

Adrenogenitales Syndrom update 2008

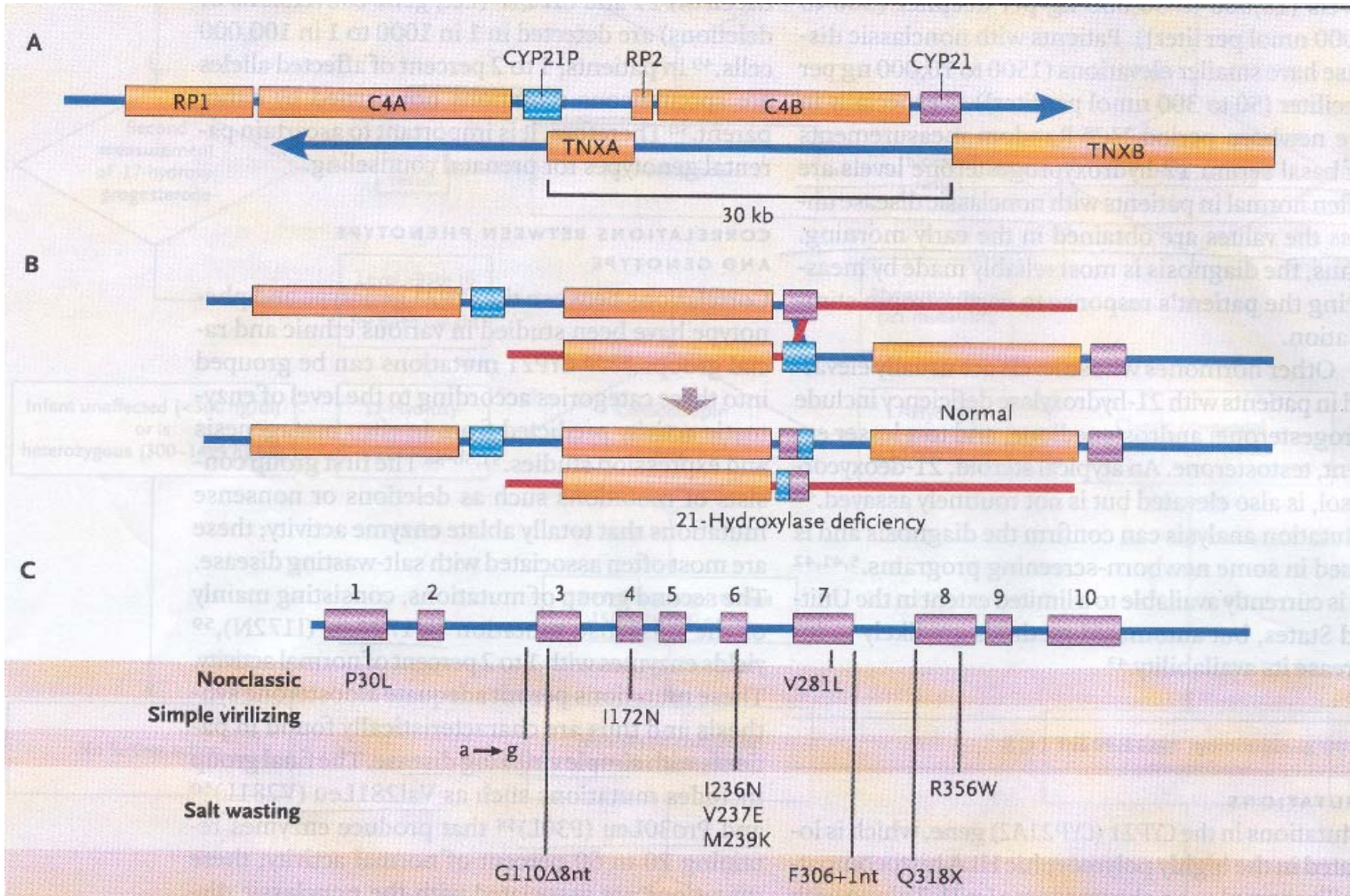
Karin Frank-Raue

Endokrinologisch-humangenetische
Gemeinschaftspraxis
Heidelberg

Epidemiologie

- Häufige genetische Erkrankung 1:40 Genträger (Südeuropa < 1:25)
- Autosomal rezessiv vererbbares Leiden
- Voraussetzung für klinisch manifestes AGS: beide Allele betroffen, d.h. beide Eltern Genträger
- Bevölkerungsspezifisch klinisch: allg. 0,1%, Spanier 1-2%, osteurop. Juden 3-4%
- klinisch manifest klassisch 1:10 000,
„Late-onset-AGS“ 1:1000
- Genträger klinisch unauffällig??

