

Adrenogenitales Syndrom (21-Hydroxylase-Mangel)

OMIM 201910

1. Pathophysiologie und klinische Bedeutung

Unter Adrenogenitalem Syndrom (AGS) versteht man eine Gruppe angeborener Stoffwechsel-erkrankungen, bei denen die Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde gestört ist. Dabei bildet die Nebennierenrinde neben dem Stresshormon Cortisol, welches für die Widerstandsfähigkeit gegenüber Stress und die Aufrechterhaltung des Kreislaufes und Blutzuckers verantwortlich ist, das den Salzhaushalt regulierende Aldosteron sowie auch männliche Geschlechtshormone (Androgene). Beim Adrenogenitalen Syndrom kommt es durch angeborene genetische Veränderungen einzelner Enzyme, die im Syntheseweg eine wichtige Rolle spielen, zur gesteigerten Produktion männlicher Hormone bei verminderter Bildung von Cortisol und Aldosteron.

Über 90-95% der AGS-Fälle beruhen auf einem Mangel des Enzyms 21-Hydroxylase, verursacht durch Punktmutationen und Deletionen im das die 21-Hydroxylase kodierenden Gen CYP21A2. Defekte am 3 β -HSD-, 11 β -Hydroxylase- oder StAR-Gen sind selten.

2. Symptomatik

Die klinische Symptomatik kann sich bei schweren Formen der Erkrankung bereits im Säuglingsalter (Salzverlustkrise, Gedeihstörung), im Kindesalter (prämatüre Pubarche bzw. Adrenarche, Hochwuchs im Vorschulalter, akzeleriertes Knochenalter, leichte Klitorishypertrophie) oder erst in der Pubertät bzw. im Erwachsenenalter (Hirsutismus, Infertilität, reduzierte Körpergröße) zeigen. Wie unten angeführt wird, führt die Vielzahl unterschiedlich schwerwiegender Mutationen im CYP21A2-Gen zu dem weitgefächerten klinischen Erscheinungsbild des AGS. Dadurch sind die Übergänge zwischen nicht-klassischen (milden) und klassischen (schweren – mit und ohne Salzverlust) Erscheinungsformen kontinuierlich. Dennoch wird aus pragmatischen Gründen weiterhin zwischen diesen Formen differenziert.

Das klassische AGS ist durch eine pränatale Virilisierung des äußeren Genitales bei Mädchen gekennzeichnet, Buben mit AGS fallen als Neugeborene lediglich durch den Salzverlust auf, der aufgrund von Schock und Koma auch zum Tod im Säuglingsalter führen kann. Bei beiden Geschlechtern führt im Laufe der kindlichen Entwicklung die vermehrte Bildung männlicher Hormone zu Hochwuchs, Akne und vorzeitiger Genitalbehaarung, bei Mädchen zu ausbleibender Regelblutung etc. Im Erwachsenenalter sind unbehandelte PatientInnen häufig von reduzierter Körpergröße, Übergewicht, Stoffwechseleränderungen und Unfruchtbarkeit betroffen. Um ein krisenhaftes Entgleisen der Erkrankung durch den Cortisolmangel zu vermeiden, ist in schweren Fällen von AGS eine lebenslange Therapie mit Ersatz der Glucocorticoide (Cortisol) und der Mineralocorticoide (Aldosteron) sowie einer Normalisierung der männlichen Hormone (Androgene) unabdingbar.

Beim nicht-klassischen oder late-onset AGS bleiben die Betroffenen häufig bis in das Schul- oder junge Erwachsenenalter ohne Symptome und daher unerkannt. Zeichen können eine vermehrte Körperbehaarung, eine ausbleibende Regelblutung oder ein unerfüllten Kinderwunsch sein.

3. Allgemeine Diagnostik

Die Diagnostik beruht auf dem klinischen Erscheinungsbild, biochemischen Parametern (basales 17-OHP und Cortisol, Funktionstests wie ACTH-Stimulation, Dexamethason-Suppressionstest) und der CYP21A2-Genotypisierung. Um die schwersten Ausprägungen von AGS schon bei der Geburt zu erkennen und damit Todesfälle aufgrund von Salzverlustkrisen zu verhindern, wird in vielen Ländern, wie auch in Österreich, ein Neugeborenen-Screening durchgeführt. Dieses erlaubt aber lediglich die Identifikation von Kindern mit schwerem AGS mit Salzverlust, klassische (simply virilizing) Formen werden nur zu ca 40% detektiert, nicht-klassische Formen in einem weitaus geringeren Ausmaß.

