# Management des Adrenogenitalen Syndroms

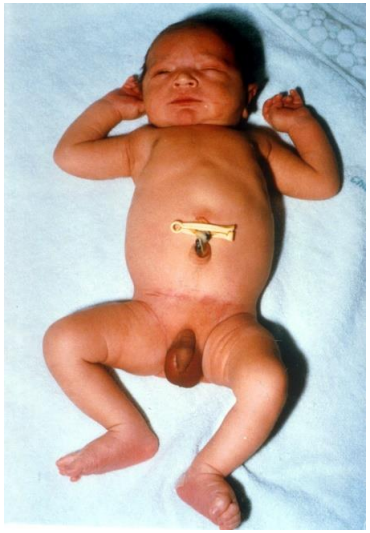
1. Im Kindesalter — Prof. Dagmar l'Allemand, Pädiatrische Endokrinologie/Diabetologie, Ostschweizer Kinderspital SG
   a) Manifestation mit & ohne Salzverlust
   b) Neugeborenen-Screening & Diagnostik
   c) Therapie akut & chronisch
   d) Genetik & Weitere Kinder?
2. Im Erwachsenenalter — Dr. Tilman Drescher, Endokrinologie/Diabetologie, Kantonsspital St. Gallen
3. Fallstricke in der biochemischen und genetischen Diagnostik bei Kinderwunsch — Prof. Anna Lauber-Biason, Chair of Endocrinology, University of Fribourg



OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# Notfallvorstellung 8 Tage altes Neugeborenes

- Sekundäre Sectio in der 40+1/7 SSW wegen protrahierter Geburt und Erschöpfung der Mutter. APGAR 9/10/10.
- Geburtsgewicht: 3240g, Länge 49cm, Kopfumfang 38cm
- Tag 8: 2880 g, Trinkschwäche, muskulärer Hypotonie, Gewichtsverlust von 12% gegenüber Geburtsgewicht
- Männliches Neugeborenes, normal, aber ikterisch & hyperpigmentiert, rel. grosses Genitale



3. Lebenstag

| Untersuchung | Resultat | Einheit | Referenz | Berichtsdatum |
|---|---|---|---|---|
| Leukozyten | 15.7 | G/l | 2.0-21.0 | 18.08.2021 |
| Neutrophile % | 41.6 | % | 30.0-45.0 | 18.08.2021 |
| Hämoglobin | 175 | g/l | 155-196 | 18.08.2021 |
| Thrombozyten | 310 | G/l | 120-320 | 18.08.2021 |
| pH ven | 7.50 | | 7.31-7.41 | 18.08.2021 |
| Basen-Excess (ABE) | 4.2 | mmol/l | | 18.08.2021 |
| pCO2 | 4.6 | kPa | 4.0-7.6 | 18.08.2021 |
| Glucose | 6.26 | mmol/l | 2.8-4.4 | 18.08.2021 |
| Natrium | 128 | mmol/l | 133-140 | 18.08.2021 |
| Kalium | 7.5 | mmol/l | 3.6-5.8 | 18.08.2021 |

Urinstatus (Clean catch): Protein 1+.

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# Notfallvorstellung 9 Tage altes Neugeborenes

| | | |
|---|---|---|
| **Blutgas Ergebnis** | | |
| pH | 7.448 | |
| $pCO_2$ | 5.26 | kPa |
| $pO_2$ | 8.00 | kPa |
| **Säure Basen Status** | | |
| $ABE_C$ | 3.2 | mmol/L |
| $cHCO_3^-(P)_C$ | 26.9 | mmol/L |
| $AnionGap,K^+{}_C$ | 6.5 | mmol/L |
| **Oxymetrie Ergebnis** | | |
| ctHb | 17.7 | g/dL |
| $Hct_C$ | 54.0 | % |
| $FO_2Hb$ | 93.4 | % |
| $sO_2$ | 95.3 | % |
| FCOHb | 1.2 | % |
| FMetHb | 0.8 | % |
| ctBil | 259 | µmol/L |
| **Elektrolyt Ergebnis** | | |
| $cNa^+$ | 126 | mmol/L |
| $cK^+$ | 7.5 | mmol/L |
| $cCa^{2+}$ | 1.29 | mmol/L |
| $cCl^-$ | 100 | mmol/L |
| **Metabolit Ergebnis** | | |
| cGlu | 6.5 | mmol/L |
| cLac | 1.7 | mmol/L |
| **Temperatur Korrektion** | | |
| pH(T) | 7.448 | |
| $pCO_2(T)$ | 5.26 | kPa |
| $pO_2(T)$ | 8.00 | kPa |

Keton 0.2

Stationäre Aufnahme => Verlaufsbeobachtung und Ernährung über Magensonde.

«Bei der ersten Blutgasanalyse wurde kapillär stark gestaut, weshalb die Elektrolytstörungen wahrscheinlich Artefakte sind.»