Mutationen im CYP21 Gen

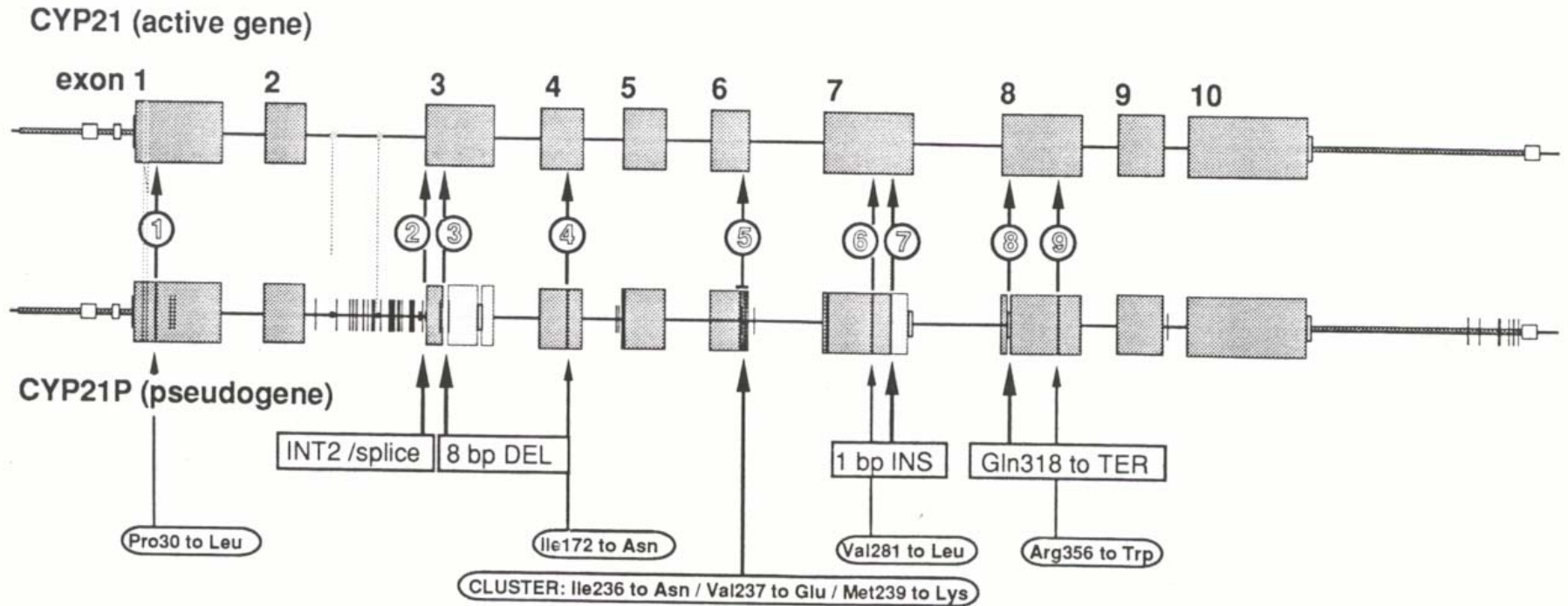


Genetik

- Punktmutation: Val281Leu → late onset AGS
- Deletion: 8bpDel Exon3 → klass.AGS
- Pseudogen: Cyp21 und Cyp21P 98% Homologien, im Pseudogen Akkumulation von verschiedenen Mutationen (u.a. 8bpDel Exon3, frame shift Exon 7, nonsense Mutation Exon 8) Inaktivierung des Genprodukts, Rekombination zwischen Cyp21 und Cyp21P → AGS (aber auch viele Neumutationen nachgewiesen)
- häufiger Nachweis von Duplikationen und Pseudogendeletionen (Beurteilung schwierig → Klinik, Funktionsteste)

