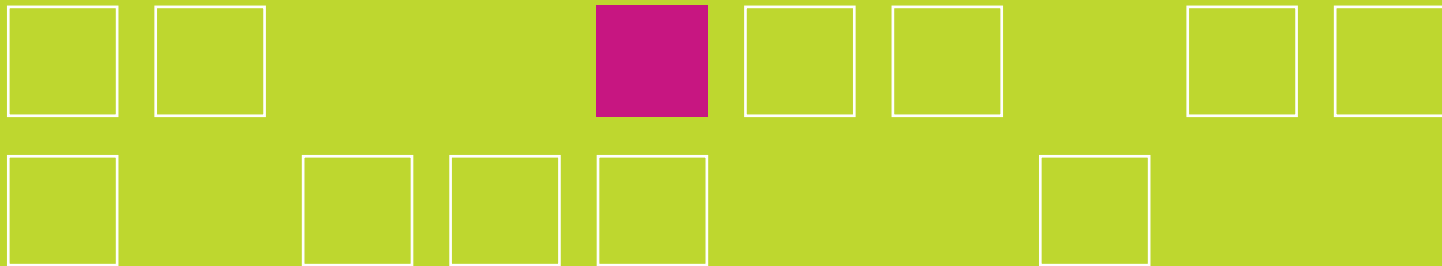


## Adrenogenitales Syndrom (AGS)





## Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Unter dem Begriff congenitales adrenogenitales Syndrom (AGS) [Synonym: congenitale adrenale Hyperplasie (CAH)] werden mehrere Stoffwechselerkrankungen zusammengefasst, die zu einem Cortisolmangel und zu inadäquater Synthese adrenaler Steroidhormone führen. Es handelt sich um autosomal rezessiv vererbte Defekte der Cortisol synthese, die in allen sechs an der Synthese der Steroidhormone beteiligten Enzymen vorkommen können. Allein Cortisol ist als Endprodukt des Stoffwechselweges in der Lage im Hypothalamus die Sekretion des Corticotropin-releasing-Hormons (CRH) und in der Hypophyse die Sekretion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) abzuschalten. Der nicht behandelte Cortisolmangel führt zu einer permanenten Stimulation der Hormonproduktion in der Nebennierenrinde und damit zur Ausbildung einer Hyperplasie. Je nachdem, auf welcher Stufe der Hormonsynthese der enzymatische Defekt vorliegt, akkumulieren die Zwischenprodukte und es kommt zu inadäquaten Konzentrationen von Mineralocorticoiden und androgenen Steroiden. Hormonexzess- oder Mangelsyndrome können je nach Enzymdefekt auftreten.

### Klinik-Einteilung und Symptome · Hormonelle Änderungen

Die genetischen Defekte in den verschiedenen Enzymen der Steroidbiosynthese resultieren typischerweise in unterschiedlichen Konstellationen von Über- oder Unterproduktion bestimmter Hormone (siehe Tabelle). Ein AGS mit Androgenüberproduktion entwickelt sich beim 21-Hydroxylase-Mangel (CYP21) und beim 11-beta-Hydroxylase-Mangel (CYP11B1). Bei der Lipoidhyperplasie (20,22-Desmolase-Mangel, STAR-Protein), beim 17-alpha-Hydroxylase-Mangel (CYP17) und beim 3-beta-Dehydrogenase-Mangel (HSD3B2) liegt ein AGS mit Androgenmangel vor. Normale Cortisolspiegel

sind bei bestimmten Defekten der CYP17 (17,20-Lyase-Mangel) und der Aldosteronsynthese (CYP11B2) zu erwarten. Defekte im CYP11B1 resultieren in einer erhöhten Desoxycortisol-Produktion, die den Aldosteron-Mangel kompensiert (kein Salzverlust) und zu einem arteriellen Hypertonus mit möglichen Folgesymptomen wie Linksherzhypertrophie und Retinopathie führen kann.

### Klassische Formen

Bei den klassischen Formen des AGS sind die wichtigsten Symptome bereits bei der Geburt vorhanden. Androgenexzess führt zur pränatalen Virilisierung bei Mädchen und einer Pseudopubertas praecox bei beiden Geschlechtern. Eine verminderte Androgenproduktion führt bei Knaben zu unzureichend virilisierten Genitale. Verminderte Östrogenproduktion bewirkt bei Mädchen eine Pubertas tarda mit primärer Amenorrhoe. Die verminderte Cortisolproduktion führt zu Müdigkeit, Apathie, verminderter Stresstoleranz, Hypoglykämien, erhöhter Infektneigung und Addison-ähnlichen Krisen. Die verminderte Aldosteronproduktion resultiert in Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Salzverlustsyndrom, metabolischer Azidose und Blutdruckabfall.

