PAEDIATRICA Vol. 21 No. 1 2010

Pränatale Diagnostik und Therapie der klassischen Form des Adrenogenitalen Syndroms (AGS) bei *CYP21A2* Gendefekt (21-Hydroxylasemangel)

Primus E. Mullis, Christa E. Flück, Bern: Unter Mitarbeit von Daniel Surbek, Chefarzt Geburtshilfe und foeto-maternale Medizin, Sabina Gallati; Genetik, Abteilung für Humangenetik

Einführung

Die Möglichkeiten einer Abklärung/Therapie schaffen Bedürfnisse. Diese sind aber immer mit vielen Fragen verbunden. Hat eine Familie ein Kind mit einem AGS so ist heute pränatal eine entsprechende Abklärung und bei Bedarf eine Behandlung des ungeborenen Kindes *in utero* über die Mutter möglich. Dabei sind die Indikationen klar gegeben, die Nach- und aber auch die Vorteile sind genauestens abzuwägen. Viele Fragen sind offen! Um all diese anstehenden Fragen der Eltern/Angehörigen fürs Erste beantworten zu können, haben wir diese Informationsschrift verfasst. Die Zusammenarbeit mit dem Kinderendokrinologen, dem Gynäkologen, sowie Geburtshelfer sind ein absolutes MUSS.

Das adrenogenitale Syndrom (AGS), oder auch kongenitale adrenale Hyperplasie (KAH) genannt, ist eine autosomal-rezessive Erkrankung. Verursacht ist sie durch eine eingeschränkte oder fehlende Aktivität eines an der Kortisol-Biosynthese beteiligten Enzymes in der Nebennierenrinde. Daraus resultiert eine ungenügende Bildung von Kortisol. Mit einer Inzidenz von etwa 1:10 000 Neugeborenen in Europa ist der 21-Hydroxylasemangel infolge eines *CYP21A2* Gendefekts die häufigste Ursache. Beim 21-Hydroxylasemangel führt die mangelnde Rückkoppelung durch Kortisol zur vermehrten ACTH Produktion/Ausschüttung aus der Hypophyse, was zu einer Hyperplasie der Nebennierenrinde und infolge des Enzymblocks zu einer gesteigerten Bildung von adrenalen Androgenen führt. Da die übermässige Androgenbildung bei betroffenen Feten sehr früh einsetzt, kann es in der 6.–12. Schwangerschaftswoche zu einer Virilisierung des unreifen äusseren Genitales bei weiblichen Feten kommen.

Anhand der klinischen Manifestationen unterscheidet man 2 Formen von 21-Hydroxylase-Defekt: Die sogenannt klassische und die nicht-klassische («late-onset») Form. Die klassische Form ist charakterisiert durch die frühe Manifestation mit Genitalveränderungen allein («simple virilising») oder mit zusätzlicher Salz verlierender Komponente («salt wasting»), bei der neben Kortisol auch die Aldosteron Produktion gestört ist.

Die nicht-klassische Form des AGS ist von der Symptomatik her weniger ausgeprägt und tritt in der Regel erst jenseits der Neonatalzeit in Erscheinung, insbesondere ohne relevanten Aldosteron – und/oder Kortisol-Mangel und daher mit wenig ausgeprägten genitalen Anomalien (z. B. Klitorishyperplasie).

Die pränatale Diagnostik und Therapie des AGS mittels Dexamethason hat zum Ziel, die Virilisierung des äusseren weiblichen Genitales zu verhindern, um diesen Kindern eine meist aufwendige und oft sehr belastende Genitalkorrektur-Operation zu ersparen.