CYP21 Gen & Pseudogene

GENE CONVERSION EVENTS



Mutationen im CYP 21 Gen

OMIM

33 Mutationen

HGMD

147 Mutationen

93 Nukleotid-Substitutionen (missense, nonsense)

8 Splice-site Mutationen

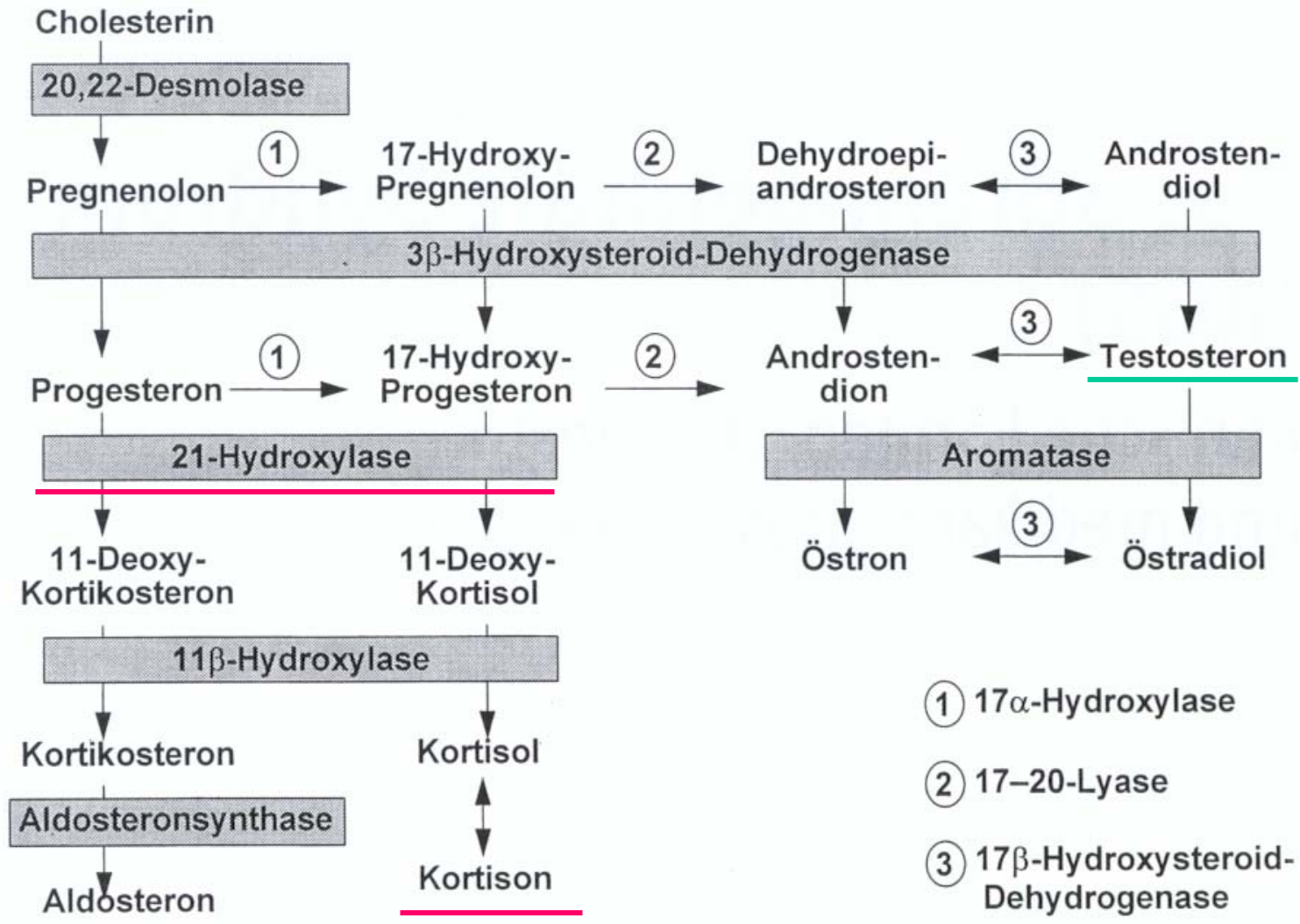
27 kleine Deletionen und Insertionen

19 grosse Deletionen bzw. Genkonversionen
(CYP21B und CYP21A)

MGL-HD 2000-2008

8 neue Mutationen nachgewiesen

Steroidstoffwechsel der NNR



Biochemische Diagnostik

- 17 OH Progesteron ↑
- Cortisol↓, ACTH ↑
- Aldosteron↓, Renin ↑, Na, K
- Testosteron ↑
- Androstendion ↑
- DHEA-S ↑
- LH↓, FSH↓

Formen des AGS

21 Hydroxylase Mangel (häufig)

- Klassisch
 - mit Salzverlust
 - ohne Salzverlust
- Late onset
- Heterozygote Genträger
- 11 β -Hydroxylase/3 β HSD/P450 Oxidoreductase-Mangel (selten) -> spezifische Hormonuntersuchungen (Multisteroidanalyse mittels GC-MS)

Symptomatik des klassischen AGS

Inadäquate Glukokortikoidproduktion

Addison-ähnliche Krisen

Hypoglykämie

NNR-Hyperplasie

verminderte Stresstoleranz, Müdigkeit, Apathie

erhöhte Infektneigung

Inadäquate Mineralokortikoidproduktion

Hyperkaliämie, Hyponatriämie

Salzverlustsyndrom

Metabolische Azidose

Hypotonie

Vermehrte Androgenproduktion

Virilisierung des äußeren weiblichen Genitales

Pseudopubertas präcox

Symptomatik nicht klassisches AGS

Vor der Pubertät:

prämatüre Adrenarche / Pubarche
Großwuchs, akzeleriertes Knochenalter
leichte Klitorishypertrophie

In der Pubertät und bei erwachsenen Frauen:

Hirsutismus, Akne, Seborrhoe
tiefe Stimme
Klitorishypertrophie
temporärer Haarausfall, Stirnglatze
primäre oder sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe
Infertilität
Kleinwuchs im Erwachsenenalter

Biochemie-Phänotyp Korrelation

Parameter	Klassisches AGS		nicht - klassisches
	mit SW	ohne SW	
Aldosteron	↓	n	n
Renin	↑	↑ evt.	n
Cortisol	↓	↓	n
17OHProg ng/dl	>20 000	10-20 000	1000-10 000
Testo	↑	↑	↑

Mutationen der 21-Hydroxylase

(nach Speiser, Higashi, White, Wedell)

klassisches AGS:

	Restaktivität
Große Deletionen	0 %
Exon 3: 8 bp Deletion	0 %
Intron 2: splice site, nt 656	0-2 %
Exon 6: Cluster Ile236, Val 237, Met 239	0 %
Exon 7: Insert T, nt 1751	0 %
Exon 8: Glu318term	0 %
Exon 8: Arg356Trp	0-2 %
Exon 4: Ile172Asn	2-4 %

late onset AGS:

Exon 7: Val 281Leu	20-50 %
Exon 1: Pro30Leu	30-60 %
Exon 10: Pro453Ser	70 %
Promoter-Mutationen	??

