

Adrenogenitales Syndrom

Unter dem Begriff kongenitales adrenogenitales Syndrom (AGS) [Synonym: kongenitale 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.

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-Deoxycortisol	Aldosteron, Cortisol
CYP17-Mangel	Jungen	Nein	Nein	Desoxycorticosteron, Corticosteron	Cortisol, Testosteron
Cytochrom-P450-Oxidoreduktase-Mangel (POR-Gen)	Variabel	Variabel	Variabel	Variabel (17-OH-Progesteron, Androstenedion, Testosteron, Desoxycorticosteron, Corticosteron)	Variabel (Alle Steroide)

1. Steroid-21-Hydroxylase - CYP21A2 (MIM 613815) Funktion

Funktion

Das CYP21A2-Gen liefert Anweisungen zur Herstellung eines Enzyms, das 21-Hydroxylase genannt wird und Teil der Cytochrom-P450-Enzymfamilie ist. Das 21-Hydroxylase-Enzym kommt in den Nebennieren vor, und ist beim Aufbau der Steroidhormone Cortisol und Aldosteron beteiligt. Cortisol hilft, den Blutzuckerspiegel zu halten, schützt den Körper vor Stress und unterdrückt Entzündungen. Aldosteron wird manchmal als das salzhaltende Hormon bezeichnet, da es die Menge an Salz reguliert, die von den Nieren zurückgehalten wird. Die Retention von Salz beeinflusst den Flüssigkeitsspiegel im Körper und den Blutdruck.

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 CYP21A2 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-Gens 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: nonclassical 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.

Krankheit

In über 90% der klassischen Formen des AGS liegt ein CYP21-Mangel vor. 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 entwickeln 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.

Mehr als 300 Mutationen im CYP21A2-Gen sind in der medizinisch wissenschaftlichen Literatur beschrieben, die zu einem 21-Hydroxylase-Mangel führen. Einige dieser Mutationen resultieren aus einem Austausch von genetischem Material zwischen dem CYP21A2-Gen und dem Pseudogen, das sich sehr nahe am CYP21A2-Gen auf Chromosom 6 befindet. Diese Art des DNA-Austauschs wird als Genkonversion bezeichnet. Das genetische Material aus dem Pseudogen enthält Fehler, die, wenn sie in das CYP21A2-Gen eingeführt werden, die Art und Weise stören, wie die Anweisungen des Gens verwendet werden, um ein Protein herzustellen. Andere Mutationen, die einen 21-Hydroxylase-Mangel verursachen, verändern einzelne Proteinbausteine (Aminosäuren) in dem 21-Hydroxylase-Enzym oder löschen oder fügen DNA-Stücke in das CYP21A2-Gen ein. Forscher haben drei Formen von 21-Hydroxylase-Mangel beschrieben. Individuen mit einer Form der Störung, die als Salzverlust-Typ bezeichnet wird, haben CYP21A2-Mutationen, die zu einem vollständig nichtfunktionellen Enzym führen. Menschen mit dem einfach virilisierenden Typ dieser Krankheit haben CYP21A2-Genmutationen, die die Produktion von niedrigen Mengen an funktionellem Enzym ermöglichen. Personen mit dem nicht-klassischen Typ dieser Störung haben CYP21A2-Mutationen, die zur Produktion von reduzierten Mengen des Enzyms führen, aber mehr Enzym als jeder der anderen Typen. Alle Arten von 21-Hydroxylase-Mangel stören die Produktion von Cortisol und Aldosteron. Die Substanzen, die normalerweise verwendet werden, um diese Hormone zu bilden, bauen sich stattdessen in den Nebennieren auf und werden in Androgene umgewandelt, die männliche Sexualhormone sind. Die Überproduktion von Androgenen führt bei Menschen mit 21-Hydroxylase-Mangel zu Anomalien der sexuellen Entwicklung.

Indikation für die genetische Testung

- Nebenniereninsuffizienz mit Addisonkrise
- Salzverlustsyndrom
- Virilisiertes Genitale
- Pseudopubertas Praecox
- Hyperandrogenämie
- Infertilität

Steckbrief

Der zytogenetische Ort des Gens liegt bei 6p21.33, der kurze (p) Arm von Chromosom 6 an Position 21.33. Das Gen ist 3.35 Kb lang, und besteht aus 10 Exons. Das mRNA transcript ist 2131 bp. Das vom Gen kodierte Protein hat 495 Aminosäuren.

