

## Sehr geehrtes ÖGES Mitglied!

Nach einer für viele sehr belastenden Phase des Corona-Shutdowns scheint uns aktuell eine frühe Sommersonne und in vielen Bereichen wurde wieder medizinische Normalität ausgerufen. Wir hoffen, Sie und Ihre Familie und Freunde haben diese herausfordernde Zeit gut überstanden und können sich nun auch wieder der Endokrinologie und dem Stoffwechsel zuwenden!

Mit zwei durchaus feminin-betonten und –verfassten Artikeln dürfen wir Ihnen wieder neue Informationen zu unserem Fachgebiet übermitteln – vielen Dank für die Beiträge!

Wir wünschen allen endokrinologisch Tätigen einen schönen Sommer und freuen uns auf ein (hoffentlich möglichst wenig virtuelles) Wiedersehen im kommenden Herbst.

Mit herzlichen kollegialen Grüßen

Univ. Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch  
(Präsidentin der Österr. Ges. für Endokrinologie und Stoffwechsel)

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. PhD Florian Kiefer  
(Sekretär der Österr. Ges. für Endokrinologie und Stoffwechsel)

## Aktuelle Arzneimittelinformation

Da derzeit Parlodel/Bromocriptin in Österreich nicht lieferbar ist, besteht folgende alternative Bestellmöglichkeit über Deutschland. Bromocriptin Tbl. 2.5mg 30 Stk. kann von einer österreichischen Apotheke per E-Mail über die Fa. Internationale Arzneimittel, Ludwigs-Arzneimittel München GmbH&Co bestellt werden.

Landsberger Straße 154  
80339 München  
Deutschland  
Tel. 049 89 18940 300  
Email: [info@ilapo.de](mailto:info@ilapo.de)

## Frauen in der Endokrinologie

### Die ÖGES fragt erneut: wie geht Frauenförderung?

Dr. Bianca-Karla Itariu  
Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel  
Klinik für Innere Medizin IIII  
Medizinische Universität Wien

Letztes Jahr haben wir uns im Endogramm 1/2019 an alle Endokrinologinnen gewandt, um den Status Quo „was Frauen wollen“ zu erheben, um damit ein maßgeschneidertes ÖGES-Frauenförderungsprogramm zu gestalten. 13 Rückmeldungen haben wir erhalten. Die Ergebnisse der Umfrage finden Sie unten zusammengefasst.

#### Ergebnisse:

75% aller Endokrinologinnen sind klinisch an einer Uni-Klinik tätig, 30% forschen auch, 8% kommen vom niedergelassenen Bereich und 15% sind Lehrende einer Universität. Die meisten Frauen arbeiten entweder < 5 Jahre oder > 10 Jahre im Bereich der Endokrinologie (beide 42%). Interessanterweise sind 58% teilzeitbeschäftigt. Für die klinische Arbeit wird 58% der Zeit aufgebracht, Wissenschaft und Administration kommen auf je 13%, Lehre beträgt 9% und Studium 11%.

