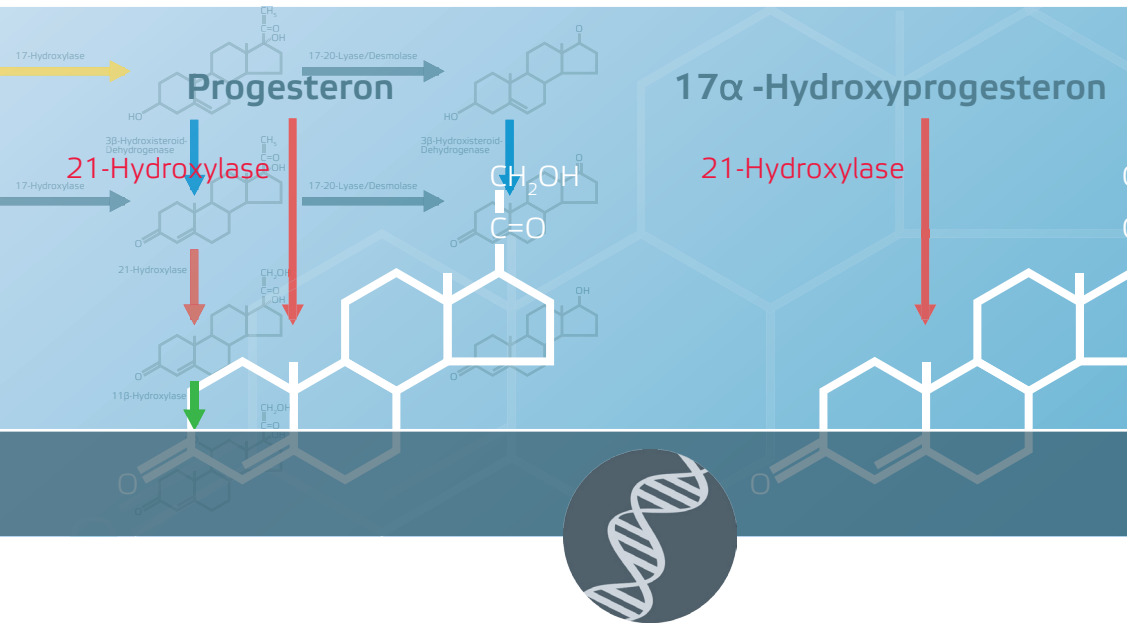
diagnosticum

Zentrum für Humangenetik



Adrenogenitales Syndrom

Einleitung

Das adrenogenitale Syndrom (AGS) beschreibt eine Gruppe autosomal-rezessiv vererbter Veränderungen der Cortisolbiosynthese der Nebennierenrinde (NNR), die sogenannten congenitalen adrenalen Hyperplasien (CAHs). Bei diesen kommt es aufgrund verschiedener Enzymdefekte zu einer erhöhten Stimulation der Nebennierenrinde und somit zu einer gesteigerten Produktion von Steroidhormonen und einer vermehrten Zellbildung in diesem Organ (NNR-Hyperplasie). Wie in Abbildung 1 dargestellt, werden Cortisol und Aldosteron ausgehend von Cholesterin über zahlreiche Zwischenprodukte gebildet. Für die Synthese eines jeden dieser Stoffwechselprodukte sind spezifische Enzyme verantwortlich. Bei Ausfall eines jeden dieser Enzyme ist die Synthese von Glucocorticoiden, insbesondere von Cortisol und teilweise auch von Aldosteron gestört. Je nach Funktion des betroffenen Enzyms kommt es zur Anhäufung verschiedener Vorstufen dieser Corticoide. Ein Teil der Vorstufen wird in männliche Sexualhormone (Androgene) umgewandelt. Die Symptome der verschiedenen Formen des AGS sind direkt auf einen Mangel an Cortisol und Aldosteron sowie auf eine gestörte Bildung von Androgenen zurückzuführen.

Mit speziellen molekulargenetischen Diagnoseverfahren ist es möglich, frühzeitig einen eindeutigen Nachweis der Ursache eines AGS, insbesondere für die am häufigsten vorkommende Form des 21-Hydroxylasemangels, zu ermöglichen. Dies ist für den Patienten und die betroffene Familie von großer Bedeutung, weil ein solcher Befund eine verbesserte Behandlung ermöglicht und durch Therapie in der Schwangerschaft eine Virilisierung eines weiblichen Feten verhindert werden kann.

