

## **Pränatale Diagnostik und Therapie des Adrenogenitalen Syndroms (AGS) mit 21-Hydroxylasedefekt**

### **Einführung**

Die pränatale Therapie des AGS (3 x 0,5 mg Dexamethason) hat zum Ziel, die Virilisierung des äusseren weiblichen Genitales zu verhindern, um diesen Kindern die aufwendigen und sehr belastenden Genitalkorrekturoperationen zu ersparen.

Die pathologisch exzessive Androgenbildung der fetalen Nebennierenrinde (NNR) und somit die Virilisierung des äusseren weiblichen Genitales beginnt ca. in der 6. Schwangerschaftswoche. Da zu dieser Zeit noch keine pränatale Diagnostik möglich ist, muss bei allen AGS Risikoschwangerschaften sofort bei Kenntnis der Schwangerschaft mit der pränatalen Therapie begonnen werden. Dexamethason ist dabei das Medikament der Wahl. Im Gegensatz zu anderen Glukocorticoiden passiert es unverändert die Plazentarschranke und kann somit die fetale Nebennierenrinde unterdrücken.

### **1. Konstellationen bei denen ein 21-Hydroxylasedefekt des Foetus möglich ist**

- 1.1. Bekannte Familie mit Adrenogenitalem Syndrom, d.h. eine Familie mit einem Kind, das an einem 21-Hydroxylasedefekt (biochemisch und molekular-biologisch (!) gesichert) erkrankt ist.**
- 1.2.** Nachgewiesene Heterozygotie bei den Eltern ohne gesicherten Indexfall.
- 1.3.** Neue Partnerschaft eines Elternteils eines Kindes mit bereits gesichertem (molekular- biologisch) 21-Hydroxylasedefekt.
- 1.4.** Homozygoties Adrenogenitales Syndrom eines Elternteils, während der andere Elternteil heterozygoter Genträger ist.

### **2. Abklärung und Diagnostik vor Eintreten einer Schwangerschaft**

Vor der pränatalen Diagnostik und Therapie muss eine eingehende genetische Beratung durchgeführt werden. Diese genetische Beratung kann durch die endokrinologische Sprechstunde erfolgen (Prof. Dr. P. E. Mullis, Sekr. 031 632 94 74) oder wird durch Frau

Prof. S. Gallati, Leiterin Medizinische Genetik, Med. Universitätskinderklinik, Inselspital-Bern (Telefon 031 632 94 93) oder durch Frau Dr. S. Braga, Praxis für Genetische Beratung, Merzenacker 8, 3006 Bern (Telefon 031 941 24 13) durchgeführt. Diese genetische Beratung sollte vor dem Eintreten einer erneuten Schwangerschaft, mit anderen Worten, so früh wie möglich nach der Geburt des Indexfalles erfolgen. Um eine möglichst rasche Diagnostik in der Schwangerschaft zu ermöglichen, müssen folgende Untersuchungen bereits im Rahmen der genetischen Beratung durchgeführt werden:

- 2.1.** Serologische und molekulargenetische HLA-Typisierung und DNA-Analyse des Indexpatienten, der Eltern, und wenn möglich von gesunden Geschwistern. Diese serologische und molekulargenetische Abklärung wird am Institut für Klinische Immunologie, Transplantationslabor 41/Sahli-Haus am Inselspital Bern durchgeführt; Prof. Dr. C. Dahinden (Telefon 031 632 22 90 oder Sucher 60 66). Für diese Untersuchung sind 10 ml EDTA - Blut notwendig.

Kosten pro Untersuchung Fr. 800.--.

Die Klasse I HLA-Typisierung und die Klasse II HLA-Typisierung wird molekularbiologisch durchgeführt.

Die Aussagekraft sowohl der molekulargenetischen, als auch der endokrinologischen Untersuchungen sind stark methodeabhängig. In einem europäischen Quervergleich hat das Transplantationslabor des Institutes für Klinische Immunologie des Inselspitals Bern die beste europäische Auszeichnung erhalten. Somit ist es zweifelsfrei, dass dieses Labor über genügend ausreichende Erfahrung verfügt. Ich glaube es muss nicht erwähnt werden, dass diese Bestimmungen nur für bestimmte Zentren vorbehalten bleiben müssen.