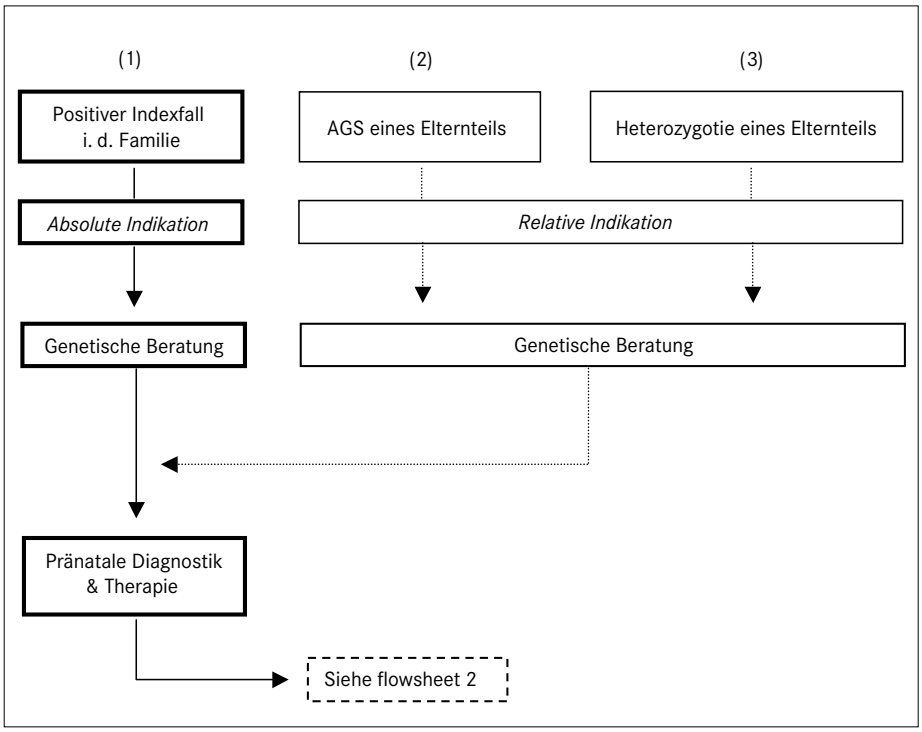
Wichtig

Die nachfolgenden Empfehlungen beziehen sich exklusiv auf die klassische Salz verlierende und einfach-virilisierende Form des AGS bei 21-Hydroxylasemangel infolge *CYP21A2*-Gendefekten.

Risikokonstellationen [flowsheet 1]

1. Indexfall in der Familie
   Zwei gesunde Elternteile mit einem Kind, das einen 21-Hydroxylasemangel (*CYP21A2* genotypisch gesichert) aufweist. (AGS-Risiko beim Neugeborenen 1:4, Risiko für erkrankten weiblichen Fötus mit Genitalanomalie 1:8)

2. AGS eines Elternteils
   AGS eines Elternteils (d. h. Mutter oder Vater ist homozygot für eine *CYP21A2* Mutation) und unbekannter Gen-Status beim anderen Elternteil.



Flowsheet 1: Risikokonstellation für 21-Hydroxylasemangel (CYP21A2 Gendefekt)

3. Bekannte Heterozygotie für *CYP21A2* Genmutation eines Elternteils und unbekannter Gen-Status beim anderen Elternteil.