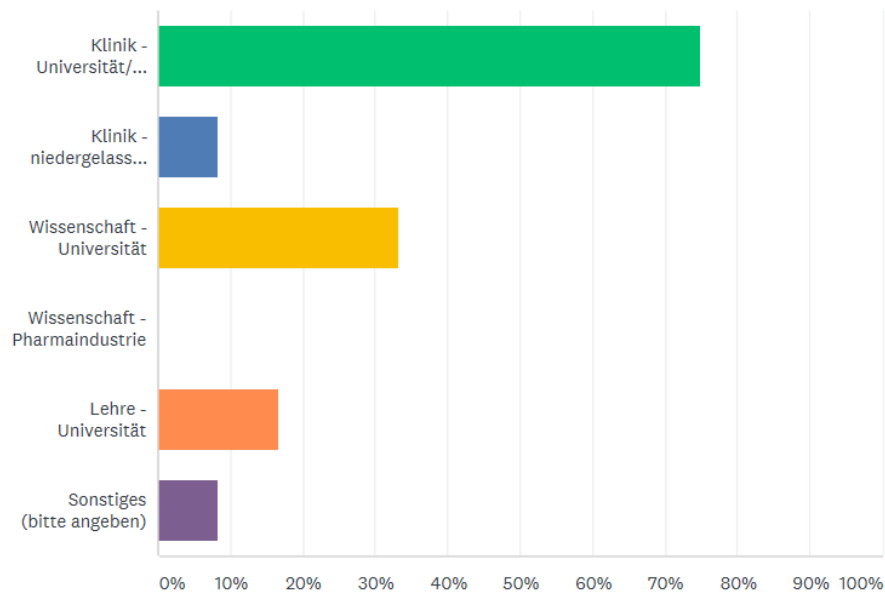


Abb.1. „In welchen Bereich sind Sie tätig?“

Bitte geben Sie eine % Schätzung an bzgl der Zeit die Sie für folgende Tätigkeiten aufbringen. Bitte verwenden Sie bei der Beantwortung dieser Frage nicht das Prozentzeichen. Ihre Antwort sollte in Summe 100 ergeben.

Answered: 12 Skipped: 1

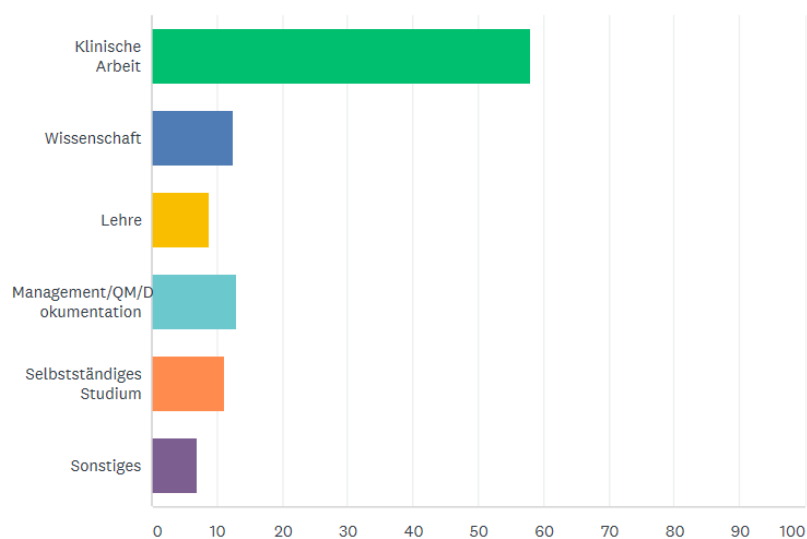


Abb. 2. - Tätigkeitsbeschreibung

Zu den konkreten Initiativen aus dem Arbeitsumfeld, die für die Frauenförderung sinnvoll erscheinen und weiterentwickelt werden müssten, gibt es folgende Rückmeldungen: „Frauenquote“, „Teilzeitmodelle und Wiedereinstieg optimieren“, „Mentoring und Coaching möglichst früh anbieten“, „hochwertige Kinderbetreuungsplätze“ und „Zeitressourcen für Forschung und Lehre einräumen“.

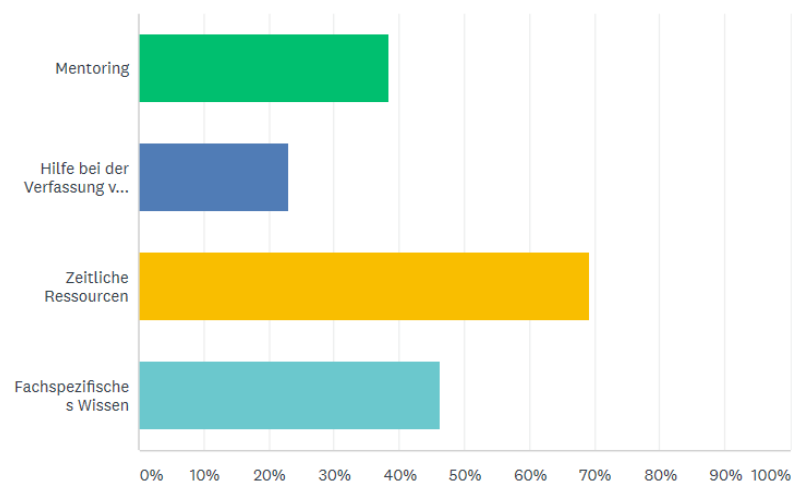
Was am meisten Sorge bereitet, sind die „fehlende Zeit für Familie“ bzw. die „Unvereinbarkeit zwischen Kinderbetreuung und Karriere“, die Tatsache, dass „je höher die Karriereleiter, desto niedriger der Anteil an Frauen, die teils durch andere Frauen „gebremst“ werden“, „die politische Einflussnahme bei Hearings“, „unsichere Arbeitsbedingungen durch Kettenverträge an der Universität“.