Untersuchungsmethode

Einzelgenesequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik, MLPA.

Abrechnung

EBM 6 x 11513, 1 x 11512

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im CYP21A2-Gen

	Genes	CYP21A2
Mutation Type	Missense/nonsense	218
	Splicing substitutions	24
	Regulatory substitutions	5
	Small deletions	30
	Small insertions/duplications	18
	Small indels	4
	Gross deletions	18
	Gross insertions/duplications	4
	Complex rearrangements	57
	Repeat variations	0
	TOTAL	378

HGMD Stand März 2021

2. Steroid-11 β -Hydroxylase Hydroxylase - CYP11B1 (MIM 610613)

Funktion

Inaktivierende Genvarianten im CYP11B1-Gen führen zu einem teilweisen oder vollständigen Aktivitätsverlust des Enzyms und somit zu einer Störung der adrenalen Steroidbiosynthese. 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 Hypokaliämie und längerfristig 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 entwickeln kann. Da die Virilisierungssymptomatik sich von der des 21-Hydroxylase-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 beobachtet.

Eine komplette Sequenzanalyse des CYP11B1-Gens ist indiziert, wenn nach biochemischem und/oder genetischem Ausschluss eines Steroid-21-Hydroxylase-Mangels (CYP21A2) weiterhin die Verdachtsdiagnose eines adrenalen Enzymdefekts besteht oder die biochemischen Parameter den Verdacht auf einen CYP11B1-Mangel unterstützen. Als pathologische Sequenzabweichungen werden missense und nonsense Mutationen, Splice Mutationen, kleine Deletionen und Insertionen sowie Mutationen in den regulatorischen Bereichen gefunden. Große Deletionen sind eher selten. Wegen der Sequenzhomologie zum CYP11B2-Gen kann es zu Rekombinationen kommen, die klinisch einen Hypoaldosteronismus verursachen.

Krankheit

Mehr als 80 Mutationen im CYP11B1-Gen verursachen kongenitale adrenale Hyperplasie (CAH) aufgrund von 11-beta-Hydroxylase-Mangel, einer Störung, bei der die Nebennieren überschüssige männliche Sexualhormone (Androgene) produzieren. Die meisten dieser Mutationen verändern einzelne Proteinbausteine (Aminosäuren) in dem 11-beta-Hydroxylase-Enzym und verringern die Funktion des Enzyms. CYP11B1-Genmutationen, die die Funktion des Enzyms stark reduzieren oder eliminieren, führen typischerweise zur klassischen Form von CAH aufgrund eines 11-beta-Hydroxylase-Mangels. Mutationen, die eine gewisse Rest-Enzymfunktion ermöglichen, führen normalerweise zur nicht-klassischen Form der Störung. Einige Mutationen, die die klassische Form von CAH aufgrund von 11-Beta-Hydroxylase-Defizienz verursachen, verschmelzen Abschnitte des CYP11B1-Gens mit Abschnitten eines nahegelegenen Gens namens CYP11B2. Der hinzugefügte Teil des CYP11B2-Gens enthält einen Abschnitt, der Promotorregion genannt wird, der normalerweise die Produktion des vom CYP11B2-Gen hergestellten Proteins kontrolliert (reguliert). Als Ergebnis wird das CYP11B1-Gen durch die CYP11B2-Genpromotorregion statt durch seine eigene Promotorregion reguliert. Zusätzlich löscht die Fusion typischerweise Teile des CYP11B1-Gens. Diese Veränderungen in der Regulation und Struktur des Gens vermindern die Produktion von 11-beta-Hydroxylase. Beide Arten von CAH aufgrund von 11-Beta-Hydroxylase-Mangel stören die Produktion von Cortisol und Corticosteron. Die Moleküle, die zur Bildung dieser Hormone verwendet werden, bauen sich stattdessen in der Nebenniere auf und werden zu Androgenen umgewandelt. Die Überproduktion von Androgenen führt bei Menschen mit CAH aufgrund eines 11-beta-Hydroxylase-Mangels zu Anomalien der sexuellen Entwicklung. Eine Anhäufung des Moleküls 11-Deoxycorticosteron, die Substanz, die 11-beta-Hydroxylase in Corticosteron umwandelt, erhöht die Salzretention, was bei Patienten mit der klassischen Form von CAH aufgrund eines 11-beta-Hydroxylase-Mangels zu hohem Blutdruck (Hypertonie) führt. (Eine genetische Veränderung, die das CYP11B1-Gen beeinflusst, verursacht den familiären Hyperaldosteronismus Typ I, eine Störung, die zu Bluthochdruck führt. Diese Veränderung verbindet (fusioniert) einen Abschnitt des CYP11B1-Gens, der als Promotorregion bezeichnet wird und normalerweise die Produktion des 11-beta-Gens anregt. Durch die Bindung an die Promotorregion des CYP11B1-Gens löst ACTH normalerweise die Produktion des 11-beta-Hydroxylase-Enzyms aus. Im Fusionsgen löst die ACTH-Bindung die Produktion von Aldosteron-Synthese abnormal aus. Hohe Aldosteron-Synthese-Werte führen zu einer übermäßigen Aldosteron-Produktion, die zu der mit familiärem Hyperaldosteronismus Typ I verbundenen Hypertonie führt.