Patient mit AGS

- Anamnese: Wachstumsstillstand seit dem 12 LJ
- Befund: 15 8/12 Jahre, 168cm, 56kg
- Knochenalter 19 Jahre
- Na, K, normal
- 17 OH Progesteron erhöht (10 000- 20 000ng/dl)
- Genetik: 1. Allel Deletion. 2. Allel Ile 172 Asn
- Diagnose: spät diagnostiziertes klassisches AGS ohne Salzverlust

Testikuläre adrenale Resttumoren:TART

- männl.AGS Pat. im Erwachsenenalter keine reg.Kontrollen
- Probleme: Fertilitätseinschränkung
- Prävalenz von TART: 5-94% je nach Palp., Sono, MRT
- Pathomechanismen:
 - Parakrine Schädigung durch Androgenüberschuss
 - Mechanische Obstuktion der Tubuli seminiferi durch TART
 - Suppression der Gonadotropine durch Androgenexzess

Ursachen der reduzierten Fertilität bei AGS (m)

Studien Hoden-Sono

- n=30 (17-43J) 165cm

n=9 TART (8 SW) 7 von 7 infertil

n=9 keine (4 SW) 1 von 6 infertil

Cabrera JCEM 86:3070,2001

- trotz optimaler Therapie 11 von 12 Pat.(16-40J),
175cm, adrenale Reste (0,2-4cm), 7 von 11
reduzierte Fertilität

Stikkelbroeck JCEM 86:5721,2001

- n=19 (2-10J) TART 4 von 19

Martinez-Aguayo JCEM 92:4582.2007

Zusammenfassung TART

- TART häufiger bei Salzverlust im Vergleich zur einfach virilisierenden Form des AGS
- TART sind mit einem hohen Risiko der Infertilität assoziiert
- Trotz optimaler Therapie TART nicht ganz zu vermeiden
- Beginn schon im Kindesalter