### Nicht klassische Formen

Je nach Schwere des genetischen Defektes können sich die Symptome bei den nicht klassischen Formen des AGS, die mit Androgenexzess einhergehen, in unterschiedlichem Lebensalter manifestieren. Vor der Pubertät kann sich die Erkrankung bei Mädchen in prämaturer Pubarche oder Adrenarche, akzeleriertem Knochenalter, Kleinwuchs, und Klitorishypertrophie manifestieren. Bei erwachsenen Frauen treten Hirsutismus, Akne, Seborrhoe, tiefe Stimme, Klitorishypertrophie, temporärer Haarausfall, Stirnglatze, primäre oder sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe als typische Symptome auf.

## Klinische und biochemische Veränderungen bei kongenitaler adrenaler Hyperplasie

Stoffwechselstörung	Intersexuelles Genitale	Salzverlust	Postnatale Virilisierung	Plasmasteroide Erhöht	Plasmasteroide Erniedrigt
Lipoidhyperplasie (STAR-Gen)	Jungen	Ja	Nein	Nein	Alle Steroide
HSD3B2-Mangel	Jungen	Ja	Ja	DHEA, Pregnenolon, 17-OH-Pregnenolon	Aldosteron, Cortisol, Testosteron, 17-OH-Progesteron
CYP21-Mangel mit Salzverlust	Mädchen	Ja	Ja	17-OH-Progesteron, Androstenedion, Testosteron	Aldosteron, Cortisol
CYP21-Mangel ohne Salzverlust	Mädchen	Nein	Ja	17-OH-Progesteron, Androstenedion, Testosteron	Cortisol
CYP11B1-Mangel	Mädchen	Nein	Ja	Desoxycorticosteron, 11-Desoxycortisol	Aldosteron, Cortisol
CYP17-Mangel	Jungen	Nein	Nein	Desoxycorticosteron, Corticosteron	Cortisol, Testosteron
Aldosteronsynthese-Mangel Typ 2	Nein	Ja	Nein	18-OH-Corticosteron	Aldosteron
Aldosteronsynthese-Mangel Typ 1	Nein	Ja	Nein	Desoxycorticosteron, Corticosteron	Aldosteron
Cytochrom-P450-Oxidoreduktase-Mangel (POR-Gen)	Variabel	Variabel	Variabel	Variabel (17-OH-Progesteron, Androstenedion, Testosteron, Desoxycorticosteron, Corticosteron)	Variabel (Alle Steroide)

### **Kongenitale Lipoidhyperplasie (20,22-Desmolase-Mangel)**

Enzym: 20,22-Desmolase (Synonym: STAR-Protein), [STAR]  
Chromosom: 8p11.2  
OMIM-Nr.: 201710, 600617  
GenelD.: 6770

#### *Biochemie und Molekularbiologie*

Bei der congenitalen Lipoidhyperplasie ist die Abspaltung der Seitenkette zwischen C20 und C22 des Cholesterins gestört, die zu Pregnenolon führt. Katalysiert wird diese Reaktion durch das Side-Chain-Cleavage-Enzym (P450<sub>sc</sub>). In dem Gen für dieses Enzym wurden jedoch bei keinem der Patienten mit dieser Form des AGS Mutationen gefunden. 1995 wurden Mutationen im Gen für das STAR-Protein (Steroidogenic acute regulatory protein) nachgewiesen, das für den Cholesterintransport zur äußeren Mitochondrienmembran verantwortlich ist. Dieses Protein scheint so essentiell für den ersten Schritt der Steroidhormonbiosynthese zu sein, dass inaktivierende Mutationen das Krankheitsbild auslösen. Das STAR-Gen besteht aus 7 Exons. Als pathogene Mutationen werden Missense- und Nonsense-Mutationen sowie kleinere Deletionen und Insertionen bei Patienten mit congenitaler Lipoidhyperplasie nachgewiesen.

#### *Klinische Bedeutung*

Knaben entwickeln ein phänotypisch weibliches oder intersexuelles Genitale, während Mädchen ein normales Genitale aufweisen. Bei der Geburt sind die Nebennieren massiv vergrößert und mit Einlagerungen von Cholesterinestern durchsetzt, wodurch die Krankheit ihren Namen bekommen hat. Auch wenn

unmittelbar nach der Geburt noch Steroidhormonspiegel messbar sind, kommt es ohne Behandlung zu einem kompletten Ausfall aller Nebennieren-Steroide und klinisch zu einer akuten Addison-Krise. Diese Form des AGS ist sehr selten.