Je schwächer die klinische Ausprägung ist, desto wichtiger ist die Genotypisierung. Insbesondere eine eindeutige Identifizierung als AnlageträgerIn ist nur anhand der Molekulargenetik möglich, nicht anhand von ACTH-Stimulationstests.

4. Genetische Diagnostik

4.1. Vererbung und Häufigkeit

Es handelt sich um eine autosomal rezessive Erkrankung, dh. sowohl das mütterliche wie auch das väterliche Allel müssen von einer Mutation im 21-OH-Gen (CYP21A2-Gen) betroffen sein, damit eine entsprechende Symptomatik auftritt. Personen mit heterozygoten 21-OH-Defekten werden als Anlageträger bezeichnet, weisen meist keine Symptomatik auf und sind auch nicht sicher mit ACTH-Stimulationstest identifizierbar. Generell gilt für das AGS, dass abgesehen von einigen wenigen Mutationen, eine gute Genotyp-Phänotyp-Korrelation vorliegt, wobei der Phänotyp durch die mildere der zwei Mutationen bestimmt wird.

Die Häufigkeit des schweren (klassischen) 21-Hydroxylase-Mangels liegt bei 1:7 000 –1:15 000, die milder ausgeprägten „nicht-klassischen“ Fälle kommen wahrscheinlich bei weitem häufiger vor (Mitteleuropa 1:200).

Durch molekulargenetische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ca. 10% der Normalbevölkerung AnlageträgerInnen für AGS sind.

Bei Kindern mit prämaturer Pubarche/Adrenarche, Frauen mit Hyperandrogenämie und Fertilitätsstörungen ebenso wie bei PatientInnen mit Nebennierentumoren wurden Mutationen in höherem Ausmaß als in der jeweiligen gesunden Kontrollpopulationen berichtet.

4.2. Indikationen für molekulargenetische AGS-Diagnostik (21-Hydroxylase)

- *im Kindes- und Jugendalter*
 - Neugeborene mit persistent erhöhten 17-OHP-Werten aus dem Neugeborenen-Screening
 - Neugeborene mit Virilisierung (Klitorishypertrophie), intersexuellem Genitale oder Salzverlustsyndrom
 - Kinder mit prämaturer Pubarche und Wachstumsauffälligkeiten
 - weibliche Jugendliche mit Oligo- bzw. Amenorrhoe, Hirsutismus und Akne in Zusammenhang mit Hyperandrogenämie

- *im Erwachsenenalter*
 - Patientinnen mit Oligo- bzw. Amenorrhoe, Hirsutismus, Vermännlichung der äußeren Genitalien und/oder Fertilitätsstörungen in Zusammenhang mit Hyperandrogenämie
 - PatientInnen mit verminderter Körpergröße, Nebennierenhyperplasien oder testikulären adrenalen Resttumoren
 - Differentialdiagnostik bei Verdachtsdiagnose Polycystisches Ovarsyndrom (PCOS)
 - Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch bzw. vor In vitro Fertilisationen
 - Geschwister, Kinder und andere Familienmitglieder von AGS-IndexpatientInnen bzw. AGS-AnlageträgerInnen insbesondere bei Vorliegen eines Kinderwunsches
 - Partner bzw. Partnerinnen von AGS-PatientInnen bzw. AGS-AnlageträgerInnen bei Vorliegen eines Kinderwunsches

4.3. Pränatale Diagnostik und pränatale Therapie des AGS (21-OH-Mangel)

In ausgewählten Fällen, wenn bei beiden Elternteilen nachweislich Mutationen im 21-OH-Gen vorliegen, die mit einem kompletten Funktionsverlust der 21-Hydroxylase einhergehen, können die zukünftigen Eltern von dieser Möglichkeit informiert und diesbezüglich beraten werden. Die pränatale Dexamethason-Therapie, die vor der 6. (- 9.) SSW begonnen werden müsste, wird als eine experimentelle eingestuft und sollte daher nur in ausgewählten darauf spezialisierten Zentren nach entsprechender Aufklärung der Eltern durchgeführt werden.