AGS Therapie im Erwachsenenalter

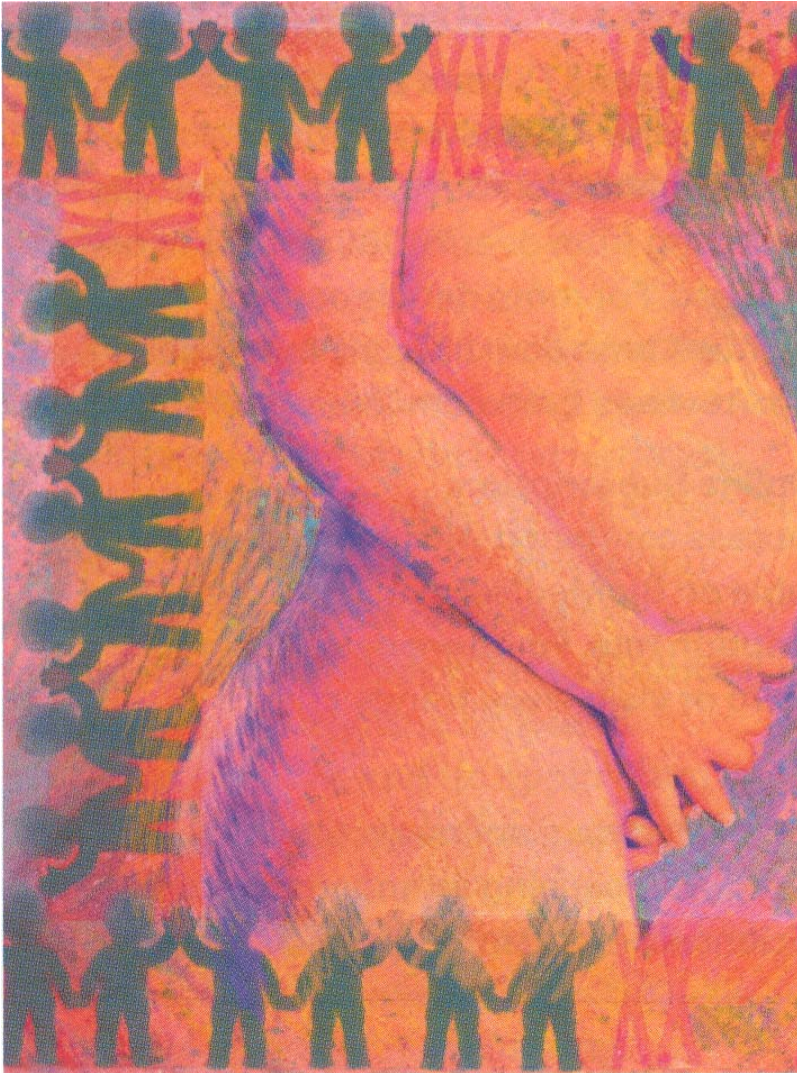
Substanzen

- Hydrocortison 20-25mg/Tag, 3 Dosen ggf.+Fludrocortison
- Prednisolon 5 bis 7,5mg/Tag, 2 Dosen
- Dexamethason 0,25 bis 0,5 mg/Tag, 1 oder 2 Dosen

Therapieziel

- Late onset AGS: - keine Glukocorticoidgabe bei asymptomatischen Patienten,
- Therapie der Virilisierungszeichen