Kontrolle: Hyponatriämie zunehmend =>
Na 127 mmol/L, trotz Ernährung, Hyperkaliämie 8.5 mmol/L

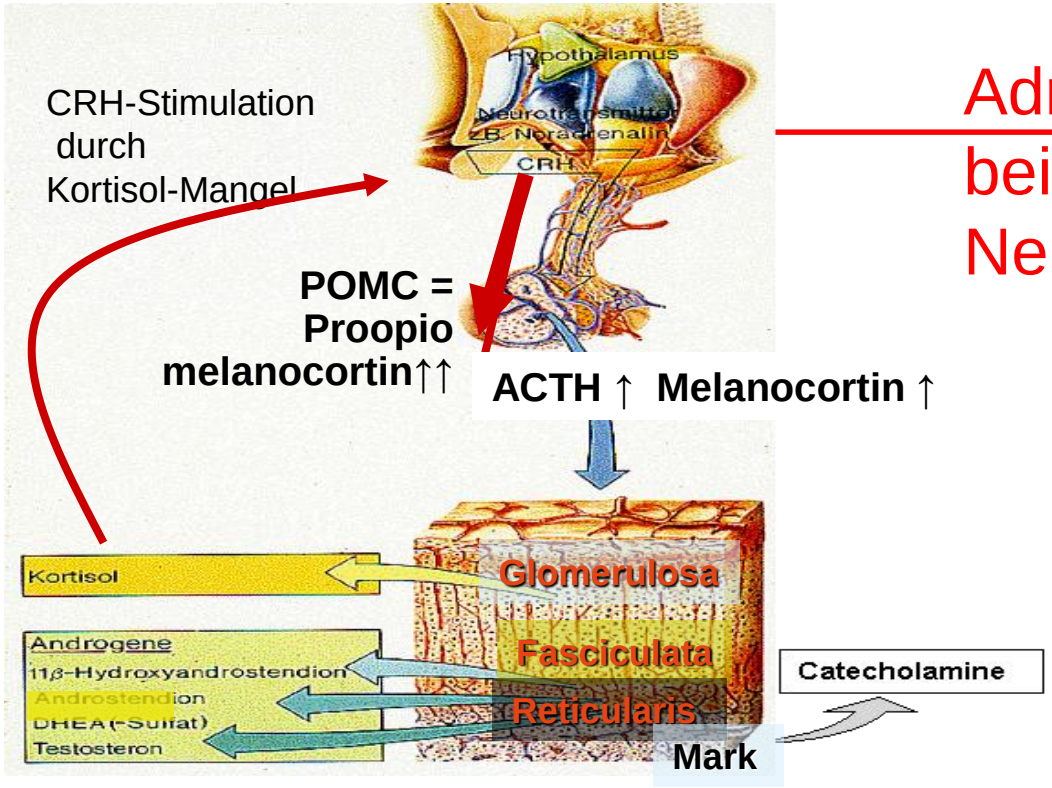
Urin: Spez. Gew.. 1005 kg/l, Na 54 mmol/l (soll < 10 mmol/L bei Hyponatriämie), K 15 mmol/l, Na/K = 3.6, soll $\leq$ 1)

EKG: keine Repolarisationsstörung.

NGS: 17-OHP > 300 nmol/L Vollblut, 17-a-HPG (LCMS)[1] 2010.40 nmol/l

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# Adrenogenitales Syndrom bei Enzymdefekt der Nebennierenrinde