Klinische Befunde beim AGS

Wegen erhöhter Androgenwerte findet sich bereits bei neugeborenen Mädchen eine starke Virilisierung mit intersexuellem Genitale (Pseudohermaphroditismus). Sowohl bei Mädchen als auch bei Jungen setzt die Pubertät vorzeitig ein (Pseudopubertas praecox). Die verminderte Produktion von Cortisol erklärt das Auftreten von Symptomen wie Müdigkeit, verminderte Stresstoleranz, erniedrigte Blutzuckerwerte (Hypoglykämie) und erhöhte Infektneigung. Aufgrund verminderter Produktion von Aldosteron kommt es zu einer Störung der Konzentration von Kationen (insbesondere Natrium und Kalium) im Blut. Es finden sich Verlust von Natrium (Hyponatriämie), zu hohe Konzentrationen von Kalium (Hyperkaliämie), Salzverlustsyndrom mit Übersäuerung (Azidose) und Blutdruckabfall. Abweichungen von dieser klassischen Symptomatik können sich durch die Art der genetischen Veränderung und des betroffenen Gens ergeben.

Je nach Enzymausfall werden unterschiedliche Mengen von Steroiden gebildet, deren Werte durch eine Untersuchung im Labor bestimmt und zur Klassifizierung eines AGS herangezogen werden können. (Abb.1, Tab.1).

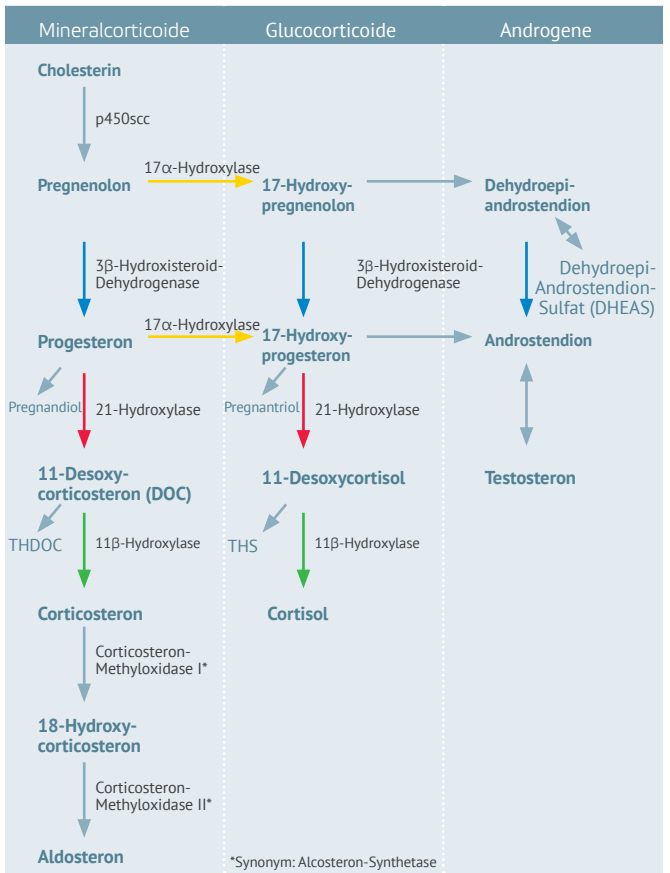
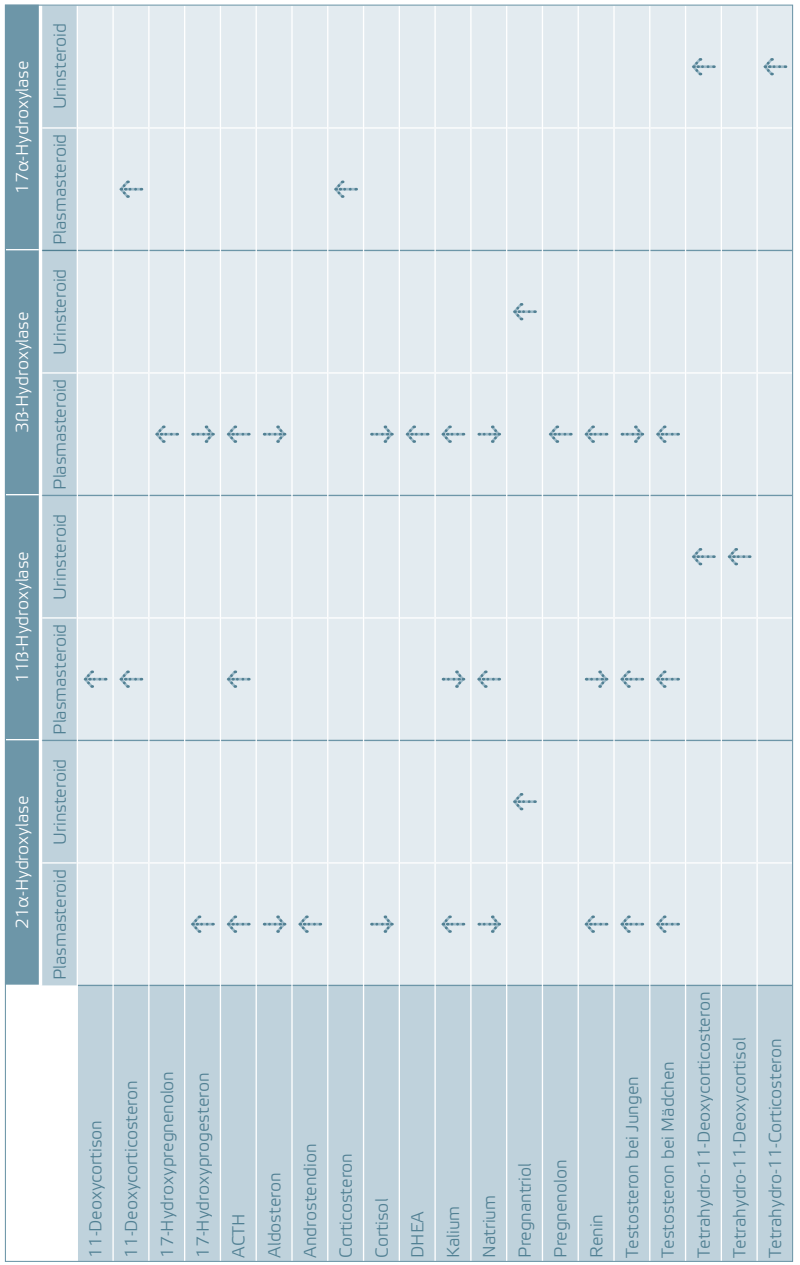