- 2.2.** Ebenso notwendig ist es, den genetischen Defekt des CYP21-Gens zu kennen. Nur dies wird Klarheit geben, ob die HLA-Typisierung auch eine schnelle Screening-Methode darstellt. Die zu diagnostizierende Abklärung des Gendefektes macht eine zusätzliche Blutentnahme von 10 ml EDTA Blut notwendig.

Das molekularbiologische Labor der Abteilung für Pädiatrische Endokrinologie der Kinderklinik Bern [Frau Andrée Eblé (031 632 95 57)] wird für die entsprechende Weiterverarbeitung verantwortlich sein.

Diese Abklärungen kosten ca. CHF 2'000. -- und eine Kostenübernahme durch die IV oder KK kann beantragt werden.

### **3. Diagnostik in der Schwangerschaft**

- 3.1.** Chorionzottenbiopsie in der 9. oder 10. SSW.

Entscheiden sich die Eltern für eine pränatale Diagnostik und Therapie, so ist die Chorion-zottenbiopsie in der Hand der Spezialisten die Diagnostik-Methode der ersten Wahl. Von Vorteil sind zweifelsohne frühe und sichere Diagnosestellungen. Das Abortrisiko der Chorionzotten-biopsie liegt bei 1 - 4 % (ähnlich Spontanabortrate), im

Vergleich zur Amniozentese (0,5 - 1 %) etwas höher. Diese Untersuchungen sollten ebenfalls an einem Zentrum durchgeführt werden.

Folgende Untersuchungen an Hand der Chorionzottenbiopsie sind durchzuführen:

- a) Zytogenetische Geschlechtsbestimmung. Diese wird im Labor für Zytogenetik des Pathologischen Institutes des Inselspitals Bern durchgeführt. Leiter der Zytogenetik Dr. Hans Hirsiger (Telefon 031 632 32 47). Ein Teil der entnommenen Chorionzotten wird in Zellkulturmedium (muss unter Tel. 23207, zytogenetisches Labor angefordert werden) an das obengenannte Labor weitergeleitet. Eine entsprechende Vorinformation ist notwendig.
- b) Molekulargenetische DNA-Diagnostik (HLA-Diagnostik falls konklusiv). Ein Teil der Chorionzottenbiopsie (20 mg) wird an das Transplantationslabor 41 des Institutes für Klin. Immunologie des Inselspitals Bern geschickt. Es wird dasselbe Zellkulturmedium verwendet (siehe 3.1 a).

Eine frühzeitige Kontaktaufnahme mit den entsprechenden Labors , welche die speziellen DNA-Analysen durchführen, ist absolut notwendig. Da das bei der Biopsie gewonnene Material (ca. 30 - 40 mg) gleichzeitig zytogenetisch untersucht wird, muss es in einem Zellkulturmedium aufgenommen werden. Die zytogenetische Geschlechtsbestimmung wird sofort durchgeführt, dauert 2 - 4 Tage, und das Resultat wird dem Transplantationslabor weitergeleitet (mit Dr. Hirsiger abgesprochen).

## **4. Pränatale Therapie**

### **4.1. Zeitpunkt und Dosis.**

Sofort nach Kenntnis der Schwangerschaft, ca. 5. bis 6. SSW wird mit der Therapie begonnen. Die Therapie obliegt Professor M. Birkhäuser, Gynäkologische Endokrinologie, Kantonales Frauenspital, Bern (Telefon 031 632 13 01; FAX 031 632 13 05; mail: martin.birkhauser @ insel.ch).

Es werden 3 x 0,5 mg Dexamethason per os täglich an die Mutter verabreicht (Richtdosis: 20 – 25 µg/kg/Tag). Die gleichmässige Verteilung der Dosis über 24 Stunden erscheint äusserst wichtig zu sein.

### **4.2. Dauer der Therapie**

Nur wenn der Foetus weiblich und homozygot erkrankt ist, wird die Therapie kontinuierlich bis zum Ende der Schwangerschaft durchgeführt. In allen anderen Fällen wird die Dexamethasondosis um 0,5 mg jeden 2. Tag reduziert.