### **3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel**

Enzym: 3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase, [HSD3B2]  
Chromosom: 1p13.1  
OMIM-Nr.: 201810  
GenelD.: 3284

#### *Biochemie und Molekularbiologie*

Die 3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase ist als Schlüsselenzym sowohl für die Synthese der Mineralocorticoide, das Cortisol als auch für die Synthese der Geschlechtshormone notwendig. Es hat Isomerase-Eigenschaften und kann die Reaktion in beide Richtungen katalysieren. Es gibt zwei Gene, die Enzyme mit 3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Aktivität kodieren: HSD3B1, das in der Plazenta, Haut und Fettgewebe exprimiert wird und HSD3B2, das in der Nebenniere und den Gonaden aktiv ist und in dem inaktivierende Mutationen zum AGS führen können. Das HSD3B2-Gen besteht aus vier Exons, von denen jedoch nur drei für das Protein kodieren. Krankheitsauslösende Mutationen können in allen kodierenden Exons vorkommen.

#### *Klinische Bedeutung*

Die Erkrankung kann sich in verschiedenen Ausprägungen manifestieren. Die schweren Verlaufsformen (klassisches AGS) treten

mit Salzverlust bereits in den ersten Lebensmonaten auf, während die milderen Formen (nicht klassisches AGS, Late-onset-AGS) erst in der Pubertät manifestiert werden, wobei dann häufig Mädchen betroffen sind.

Der schwere HSD3B2-Mangel führt zu einem Cortisol- und Aldosteron-Mangel in beiden Geschlechtern sowie zu einer Störung der Testosteronbiosynthese, die zu einer unvollständigen Maskulinisierung der externen Genitalien bei Männern führen kann. Im Allgemeinen führt diese Form des AGS nicht zur Maskulinisierung von weiblichen Feten und kann daher bei Mädchen bis zur Feststellung eines Salzverlustes unentdeckt bleiben. Männliche Neugeborene weisen aufgrund des Androgen-Mangels ein intersexuelles Genitale auf. Die hohen DHEA-Konzentrationen, die bei diesem Krankheitsbild auftreten, können wegen der leichten Androgenwirkung dieses Metaboliten bei weiblichen Neugeborenen leichte Virilisierungsercheinungen (Klitorishypertrophie) auslösen. Der HSD3B2-Mangel ist für ca. 1-10% der klassischen Formen des AGS verantwortlich. Mehrere Autoren diskutieren, dass nicht klassische Formen des HSD3B2-Mangels Ursache von prämaturer Pubarche, Hirsutismus, Menstruationsstörungen und polycystischen Ovarien sind.

Im Gegensatz zu Defekten im CYP21- und Steroid-11-beta-Hydroxylase-Gen ist der Defekt im HSD3B2-Gen nicht auf die Störung der Nebennieren beschränkt, sondern verhindert die Steroidsynthese sowohl in den Nebennieren als auch in den Gonaden. Dadurch kommt es in diesen Geweben zu einer verminderten Sekretion von Cortisol, Aldosteron, Progesteron,

Androgenen und Östrogenen. Als biochemischer Marker für die Diagnose ist ein erhöhtes Verhältnis der Plasmakonzentrationen von 17-Hydroxypregnenolon zu 17-Hydroxyprogesteron bzw. DHEA zu Androstendion zu nennen.

### **Steroid-21-Hydroxylasemangel**

Enzym: 21-Hydroxylase, [CYP21A2]  
Chromosom: 6p21.3  
OMIM-Nr.: 201910  
GeneID.: 1589

#### *Biochemie und Molekularbiologie*

Das CYP21-Gen ist auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6, mitten im Genort für den HLA-Histokompatibilitätskomplex und den Komplementfaktor C4 lokalisiert. Seine Struktur ist vollständig aufgeklärt. Neben dem aktiven Gen befindet sich in unmittelbarer Nachbarschaft (Abstand ca. 30 kB) ein Pseudogen sowohl für das CYP21-Gen (CYP21P) als auch für das Gen des Komplementfaktors C4 (C4A). Beide sind wahrscheinlich in der frühen Entwicklungsgeschichte des Menschen durch eine Duplikation gemeinsam entstanden und dann durch die Akkumulation von Mutationen inaktiv geworden. Die Sequenzhomologie zwischen aktivem Gen und Pseudogen beträgt im Bereich der Exons 98%. Das CYP21-Gen besteht aus 10 Exons und hat eine Größe von 3,1 kB.