Indikation

- Nebenniereninsuffizienz mit Addisonkrise, kein Salzverlustsyndrom
- Arterieller Hypertonus
- Störung der Geschlechtsentwicklung, prä- und postnatale Virilisierung
- Pseudopubertas praecox
- Hyperandrogenämie

Steckbrief

Der zytogenetische Ort des Gens liegt bei 8q24.3, welcher der lange (q) Arm von Chromosom 8 an Position 24.3 ist. Das Gen ist 7.46 Kb lang, und besteht aus 9 Exons. Das mRNA transcript is 3551 bp. Das vom Gen kodierte Protein hat 503 Aminosäuren.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik

Abrechnung

EBM 6 x 11513

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im CYP11B1-Gen

	Genes	CYP11B1
Mutation Type	Missense/nonsense	113
	Splicing substitutions	21
	Regulatory substitutions	2
	Small deletions	12
	Small insertions/duplications	11
	Small indels	1
	Gross deletions	9
	Gross insertions/duplications	0
	Complex rearrangements	10
	Repeat variations	0
	TOTAL	161

HGMD Stand März 2021

3. 17-Steroid-alpha Monooxygenase - CYP17A1 (MIM 609300) Funktion

Funktion

Cytochrom P450 17A1, auch Steroid 17 α -Monooxygenase, 17 α -Hydroxylase, 17,20-Lyase oder 17,20-Desmolase genannt, ist ein Enzym vom Hydroxylase Typ, das beim Menschen vom CYP17A1-Gen auf Chromosom 10 kodiert wird. Es ist ubiquitär in vielen Geweben und Zelltypen exprimiert, einschließlich der Zona reticularis und Zona fasciculata der Nebennierenrinde sowie Gonadengewebe. Dieses Gen kodiert ein Mitglied der Cytochrom P450-Superfamilie von Enzymen. Die Cytochrom-P450-Proteine werden allgemein als Monooxygenasen angesehen, die viele Reaktionen katalysieren, die am Arzneimittelmetabolismus und der Synthese von Cholesterin, Steroiden und anderen Lipiden beteiligt sind, einschließlich der bemerkenswerten Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungsspaltung, die durch dieses Enzym katalysiert wird. Dieses Protein ist im endoplasmatischen Retikulum lokalisiert. Es hat sowohl 17 α -Hydroxylase als auch 17,20-Lyase-Aktivitäten und ist ein Schlüsselenzym im steroidogenen Stoffwechselweg, der Progesterone, Mineralocorticoide, Glucocorticoide, Androgene und Östrogene produziert. Genauer wirkt CYP17A1 auf Pregnenolon und Progesteron, um eine Hydroxyl (-OH) -Gruppe an Kohlenstoff 17 des Steroid-D-Rings (die Hydroxylase-Aktivität) hinzuzufügen, oder wirkt auf 17 α -Hydroxyprogesteron und 17 α -Hydroxypregnenolon, indem die Bindung zwischen C17 des Steroidkerns und C20 der Seitenkette gespalten wird (Lyaseaktivität). Das CYP17A1-Gen enthält auch eines von 27 SNPs, die mit einem erhöhten Risiko für eine koronare Herzkrankheit assoziiert sind.