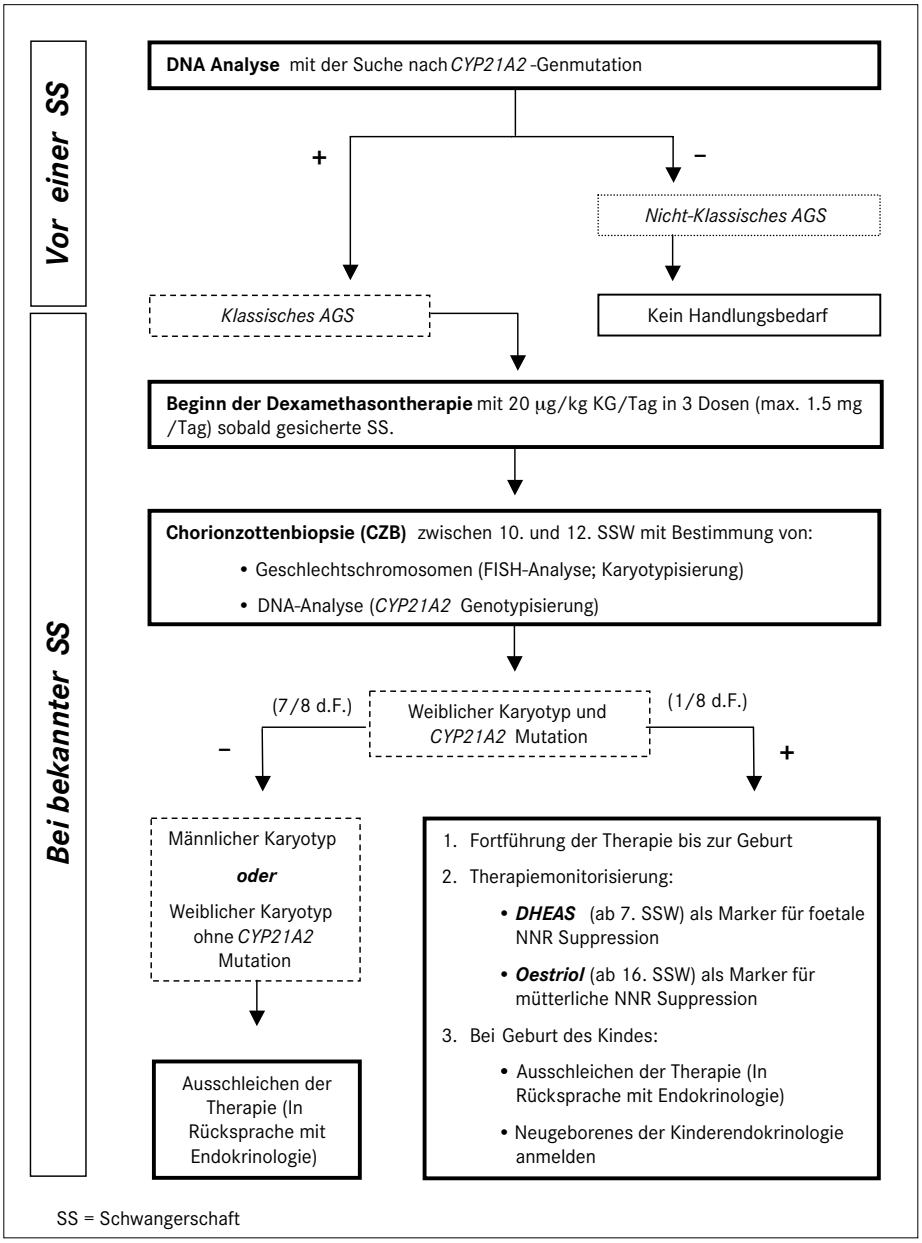
Bei den Risikokonstellationen in Punkt 1 besteht eine Indikation (dringende Empfehlung) zur genetischen Beratung vor Eintreten einer Schwangerschaft, um die Möglichkeit einer pränatalen Diagnostik und Therapie zu besprechen.

Bei relativen Risikokonstellationen (2/3) besteht keine Empfehlung hinsichtlich Therapie. Beratung und Abklärung können auf Wunsch angeboten werden.

Vorgehen bei positivem Indexfall (Risikokonstellation (1), absolute Indikation) [flowsheet 2]

Voraussetzung für jede pränatale Diagnostik oder Therapie ist eine vorausgehende genetische/pränatalmedizinische Beratung sowie Abklärung durch entsprechende Spezialisten. Für Bern können bei uns entsprechende Kontaktadressen angefordert werden (primus.mullis@insel.ch).

Zeitpunkt: Möglichst vor Eintreten einer Schwangerschaft.



Flowsheet 2: Pränatale Diagnostik und Therapie beim 21-Hydroxylasemangel (CYP21A2 Gendefekt)

Genetische Beratung

Die genetische Beratung hat durch eine Abteilung für Humangenetik und/oder einen klinischen Genetiker in der Praxis zu erfolgen.

DNA-Analyse zur *CYP21A2* Genotypisierung beider Eltern

Der 21-Hydroxylasemangel ist eine autosomal rezessive Erkrankung bei der in etwa 95% aller Fälle homozygote oder compound heterozygote Mutationen im *CYP21A2*-Gen nachgewiesen werden können. Material: 2–10 ml EDTA-Blut des Indexpatienten und der Eltern (Vater und Mutter).

Beachte: Eine vorzeitige Kontaktaufnahme mit den entsprechenden Labors, welche die speziellen DNA-Analysen durchführen, ist zwecks zeitlicher Planung absolut notwendig.

Pränatal-Diagnostik

Entscheiden sich die Eltern für eine pränatale Diagnostik und Therapie, ist die **Chorionzottenbiopsie** (CVS) zur genetischen Analyse und Diagnostik die Methode der Wahl. In Einzelfällen kann eine **nicht-invasive SRY-Diagnostik** (Y-Chromosomen-Diagnostik des Fetus) aus dem mütterlichen Blut veranlasst werden. Diese Untersuchungen verlangen aber ein Zentrum, das diese Untersuchungen zur Verfügung hat.