Die Anwesenheit der Pseudogene in unmittelbarer Nachbarschaft der aktiven Gene und die hohe Sequenzhomologie ist der

Grund für die Häufigkeit von inaktivierenden Mutationen im CYP21-Gen. Zwei Mechanismen sind für pathogene Veränderungen verantwortlich: 1). In etwa 20–25% der klassischen AGS-Fälle liegt eine Deletion von ca. 30 kb des CYP21 und C4-Gens vor. Diese Art von Mutation entsteht wahrscheinlich durch ein ungleiches Crossing-over während der Meiose. Der Bruchpunkt liegt in der Regel irgendwo zwischen Exon 3 und 8 des CYP21 und überspannt den Bereich des CYP21- und C4-Gens bis zur entsprechenden Stelle im CYP21P. 2). Bei 75% liegen eine oder mehrere Mutationen vor, die durch Genkonversionen aus dem Pseudogen stammen.

Die verschiedenen aus dem Pseudogen stammenden Mutationen sind biochemisch danach charakterisiert, wie viel enzymatische Restaktivität noch vorliegt. Daraus lassen sich Regeln für eine Genotyp-Phänotyp-Korrelation ableiten. Mutationen, die dazu führen, dass kein aktives Enzym gebildet werden kann, führen in homozygoter Form zur schweren Form des AGS mit Salzverlust (SW: salt wasting). Eine Restaktivität von 2–4% reicht aus, genügend Aldosteron zu bilden, um ein Salzverlustsyndrom zu verhindern. Solche Mutationen führen in homozygotem Zustand phänotypisch zu einer einfach virilisierenden Form (SV: simple virilizing) des AGS. Mutationen, bei denen im Protein noch deutlich enzymatische Restaktivität vorhanden ist, lassen in homozygotem Zustand ein nicht klassisches AGS (NC: non-classical AGS) erwarten. Bei gemischt heterozygoten Genträgern gilt die Regel, dass sich der Phänotyp nach der milderen Mutation, also nach dem Allel richtet, welches zu einem Enzym mit höherer Restaktivität führt.

### *Klinische Bedeutung*

In über 90% der klassischen Formen des AGS liegt ein CYP21-Mangel vor. Wegen der großen klinischen Relevanz wird auf diese Form des AGS ausführlicher eingegangen.

Die Inzidenz der klassischen Formen des 21-Hydroxylasemangels wird mit 1:12.000 Geburten bei Kaukasiern angegeben. In einigen ethnischen Gruppen liegt die Häufigkeit jedoch erheblich höher (z.B. 1:700 bei Yupik Eskimos, Alaska).

Die Heterozygotenfrequenz in der deutschen Bevölkerung liegt bei ca. 1:50, was in etwa auch mit anderen europäischen Ländern und Nordamerika übereinstimmt.

Die Häufigkeit nicht klassischer Formen dürfte ca. bei 1:350 liegen, wobei davon auszugehen ist, dass dieses Krankheitsbild unterdiagnostiziert ist.

Der CYP21-Mangel kann sich in drei Formen manifestieren.

- Klassisches AGS mit Salzverlustsyndrom
- Klassisches einfach virilisierendes AGS
- Nicht klassisches (late-onset) AGS

Beim klassischen einfach virilisierenden AGS treten bereits in utero Virilisierungen bei weiblichen Feten auf. Das äußere Genitale kann dabei je nach Schweregrad des Enzymdefektes von einer einfachen Klitorishypertrophie bis zu einer kompletten Fusion der Labioskrotalfalten mit einer penisartigen Vergrößerung der Klitoris und Extension der Urethra auf die Glans penis reichen. Die Klassifizierung der Missbildung erfolgt nach Prader.

Das innere Genitale ist immer weiblich. Weibliche Neugeborene können bei der Geburt als Knaben verkannt werden. Das Genitale männlicher Neugeborener ist bis auf gelegentliche Pigmentierung des Skrotums unauffällig.

Ohne Behandlung manifestiert sich bei den AGS-Kindern beiderlei Geschlechts eine Pseudopubertas praecox mit frühem Auftreten von Pubesbehaarung und Penis- bzw. Klitorishypertrophie. Der Androgenüberschuss führt zunächst zu einem akzeleriertem Knochenwachstum, dann aber zu einem vorzeitigen Schluss der Wachstumsfugen, so dass insgesamt ein Kleinwuchs resultiert. Nicht behandelte AGS-Mädchen bleiben primär amenorrhöisch.

Das klassische AGS mit Salzverlust tritt auf, wenn ein (nahezu) kompletter Verlust der CYP21-Aktivität vorliegt. Zu den Virilisierungserscheinungen kommt ein lebensbedrohendes Salzverlustsyndrom hinzu. Dieses manifestiert sich in der Regel erst in der zweiten bis dritten Lebenswoche durch Trinkschwäche, Erbrechen, Elektrolytveränderungen, Exsikkose, metabolische Azidose und zunehmende Apathie. Bei nicht rechtzeitig angepasster Behandlung kann auch in späterem Lebensalter unter akuten Stresssituationen (Infektionen, Fieber, Gastroenteritis, Operationen) eine Salzverlustkrise auftreten.