Abb.1
Corticoid-Stoffwechsel



Tab.1
Konstellationen klinisch-chemischer Befunde bei AGS

Man unterscheidet fünf Formen eines AGS, abhängig welches Enzym betroffen ist (siehe Tab.2).

AGS Typ	betroffenes Enzym	Gen	Genort	Häufigkeit
Typ 1 (Lipoid)	StAR-Protein	*STAR*	8p11.2	selten
Typ 2	3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase	*3βHSD*	1p13.1	selten
Typ 3	21-Hydroxylase	*CYP21A2*	6p21.3	1:5000 bis 15000
Typ 4	11β-Hydroxylase	*CYP11B1*	8q21	1:100000
Typ 5	17α-Hydroxylase	*CYP17A1*	10q24.3	selten

Tab.2
Unterschiedliche Formen von AGS und deren Häufigkeiten

Genetik des AGS

Alle Formen des AGS werden autosomal rezessiv vererbt. Das bedeutet, dass beide Eltern eines Betroffenen eine Mutation in einem für die Corticoid-Synthese relevanten Gen tragen („heterozygote Anlageträger“). Heterozygote Anlageträger sind meist nicht von typischen Ausprägungen eines AGS betroffen, da nur eine der zwei Kopien des Gens verändert ist. Treffen jedoch zwei veränderte Gene zusammen (eines von der Mutter, das andere vom Vater), was bei 25 % der Kinder heterozygoter Anlageträger der Fall ist, so entwickelt sich ein AGS.