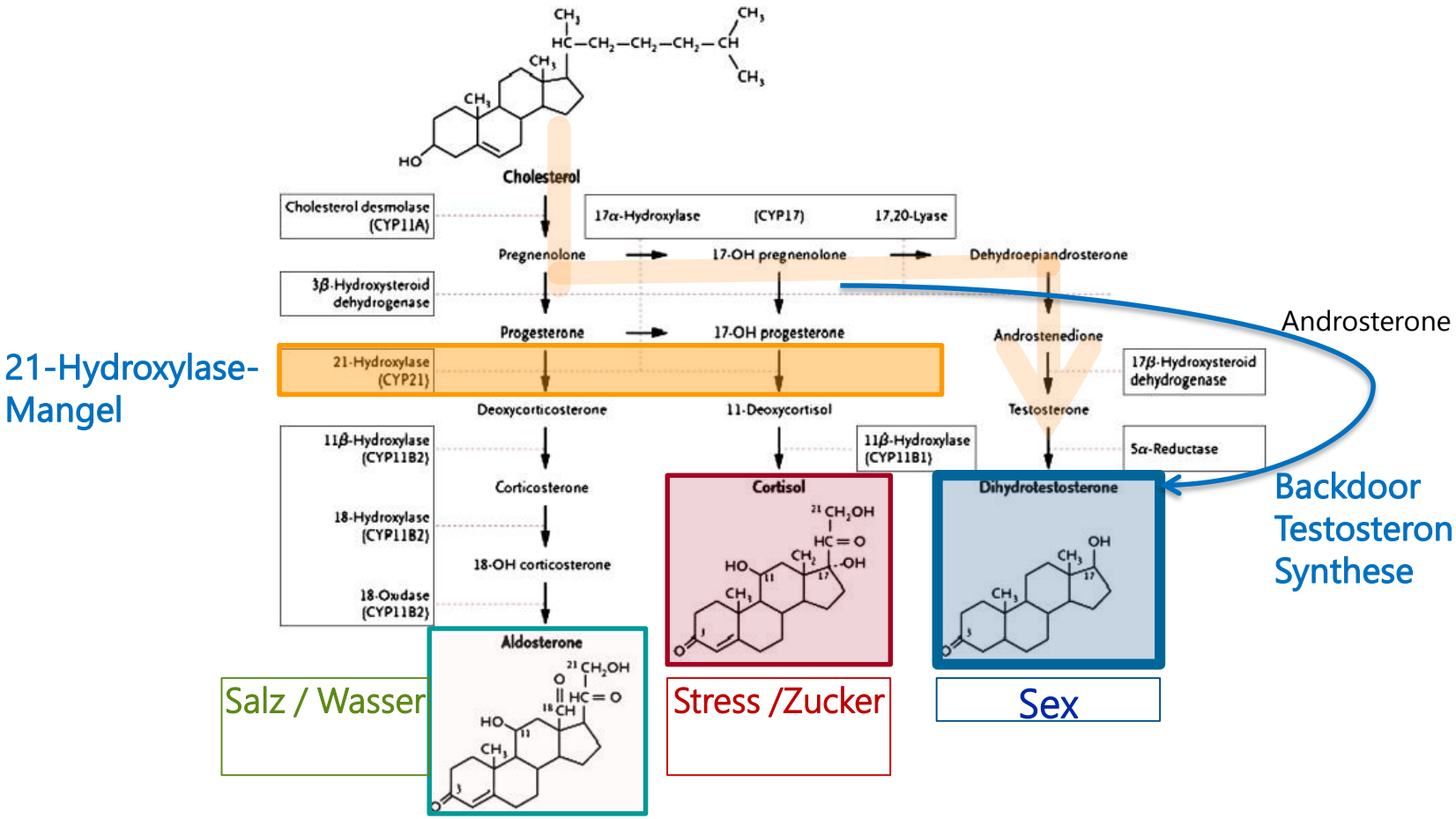



Nebennierenhyperplasie &
Hyperpigmentierung &
Vermännlichung
äusseres Genitale durch
männliche Hormone,
wenn keine Hoden = Mädchen!

CAVE: Polyurie?!

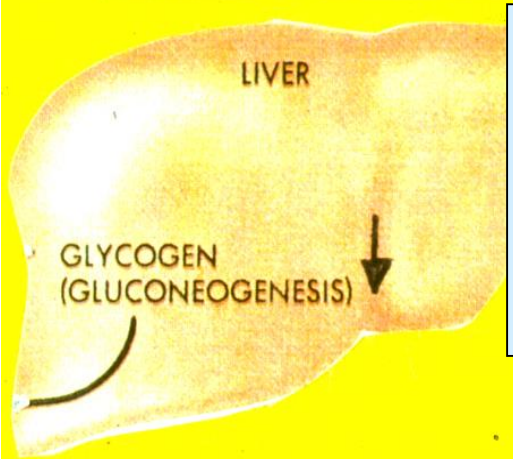
OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# Nebennierenrinden-Steroid- Biosynthese - alt




OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# Symptome des Glucocorticoid-Mangels bei NNR-Insuffizienz




- Hypoglykämie
- Übelkeit, Erbrechen, Diarrhöe,
- Müdigkeit, Schwäche
- Gewichtsverlust
- Blutdruckabfall (orthostatisch), **Schock**
- Bewußtseinseintrübung, Krampfanfall

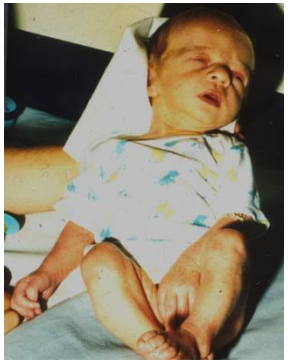
- Glomeruläre Flüssigkeits-Retention
- **Hirnödem**

Mortalität in der akuten NNR-Insuffizienz: 15%

Erichsen MM Eur J Endocrinol 1060:233, 2009

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

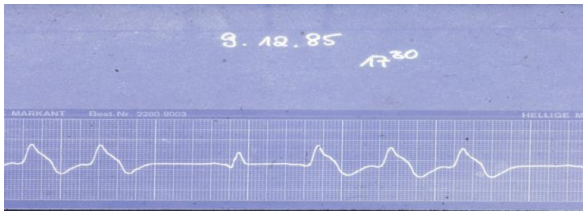
# AGS bei Knaben mit Salzverlustkrise vor 1980 tödlich