Das nicht klassische AGS kann sich sehr variabel manifestieren. Schwerere Formen führen bereits in der Jugend zu prämaturer Pubarche, Großwuchs und Klitorishypertrophie. Mildere Formen werden meist nur bei weiblichen Genträgern manifest. Betroffene Männer mit entsprechender genetischer Veranlagung ent-

wickeln nur selten klinische Symptome. Bei erwachsenen Frauen führen die Auswirkungen der Hyperandrogenämie zu Symptomen wie Hirsutismus, Akne, Seborrhoe, tiefe Stimme, leichte Klitorishypertrophie, temporärem Haarausfall, Stirnglatze, primäre oder sekundäre Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe. Von Bedeutung ist die differentialdiagnostische Abgrenzung der milden nicht klassischen Form des CYP21-Mangels vom Syndrom der polycystischen Ovarien (PCO).

Eine Pränataldiagnose ist indiziert, wenn der begründete Verdacht besteht, dass ein weiblicher Fötus von einem klassischen AGS betroffen sein könnte. Geschlecht und Mutation können frühzeitig bestimmt werden (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese). Auf diese Weise wird eine pränatale Therapie nur bei betroffenen Mädchen bis zum Ende der Schwangerschaft fortgesetzt.

### **Steroid-11-beta-Hydroxylase-Mangel**

Enzym: Steroid-11-beta-Hydroxylase, [CYP11B1, CYP11B2]  
Chromosom: 8q21  
OMIM-Nr.: 202010, 610613  
GeneID.: 1584

#### *Biochemie und Molekularbiologie*

Die CYP11B1 katalysiert die Umwandlung von 11-Desoxycortisol in Cortisol, aber auch die Umwandlung von Desoxycorticosteron (DOC) in Corticosteron. Das Gen für CYP11B1 hat eine Größe von ca. 7 kB und besteht aus neun Exons. Es besitzt in den kodieren-



den Bereichen ca. 93% Homologie zum Gen der Aldosteron-synthetase.

Mutationen im CYP11B1-Gen führen zu einem vollständigen Aktivitätsverlust oder zumindest zu einer Aktivitätserniedrigung des Enzyms und somit zu einer Störung der adrenalen Steroidbiosynthese.

#### *Klinische Bedeutung*

Etwa 5% der klassischen Formen des AGS werden durch einen CYP11B1-Mangel hervorgerufen. Diese Form der adrenalen Hyperplasie zeichnet sich durch einen Androgen- und Mineralocorticoid-Exzess aus. Bei Neugeborenen besteht das Risiko einer Hyperkaliämie, einer Hyponatriämie und einer erheblichen Wachstumsretardierung. Mädchen werden mit einem intersexuellen äußeren Genitale geboren. Bei betroffenen Jungen entwickelt sich eine Pseudopubertas praecox. Das vermehrt gebildete Desoxycorticosteron hat mineralocorticoide Wirkung und kompensiert den Aldosteron-Mangel. Es kommt meist in den ersten Lebensjahren zu einer arteriellen Hypertonie in deren Folge sich später eine Linksherzhypertrophie und/oder Retinopathie entwickeln kann. Da die Virilisierungssymptomatik sich von der des CYP21-Mangels kaum unterscheidet, die Hypertonie aber behandlungsbedürftig ist, ist eine differentialdiagnostische Klärung sehr wichtig. Neben der schweren klassischen Form des CYP11B1-Mangels werden ähnlich dem CYP21-Mangel auch nicht klassische Formen postuliert.

Eine komplette Sequenzanalyse des CYP11B1-Gens ist indiziert, wenn nach biochemischem und/oder genetischem Ausschluss

eines Steroid-21-Hydroxylase-Mangels weiterhin die Verdachtsdiagnose eines adrenalen Enzymdefekts besteht oder die biochemischen Parameter den Verdacht auf einen CYP11B1-Mangel unterstützen.