- Klassisches AGS: - Substitution; - Suppression der adrenalen Androgene
- Androstendion und Testosteron normal
-17 OH Progesteron 600-1000ng/dl,

AGS Therapie in der Schwangerschaft



Wer wird behandelt?

- Was wird behandelt?

Mutter:

- klassisches AGS

Hydrocortison ggf. Fludro.

- Late onset AGS

bei Infertilität

DEX 0,25-0,5mg 22Uhr

bis zum Eintritt der SS

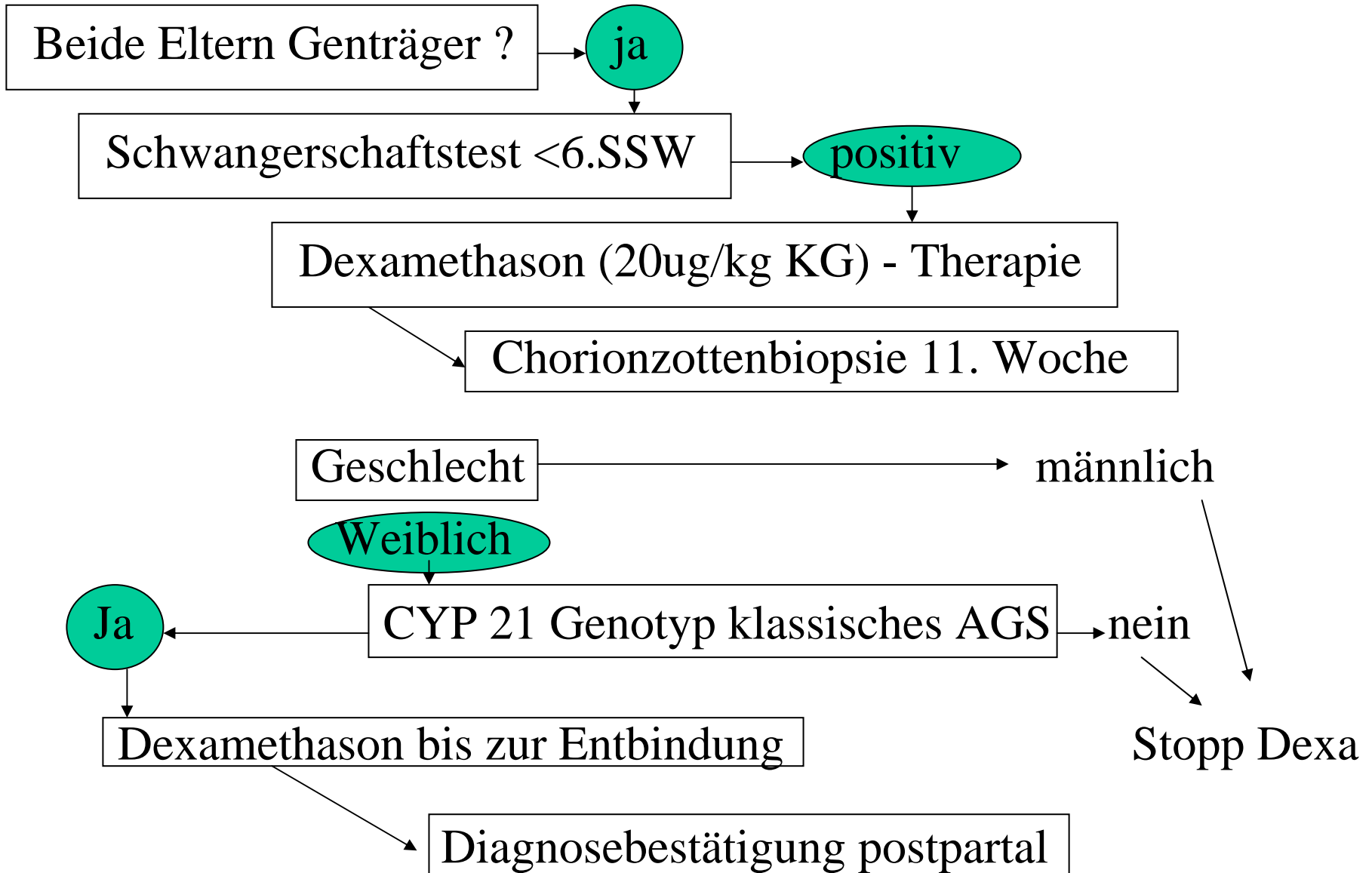
Kind:

