH, Renin usw.) innerhalb weniger Tage eine molekulargenetische Diagnostik möglich.

Nach ACTH-Stimulation finden sich häufig (bis zu 40% der Patientinnen mit Hyperandrogenämie) Hinweise auf einen **3 β - Hydroxysteroiddehydrogenase-Defekt** (erhöhtes 17OH-Pregnenolon und/oder DHEA). Genetische Defekte des 3 β -HSD Typ-II Gens sind aber sehr selten (< 1% der Patientinnen mit Hyperandrogenämie). Der pathologische Anstieg von 17OH-Pregnenolon und DHEA beruht wahrscheinlich auf einer Hemmung des Enzyms in der Nebennierenrinde auf Proteinebene. Ob in diesen Prozeß andere Gene (z.B. Transkriptionsfaktoren) einbezogen sind, ist noch nicht geklärt. Die anderen Enzymdefekte (**11 β -Hydroxylase, StAR-Gen**) sind extrem selten. Eine molekulargenetische Untersuchung führen ist nur nach Rücksprache sinnvoll. Differentialdiagnostisch kann durch eine Multisteroidanalyse aus Urin mittels GC-MS der Enzymdefekt in fast allen Fällen erfasst werden.

Methode:

DNA-Extraktion; PCR, Untersuchung der 11 häufigsten Mutationen im CYP21B

Falls negativ vollständige DNA-Sequenzierung der entsprechenden Gene des Steroidmetabolismus



Literatur

Stand 02/2006

Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-Hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology (2002) J Clin Endocrinol Metab 87: 4048-4053

New MI et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies (2001) J Clin Endocrinol Metab 86: 5651-5657

White PC and Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-Hydroxylase deficiency (2000) Endocrine Reviews 21: 245-291

Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency (2001) Endocrinol Metab Clinics North America 30: 31-59

Lutfallah C et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase deficiency (2002) J Clin Endocrinol Metab 87: 2611-2622

Kalantaridou SN and Chrousos GP. Monogenic disorders of puberty (2002) J Clin Endocrinol Metab 87: 2481-2494

Bachega TAS et al. Variable ACTH-stimulated 17-Hydroxyprogesterone values in 21-Hydroxylase deficiency carriers are not related to the different CYP21 gene mutations (2002) J Clin Endocrinol Metab 87: 786-790

Witchel SF et al. Candidate gene analysis in premature pubarche and adolescent hyperandrogenism (2001) Fertil Steril 75: 724-730

Dacou-Voutetakis C and Dracopoulou M. High incidence of molecular defects of the CYP21 gene in patients with premature adrenarche (1999) J Clin Endocrinol Metab 84: 1570-1574

Literatur können Sie per Fax (0211-602-1713) oder E-mail (info@labor-maly.org) anfordern.