4.4. Genetische Beratung

Bevor eine humangenetische Analyse durch einen zuständigen, einschlägigen Facharzt veranlasst und im Labor durchgeführt werden kann, ist die PatientIn entsprechend aufzuklären und genetisch zu beraten. Diese Beratung muss dokumentiert werden und die PatientIn hat der genetischen Analyse schriftlich zuzustimmen. Das Ergebnis der genetischen Analyse muss in schriftlicher Form (Befund) mitgeteilt werden und ist mit einer genetischen Beratung abzuschließen. Die PatientIn kann die Durchführung der Analyse zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

4.5. Methodik

Das 21-OH-Gen CYP21A2 ist am Chromosom 6p21.3 lokalisiert und ist durch seine Lage im Bereich der Region der HLA-Antigene ebenfalls hochpolymorph, dh. durch viele Polymorphismen charakterisiert. Ein nahezu vollständig identes (hochhomologes) und nahe gelegenes Pseudogen (CYP21A1P), das sich vom funktionellen Gen lediglich durch eine Vielzahl von Mutationen unterscheidet, wodurch es inaktiv ist, erschwert die Diagnostik. Die im Rahmen der Analyse detektierten Mutationen und Deletionen stellen in der Mehrzahl der Fälle Konversionen des funktionellen mit dem Pseudogen dar.

Aus EDTA- oder Citratblut werden genomische DNA isoliert, alle 10 Exons (eventuell auch Promotorbereich) und die Exon/Intron-Grenzen des CYP21A2-Gens mittels PCR (Polymerase-Kettenreaktion) amplifiziert und anschließend sequenziert. Große Deletionen bzw. Konversionen oder auch Duplikationen werden mittels MLPA (Multiplex Ligation dependent Probe Amplification), quantitativer PCR oder Southern Blot detektiert. Zur Identifikation einzelner häufiger Mutationen stehen käufliche Tests zur Verfügung bzw. werden Labor-spezifische Methoden verwendet.

Zuweisungsformulare, Einverständniserklärungen und genaue Angaben zu Probenmaterial und -menge- sind bei den die Analyse durchführenden Einrichtungen zu erfragen, die auch auf der Website der ÖGES (siehe „Laborliste“ im Bereich „Molekulargenetik in der Endokrinologie“) mit Kontaktdaten angeführt sind.

4.6. Literatur

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

Baumgartner-Parzer SM, Nowotny P, Waldhäusl W, Vierhapper H: A rare duplicated 21-OH haplotype and a de novo mutation – a family analysis. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2794-2796

Baumgartner- Parzer SM, Nowotny P, Waldhäusl W, Vierhapper H: Carrier frequency of Congenital Adrenal Hyperplasia (21-OH-deficiency) in a Middle European population. J Clin Endocrinol Metab 2004; 90: 775-778.

Baumgartner- Parzer SM, Schulze E, Waldhäusl W, Pauschenwein S, Rondot S, Nowotny P, Meyer K, Frisch H, Waldhauser F, Vierhapper H: Mutational spectrum of the steroid 21- hydroxylase gene in Austria: Identification of a novel missense mutation. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4771-4775.

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

Kleinle S, Lang R, Fischer GF, Vierhapper H, Waldhauser F, Födinger M, Baumgartner-Parzer S: Duplications of the functional CYP21A2 gene are primarily restricted to Q318X alleles: evidence for a founder effect. J Clin Endocrinol Metabol 2009; 94: 3954-3958.

Miller WL: Molecular biology of steroid hormone synthesis. Endocrine Rev 1988; 9: 295-318.
4048-4053

Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T: Long-term outcome of prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev.* 2008;13:82-98

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

Parajes S, Quinteiro C, Dominguez F, Loidi L: High Frequency of Copy Number Variations and Sequence Variants at CYP21A2 Locus: Implication for the Genetic Diagnosis of 21-Hydroxylase Deficiency. *Plos ONE* 2008; 3: 5.e2138.

Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G: Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res* 2002; 30: e57. Witchel SF et al. Candidate gene analysis in premature pubarche and adolescent hyperandrogenism *Fertil Steril* 2001; 75:724-730

Speiser PW and White PC: Congenital Adrenal Hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776-788.

Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, and White PC: Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(9): 4133–4160.

Trakakis E, Dracopoulou-Vabouli M, Dacou-Voutetakis C, Basios G, Chrelias C, Kassanos D: Infertility reversed by glucocorticoids and full-term pregnancy in a couple with previously undiagnosed nonclassic congenital adrenal hyperplasia. *Fertility and Sterility* 2011; 96/4: 1048-1050