#### **17-alpha-Hydroxylase-12,20-Lyase-Mangel**

Enzym: 17-alpha-Hydroxylase-12,20-Lyase, [CYP17A1]  
Chromosom: 10q24.3  
OMIM-Nr.: 202110, 609300  
GenID: 1586

#### *Biochemie und Molekularbiologie*

Das Enzym CYP17A1 ist ein Protein mit zwei katalytischen Aktivitäten. Es besitzt sowohl 17-alpha-Hydroxylase-Aktivität als auch 17,20-Lyase-Aktivität und kann damit sowohl die 17-alpha-Hydroxylierung von Pregnenolon und Progesteron zu 17-alpha-Hydroxypregnenolon und 17-alpha-Hydroxyprogesteron katalysieren als auch deren weitere Umwandlung zu DHEA bzw. Androstendion durch die 17,20-Lyase-Aktivität. Die meisten Defekte in diesem Gen verhindern die Hydroxylierung an C17 und die 17,20-Lyase-Aktivität. Damit ist die Synthese der Vorstufen des Cortisols und des DHEA und Androstendion blockiert. Weder Cortisol noch Testosteron und Östrogen können gebildet werden. In seltenen Fällen ist aber auch nur die 17,20-Lyase-Aktivität durch die Mutationen beeinträchtigt, so dass normale Cortisolspiegel bei Testosteron und Östrogenmangel vorliegen. Das CYP17A1-Gen besteht aus acht Exons. In allen Exons können pathogene Mutationen vorkommen.

### *Klinische Bedeutung*

Etwa 1% der klassischen Formen des AGS basieren auf Defekten im CYP17A1-Gen. Patienten mit CYP17A1-Mangel können keine Geschlechtshormone bilden. Männliche Neugeborene fallen durch ein intersexuelles Genitale auf. Bei Mädchen bleibt die spontane Pubertätsentwicklung aus, und es besteht eine primäre Amenorrhö. Die Blockade im Stoffwechselweg der Steroidbiosynthese führt zu erhöhten Desoxycortisol- und Corticosteron-Konzentrationen. Deren mineralocorticoide Wirkung führt zur Hypertonie, Hyperkaliämie, Hyponatriämie und metabolischer Alkalose. Die Plasma-Renin-Aktivität ist erniedrigt.

### **Aldosteronsynthese-Mangel**

Enzym: Steroid-18-Oxidase, [CYP11B2]  
Chromosom: 8q21  
OMIM-Nr.: 203400, 610600, 124080  
GenID.: 1585

### *Biochemie und Molekularbiologie*

Die Aldosteronsynthese (CYP11B2) unterscheidet sich vom Isoenzym CYP11B1 dadurch, dass neben der 11-Hydroxylase-Aktivität zusätzlich eine 18-Oxidase-Aktivität vorhanden ist und 11-Desoxycorticosteron zunächst zu Corticosteron und dann weiter zu Aldosteron umgewandelt werden kann. Das CYP11B2-Gen besitzt große Homologie (93% in den kodierenden Bereichen) zum CYP11B1-Gen. Beide Gene befinden sich am gleichen Genort, werden aber unterschiedlich reguliert. Das CYP11B2-Gen besteht aus neun Exons.

### *Klinische Bedeutung*

Beim Hypoaldosteronismus handelt es sich um eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch einen Mangel an CYP11B2 hervorgerufen wird. Man unterscheidet zwischen dem Hypoaldosteronismus Typ1 (CMO I), bei dem kein Aldosteron, trotz erhöhter 18-OH-Corticosteron-Plasmaspiegel nachgewiesen werden kann und dem TYP2 (CMO II), bei dem durch Verlust des Vorläuferproteins 18-OH-Corticosteron zu wenig Aldosteron gebildet wird. Die Cortisol- und Androgenspiegel sind nicht beeinträchtigt.

Neugeborene mit diesem Defekt erkranken in den ersten Lebenswochen an einer lebensbedrohlichen Salzverlustkrise, rezidivierendem Erbrechen und Gedeihstörungen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Schwere der Erkrankung ab und ist im Erwachsenenalter häufig auch ohne Behandlung asymptomatisch. Dieses Krankheitsbild ist selten. Lediglich in bestimmten Bevölkerungsgruppen tritt aufgrund konsanguiner Ehen eine gewisse Häufung auf.

Beide Formen des Hypoaldosteronismus werden durch Mutationen im CYP11B2-Gen hervorgerufen.

### **Cytochrom-P450-Oxidoreduktase-Mangel**

Enzym: Cytochrom-P450-Oxidoreduktase, [POR]  
Chromosom: 7q11.2  
OMIM-Nr.: 201750, 124015  
GenID.: 5447

### *Biochemie und Molekularbiologie*

Die Cytochrome-P450-Oxidoreduktase besitzt strategische Bedeutung für die Stoffwechselfunktion einer Vielzahl von Cytochrom-P450-Enzymproteinen. Das POR-Enzym besitzt Bindungsstellen für die Coenzyme FAD und FMN und vermittelt die Übertragung des Coenzym NADPH auf alle microsomalen P450-Enzyme. Dieser Transfer ist unabdingbare Voraussetzung für die CYP-Enzymfunktion. Das POR-Gen besteht aus 15 Exons und besitzt eine Größe von 32,9kB. Mutationen im POR-Gen verursachen unterschiedlich ausgeprägte Funktionseinschränkungen im POR-Protein und können somit zu partiellem oder komplettem Funktionsverlust der assoziierten CYP-Enzyme führen. Zu den POR-abhängigen Enzymen gehören auch die Enzyme 20,22-Desmolase, 17-alpha-Hydroxylase-12,20-Lyase und Steroid-21-Hydroxylase. Es können mutationsabhängig alle drei Enzyme gleichzeitig oder auch einzeln betroffen sein.