21-Hydroxylase- (CYP21-) Mangel

Der 21-Hydroxlase-Mangel (CYP21-Mangel) ist mit ca. 95 % aller Fälle die häufigste Form des AGS. Etwa 2 % der deutschen Bevölkerung sind heterozygote Träger einer Veränderung des *CYP21A2*-Gens. Dies bedeutet, dass die Heterozygotenfrequenz für einen *CYP21A2*-Gendefekt bei 1:50 liegt. Entsprechend findet sich ein CYP21-Mangel bei etwas weniger als 1/10.000 Neugeborenen.

Der CYP21-Mangel kann sich in den folgenden drei beschriebenen Formen manifestieren:

1. Klassisches AGS

Hier steht die bereits im Uterus beginnende Virilisierung („Vermännlichung“) der Genitalien betroffener Mädchen im Vordergrund. Je nach Schweregrad findet sich eine Vergrößerung der

Klitoris (Klitoris-Hypertrophie) bis hin zu einem Verschmelzen der Labien und penisartiger Differenzierung der Klitoris. Die Harnwege enden am Ende dieser Struktur. Bei rechtzeitiger Behandlung ist die Fruchtbarkeit von betroffenen Frauen nicht eingeschränkt.

Bei betroffenen Jungen finden sich häufig bei der Geburt Veränderungen der äußeren Genitalien wie eine Vergößerung des Penis. Außerdem tritt häufig eine verstärkte Pigmentierung der Genitalien auf.

Unbehandelt kommt es bei beiden Geschlechtern vorzeitig zur Pupertät (Pseudopubertas praecox). Aufgrund vorzeitiger Knochenreifung besteht Kleinwuchs und wegen verzögerter Reifung der Keimdrüsen liegt Unfruchtbarkeit vor. Außerdem treten oben beschriebene Symptome eines Cortisolmangels, wie Müdigkeit und Hypoglykämie auf.

2. Klassisches AGS mit Salzverlust

Die Symptomatik ist die gleiche wie beim klassischen AGS, jedoch findet sich aufgrund eines Aldosteronmangels zusätzlich ein Salzverlust. Ein Salzverlustsyndrom, das in der Regel ab der 2. bis 3. Lebenswoche auftritt, manifestiert sich durch Erbrechen und Trinkschwäche. Daraus resultiert eine Exsikkose („Austrocknen“) und metabolische Azidose („Übersäuerung“ des Bluts). Eine frühzeitige Erkennung, beispielsweise im Rahmen des Neugeborenen-Screenings ist von größter Wichtigkeit, da bei nicht erfolgender Behandlung eine lebensbedrohliche Salzverlustkrise eintreten kann.

3. Spät auftretendes AGS („Late-onset AGS“)

Von dieser Variante sind fast nur Mädchen und Frauen betroffen. Jungen und Männer sind in der Regel asymptomatisch. Symptome wie eine vorzeitig auftretende Pubarche (Behaarung der Schamregion), männliches Behaarungsmuster (Hirsutismus) und Zyklusstörungen treten bei Mädchen und Frauen erst in der Pubertät oder im Erwachsenenalter auf. Eine Diagnose erfolgt häufig erst dann, wenn wegen unerfüllten Kinderwunsches ein Arzt konsultiert wird.

11β-Hydroxylase- (CYP11B1-) Mangel

Dieser Typ des AGS ist sehr selten und macht 5 % der klassischen Formen des AGS aus. Durch den Enzymdefekt kommt es zu einer Anhäufung von Desoxycorticosteron. Im Vordergrund der klinischen Symptomatik stehen eine Virilisierung bei Mädchen, eine Pseudopubertax praecox bei beiden Geschlechtern, eine Hypernatriämie sowie ein Bluthochdruck. Folgen des Hochdrucks können eine Linksherzhypertrophie und eine Retinopathie sein. Da das Desoxycorticosteron zu einer Natriumretention führt, wird ein durch verringerte Aldosteronbildung drohender Salzverlust vielfach verhindert. Eine Diagnostik des CYP11B1-Mangels ist unbedingt erforderlich, da neben den Symptomen eines klassischen AGS besonders der Bluthochdruck behandlungsbedürftig ist.