weibl. Fetus mit klassischem AGS

DEX 3x 0,5mg

ab 6.SSW bis Partus

Pränatale Diagnostik / Therapie



Einschlusskriterien für eine pränatale DEX-Therapie

- Eltern mit einem betroffenen Kind, beide Eltern Genträger
- derselbe Vater
- molekulargenetische Diagnostik rasch verfügbar
- kein SS-Abbruch geplant
- gute Compliance zu erwarten

Therapie: Dex 20ug/kgKG verteilt auf 3x/Tag,
Beginn mit gesicherter Schwangerschaft
nicht mehr nach der 9.SSW

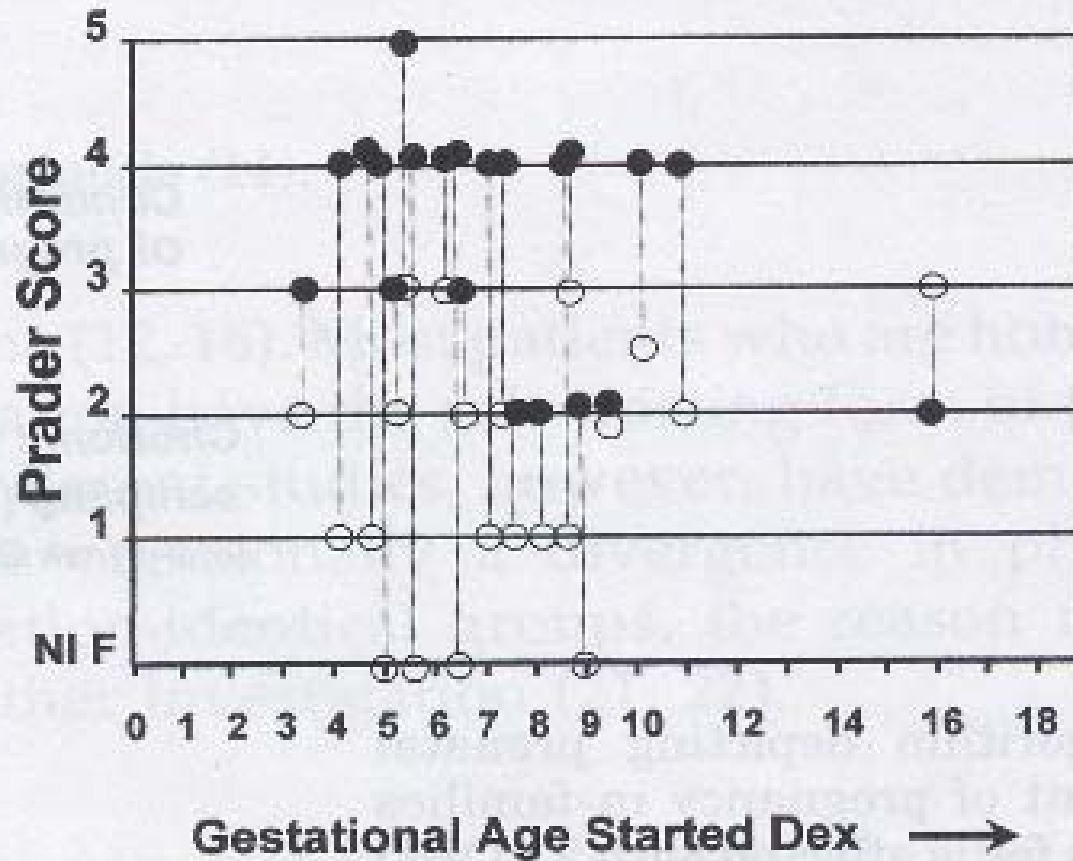
als klinische Studie !