### *Klinische Bedeutung*

Der Cytochrom-P450-Oxidoreduktase-Mangel führt in Kombination mit einem CYP17-, CYP21- und/bzw. einem STAR-Mangel zur Ausprägung der klinischen Symptome eines AGS. In Abhängigkeit davon, welches Enzym in seiner Funktion beeinträchtigt ist, erscheinen die Symptome für klassische und nicht klassische AGS-Formen. Im ungünstigsten Fall sind alle drei Enzyme vom Funktionsverlust betroffen.

## Literatur

Arlt W (2007) P450 oxidoreductase deficiency and Antley-Bixler syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 8(4):301-7

Forest MG, Nicolino M, David M, Morel Y (2004) The virilized female: endocrine background *BJU Int.* 93 Suppl 3:35-43

Forest MG, Tardy V, Nicolino M, David M, Morel Y. (2005) 21-Hydroxylase deficiency: an exemplary model of the contribution of molecular biology in the understanding and management of the disease. *Ann Endocrinol (Paris)* 66(3): 225-32

Lee HH (2005) Diversity of the CYP21P-like gene in CYP21 deficiency. *DNA Cell Biol* 24(1):1-9

Maitra A, Shirwalkar H (2003) Congenital adrenal hyperplasia: biochemical and molecular perspectives. *Indian J Exp Biol.* 41(7):701-9.

Manna PR, Stocco DM (2005) Regulation of the steroidogenic acute regulatory protein expression: functional and physiological consequences. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 5(1):93-108.

Miller WL (2004) Steroid 17alpha-hydroxylase deficiency – not rare everywhere. *J Clin Endocrinol Metab.* 89:40-2

Miller WL (2005) Disorders of androgen synthesis-from cholesterol to dehydroepiandrosterone. *Med Princ Pract* 14 Suppl1: 58-68

Peter M (2002) Congenital adrenal hyperplasia: 11beta-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med.* 20:249-254

Simard J, Moisan AM, Morel Y (2002) Congenital adrenal hyperplasia due to 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta(5)-Delta(4) isomerase deficiency. *Semin Reprod Med.* 20:255-76

Stocco DM (2002) Clinical disorders associated with abnormal cholesterol transport: mutations in the steroidogenic acute regulatory protein. *Mol Cell Endocrinol.* 191:19-25

Therell BL (2001) Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia (2001) *Endocrinol Metabol Clin North Am.* 30:15-30

Tusié-Luna MT, White PC (1995) Gene conversions and unequal crossovers between CYP21 (steroid 21-hydroxylase gene) and (CYP21P involve different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:10796-10800

White PC (2004) Aldosterone deficiency and related disorders. *Mol Cell Endocrinol.* 217:81-7

White PC, Speiser PW (2000) Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Reviews* 21:245-291

Williamson L, Arlt W, Shackleton C, Kelley RI, Braddock SR (2006) Linking Antley-Bixler syndrome and congenital adrenal hyperplasia: a novel case of P450 oxidoreductase deficiency. *Am J Med Genet A* 140A(17):1797-803

Zhao LQ, Han S, Tian HM (2008) Progress in molecular-genetic studies on congenital adrenal hyperplasia due to 11beta-hydroxylase deficiency. *World J Pediatr* 4(2):85-90

Zhu YS, Cordero JJ, Cai LQ, Herrera C, DeFillo-Ricart M, Shackleton C, Imperato-McGinley J (2003) Mutations in CYP11B1 gene: phenotype-genotype correlations. *Am J Med Genet.* 122A:193-200

## Untersuchungsmaterial

- 2 – 5 ml EDTA-Blut
- kultivierte Amnion- und Chorionzellen
- ca. 20 mg (Feuchtgewicht) Chorionzotten

## Dauer der Untersuchung

- 1 – 2 Wochen

## Methodik

- Mutationsnachweis durch DNA-Sequenzierung nach Polymerase-Ketten-Reaktion
- Analyse des Verhältnisses der Anzahl von Kopien des aktiven Gens zur Anzahl der Kopien des Pseudogens (CYP21)
- Deletionsanalyse mittels MLPA (multiplex-ligations-abhängige Sondenamplifikation)-Technik