3β-Hydroxysteroiddehydrogenase- (3ß-HSD-) Mangel

3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase- (3ß-HSD-) Mangel ist sehr selten (ca. 1 % aller AGS-Fälle). Als Folge des Enzymdefekts reichert sich Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) im Blut an. Die Testosteronbildung ist wegen Cortisol- und Aldosteronmangels beeinträchtigt. Der daraus resultierende relative Mangel an Androgenen führt bei Jungen zu insuffizienter Virilisierung und zur Ausbildung eines intersexuellen Genitales. Außerdem tritt ein Salzverlustsyndrom auf.

Die hohen DHEAS-Konzentrationen können wegen ihrer leichten androgenen Wirkung bei weiblichen Neugeborenen zu leichten Virilisierungserscheinungen (Klitorishypertrophie) führen.

17α-Hydroxylase- (CYP17-) Mangel

Der 17α-Hydroxylase-Mangel ist mit einem Anteil von 1 % an allen AGS-Fällen ebenfalls sehr selten.

Aufgrund des Enzymdefekts werden Sexualhormone nicht in ausreichender Menge gebildet. Bei neugeborenen Jungen findet sich ein intersexuelles Genitale. Bei Mädchen bleibt die Menarche (das erste Auftreten der Regelblutung) aus. Erhöhte Cortisol-Werte führen zu Hypertonie, Hyperkaliämie und Hyponatriämie. Im Gegensatz zu anderen Formen des AGS liegt eine metabolische Alkalose vor.

StAR-Defizienz

Im Gegensatz zu den anderen Formen des AGS, bei denen verschiedene Syntheseschritte bei der Cortisol-/Aldosteron-Bildung gestört sind, ist bei der StAR- *(Steroidogenic acute regulatory-)* Protein-Defizienz der Cholesterintransport zur äußeren Mitochondrienmembran gestört. Dies ist offenbar ein entscheidender Schritt bei der Synthese von Steroidhormonen. Durch Ausfall des StAR-Proteins kommt es zu einer Störung der Bildung aller in der Nebennierenrinde gebildeten Steroidhormone und entsprechender klinischer Symptomatik. Jungen entwickeln ein phänotypisch weibliches oder intersexuelles Genitale, bei Mädchen verläuft die Entwicklung des äußeren Genitales unauffällig. Bereits bei der Geburt sind die Nebennieren stark vergrößert und mit Einlagerungen von Cholesterinverbindungen durchsetzt. Obwohl zum Zeitpunkt der Geburt noch geringe Steroidhormon-Spiegel messbar sind, kommt es später ohne Behandlung zu einem kompletten Ausfall aller Nebennierensteroide und klinisch zu einer akuten Addison Krise. Dieser lebensbedrohliche Zustand ist charakterisiert durch Flüssigkeitsmangel, der mit Schocksymptomen einhergeht, Blutdruckabfall, starke Bauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Fieber und Bewusstseinsstörungen.

Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf AGS

Mutationen im Gen *CYP21A2*, welches für die 21-Hydroxylase kodiert, sind mit bis zu 95 % der Fälle die häufigste Ursache eines AGS (Abb.2). Deshalb wird bei Verdacht auf AGS zunächst das gesamte Gen *CYP21A2* sequenziert. Da in diesem Gen häufig Umlagerungen, Verdopplung (Duplikation) und Fehlen (Deletion) von DNA-Bausteinen vorkommen, wird zum Nachweis von diesen Veränderungen eine MLPA-Analyse durchgeführt. Findet sich bei diesen Untersuchungen keine Auffälligkeit, so ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen, ob weitere Gene, die, wenn verändert, zu einem AGS führen können, analysiert werden sollen. Da Mutationen in diesen Genen sehr selten sind, ist es hilfreich, bestimmte Produkte des Cortisol-Stoffwechsels (s. Tab.1) im Vorfeld bei dem Patienten zu untersuchen, um Hinweise auf eine mögliche Veränderung in einem dieser Gene zu erhalten. Mit ca. 5 % der Fälle sind Mutationen im Gen *CYP11B1*, welches für die 11β-Hydroxylase kodiert, nach *CYP21A2* Mutationen, die zweithäufigste Ursache eines AGS.

