

Merkblatt

zur

Vorgeburtlichen Diagnostik und Therapie

beim Adrenogenitalem Syndrom mit 21-Hydroxylase-Defekt

Herausgegeben von der



AGS – Eltern- und Patienteninitiative Schweiz

Inhalt

Seite 2 Voraussetzung für eine Vorgeburtlichen Diagnostik und Therapie

Seite 2+3 Wann ist ein genetisches Beratungsgespräch zur Diagnostik angezeigt

Seite 4+5 Aufklärung der Familie

Seite 5 Therapiegrund

Seite 5+6 Vorgeburtliche Therapie

Seite 6+7 Die Vorgehensweise

Seite 7+8 Therapiekontrolle während der Schwangerschaft

Seite 8 Betreuung der Schwangeren

Seite 8-9 Medizinische Unterstützung

Seite 9+10 Medizinisches Lexikon

Voraussetzung für eine Vorgeburtlichen Diagnostik und Therapie

Die Voraussetzungen für eine vorgeburtliche Diagnostik und Therapie sind:

- ◆ Eltern, die schon ein AGS-Kind haben
- ◆ Frauen/Männer, die selbst AGS haben und ihr Partner Überträger/In ist
- ◆ Geschwistern (Überträger) von AGS-Patienten und ihre Partnern (müssen heterozygot sein)
- ◆ Geschwistern (heterozygot) von betroffenen Eltern (Trägern), wenn der Partner auch heterozygot ist.

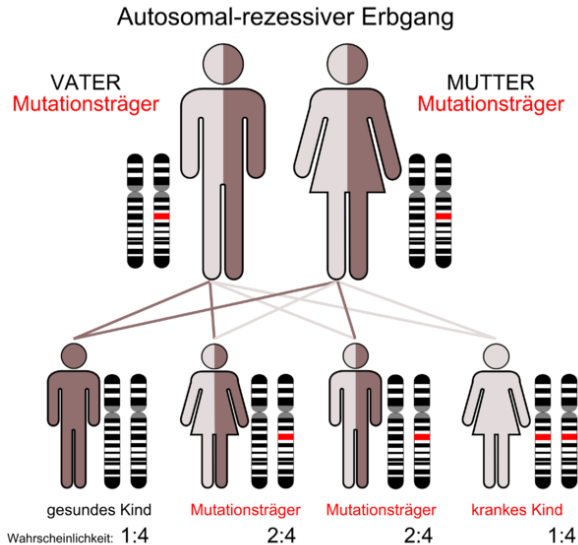
Die Überträgerschaft muss vorab genetisch gesichert sein. Hat die betroffene Frau z. B. ein nicht-klassisches AGS und der Partner ist gesund, dann kommt überhaupt keine pränatale Diagnostik oder Therapie in Frage.

Wann ist ein genetisches Beratungsgespräch zur Diagnostik angezeigt

Humangenetische Beratung und Diagnostik sind angezeigt, wenn bei Ratsuchenden oder bei Familienmitgliedern eine erbliche Stoffwechselerkrankung, wie z. B. das Adrenogenitale Syndrom vorliegt.

Man sollte, wenn man weiss, dass man einmal Kinder haben möchte, die genetische Untersuchung in Ruhe und ohne Zeitdruck lange vor einer geplanten Schwangerschaft durchführen lassen. Es ist wichtig, rechtzeitig eine Beratung beim Humangenetiker in Anspruch zu nehmen, um den Zeitablauf und Vorgehensweise der pränatalen Diagnostik und Therapie zu koordinieren.

Beim Genetiker, Hausarzt oder Kinderendokrinologen, der das erste AGS-Kind betreut, oder beim Frauenarzt, der die Schwangerschaft begleiten wird, sollte man Blut abnehmen lassen zur DNA Analyse. Die Blutprobe sollte an ein erfahrenes Molekulargenetisches Labor mit Spezialisierung auf AGS geschickt werden, da die Genanalyse nicht banal ist und auch in erfahrenen Händen mit ca. 5% falsch-negativen Resultaten gerechnet werden muss. Glücklicherweise sind positive Resultate, d.h. der Nachweis eines Defektes immer zu 100% verlässlich



Sind beide Elternteile Überträger (z.B. Eltern, die schon ein Kind mit AGS haben oder Geschwister von AGS-Patienten, die Träger sind und einen Partner haben, der auch Träger ist), so ist die Wahrscheinlichkeit bei jeder Schwangerschaft 25%, dass das Kind AGS hat (**autosomal rezessiver Erbgang**).

Hat die werdende Mutter selbst AGS und ihr Mann ist Träger, so ist die Wahrscheinlichkeit ein Kind mit AGS zu bekommen bei jeder Schwangerschaft 50%.

Aufklärung der Familie

In den letzten Jahren konnte man den Eindruck gewinnen, dass einige Ärztinnen/Ärzte ernsthaft glauben, dass die pränatale AGSTherapie eine Routineangelegenheit sei, zumal Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie in verschiedenen pädiatrischen und gynäkologischen Zeitschriften veröffentlicht wurden und auch bereits Eingang in diverse pädiatrische und gynäkologische Lehrbücher gefunden haben.