Krankheit

Mutationen im CYP17A1 Gen führen zum AGS durch 17-alpha-Hydroxylase-Mangel. Dabei entsteht eine Androgenmangel. Es kommt in der Regel zu erhöhten Plasmawerten von Desoxycorticosteron und Corticosteron und erniedrigten Plasmatestosteron und -Cortisolspiegeln. Da das Enzym CYP17A1 ein Protein mit zwei kataly-

tischen Aktivitäten ist, besitzt es 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 Gendefekte verhindern sowohl die Hydroxylierung an C17 als auch 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 nur die 17,20-Lyase-Aktivität beeinträchtigt, so dass normale Cortisolspiegel bei Testosteron- und Östrogenmangel vorliegen. 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 kann in eine Hypertonie, Hyperkaliämie, Hyponatriämie und metabolischer Alkalose münden. Die Plasma-Renin-Aktivität ist erniedrigt. Ein AGS mit Salzverlust ist für den 17-alpha-Hydroxylase-Mangel bisher nicht beschrieben.

Mehr als 120 Mutationen im CYP17A1-Gen sind in der medizinisch wissenschaftlichen Literatur und den Gendatenbanken beschrieben, die einen 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase-Mangel verursacht haben.

Indikation

- Nebenniereninsuffizienz mit unzureichender Cortisolsynthese, keine Addisonkrise
- Arterieller Hypertonus
- Störung der Geschlechtsentwicklung bei Knaben mit unzureichender Virilisierung
- Pubertas tarda
- Primäre Amenorrhoe
- Hypokaliämie

Eine komplette Sequenzanalyse des CYP17A1-Gens ist indiziert, wenn nach biochemischem und/oder genetischem Ausschluss eines Steroid-21-Hydroxylase-Mangels (CYP21A2), eines Steroid-11-beta-Hydroxylase-Mangels (CYP11B1) bzw. eines 3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangels (HSD3B2) weiterhin die Verdachtsdiagnose eines adrenalen Enzymdefekts besteht oder die biochemischen Parameter den Verdacht auf einen CYP17A1-Mangel unterstützen.

Steckbrief

Der zytogenetische Ort des Gens liegt bei 10q24.32, welcher der lange (q) Arm von Chromosom 10 an Position 24.32 ist. Das Gen ist 7.00 Kb lang, und besteht aus 8 Exons. Das mRNA transcript is 1895 bp. Das vom Gen kodierte Protein hat 508 Aminosäuren.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik, MLPA.

Abrechnung

EBM 6 x 11513, 1 x 11512

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im
CYP17A1-Gen

	Genes	CYP17A1
Mutation Type	Missense/nonsense	90
	Splicing substitutions	10
	Regulatory substitutions	3
	Small deletions	27
	Small insertions/duplications	7
	Small indels	3
	Gross deletions	5
	Gross insertions/duplications	1
	Complex rearrangements	2
	Repeat variations	0
	TOTAL	148

HGMD Stand März 2021

4. 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase - HSD3B2 (MIM 613890)

Funktion

HSD3B2 ist als Schlüsselenzym sowohl für die Synthese der Mineralocorticoide, das Cortisol als auch für die Synthese der Geschlechtshormone notwendig. Das Enzym 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. 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. Beim 3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel (HSD3B2) liegt ein AGS mit Androgenmangel vor. Als biochemische Laborparameter finden sich hier erniedrigte Werte für Aldosteron, Cortisol, Testosteron und 17-OH-Progesteron. Die Laborwerte für DHEA, Pregnenolon bzw. 17-OH-Pregnenolon können erhöht sein. 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 (intersexuelles Genitale) bei Männern führen kann. Im Allgemeinen führt diese Form des AGS nicht zur schweren

Maskulinisierung von weiblichen Feten und kann daher bei Mädchen bis zur Feststellung eines Salzverlustes unentdeckt bleiben. Die hohen DHEA-Konzentrationen, die bei diesem Krankheitsbild auftreten, können wegen der leichten Androgenwirkung dieses Metaboliten bei weiblichen Neugeborenen leichte Virilisierungserscheinungen (Klitorishypertrophie) verursachen. 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.

Krankheit

Mindestens 70 Mutationen im HSD3B2-Gen sind beschrieben, die einen 3 β -HSD-Mangel verursacht haben. Die meisten dieser Mutationen verändern einzelne Proteinbausteine (Aminosäuren) im 3 β -HSD-Enzym, was typischerweise die Aktivität des Enzyms reduziert. Mutationen, die die Produktion einiger funktioneller Enzyme ermöglichen, obwohl sie in verringerten Mengen vorliegen, verursachen die weniger schweren, nicht salzverschwendenden oder nicht-klassischen Formen von 3 β -HSD-Mangel. Andere Mutationen führen zur Produktion eines abnorm kurzen, vollständig nicht-funktionellen 3 β -HSD-Enzyms, das die schwerwiegendere, salzverschwendende Form dieses Zustands verursacht. Alle Arten von 3 β -HSD-Mangel beeinträchtigen die Produktion einer Vielzahl von Hormonen und führen zu Anomalien der sexuellen Entwicklung und Reifung.