Die klinische Arbeit bedeutet für viele der Befragten die größte Erfüllung und Freude. Weitere positive Aspekte neben den PatientInnenkontakt sind die Arbeit im Team, die Forschungstätigkeit und die Sichtbarkeit der Umsetzung, fachlichen Wissens und einfach das Gefühl „gute Arbeit geleistet zu haben“.

Zeitliche Ressourcen sind aber knapp und hier geben 70% der Frauen an, „Nachrüstung“ zu benötigen. Fortbildungen (46%) im Sinne von „Vertiefung des Fachwissens und Mentoring“ (38%) sind weitere Aspekte, wo Unterstützung begrüßt wird.

## Was sind die Bereiche wo sie "Nachrüstung" brauchen?

Answered: 13 Skipped: 0



ANTWORTOPTIONEN	BEANTWORTUNGEN
Mentoring	38,46% 5
Hilfe bei der Verfassung von Grants	23,08% 3
Zeitliche Ressourcen	69,23% 9
Fachspezifisches Wissen	46,15% 6

**Befragte gesamt: 13**

Abb. 3 – Wo wird Unterstützung benötigt

Wenn es darum geht, das berufliche Ziel zu definieren („was wollen sie beruflich erreichen“) haben circa 40% der Teilnehmerinnen bisher einen Führungsanspruch, sei es in Form einer Professur/Abteilungsleitung, Arbeitsgruppenleitung oder eigenen Ordination. Einige wünschen sich einen unbefristeten Vertrag an einer Universität, wo sie klinisch und wissenschaftlich im Top-Feld arbeiten können. Der Wunsch Beruf und Familie zu vereinbaren, steht wiederum auch weit vorne.

Zusammengefasst sind die meisten Frauen, die bisher geantwortet haben, hauptsächlich mit der klinischen Tätigkeit (Teilzeit-)beschäftigt, haben das Gefühl „keine Zeit“ zu haben und kämpfen an vorderster Front der Vereinbarkeit zwischen Familie und Beruf. Sie scheinen ihre Arbeit als erfüllend zu werten, sind sich jedoch ihrer eigenen untergeordneten Positionierung als Frauen bewusst. Einige stellen einen Führungsanspruch und erkennen einen Bedarf an Unterstützung.

Wir bedanken uns bei allen Frauen, die teilgenommen haben!

---

Alle anderen Kolleginnen bitten wir, uns zu schreiben, sollten Sie noch weitere Vorschläge haben, welche Maßnahmen gezielt zur Förderung der Endokrinologinnen in Österreich Sie als sinnvoll erachten.

## Genetisches Alphabet

### GNAS assoziierte Erkrankungen

Alicia Baumgartner und Sabina Baumgartner-Parzer

#### 1. GNAS – Komplex

Der auf Chromosom 20q13.2-13.3 gelegene GNAS-Genlocus (Guanine nucleotide-binding protein, alpha-stimulating activity polypeptide 1) zeigt einen äußerst komplexen Aufbau, mit unterschiedlichen sich überlappenden Transkripten (eines davon „antisense“- dh vom komplementären DNA-Strang) und mehreren Promotoren. Zudem stellt der GNAS-Komplex einen Imprinting-Lokus dar, der zwar primär biallele, aber ebenso rein maternale oder paternale Transkripte exprimieren kann. Das bekannteste Genprodukt ist das Gs $\alpha$ , das eine G (Guanosintriphosphat-bindendes)-Protein-Untereinheit darstellt und die Adenylatcyclase stimuliert. Letztere ist maßgeblich an der Regulierung der Aktivitäten endokriner Drüsen (z.B. Schilddrüse, Hypophyse, Gonaden, Nebenniere, etc.) wie auch an der Knochenentwicklung beteiligt, da ihr eine wichtige Rolle in einer Reihe von Signaltransduktionswegen transmembraner Rezeptoren zugeschrieben wird (1-3).

Ebenso komplex wie der Genlocus ist auch das Mutationsspektrum von GNAS, das zu einer Reihe unterschiedlicher Erkrankungen führt (siehe Tabelle 1).