Pränatale DEX Therapie

Prader Stage of Affected Female Infants in Monitored Pregnancies

○ → Dex Treated

● → Female proband (No Dex)



Nebenwirkungen der pränatalen Dex-Therapie

Kinder

- 64 Kinder DEX bis Geburt
 - 1 von 64 fetal distress
- 189 Kinder DEX >
 - Intrauteriner Tod 3x
 - Hydrocephalus 1x

Mütter (n=38)

- Keine 19x
- Exzess.Gewichtszunahme 9x
- Striae, Cushing-Zeichen 3x
- Hochdruck 2x
- Präeklampsie 1x
- Ödeme 1x
- Gestationsdiabetes 1x

Zusammenfassung update AGS

- *Biochemie*

17 OH Progesteron korreliert mit dem Schweregrad,
Therapieziel: Normalisierung von Androstendion und T

- *Molekulargenetik*

Sichere Diagnostik, Genotyp/Phänotyp Korrelation

- *Pränatale Dexa-Therapie*

- Genetische Beratung bei allen AGS Genträgern bei
Kinderwunsch, Diagnostik der Eltern vor der SS!

- 80% Erfolgsrate der DEX Therapie in der SS

Häufige Mutationen im CYP 21 Gen

Exon	Mutation	Mutation	Enzymakt%	Phänotyp
1	Pro30Leu	missense	30-60	Non class
7	Val281Leu	missense	20-50	Non class
4	Ile172Asn	missense	2-4	SV / (SW)
Intr.2	alt.splicing	IVS2-13A/C>G	0-(2)	SW / (SV)
3	8bpdel Ex 3	deletion	0	SW

Gemischte Mutation: meist Phänotyp der milderen Mutation

SV, einfach virilisierend; SW Salzverlust

Pränatale Dexamethason Therapie

Pro

- Virilisierung weibl. Feten reduziert
- Keine oder nur minimale genitalkorr.OP
- 2 große Studien (USA, Europa) n=785 Schwangerschaften publiziert (2001, 2003)

Contra

- Schweregrad der Virilisierung nicht immer gut vorhersagbar
- Einfluss auf fetale Entwicklung langfrist.NW?
- Therapie „blind“ ab 6-7. postmenstr. Woche bis -10/11.SSW CVB (9-10% Aborte vs. 2% nach der 10.SSW)
- -14/16.SSW Amniozentese
- 7 von 8 unnötig behandelt