Indikation

- Nebennierenrindeninsuffizienz mit Addisonkrise, kein Salzverlust
- Störung der Geschlechtsentwicklung bei Knaben mit unzureichender Virilisierung
- Pubertas tarda
- Prämatüre Pubarche
- Hyperandrogenämie

Steckbrief

Der zytogenetische Ort des Gens liegt bei 1p12, welcher der kurze (p) Arm von Chromosom 1 an Position 12 ist. Das Gen ist 7.00 Kb lang, und besteht aus 4 Exons. Das mRNA transcript is 1673 bp lang.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik

Abrechnung

EBM 5 x 11513

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im HSD3B2-Gen

Genes	HSD3B2
Missense/nonsense	58
Splicing substitutions	3
Regulatory substitutions	0
Small deletions	6
Small insertions/duplications	1
Small indels	1
Gross deletions	1
Gross insertions/duplications	0
Complex rearrangements	1
Repeat variations	0
TOTAL	71

HGMD Stand März 2021

5. NADPH-Cytochrom-P450-Oxidoreduktase- POR (MIM 124015)

Funktion

Die Enzymaktivität der Cytochrome-P450-Oxidoreduktasen wird durch eine universelle Cytochrom-P450-Oxidoreduktase (POR) reguliert. POR 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-Enzym besitzt folglich strategische Bedeutung für die Stoffwechselfunktion einer Vielzahl von Cytochrom-P450-Enzymproteinen. 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. 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, entsprechen die Symptome für klassische und nicht klassische AGS-Formen. Im ungünstigsten Fall sind alle drei Enzyme vom Funktionsverlust betroffen. 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.

Krankheit

Mehr als 100 Mutationen im POR-Gen sind in der medizinisch wissenschaftlichen Literatur beschrieben, die einen Cytochrom-P450-Oxidoreduktase-Mangel verursachen. Dieser Zustand führt zu hormonellen Veränderungen, die die Entwicklung des Fortpflanzungssystems, des Skeletts und anderer Teile des Körpers beeinflussen können. Die Störung beeinflusst die sexuelle Entwicklung vor der Geburt und Pubertät, und schwere Fälle sind auch durch Skelettanomalien gekennzeichnet. Die meisten Mutationen, die einen Cytochrom-P450-Oxidoreduktase-Mangel verursachen, verändern einzelne Proteinbausteine (Aminosäuren) in der Cytochrom-P450-Oxidoreduktase. POR-Gen-Mutationen reduzieren die Aktivität des Enzyms signifikant und stören die Produktion von Steroidhormonen. Veränderungen der Sexualhormone wie Testosteron und Östrogen führen zu Problemen mit der sexuellen Entwicklung. Reduzierte Cytochrom-P450-Oxidoreduktase-Aktivität kann auch die Produktion von Cholesterin beeinflussen, was wahrscheinlich die normale Knochenbildung in schweren Fällen von Cytochrom-P450-Oxidoreduktase-Mangel beeinflussen wird. Studien legen nahe, dass Retinsäure auch bei Skelettanomalien, die in schweren Fällen auftreten, eine Rolle spielt. Der Abbau von Retinsäure erfordert Cytochrom-P450-Oxidoreduktase; Wenn ein Mangel an Cytochrom-P450-Oxidoreduktase den Abbau von Retinsäure verhindert, kann der resultierende Überschuss dieses Moleküls abnormes Wachstum und Knochenfusion stimulieren. Es ist unklar, ob Mutationen im POR-Gen beeinflussen, wie die Leber Medikamente verarbeitet. Die Rolle dieses Enzyms im Arzneimittelmetabolismus ist ein aktives Forschungsgebiet.