#### 2. GNAS – Mutationen- und Krankheitsspektrum

Die Gs $\alpha$  Untereinheit des G-Proteins, welche ubiquitär exprimiert wird, ist durch seine Rolle in Signaltransduktionswegen maßgeblich an der Wirkung vieler Hormone und endogener Moleküle beteiligt. Pathogene Varianten (Mutationen), die die Expression bzw. Aktivität von Gs $\alpha$  beeinträchtigen, führen zu seltenen angeborenen Erkrankungen, die unter dem Überbegriff Albright'sche Hereditäre Osteodystrophie (AHO) eine Reihe verschiedener Subtypen von Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) wie auch Pseudopseudohypoparathyreoidismus zusammenfassen.

Prinzipiell kann betreffend pathogener Varianten wie folgt unterschieden werden:

2.1. Eine Keimbahnmutation tritt erstmals als Fehler bei Reifeteilung und DNA-Replikation in den weiblichen oder männlichen Keimzellen auf. Sie wird bei der Befruchtung an die Zygote und in Folge bei sämtlichen Zellteilungen an alle Zellen weitergegeben. Daher sind Keimbahnmutationen in allen Körperzellen konstitutiv nachweisbar und auch vererbbar. Sind diese Varianten mit einer Funktionseinschränkung verbunden, werden sie als pathogene Varianten einer erblichen Erkrankung eingestuft, die prä- und postnatal detektiert werden können.

2.2. Somatische Mutationen entstehen in teilungsaktiven Zellen der unterschiedlichsten Gewebe und sind auf diese beschränkt, sodass sie auch nur in den betroffenen Zellen im entsprechenden Gewebe nachweisbar sind. Häufig sind sie die Ursache für (sogenannte sporadische) Tumoren in bestimmten Geweben (bestimmter Organe) im Gegensatz zu erblichen Tumorsyndromen, bei denen durch das Vorliegen einer Keimbahnmutation auf einem Allel eine Prädisposition für einen Tumor besteht (Two hit Hypothese – vergleiche MEN1).

2.3. Postzygotische Mutationen treten erstmals in der Zygote oder in den ersten Teilungsstadien auf und werden in der Folge lediglich auf bestimmte Keimblätter verteilt, wodurch ein sogenanntes genetisches Mosaik entsteht (4). Dies bedeutet, dass obwohl die Zellen von der identen befruchteten Eizelle stammen, bestimmte Genotypen bzw. Genvarianten lediglich in bestimmten Zellen (Geweben) und nicht in allen Körperzellen vorliegen und nachgewiesen werden können.

2.4. Das mutationsbedingte Krankheitsspektrum von GNAS ist aus Tabelle 1 abzulesen, wobei GNAS-Keimbahnmutationen zu verschiedenen Formen des Pseudohypoparathyreoidismus führen, während somatische Mutationen für das McCuneAlbright-Syndrom verantwortlich gemacht werden.

Aufgrund der Komplexität des oben beschriebenen Genlocus wurden erst in letzter Zeit signifikante Fortschritte betreffend der klinischen Auswirkungen erzielt. Dadurch wurde eine bessere

Differentialdiagnose betreffend andere fibroossäre Skelettläsionen oft erst möglich. Rezente Forschungsergebnisse legen die Vermutung nahe, dass pathogene Varianten des GNAS-Komplexes auch noch bei weiteren ähnlichen Erkrankungen eine Rolle spielen könnten.

Unter dem Überbegriff des Pseudohypoparathyreoidismus mit Albright'scher hereditärer Osteodystrophie (AHO) finden sich PHP-1-Subtypen wie auch andere unten aufgelistete seltene Krankheitsbilder.

Tabelle 1- GNAS – Mutationen assoziierter Phänotyp

Erkrankung	GNAS-Mutation	ORPHA	OMIM
Pseudohypoparathyroidismus Ia (PHP-Ia)	Keimbahn	79443	103580
Pseudohypoparathyroidismus Ib (PHP-Ib)	Keimbahn	94089	603233
Pseudohypoparathyroidismus Ic (PHP-Ic)	Keimbahn	79444	612462
Primärer Pseudopseudohypoparathyroidismus (PPHP)	Keimbahn	79445	612463
Progressive Ossäre Heteroplasie (POH)	Keimbahn	2762	166350
Cushing Syndrom durch makronoduläre Nebennierenhyperplasie	Somatisch	189427	219080
Knochendysplasie, fibröse polyostotische	Somatisch	93276	-
McCune-Albright-Syndrom	Somatisch	562	174800
Mazabraud-Syndrom	Kandidatengen	57782	-

### 3. Pathophysiologie und klinische Symptomatik

3.1. Pseudohypoparathyreoidismus Typ-1a und PHP-1c sind durch eine Hormonresistenz (Parathormon, aber auch anderer Hormone und Neurotransmitter) gekennzeichnet, ebenso durch eine AHO und eine Brachydaktylie Typ E. Subtyp-1a und -1c zeigen einen sehr ähnlichen Phänotyp (siehe Tabelle 2), unterscheiden sich aber betreffend ihrer  $Gs\alpha$ -Aktivität, die bei PHP-1a vermindert ist. PHP-1a/c, PPHP und POH werden durch inaktivierende Loss-of-function Mutationen (pathogene Varianten) hervorgerufen (5), worauf später noch näher eingegangen wird.