### **4.3. Nebenwirkungen der Dexamethasontherapie:** In Einzelfällen wird bei den Müttern eine starke Gewichtszunahme, Oedeme, Hypertonie, Müdigkeit und ebenfalls vermehrte Körperbehaarung beschrieben. Es ist aber zu erwähnen, dass bislang bei den Kindern keine Auffälligkeiten beschrieben worden sind.

## 5. Therapiekontrolle

- 5.1 Bei Therapiebeginn und dann im Abstand von 4 Wochen sollte bis zum Termin die Bestimmung von Cortisol (zum Nachweis der Suppression der mütterlichen Nebennierenrinde) sowie Oestradiol (zum Nachweis der Suppression der foetalen Nebennierenrinde) im Serum (3 ml) der Mutter durchgeführt werden.
- 5.2. Sorgfältige Überwachung der Risikoschwangerschaft (Blutdruck; Gewichtskontrollen). Diese sorgfältige Überwachung sollte in der gynäkologischen Endokrinologie des Frauenspitals durchgeführt werden.
- 5.3. Bei Geburt: Gewinnung von Nabelschnurblut zur a) DNA, HLA-Typisierung und b) molekular-biologisch (CYP21-Gen)- Diagnostik.
- 5.4. Postpartum:
  - a) Schrittweise Reduktion des Dexamethasondosis bei der Mutter um 0,5 mg jeden 2. Tag.
  - b) Kontakt mit dem pädiatrischen Endokrinologen aufnehmen und das Neugeborene zunächst bei der Mutter belassen.
  - c) Am 5. Lebenstag wird der 17-aOH-Progesteronwert im Rahmen des Neugeborenen Screenings bestimmt. Parallel sollte mittels EDTA Plasma (Serumröhrl, weisser Deckel 1 ml) beim Neugeborenen 17 aOH-Progesteron und Plasma-Renin-Aktivität (EDTA Blut 4°C; oder als Plasma -20°C) bestimmt werden. Bei Verdacht auf ein Adrenogenitales Syndrom sofortiger Beginn mit Hydrocortone ® (15 mg/m<sup>2</sup>/Tag) und bei Salzverlust sind 2 x 50 µg Florinef ® beizugeben.
  - d) Nicht vergessen, auch Knaben, die weiter nicht behandelt wurden, können krank sein (25 % sind homozygot). Vorgehen wie 5.4. b-c.

Abschliessend ist zu erwähnen, dass die Erfahrungen jeder neuen AGS-Risikoschwangerschaft und die Dokumentation des klinischen Verlaufs der pränatalen Therapie unabdingbare Voraussetzungen für den Erfolg der Behandlung sind.

## 6. Adressen

- 6.1. Transplantationslabor 41, Sahli-Haus Institut für Klinische Immunologie, Inselspital 3010 Bern, Tel. 031 632 22 90 (Prof. C. Dahinden)
- 6.2. Medizinische Genetik, Med. Universitätskinderklinik, Inselspital 3010 Bern, Tel. 031 632 94 93 (Frau Prof. S. Gallati)
- 6.3. Praxis für Genetische Beratung, Merzenacker 8, 3006 Bern, Tel. 031 941 24 13 (Frau Dr. S. Braga)
- 6.4. Labor für Zytogenetik, Pathologisches Institut, Inselspital 3010 Bern, Tel. 031 632 32 47 (Dr. H. Hirsiger)

- 6.5.** Kantonales Frauenspital, Gynäkologische Endokrinologie,  
Inselspital, 3010 Bern, Tel. 031 632 13 01, FAX 031 632 13 05, mail  
[martin.birkhäuser@insel.ch](mailto:martin.birkhäuser@insel.ch), (Prof. M. Birkhäuser)
- 6.6.** Pädiatrische Endokrinologie, Med. Universitätskinderklinik  
Inselspital 3010 Bern, Tel. 031 632 95 52 (Prof. Dr. P. Mullis)  
Sekretariat 031 632 94 74
- 6.7.** Poliklinik Medizinische Universitätskinderklinik  
Inselspital, 3010 Bern 031 632 94 11
- 7.** Dieses Vorgehen wurde anlässlich eines Kinderendokrinologie-Kolloquiums besprochen  
und entsprechend gutgeheissen.