Das heißt: Dexamethason wird nicht selten an großzügig Risikoschwangere verordnet, ohne dabei einige der Grundregeln zu beachten, so z.B. ohne die notwendige humangenetische Beratung vor jeder Therapie einschließlich der potenziellen Nebenwirkungen für Mutter und Kind.

Die Eltern sollten stets auch darüber aufgeklärt werden, dass es bis heute keine standardisierte Langzeitnachsorge für die ehemals pränatal behandelten Kinder (und auch der behandelten Frauen) gibt und man daher auf Daten vor allem aus den USA zurückgreifen muss.

Therapiegrund

Die vorgeburtliche Therapie beim Adrenogenitalem Syndrom hat das Ziel, beim ungeborenen Mädchen mit AGS, die Vermännlichung des äusserlichen Genitales während der Schwangerschaft zu verhindern und den Mädchen spätere aufwendige Genitalkorrektur-Operation zu ersparen.



Somit ist die vorgeburtliche Therapie für Eltern eine Option. Die Geschlechtsdifferenzierung eines Kindes im Mutterleib ist in der 13. Woche abgeschlossen.

Vorgeburtliche Therapie

Die Therapie muss in der 5. / 6. Woche beginnen, also noch bevor man das Geschlecht des Kindes kennt. Die Therapie ist zunächst „blind“, d. h. jedes Kind wird behandelt.

Wenn man sich das ausrechnet, dann werden 7 von 8 Feten unnötig behandelt!

Die Behandlung erfolgt meist in einer täglichen Dosierung von 2-3 x 0,5 mg Dexamethason (ca. 20 µg/kg Körpergewicht) in Tablettenform.

Dexamethason ist ein hochpotentes Cortisonpräparat, das über die Plazenta in den Körper des Kindes gelangt, ohne vorher verstoffwechselt zu werden. AGS-Patientinnen, die bis zur Schwangerschaft auf Hydrocortison eingestellt waren, müssen in der frühen Schwangerschaft auf Dexamethason umgestellt werden, wenn sie eine Pränataltherapie anstreben (Partner **muss** Überträger sein).

Die vorgeburtliche Therapie mit Dexamethason ist nach wie vor experimentell und **keine** Standardtherapie!

Pränatale Therapie beim Adrenogenitalen Syndrom (AGS)

Patientin / Patient mit AGS

Kinderwunsch



Diagnostik beim Partner „positiv“ Überträger !



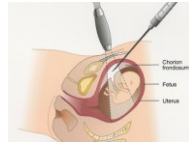
Schwangerschaftstest „Positiv“



Beginn Dexamethason –Therapie



10. Schwangerschaftswoche
Chorionzottenbiopsie



Alternative



14. Schwangerschaftswoche
Amniozentese



Mädchen



Weiterführen der Dexamethason - Therapie

Knabe



Beenden der Dexamethason - Therapie

Wichtig!

Der Informationsaustausch und eine enge Zusammenarbeit zwischen den Eltern und allen beteiligten Ärzten (Gynäkologe, Hausarzt, Pädiatrischer Endokrinologie, Humangenetiker) sind wichtig, um den Erfolg der Therapie zu sichern.

Die Vorgehensweise

Die betreffende Familie muss vor der Schwangerschaft humangenetisch schriftlich aufgeklärt und beraten werden.

Wenn die Frau sich für eine Pränataltherapie entscheidet, dann sollte sie bei Kenntnis der Schwangerschaft sofort auf Dexamethason (Dosis Täglich 3 x 0,5 mg) eingestellt werden. Die Therapie ist zu diesem Zeitpunkt „blind“.

Ab der 7. Schwangerschaftswoche kann dann mittel spezieller Blutuntersuchung bei der Mutter das Geschlecht des ungeborenen Kindes ermittelt werden („fetal Sexing“). Innerhalb von Tagen kann dann bei Nachweis eines männlichen Feten die Dexamethason Therapie wieder abgesetzt werden. (**Achtung:** dies ist zum jetzigen Zeitpunkt noch kein routinemässiger Untersuchung!)

Ab der 10. Schwangerschaftswoche können dann kindliche Zellen via Chorionzottenbiopsie

oder

ab der 14. Schwangerschaftswoche via Amniozentese (Fruchtwasserpunktion) entnommen und genetisch untersucht werden. Aufgrund der früheren Diagnosestellung wird die Chorionzottenbiopsie eher empfohlen.

- Ist das Kind ein Mädchen **mit** klassischem AGS mit 21-Hydroxylase-Defekt, wird die Dexamethason-Therapie bis zum Ende der Schwangerschaft fortgesetzt. Nach der Geburt muss das Mädchen natürlich weiterbehandelt werden (Hydrocortison und Florinef)
- Ist das Kind ein Mädchen **ohne** AGS oder mit einer **nicht-klassischen AGS-Form** kann die Dexamethason Therapie bei der Mutter beendet werden. Wichtig ist, das Medikament langsam zu reduzieren, nicht sofort absetzen!
- Ist das Kind ein Junge, (egal ob mit oder ohne AGS) kann die Therapie ebenfalls abgebrochen werden. Auch da ist es wichtig, das Medikament langsam zu reduzieren, nicht sofort absetzen!