Hirnschaden
Herzstillstand /
Rhythmusstörung

9. Lebenstag:
Wasserverlust & Erbrechen
Gewicht↓: 3240g (-540g)

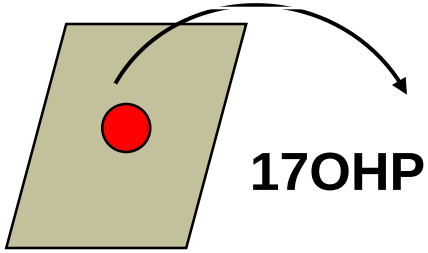
| | |
|---|---|
| K ↑↑ : | 8.4 nmol/L |
| Na ↓ : | 132 nmol/L |
| pH ↓ : | 7,21 |
| Glucose: | 3.2mmol/L |
| $Na_{Urine}$: | >>10 nmol/L |
| $17OHP_{Se}$ | 1582 nmol/L |




OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# AGS – 17OHP- Screening

**Bestimmung von 17OHP Werten in Filterpapierbluttropfen p.p. 2.-5.Ltg.**



**17OHP** → **Falls erhöht** →

**Kontrolle von 17 OHP im Serum !!!**
**Elektrolyte**
**Klinische Untersuchung**

Specificity of the 17α-OHP DELFIA blood spot assay[a]

| Compound tested | % crossreactivity |
|---|---|
| Progesterone | 3.60 |
| 4-Pregnene-11β-17α-diol-3,20-dione | 1.75 |
| 17α-OH-pregnenolone 3-sulfate | 0.97 |
| 17α-Hydroxypregnenolone | 0.13 |
| Dehydroepiandrosterone-sulfate | <0.1 |
| Testosterone | <0.1 |
| Androstenedione | <0.1 |
| Estrone | <0.1 |

[a]This information was obtained from the package insert in the DELFIA Neonatal 17α-OHP Kit.

Cave Kreuzreaktion, geringe Testsensitivität und Präzision (VK 8-20%) !

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

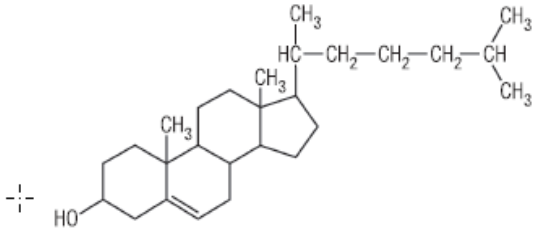
# Epidemiologie des 21-Hydroxylasemangels

| | Screening Pang 1992 | CH 2020 | früher (klinisch) |
|---|---|---|---|
| Inzidenz: | 1:8‘000 – 1:10‘000 | 1:10‘600 | 1:30‘000 |
| Männlich:weiblich | 1:1 | | 1:3 |
| Salzverlustform: | 70-80% | | 30% |

Andere AGS-Formen werden im Neugeborenen-Screening nicht entdeckt

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# Adrenale und periphere Steroidogenese



peripher

Adrenale Androgene
Klassischer Weg

Cholesterol

StAR+ cholesterol side chain cleavage (CYP11A1) — FDXR/FDX1

3β-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD3B2)

21-hydroxylase (CYP21A2) — POR

Aldosterone synthase (CYP11B2) — FDXR/FDX1

17α-hydroxylase (CYP17A1) — POR

17,20-lyase — CYB5A

17-ketosteroid reductase (AKR1C3)

5α-reductase-2 (SRD5A2)

11β-hydroxylase (CYP11B1) — FDXR/FDX1

11β-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD11B1/2)

Pregnenolone → 17-OH pregnenolone → Dehydroepiandrosterone

Progesterone → 17OH progesterone → Androstenedione → Testosterone → **5α-dihydrotestosterone**

Deoxycorticosterone → 11-deoxycortisol

Corticosterone → **Cortisol** / 21-deoxycortisol → 11OH-androstenedione → 11OH-testosterone

18OH corticosterone → Cortisone → 11Keto-androstenedione → 11Keto-testosterone

**Aldosterone**

5α-pregnan-17α-OL-3,20-dione → 17-OH allopregnanolone → Androsterone → Androstanediol

Glomerulosa

*5α-reductase-1 (SRD5A1)*

*3α-hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C isozymes)*

*17,20-lyase (CYP17A1)*

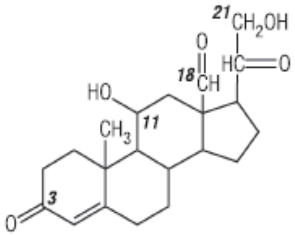
*17-ketosteroid reductase (AKR1C3)*

*3α-hydroxysteroid dehydrogenase (HSD17B6)*

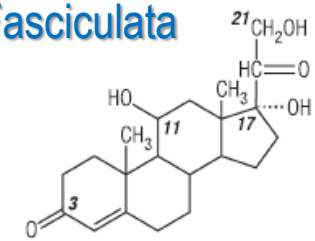
Fasciculata

Backdoor Androgene
Genital-Tuberkel

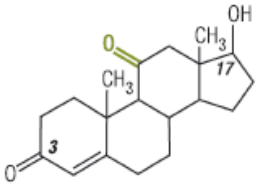
11-oxo Androgene
Fettgewebe u.a.