3.2. Da Ossifikationsstörungen (POH) jedoch mit der Vererbung durch das paternale Allel assoziiert sind, wird abgeleitet, dass progressive Osteoblastendifferenzierung und die Proliferation der Zellen im Bindegewebe spezifisch vom väterlichen Allel beeinflusst werden (6, 7).

3.3. PHP-1b wird maternal vererbt (siehe Tabelle 2) und ist durch eine PTH-Resistenz charakterisiert, bei manchen PatientInnen liegt aber auch eine partielle TSH-Resistenz und eine Brachydaktylie vor.

3.4. Osteoma cutis ist eine seltene Erkrankung mit auf Knochenbildung in der Haut und Subkutis beruhenden Tumoren.

3.5. POH überschneidet sich mit einer Reihe verwandter genetischer Störungen einschließlich Albright'scher Hereditärer Osteodystrophie, Pseudohypoparathyreoidismus und primären kutanen Osteomen, die ebenfalls mit einer oberflächlichen heterotopen Ossifikation und inaktivierenden Varianten des GNAS-Gens einhergehen. Klinisch kann die POH jedoch abgegrenzt werden, da sie im fortgeschrittenen Stadium auch subkutanes und tiefes Bindegewebe einschließlich Muskeln und Faszien betrifft.

3.6. Das McCune-Albright Syndrome (MAS) wird durch aktivierende GNAS-Varianten (postzygotischer bzw. somatischer Natur) verursacht, die in einer verminderten intrinsischen GTPase-Aktivität münden und so zu einer Überstimulation der entsprechenden Gewebe führen.

So kommt es zu erhöhter osteogener Bindung der Stromazellen, verminderter Differenzierung in Osteoblasten, wodurch fibröse dysplastische Läsionen entstehen, die frühe osteoblastische Marker (z.B. alkalische Phosphatase) exprimieren. Ebenso treten die Hautläsionen als Ergebnis einer erhöhten  $Gs\alpha$ -Signalübertragung auf, die normalerweise über das Melanozyten stimulierende Hormon die Melaninproduktion vermittelt.

Klinisch zeichnet sich das MAS durch die klassische Trias der polyostotischen fibrösen Dysplasie (FD), der Café-au-lait-Hautpigmentierung und der peripheren vorzeitigen Pubertät aus. Zusätzlich können Hyperthyreose, Cushing-Syndrom und Hypophysen-Gigantismus/Akromegalie Teil der klinischen Präsentation sein, wenn mutierte Zellen in Schilddrüsen-, Nebennieren- und / oder Hypophysengewebe vorhanden sind.

Die meist zwischen dem 5. und 15. Lebensjahr beginnende Ossifikationsstörung betrifft vor allem die langen Röhrenknochen (Aufreibungen, Deformierungen) und den Schädel. Neben Kleinwuchs, kurzem Hals, rundem Gesicht und gedrungenem Körperbau mit Adipositas zeigen sich die charakteristischen großflächigen Café-au-lait-Flecken (im Gegensatz zu NF1 landkartenförmig unregelmäßig begrenzt) oft an Gesäß, Oberschenkeln und Rücken wie auch subkutane Verkalkungen. Die Hautläsionen zeigen typischer Weise eine asymmetrische Verteilung entlang der Blaschko-Linien und überschreiten nicht die Mittellinie.

Ebenso werden Zeichen der chronischen Hypokalzämie (Tetanien), intrakranielle Verkalkungen, Zahnschmelzanomalien, Brachydaktylie oder auch eine psychomotorische Retardierung beobachtet.