- Sollte der Junge eine klassische AGS-Form haben, muss das Kind nach der Geburt nach Diagnosesicherung sofort behandelt werden um eine lebensbedrohliche Salzverlustkrise zu verhindern. Es ist schon vorgekommen, dass Jungen trotz erfolgter vorgeburtlicher Diagnostik zu spät behandelt wurden und in eine Salzverlustkrise geraten sind.

Therapiekontrolle während der Schwangerschaft

Beim Therapiebeginn und dann im Abstand von 4 Wochen sollte bis zum Termin die Bestimmung von Cortisol (zum Nachweis der Unterdrückung der mütterlichen Nebennierenrinde) sowie Östriol (zum Nachweis der Unterdrückung der fetalen Nebennierenrinde) im Serum der Mutter durchgeführt werden.

Die Schwangerschaft gilt als Risikoschwangerschaft und sollte entsprechend überwacht werden.

Die Schwangere sollte vorteilhaft in einer grossen Frauenklinik durch eine Fachperson mit Kenntnissen in Pränatalmedizin / gynäkologischer Endokrinologie betreut werden.

Betreuung der Schwangeren

Die Betreuung der Schwangeren (**Risiko-Schwangerschaft**) kann nur von einem Gynäkologen durchgeführt werden. Neben der regelmäßigen Kontrolle von Blutdruck, Gewicht, Blutzucker, HBA1c und Urin muss im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen von Dexamethason sorgfältig beobachtet werden. Um die Effektivität der Therapie, d.h. die Suppression (Unterdrückung) der fetalen Nebennieren zu überwachen, empfiehlt sich die Bestimmung von Östriol im mütterlichen Serum oder Harn.

Medizinische Unterstützung

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.

Es ist also für alle Beteiligten, sowohl für die Mütter, als auch für die betreuenden Frauenärzte wichtig, sich über die Zeiträume und

Vorgehensweisen zur vorgeburtlichen Therapie beim AGS intensiv zu informieren.

Inselspitals; Prof. Dr. med. P. Mullis „Pränatale Diagnostik und Therapie der klassischen Form des Adrenogenitalen Syndroms (AGS) bei CYP21A2 Gendefekt (21-Hydroxylasemangel)“ erschien in PAEDIATRICA Vol. 21, No. 1, 2010
Ergänzende Hinweise von Prof. Dr. med. H-G. Dörr, Klinikum Erlangen (Deutschland).

Medizinische Lexikon

AGS Adrenogenitales Syndrom	ist ein Enzymdefekt bewirkt, dass nicht ausreichend Cortisol produziert werden kann. Dadurch fallen vermehrt Vorstufen des Cortisols an, diese sind meist androgen wirksam
Amniozentese	Durchstechen der Eihaut zur Gewinnung von Fruchtwasser für diagnostische Zwecke
Autosomal rezessiv	Autosom: Bezeichnung eines Chromosoms, das nicht an der Geschlechtsbestimmung beteiligt ist. Rezessiv: nicht in Erscheinung tretend, verdeckt
Chorionzottenbiopsie	Gewebeentnahme von der Zottenhaut (schützende und nährnde Embryonalhülle) für diagnostische Zwecke
Cortisol	ist ein Glukokortikoid der Nebennierenrinde
Dexamethason	ist ein Cortison-Präparat. Es wird in sehr niedrigen Dosierungen zur Behandlung von erhöhten männlichen Hormonen eingesetzt
Endokrinologie	ist die Lehre von den Drüsen mit innerer Sekretion, ihrer Funktion und ihren Hormonen
Fetal	Zeitabschnitt der Fetalentwicklung vom Beginn des vierten Lebensmonats bis zur Geburt

Heterozygot	Mischerbig, Mischtyp (Überträger)
Humangenetik	Die Humangenetik ist ein Teilgebiet der Genetik. Diese beschäftigt sich speziell mit dem Erbgut des Menschen.
Intrauterine Virilisierung	Intrauterin: Innerhalb der Gebärmutter erfolgreich Virilisierung: Vermännlichung der Frau
Östriol	(Östrogen) vereinfacht: weibliche Hormone. es gibt zwar keine "weiblichen" und "männlichen" Hormone, aber Östrogene sind bei der Frau in sehr viel höheren Blutspiegeln vorhanden. Das bekannteste Östrogen ist das Östradiol, welches ausschließlich von den Granulosazellen im reifenden Eibläschen gebildet wird
Pränatal	vor der Geburt, der Geburt vorausgehend
Screening	Reihenuntersuchung einer Bevölkerungsgruppe zur Entdeckung von Erbkrankheiten mittels einfacher, nicht belastender Diagnosemethode
Virilisierung	Vermännlichung (abnorm bei Frauen; normal bei Knaben in der Pubertät)