**Aldosterone**



**Cortisol**



**11-Ketotestosterone**

# Diagnostik des AGS bei Neugeborenen

**Salzverlust – meist erst nach dem 3.-7. Lebenstag:**
Na, K u.a. Plasma & Urin

**Sofort Diagnose-Sicherung, NICHT auf Screening /Guthrie warten:**

**-** *im Plasma Steroidprofil, Nephrologie-Labor, Inselspital Bern :*

**21-Hydroxylasemangel:** 17-OH-Progesteron, Androstendion
**11ß-Hydroxylasemangel:** DOC, 17-OH-Progesteron
17-Hydroxylasemangel: DOC, Progesteron
p450-Oxido-Reduktase-Mangel: 17-OH-Progesteron↑, Testo↓

*- im Urin Steroidprofil, Nephrologie-Labor, Inselspital Bern:*

**Pregnantriol** als direkter Metabolit des17-OH-Progesterons
**Pregnantriolon** beweisend, da
beim Gesunden nicht nachweisbar!

**Karyotyp:** bei uneindeutigem Genitale, 46 XX?
**Bildgebung:** Ultraschall: Uterus, Ovarien? NN-Grösse?

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# AGS & akute Addison-Krise mit Salzverlust

- Hydrocortison = HC, Flüss.,Salz; Glucose, Mineralocorticoid
- Ladedosis: 2 mg/kg HC (Solucortef i.v., i.m.) (Spiegel > 1000 nmol/L)
- Hyperkaliämie: Glukose/Insulin Infusion, (Resonium)

| Situation | Alter | i.m., i.v.mg/24 h | |
|---|---|---|---|
| <10 kg | <1 J | 25 | = i.m. Dosis Im Notfall durch Eltern oder rectal Supp. |
| 10–20 kg | 1-5 J | 50 | |
| >20 kg | >5 J | 100 | |
| Pubertär | | 150 | |
| Post-pubertär | | 100 | |

Krankheits-Management bei AGS:

- Erhaltungsdosis erhöhen…
  - 2 – 5 x ↑ bei Krankheit (oder Fieber >38.5 C), Gastroenteritis, Operationen, schweres Trauma
  - in **4 Dosen** gleichmässig über 24 h verteilt!
  - Fasten vermeiden
  - Notfallausweis ausstellen

Charmandari 2001; Newrick 1990

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# Glukokortikoid-Dosis für Basistherapie

- Hydrocortison in 3 Einzeldosen entsprechend circadianem Rhythmus (50-25-25%)
  HC+Fludrocortison = (7-)10–15 (-19) mg/m$^2$*day
- Dexamethason und Predniso(lo)ne = überproportional negative Effekte aufs Wachstum
- Fludrocortison 150 =>100 μg/m$^2$*d

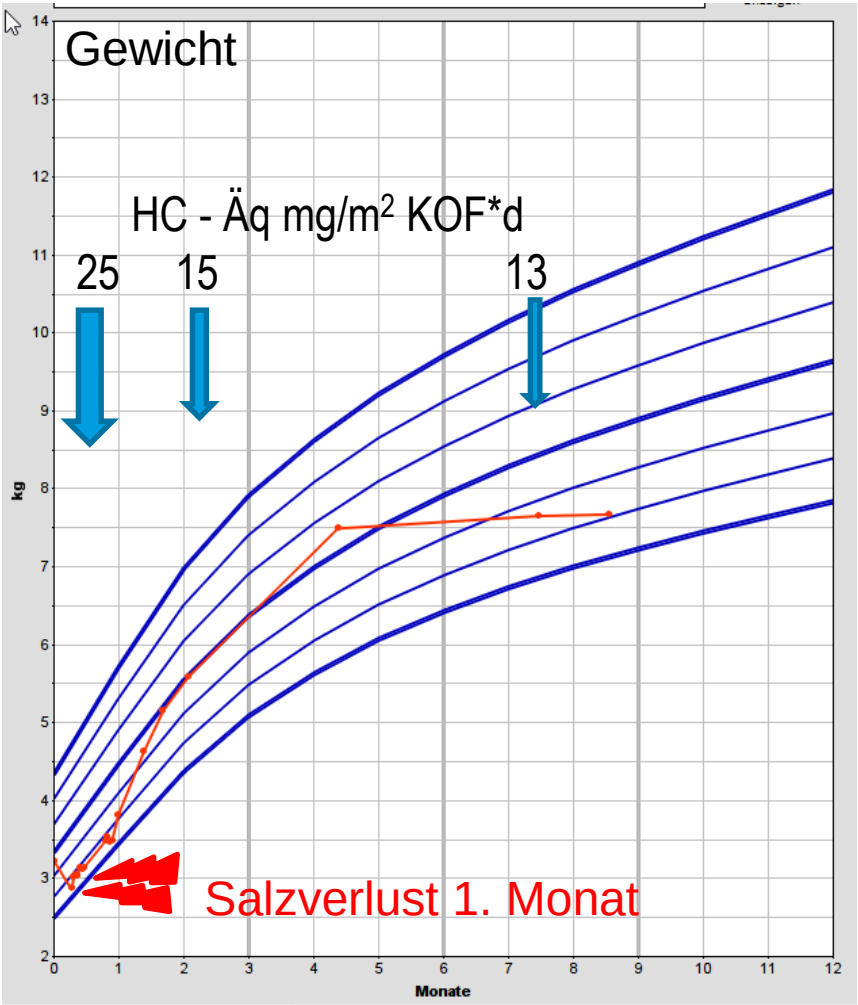
| Steroid | Glucocorticoid anti-inflammatory effect | Dosing effect on anti-inflammation | Growth-retarding effect | Dosing effect on growth | Mineralocorticoid effect |
|---|---|---|---|---|---|
| Hydrocortisone | 1.0 | 20 mg | 1.0 | 20 mg | 1.0 |
| Prednisolone | 4.0 | 5 mg | 5.0 | 4 mg | 0.8 |
| Prednisone | 4.0 | 5 mg | | | 0.8 |
| Dexamethasone | 30.0 | 0.6 mg | 80 | 0.4 mg | 0 |
| Fludrocortisone | 15.0 | 1.2 mg | | | 200 |