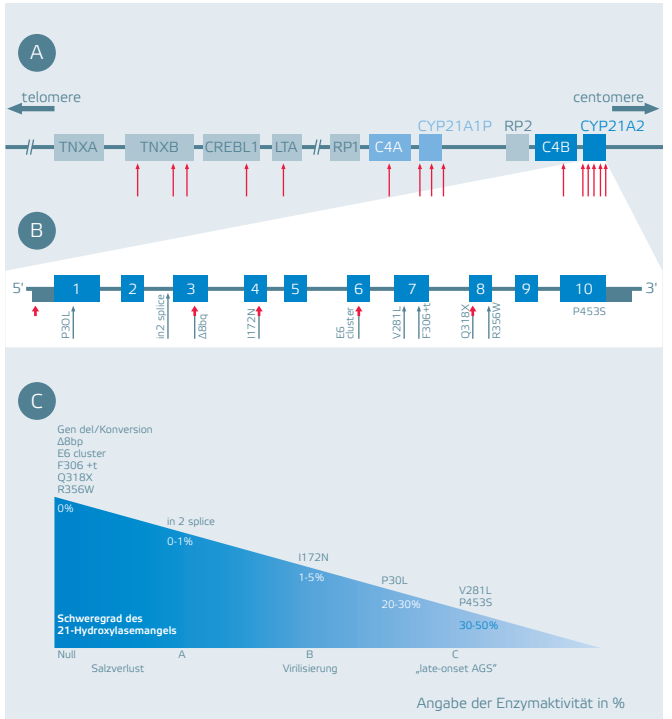


Abb.2
Schematische Darstellung der Struktur der *CYP21*-Genregion

A Anordnung des funktionellen *CYP21A2* und des nicht funktionellen Pseudogens *CYP21A1P* inkl. weiterer benachbarter Gene.
(! MLPA-Sonden)

B Genstruktur des *CYP21A2*-Gens und der häufig vorkommenden Mutationen

C Genopy-Phänotyp Korrelation bei AGS-Patienten mit 21-Hydroxylasemangel

Behandlung eines AGS während der Schwangerschaft

Besteht bei einer Schwangerschaft der Verdacht auf das Vorliegen eines 21-Hydroxylase-Mangels beim Feten (z.B. bei nachgewiesener Heterozygotie für eine *CYP21A2*-Mutation der Eltern), so kann während der Frühschwangerschaft, also sobald die Schwangerschaft bekannt ist (üblicherweise in der 5.–6. SSW), eine Dexamethason-Behandlung in Erwägung gezogen werden (Abb.3). Diese verhindert durch einen Rückkoppelungseffekt die Anhäufung von Steroiden, insbesondere von Androgenen, welche zu einem AGS führen können. Ein späterer Behandlungsbeginn ist jedoch nicht sinnvoll, da nach der 9. SSW wesentliche Schritte der embryonalen Geschlechtsentwicklung bereits abgeschlossen sind. Die molekulargenetische

Untersuchung des Feten auf das Vorliegen eines AGS sollte an Chorionzotten, welche während der 9.–11. SSW durch eine Biopsie gewonnen werden, erfolgen. Wird ein AGS ausgeschlossen, so kann die Dexamethason-Behandlung abgebrochen werden. Bei Vorliegen eines AGS kann bei männlichen Feten die Therapie ebenfalls abgebrochen werden. Bei weiblichen Feten sollte die Behandlung bis zum Ende der Schwangerschaft aufrecht erhalten werden.