AOK	LKK	BKK	IKK	VdAK	AEV	Knapp- schaft
Name des Versicherten <span style="float: right;">geb. am</span>						
Kassen-Nr.		Versicherungs-Nr.		Status		
Betriebsstätten-Nr.		Arzt-Nr.		Datum		

**BioGlobe GmbH · Labor für Molekulare Genetik**

Ärztliche Leitung:

Dr. med. Ellen Schäfer, Fachärztin für Humangenetik

Wissenschaftliche Leitung:

Prof. Dr. rer. nat Wolfgang Höppner, Molekulargenetiker

Grandweg 64, 22529 Hamburg

Phone: +49-(0)-40-429346-0, Fax: +49-(0)-40-429346-10

Email: info@bioglobe.net; www.bioglobe.net

**Klinische Angaben:**

**Einsender:**

(Stempel)



**Hyperandrogenämie/Adrenogenitales Syndrom**

- Steroid-21-Hydroxylase-Defizienz** (CYP21B-Gen, MIM +201910)
- Steroid-11-beta-Hydroxylase-Defizienz** (CYP11B1-Gen, MIM 610613)
- Steroid-17-alpha-Hydroxylase-Defizienz** (CYP17-Gen, MIM \*609300)
- Steroid-3-beta-Dehydrogenase- Defizienz** (3HSD-Gen, +MIM 201810)
- Aldosterone-Synthase-Defizienz** (CYP11B2, MIM203400)
- Cytochrom P450 Oxidoreductase** (POR, MIM \*124015)

Für die DNA-Analytik werden 3–5 ml EDTA-Blut benötigt. Die Probe kann auf dem einfachen Postweg **ungekühlt** verschickt werden. Versandmaterial kann im Labor angefordert werden. Bitte notieren Sie den Patientennamen und Geburtsdatum auf dem Probenröhrchen.

Trennen Sie das Auftragsformular aus der Broschüre heraus und versenden Sie es mit der Blutprobe an das Labor der BioGlobe GmbH. Das komplette Auftragsformular können Sie sich im Internet unter [www.bioglobe.net](http://www.bioglobe.net) herunterladen.

---

**Notizen:**



## Fakten – Gene und Proteine

Gene symbol	Gen	Chromosom	Gengröße (Kb)	Exon (n)	CDS (bp)	Protein (Aminosäuren)	MIM	GeneID	DNA Referenzsequenz	Peptid Referenzsequenz
STAR	20,22-Desmolase	8p11,2	7,29	7	858	285	600617	6770	NT 008251	NP 000340
HSD3B2	3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase	1p13,1	7,88	4	1119	371	201810	3284	NT 004754	NP 000189
CYP21A2	21-Hydroxylase	6p21,3	3,34	10	1488	495	201910	1589	NT 007592	NP 000491
CYP11B1	Steroid-11-beta-Hydroxylase	8q21	7,5	9	1512	503	610613	1584	NT 008127	NP 000488
CYP17A1	17-alpha-Hydroxylase/ 17,20-lyase	10q24,3	6,88	8	1527	508	609300	1586	NT 030059	NP 000093
CYP11B2	Steroid-18-Oxidase	8q21	7,28	9	1512	503	203400	1585	NT 008127	NP 000489
POR	Cytochrome-P450-Oxidoreduktase	7q11,2	32,87	15	2043	676	124015	5447	NT 079595	NP 000932

**BioGlobe GmbH**

Grandweg 64  
22529 Hamburg, Deutschland

Telefon: 040-429346-0

Fax: 040-429346-10

info@bioglobe.net

www.bioglobe.net

Geschäftsführung:

Prof. Dr. Wolfgang Höppner, Geschäftsführer

Dr. Nikolaus Peters, Kaufmännischer Geschäftsführer

Wissenschaftlicher Leiter:

Prof. Dr. Wolfgang Höppner

Ärztliche Leiterin:

Dr. med. Ellen Schäfer, Medizinische Leiterin

Gerichtsstand:

Hamburg, Deutschland

HRB 74484

DE812999988

GENE 01, März 2009

Verfasser

Prof. Dr. Wolfgang Höppner

Dr. Ramona Salazar

© Copyright BioGlobe GmbH, 2009



Bioglobe GmbH · Grandweg 64 · 22529 Hamburg · Germany

**Prof. Dr. Wolfgang Höppner**

Phone: +49-(0)-40-429346-13 · Fax: +49-(0)-40-429346-10 · Mail: [info@bioglobe.net](mailto:info@bioglobe.net) · [www.bioglobe.net](http://www.bioglobe.net)