Die CVS sollte zwischen der 10. und 12. Schwangerschaftswoche (SSW) erfolgen und beinhaltet die Bestimmung von:

1. **Geschlechtschromosomen (QF-PCR; Karyotypisierung)**
   Diese wird in einem Labor für Zytogenetik durchgeführt. Spezialmedien resp. Anweisung zur Probenentnahme sollen beim Labor, das die Analyse macht, vorher eingeholt werden.

2. **DNA-Analyse (*CYP21A2* Gen-Typisierung)**
   Ein Teil des Materials aus der Chorionzottenbiopsie wird für die Mutationsanalyse verwendet.

Pränatale Therapie

- **Das Medikament** der Wahl ist Dexamethason, das im Gegensatz zu anderen Glukokortikoiden die Plazentarschranke frei passiert und so zum Feten gelangt. So kann die übermässige Androgenproduktion der fetalen Nebennierenrinde unterdrückt werden.

- **Dosis:** 20 μg/kg KG/Tag in 3 Dosen verteilt (max. 1.5 mg/Tag).
- **Zeitpunkt:** Die Therapie ist sofort nach Kenntnis der Schwangerschaft, spätestens aber in der 6. SSW zu starten.
- Die Therapie **obliegt** einer Fachperson mit speziellen Kenntnissen in gynäkologischer Endokrinologie und Änderungen sollten nur nach spezieller Rücksprache mit dieser Fachperson erfolgen. Der Entscheid zur Fortführung oder Sistierung der Dexametasontherapie wird nach Eintreffen von Chorionzottenbiopsie-Resultaten gefällt. Ist der Fötus weiblich und zudem homozygot oder compound heterozygot für Mutationen innerhalb des *CYP21A2*-Gens (1 : 8 Föten bei Risikokonstellation) wird die Therapie bis zum Ende der Schwangerschaft fortgesetzt. In den übrigen Fällen wird die Dexamethasontherapie sistiert.
- Die Dexamethasontherapie soll nicht abrupt sistiert, sondern schrittweise um 0.5 mg jeden 2. Tag ausgeschlichen werden.

Therapiekontrolle

Bei Therapiebeginn und anschliessend im 4 Wochen Intervall sollte bis zum Geburtstermin die Therapie wie folgt überwacht werden:

- Bestimmung von **DHEAS** (ab 7. SSW) als Marker für die erfolgreiche Suppression der fetalen NNR Androgene und **Oestriol** (ab 16. SSW) als Marker für die erfolgreiche Suppression des foeto-maternalen Androgen Stoffwechsels.
- Die Schwangerschaft gilt als Risikoschwangerschaft und sollte entsprechend überwacht werden. Diese sorgfältige Überwachung sollte durch eine Fachperson mit Kenntnissen in Pränatalmedizin/gynäkologischer Endokrinologie durchgeführt werden.

Ablauf nach der Geburt

- Gewinnung von Nabelschnurblut zur Bestätigung der *CYP21A2*-Mutation beim Kind
- Sofort Kontakt mit einer Abteilung für pädiatrische Endokrinologie aufnehmen
- Schrittweise Reduktion von Dexamethason bei der Mutter, 0.5 mg jeden 2. Tag
- Am 4. Lebenstag wird das 17-α-OH-Progesteron im Rahmen des Neugeborenen-Screenings bestimmt (Guthrie). Parallel erfolgen weitere biochemische Diagnostik und Therapie durch eine Fachperson in pädiatrischer Endokrinologie.
- Bei pränatal nachgewiesenem AGS wird nach Diagnosesicherung postnatal sofort mit einer Substitutionstherapie begonnen (Hydrocortone® und Florinef®), dies um eine mögliche Addison-Krise in der zweiten Lebenswoche zu verhindern.
- **Beachte:** Auch betroffene Knaben, die nicht bis zur Geburt behandelt wurden, müssen postnatal sofort nach Diagnosesicherung einer Substitutionstherapie zugeführt werden.

Adresslisten sowie Literaturangaben können angefordert werden (primus.mullis@insel.ch).

Korrespondenzadresse
Prof. P-E. Mullis
Abteilung pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie & Stoffwechsel
Med. Univ. Kinderklinik
Inselspital
3010 Bern
primus.mullis@insel.ch