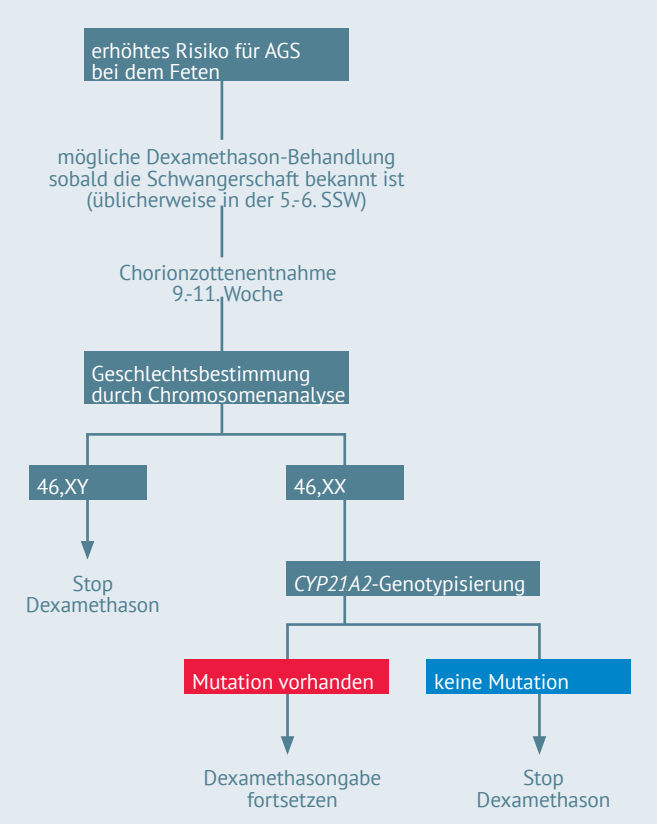


Abb. 3
Mögliches therapeutisches Vorgehen bei Verdacht auf AGS beim Feten

Literatur

- Parsa AA, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency in congenital adrenal hyperplasia. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 Jan;165(Pt A):2-11
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. Congenital adrenal hyper-plasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2010 Sep;95(9):4133-60. Erratum in: J Clin Endocrinol Metab. 2010 Nov;95(11):5137.
- Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr;23(2):181-92.

Hinweise zu Anforderung und Probenmaterial

Bitte beachten Sie, dass mit Inkrafttreten des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) am 01.02.2010 eine genetische Diagnostik nur mit unterschriebener Einwilligungserklärung des Patienten oder Probanden bzw. seines gesetzlichen Vertreters durchgeführt werden darf. Diese Einwilligungserklärung finden Sie auf allen diagnosticum - Zentrum für Humangenetik Anforderungsscheinen.

Auftragsformular und Versandmaterial

Die Auftragsformulare „Molekulargenetische Diagnostik“oder „Reproduktionsmedizin“ sowie das erforderliche Versandmaterial sind bei diagnosticum Zentrum für Humangenetik erhältlich.

Anforderung über die Servicenummer 069-530 84 37-0 oder über humangenetik.diagnosticum.eu

Probenmaterial

postnatal: 3 – 5 ml EDTA-Blut,
pränatal: 20 – 50 mg Chorionzotten, 10 – 12 ml Fruchtwasser; zusätzlich 3 – 5 ml EDTA-Blut der Mutter für den Ausschluss einer Kontamination mit maternalen Zellen

Versand

Fahrdienst oder Postweg

Zu Fragen der Koordination des Probenversands kontaktieren Sie bitte den Client Service von diagnosticum - Zentrum für Humangenetik unter Tel.: 069-530 84 37-0.

Untersuchungsdauer

2 – 6 Wochen

Hinweis

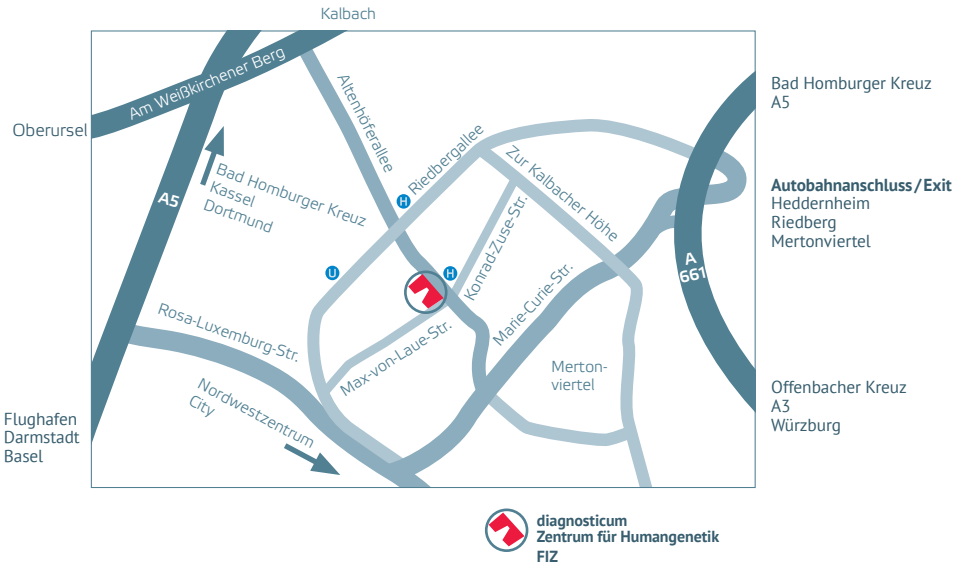
Für die Anforderung von humangenetischen Untersuchungen als kassenärztliche Leistung wird der Überweisungs-/Abrechnungsschein Muster 10 benötigt.