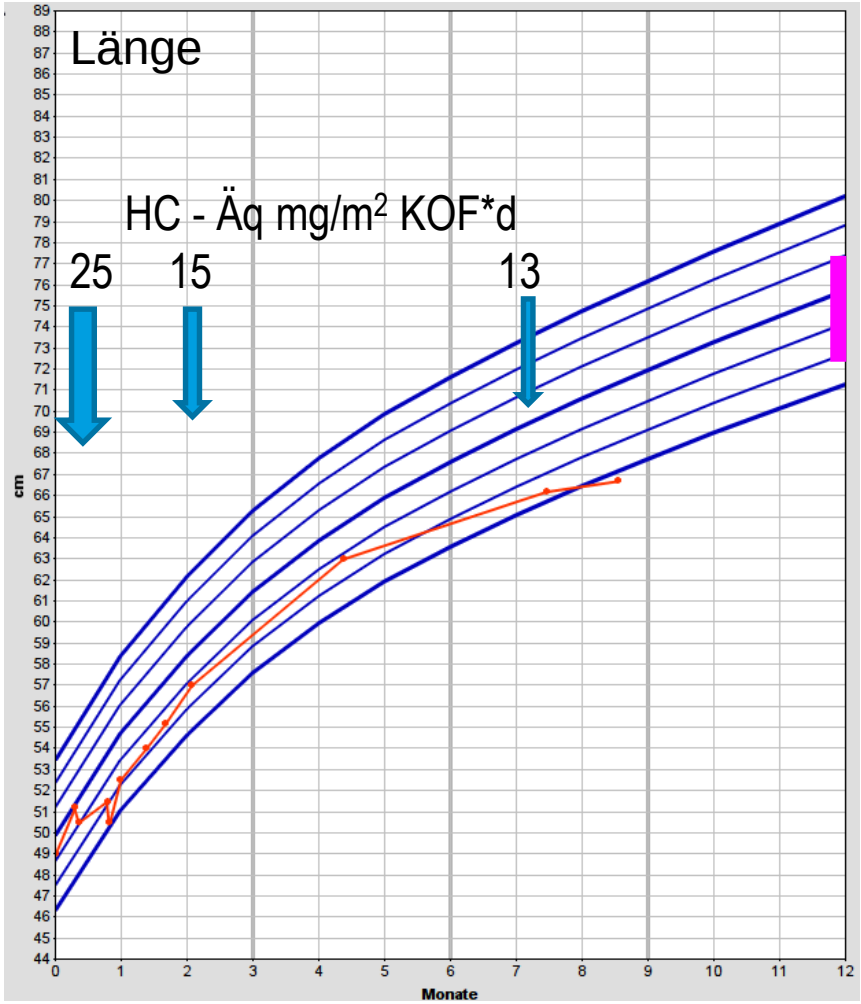
Natriumchlorid Supplement 1-2 g/d
in ersten 6 - 12 Lebensmonaten

Hindmarsh 2009; Miller 2001; Mullis 1990

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# Glukokortikoide, Gewicht und Wachstum