Indikation

- Störung der Geschlechtsentwicklung bei Knaben mit unzureichender Virilisierung
- Störung der Geschlechtsentwicklung bei Mädchen mit vermehrter Virilisierung
- Nebennierenrindeninsuffizienz mit unzureichender Cortisol synthese
- Kombiniertes Defekt von 21-Hydroxylase und 17-Hydroxylase
- Pubertas tarda
- Ovarialzysten
- Skelettfehlbildungen

Steckbrief

Der zytogenetische Ort des Gens liegt bei 7q11.23, welcher der lange (q) Arm von Chromosom 7 an Position 11.23 ist. Das Gen ist 71.75 Kb lang, und besteht aus 16 Exons. Das mRNA transcript is 2509 bp. Das vom Gen kodierte Protein hat 680 Aminosäuren.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik

Abrechnung

EBM 9 x 11513

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im POR-Gen

Gen		POR
Mutation Type	Genes	
	Missense/nonsense	63
	Splicing substitutions	9
	Regulatory substitutions	1
	Small deletions	14
	Small insertions/duplications	13
	Small indels	1
	Gross deletions	7
	Gross insertions/duplications	22
	Complex rearrangements	0
	Repeat variations	0
	TOTAL	110

HGMD Stand März 2021

6. Steroid-Akut-Regulator- STAR (MIM 600617)

Funktion

Das von diesem Gen kodierte Protein spielt eine Schlüsselrolle bei der akuten Regulation der Steroidhormonsynthese indem es den Transport von Cholesterin von der äußeren mitochondrialen Membran zur inneren mitochondrialen Membran vermittelt. Der N-Terminus von StAR besitzt eine Signaldomäne und eine Cholesterin-bindende Domäne. Mit der Signaldomäne bindet StAR zielgerichtet an Mitochondrien und wird mit Cholesterin in das Innere transloziert. Beim Eindringen von StAR in das Mitochondrium-Innere wird Cholesterin in Pregnenolon umgewandelt und die Signaldomäne vom Enzym abgespalten. StAR wird dadurch inaktiviert. Dieser Transport ist geschwindigkeitsbestimmend für die Steroidhormon-Biosynthese und findet beim Menschen in den Gonaden, der Nebennierenrinde, den Nieren und im männlichen Pankreas genauso wie im Gehirn statt. Geschlechtsunterschiede in der Produktion zeigen sich im Pankreas, das in Frauen kein StAR-Protein exprimiert.

Krankheit

Mutationen in diesem Gen sind eine Ursache von kongenitaler Lipoid-adrenaler Hyperplasie (CLAH), sogenanntem Lipoid-CAH. Dabei 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 (P450scc). In dem Gen für dieses Enzym wurden jedoch bei keinem der Patienten mit dieser Form des AGS Mutationen gefunden. Es ist die schwerste Form der Nebennierenhyperplasie. Der Zustand ist durch den Beginn einer tiefen adrenokortikalen Insuffizienz kurz nach der Geburt, einer Hyperpigmentierung durch eine erhöhte Produktion von Pro-Opiomelanocortin, eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität als Folge einer reduzierten Aldosteron-Synthese und männlichen Pseudohermaphroditismus infolge mangelhafter testikulärer Testosteronsynthese im Fötus charakterisiert. 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. Mehr als 100 Mutationen sind in der medizinisch wissenschaftlichen Literatur im STAR Gen beschrieben, Es handelt sich dabei meist um Missense- oder Nonsensemutationen, die zum Aminosäureaustausch oder zum vorzeitigen Abbruch der Proteinsynthese führen. Aber auch Spleißfehler, und kleine Deletionen oder Insertionen kommen vor, die das Leseraster zerstören.

Indikation

- Globale Nebennierenrindeninsuffizienz mit Addisonkrise
- Salzverlustsyndrom
- Störung der Geschlechtsentwicklung bei Knaben mit unzureichender Virilisierung
- Isolierte Glukokortikoiddefizienz

Steckbrief

Der zytogenetische Ort des Gens liegt bei 8p11.23, der kurze (p) Arm von Chromosom 8 an Position 11.23. Das Gen ist 8.38 Kb lang, und besteht aus 7 Exons. Das mRNA transcript is 2695 bp. Das vom Gen kodierte Protein hat 285 Aminosäuren.

Untersuchungsmethode

Einzelgensequenzierung, paralleles Sequenzieren (NGS) als Paneldiagnostik

Abrechnung

EBM 6 x 11513, 1 x 11512

Häufigkeit verschiedener Mutationstypen im STAR-Gen

	Genes	STAR
Mutation Type	Missense/nonsense	63
	Splicing substitutions	9
	Regulatory substitutions	1
	Small deletions	14
	Small insertions/duplications	13
	Small indels	1
	Gross deletions	7
	Gross insertions/duplications	2
	Complex rearrangements	0
	Repeat variations	0
	TOTAL	110

HGMD Stand März 2021