3.7. Das Mazabraud-Syndrom ist charakterisiert durch das vergesellschaftete Auftreten der fibrösen Knochendysplasie (poly- aber auch monoostotisch) mit intramuskulären Myxomen (Tumoren aus embryonalen Schleimgewebe) im jüngeren Lebensalter während der Wachstumsphasen und kann sich sowohl asymptomatisch als auch mit Schmerzen, Frakturen, oder Skelettdeformitäten präsentieren. Im Erwachsenenalter imponieren multifokale intramuskuläre Myxome als schmerzlose Weichteilmassen - am häufigsten in den unteren Extremitäten

Tabelle 2: Klinische Symptomatik und Vererbung (8)

Klinik	Charakteristika			Expression M(ateral) P(ateral)	Gendefekt
	Endokrine	Klinisch	Andere		
PHP-Ia	Multihormon-resistenz	AHO Adipositas	Kognitive Einschränkungen	M	GNAS Exons 1-12; heterozygot
PHP-Ic	Multihormon-resistenz	AHO	Kognitive Einschränkungen	M	GNAS Exon 13; heterozygot,
PHP-Ib	PTH-und partielle TSH- Resistenz	Intrauterines Wachstum ↑ Brachydaktylie	Methylierungsverlust ExonA/B	M	Imprintingdefekt: Deletionen STX16 oder regulatorische Elemente des GNAS-Kompl.
			Methylierungsdefekt – multiple DMRs (sporadisch)		Paternale 20q Disomie od unbekannter epigenetischer Defekt (sporadisch)
PPHP	Keine	AHO; Intraute- rines Wachstum ↓		P	Heterozygot GNAS
POH	Keine	Progressive heterotope Ossifikation		P	Heterozygot GNAS
OC	None	Heterotope Ossifikation – Dermis und Subkutis		P	Heterozygot GNAS

#### 4. Genetische Diagnostik

##### 4.1. GNAS- Allelspezifische Vererbung - Imprinting

Das auf Chromosom 20q13.32 gelegene Gen GNAS complex locus (OMIM 139320) ist ein Imprinting-Lokus. Imprinting ist ein epigenetisches Phänomen, das dazu führt, dass bei bestimmten Genen, das Allel eines Elternteils durch eine spezifische Methylierung inaktiviert ist und das Gen daher von

---

diesem Allel nicht exprimiert wird. Der GNAS-Komplex umfasst die Haupttranskripte Gs $\alpha$ , XLAS, NESP55 und A/B, von denen lediglich Gs $\alpha$  nicht imprintet ist.

- Gs $\alpha$ , das bekanntestes Genprodukt, wird biallellisch exprimiert und fungiert als Modulator verschiedener Signaltransduktionsprozesse.
- XLAS (large G-protein XL- $\alpha$ ) ist eine große Variante von Gs $\alpha$ , das ausschließlich vom paternalen GNAS-Allel primär in neuroendokrinen Gewebe und im Nervensystem exprimiert wird.
- NESP55 (Neuroendokrines sekretorisches Protein -55) wird exklusiv vom maternalen Allel exprimiert und kodiert ein Chromogranin-like Neuroendokrines sekretorisches Protein
- A/B wird ubiquitär, aber ausschließlich vom paternalen GNAS-Allel exprimiert.

## 4.2. Genetische Diagnostik – Methodik und Vererbung

### 4.2.1. Pseudohypoparathyreoidismus des Typs 1a, 1b und 1c, Pseudopseudohypoparathyreoidismus, Progressive Ossäre Heteroplasie und Osteoma cutis

- werden durch inaktivierende GNAS-Varianten verursacht. Der Vererbungsmodus ist autosomal dominant (außer bei sporadischen 1b-Fällen – siehe Tabelle 2). Autosomal dominante Vererbung von Keimbahnmutationen bedeutet, dass für Nachkommen der Träger der pathogenen Variante ein 50%iges Risiko besteht, ebenfalls Träger dieser Variante zu sein. Im Falle imprinteter Gene hängt der Phänotyp jedoch vom Geschlecht des Überträgers ab.

- 38% der erkrankten Patienten haben einen betroffenen Elternteil, 38% haben die pathogene GNAS-Variante de novo und bei den restlichen 20-25% ist die Ursache unbekannt (9).

- Ist das väterliche GNAS-Allel von der inaktivierenden pathogenen Variante betroffen, so kommt es zur Albright'schen hereditären Osteodystrophie ohne Hormonresistenz (Pseudo-Pseudohypoparathyreoidismus, PPHP) mit Kleinwuchs und verkürzten Metakarpalen IV und V.