Die Untersuchungen werden nach Ziffern aus dem Kapitel 11 des EBM abgerechnet. Sie belasten nicht das Labor-Budget des veranlassenden Arztes.

Notizen

Notizen

diagnosticum - Zentrum für Humangenetik
am FIZ Frankfurter Innovationszentrum Biotechologie



Anreise mit dem Auto:

A5 Richtung Bad Homburg • Ausfahrt Bad Homburger Kreuz auf die A 661 Richtung Offenbach • Ausfahrt Heddernheim • an der zweiten Ampel rechts in die Altenhöferallee abbiegen • direkt nach dem Kreisel befindet sich das FIZ auf der linken Seite

Aus Richtung Norden
A 661 Richtung Offenbach • Ausfahrt Heddernheim • weiter wie oben

Aus Richtung Süden
A 661 Richtung Bad Homburg • Ausfahrt Heddernheim • weiter wie oben

Aus Richtung Wiesbaden
A 66 Richtung Frankfurt • Ausfahrt Frankfurt/Main Miquelallee in Richtung Oberursel, Bad Homburg, Nordweststadt • der Rosa-Luxemburg-Straße folgen • Ausfahrt Merton-viertel, Riedberg • an der ersten Ampel links in die Altenhöferallee abbiegen • weiter wie oben

Parkmöglichkeiten
Parkbuchten vor dem Haupteingang
Tiefgarage (Einfahrt: am Kreisel in Richtung Max von Laue Straße, nach 50 Metern rechts)

Anreise mit öffentlichen Verkehrsmitteln:

Von U-Bahn-Station Hauptwache
U1 Richtung Ginnheim • Ausstieg Nordwestzentrum

U2 Richtung Bad Homburg, Gonzenheim • Ausstieg Sandelmühle • Bus 29 Richtung Frankfurt/Main Kalbach • Ausstieg Uni Campus Riedberg

U3 Richtung Oberursel-Hohemark • Ausstieg Niederursel • U9 Richtung Nieder-Eschbach • Ausstieg Uni Campus Riedberg

U8 Richtung Riedberg • Ausstieg Uni Campus Riedberg

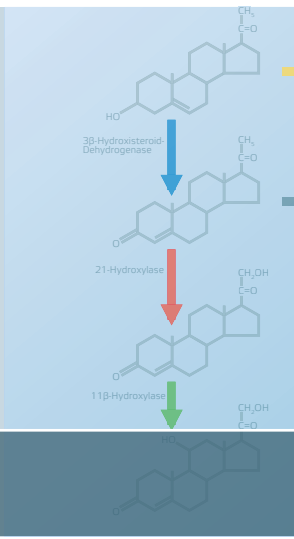
Von Nordwestzentrum
Bus 29 Richtung Frankfurt/Main Hohe Brück • Ausstieg Uni Campus Riedberg

Bus 251 Richtung Kronberg im Taunus Berliner Platz • Ausstieg Max-Planck-Institut/FIZ

Von Hauptbahnhof bis Hauptwache
erreichbar über S1-S6; S8; S9; U4; U5

© diagnosticum - Zentrum für Humangenetik 03.2022
Design: msgd-studio.de, Frankfurt

diagnosticum
Zentrum für Humangenetik



diagnosticum
Zentrum für Humangenetik
Prof. Dr. med. Daniela Steinberger
Fachärztin für Humangenetik

Altenhöferallee 3
60438 Frankfurt am Main
T +49 69-530 84 37-0
F +49 69-530 84 37-11
info@genetik.diagnosticum.eu
genetik.diagnosticum.eu

Autoren
Prof. Dr. med. Ulrich Müller
Prof. Dr. med. Daniela Steinberger
Dr. rer. nat. Gabriele Wildhardt

Redaktion
Dr. phil. Maike Post

akkreditiert durch:

CAP ACCREDITED
COLLEGE of AMERICAN PATHOLOGISTS