- Liegt die inaktivierende Mutation auf dem mütterlich vererbten Allel, so ist die AHO mit Hormonresistenz (Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1a) assoziiert. Neben der Knochenbeteiligung liegt eine PTH-Resistenz (Hypokalcämie) und manchmal auch eine Teil-Resistenz gegenüber TSH und den Gonadotropinen vor.

- Dem Pseudohypoparathyreoidismus Typ 1b liegen Methylierungsdefekte des GNAS-Lokus (assoziiert mit renaler PTH-Resistenz, aber oft ohne skelettale Auffälligkeiten) zugrunde. Aus genetischer Sicht sind zwei verschiedene Szenarien möglich – einerseits sind A/B- und STX16 (Syntaxin)- Gen bzw. regulatorische Bereiche von einem Methylierungsverlust betroffen, andererseits liegen Veränderungen in einer Reihe unterschiedlicher Methylierungsregionen (DMR- differentially methylated regions) vor (10). Eine seltene Variante des Typ 1b ist die paternale uniparentale Disomie des Chromosoms 20, die bedeutet, dass anstatt eines maternalen und eines paternalen Allels zwei väterliche Allele vorliegen.

- Die häufigsten pathogenen GNAS-Varianten sind Frameshift, Nonsense oder Splicing-Mutationen, die zu keiner oder fehlerhafter Proteinbildung führen. Obwohl einzelne hot spots (z.B. 4-bp-Deletion in Exon 7) beschrieben wurden, ist der Großteil der detektierten pathogenen Varianten über das ganze Gen verteilt. Für einige pathogene Varianten wurde auch eine Assoziation mit ausgeprägter ektoper Ossifikation berichtet (11).

- Aufgrund der oben angeführten unterschiedlichen zugrunde liegenden molekulargenetischen Defekte, ist die Entscheidung, welche Strategie zur Detektion der pathogenen Varianten gewählt wird, schwierig und verlangt ein profundes Kennen des komplexen genetischen Hintergrunds GNAS-assoziierter Erkrankungen.

Optional können sowohl eine GNAS-Einzelgenanalyse (PCR-basierte Sequenzierung und MLPA), eine Methylierungsanalyse (12) oder ein Multigen-Panel, insbesondere wenn eine Differentialdiagnose mit anderen Erkrankungen (z.B. NF1) von Relevanz ist, angedacht werden. Wie schon in vorhergehenden Beiträgen des Genetischen Alphabets angeführt, ist die Entscheidung für Multigen-Panels bzw. Exom- oder Genom-Sequencing auch mit einer durchaus herausfordernden humangenetischen Beratung vor und nach der genetischen Analyse verbunden und muss entsprechend vorbereitet sein.

### 4.2.2. McCune-Albright Syndrom (MAS) / Fibröse Dysplasie (FD)

- Während das MAS eine Prävalenz von 1-9/1 000 000 hat, wird geschätzt, dass die FD für 7% aller benignen Knochentumoren verantwortlich zeichnet. Beide Geschlechter sind gleich häufig von MAS/FD betroffen. In vielen PatientInnen erfolgt die Diagnose von Fibröser Dysplasie (FD) bzw. MAS

---

phänotypisch, basierend auf dem Vorhandensein von zwei oder mehr typischen klinischen Symptomen.

- Bei unklarer oder schwach ausgeprägter Symptomatik ist ein Gentest hilfreich.
- Aktivierende pathogene Varianten, die im McCune-Albright Syndrom resultieren, sind üblicherweise Missense-Mutationen, hauptsächlich in Exon 8 (p.(Arg201His); p.(Arg201Cys)) und seltener in Exon 9 (p.(Gln227Leu)). Sie betreffen zwei Aminosäurereste, die katalytisch für die GTPase-Aktivität relevant sind.
- Bei FD und MAS muss wie schon oben erwähnt zur Bestätigung der Diagnose nach aktivierenden somatischen GNAS-Varianten gesucht werden, wobei die Nachweisbarkeit auch von der Ausprägung des Mosaiks und der analytischen Sensitivität der Methodik abhängt. Die vielversprechendste Vorgangsweise ist eine vom betroffenen Gewebe entnommene Probe auf die oben angeführten pathogenen Varianten zu testen – häufig verwendet werden PCR-basierte Sequenzierung oder TaqMan-Assays oder auch NGS (Next Generation Sequencing). Große Deletionen werden kaum beobachtet, andere pathogene Varianten als die oben beschriebenen werden selten detektiert und müssen häufig als Varianten unbekannter Signifikanz (VUS) klassifiziert werden.
- Da beim MAS keine GNAS-Keimbahnmutation vorliegt besteht für Nachkommen und Geschwister der PatientInnen kein erhöhtes Riskiko (mit der Normalbevölkerung verglichen) an MAS zu erkranken. Eine pränatale Diagnostik ist daher nicht angezeigt.

#### 4.3. Genetische Diagnostik – Veranlassung und Beratung

Bevor eine humangenetische Analyse durch eine zuständige, einschlägige FachärztIn veranlasst und im Labor durchgeführt wird, ist die PatientIn entsprechend aufzuklären und zu beraten. Diese Beratung muss dokumentiert werden und die PatientIn hat der Analyse schriftlich zuzustimmen. Das Ergebnis der genetischen Analyse muss in schriftlicher Form mitgeteilt und mit einer genetischen Beratung abgeschlossen werden. Die PatientIn kann die Durchführung der Analyse bzw. die Mitteilung des Ergebnisses zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen widerrufen.

#### 5. Literatur

1. Haldeman-Englert CR, Hurst ACE, Levine MA. Disorders of GNAS Inactivation. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29072892/>. Editoren: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya. October 26; 2017
2. \*139320 GNAS Complex Locus; <https://www.omim.org/entry/139320>; abgerufen am 20.5.2020
3. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. 2019 Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis.* Jun 13;14(1):139
4. Campbell CD, Eicher EE (2013) Properties and rates of germline mutations in humans. *Trends Genet* 29:575–584
5. Aldred MA, Trembath RC. 2000 Activating and inactivating mutations in the human GNAS1 gene. *Hum Mutat.* Sep;16(3):183-9.
6. Linglart A, Carel JC, Garabédian M, Lé T, Mallet E, Kottler ML. 2002 GNAS1 lesions in pseudohypoparathyroidism Ia and Ic: genotype phenotype relationship and evidence of the maternal transmission of the hormonal resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* Jan;87(1):189-97.
7. Shore EM, Ahn J, Jan de Beur S, Li M, Xu M, Gardner RJ, Zasloff MA, Whyte MP, Levine MA, Kaplan FS. 2002 Paternally inherited inactivating mutations of the GNAS1 gene in progressive osseous heteroplasia. *N Engl J Med.* Jan 10;346(2):99-106.
8. Levine MA. 2012 An update on the clinical and molecular characteristics of pseudohypoparathyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* Dec; 19(6): 443–451.
9. Elli FM, Linglart A, Garin I, de Sanctis L, Bordogna P, Grybek V, et al. 2016 The Prevalence of GNAS Deficiency-Related Diseases in a Large Cohort of Patients Characterized by the EuroPHP Network. *J Clin Endocrinol Metab.* Oct;101(10):3657-3668.
10. Linglart A, Gensure RC, Olney RC, Jüppner H, Bastepe M. 2005 A novel STX16 deletion in autosomal dominant pseudohypoparathyroidism type Ib redefines the boundaries of a cis-acting imprinting control element of GNAS. *Am J Hum Genet.* May;76(5):804-14. Epub 2005 Mar 30.
11. Lemos MC, Thakker RV. 2015 GNAS mutations in pseudohypoparathyroidism type 1a and related disorders. *Hum Mutat;*36:11–9.
12. Elli FM, de Sanctis L, Bollati V, et al. 2014 Quantitative analysis of methylation defects and correlation with clinical characteristics in patients with pseudohypoparathyroidism type I and GNAS epigenetic alterations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(3):E508-E517.



---

## ÖGES – Save the Dates:

\*\*\*\*\*

### **48. ÖDG-Jahrestagung**

19. – 21. November 2020, Salzburg Congress  
[mehr Informationen](#) im Anhang

### **26. Jahrestagung der ÖGES gemeinsam mit der OSDG und der ANETS**

21. – 23. April 2021, Redoutensäle Linz  
[mehr Informationen](#)

### **ESE Summer School**

29. August – 01. September 2021, Innsbruck  
[mehr Informationen](#)

### **09. Klinische Endokrinologie\_Intensivkurs**

16. – 18. September 2021, Schloss Seggau  
[mehr Informationen](#)

**Termine finden Sie hier:** <http://www.oeges.at/termine/>

ao. Univ. Prof. Dr. Michael Krebs  
Redaktion: [endogramm@oeges.at](mailto:endogramm@oeges.at)