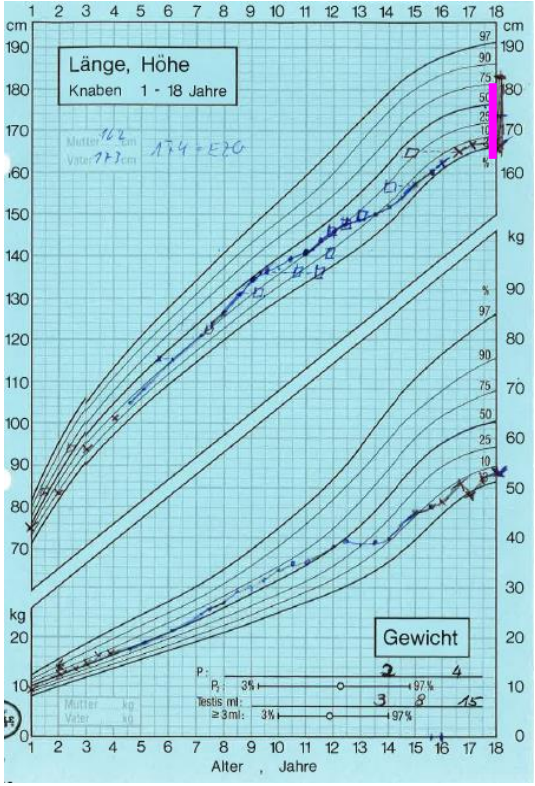




Berechnen Hydrocortison-Äquivalenzdosis HC-Äq incl. Fludrocortison in mg/m² KOF*d, soll 7 (– 13)



OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# 3 – 6 monatliche Kontrollen für normales Wachstum




| Endpunkt | Maßnahme |
|---|---|
| Wachstumsrate | Beschleunigung >P.90: CAVE! |
| Gewicht | Gewichtszunahme <2 kg/Jahr |
| Optimale HC-Dosis/m² | 17OHP 12 - 36 nmol/L, |
| | nach 2h >2<10 mmol/L, |
| | AD normaler Altersbereich, |
| | 17OHP-Speichel-Profile 24-h |
| Knochenreifungsrate | Jährliches Knochenalter |
| Frühpubertät/schnelle | Tanner Staging |
| Progression vermeiden | |
| Wachstum, Endgröße | =Zielgröße |
| Fludrocortison-Gabe! | Blutdruck (Perzentilen) |
| | Plasma-Renin (Akt.) normal |


Claahsen-van der Grinten et al End Rev. 2022
Speiser, J Clin Endocrinol Metab 95(9):4133–4160
Hindmarsh Best Pract Res Clin End Met 23:193, 2009;
Reisch, Krone, Arlt Horm Res Paediatr76:73, 2011

# Diagnostik bei einfach virilisierendem oder late-onset AGS nach dem Säuglingsalter

- Familienanamnese: Frauen: unfruchtbar? behaart? Männer: Glatze?
- Vorgeschichte: vorzeitige Adrenarche? Wachstums- Akzeleration
- Medikation: Phenytoin*, Androgene, Cyclosporin?
- Status: Pubertätsstad., Hirsutismus-Score,Taillenumfang, BMI.
- Knochenalter: Akzeleration >>1y ?
- Ultraschall: Nebennieren-/Ovarialtumor (PCO?)
- Labor: (<10 d nach Beginn der letzten Menstruationsblutung):
  Gesamt-Testosteron, SHBG & berechnetes freies Testosteron, 17-OHP
  DHEAS, Androstendion (Nebennieren- Ovarialtumor?);
  LH und FSH; HCG; bei Hirsutismus: TSH, Prolaktin,
- ACTH-Test bei Knochenalter-Beschleunigung > 2y, Klitorishypertrophie, 17-OHP(↑):
  60‘ Plasmasteroidprofil
- Steroidprofil im 24h-Urin

/

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# Familienanamnese von Tom

- Mutter: 27-jährige, VI Gravida, I Para, St.n. 4 x Abortus completus, St.n. 1 x Abortabrasio, St.n. IVF (betr. Tom), Late onset AGS (21-Hydroxylase-Mangel), Therapie nur zur Fertilitätsbehandlung und in Früh-Schwangerschaft,
- Aktuell keine Therapie gewünscht, aber erneute Schwangerschaft.
- Vater: Im Rahmen der Fertilitätsbehandlung normal negativer Heterozygoten-Test für AGS mit 21-Hydroxylasemangel (stim. 17-OHP 8.4 nmol/L, Norm <9),
- gesundes Kind prognostiziert.
- 1. Kind beider Eltern. Keine Kosanguinität der Eltern, aber dieselbe nordafrikanische Ethnie, Eltern der Mutter sind Cousins 1. Grades.
- Weiterer Kinderwunsch, aber kein krankes Kind, in dem Fall Abruptio oder IVF& Präimplantationsdiagnostik.



OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# DSD-Klassifizierung

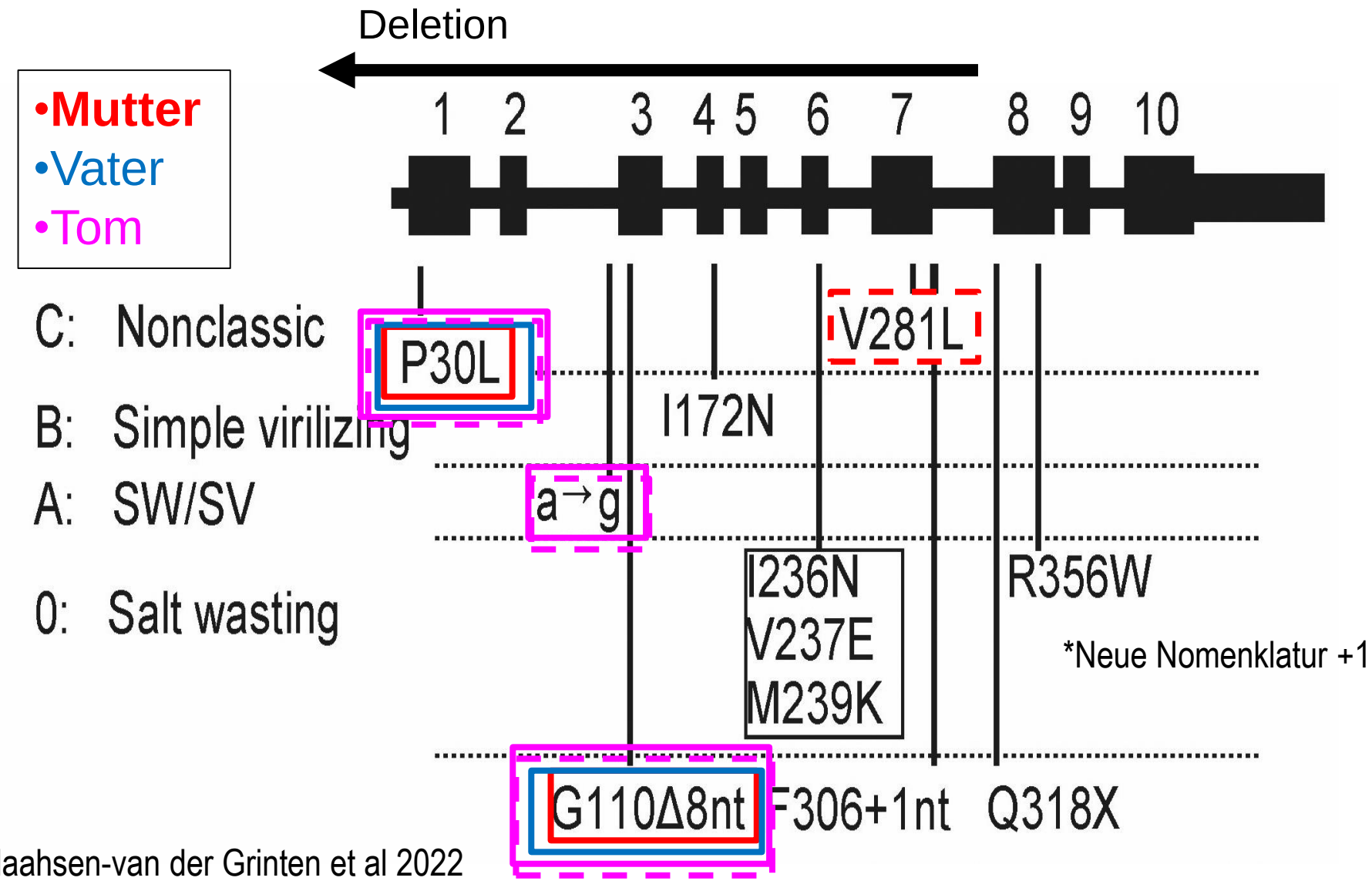
Toms Schwester könnte eine Variante der Geschlechtsentwicklung (DSD) haben

| Geschlechts-Chromosomen-DSD | 46, XX DSD | 46,XY DSD |
|---|---|---|
| **A) 45,X**<br>Ullrich-Turner-Syndr. | **A) Störungen der Ovar-Entwicklung** | **A) Störungen der Hoden-Entwicklung** |
| **B) 47,XXY**<br>Klinefelter -Syndr. | **B) Androgen-Überschuss (90% AGS 21-OHDef.,** 11βOHDef.…); Mütterl. Tumor (Luteom...) | **B) Defekte der Androgen -Synthese** (17OHD, 5αRD$_2$) / **-Wirkung** (CAIS, PAIS) |
| **C) 45,X / 46,XY**<br>Gemischte Gonaden-dysgenesie | **C) Andere (Kloakale Fehlbildungen...)** | **C) Andere (schwere Hypospadie bei SGA...)** |
| **D) 46,XX / 46,XY**<br>Ovotestikuläre DSD (Hermaphroditismus) | | |

Hughes I Arch Dis Child 2006

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# Genotyp des 21-Hydroxylase-Gens* und Phänotyp




Claahsen-van der Grinten et al 2022

# Conclusions

- die Dosis an die Körpergröße anpassen und anhand biochemischer Parameter titrieren - geringstmögliche Dosierung!
- Kontrollen in ersten 2 Jahren und in Pubertät alle 3 Monate
- alle Patienten und ihre Familien müssen in der Notfalltherapie wiederholt geschult werden und Ausweis tragen
- Zurückhaltung bei operativer Genitalkorrektur von virilisierten Mädchen mit AGS
- Pränatale Therapie ist experimentell, nur in Studien
- Internationale Datenerfassung im iDSD-Register
- Berücksichtigung des erhöhten kardiovaskulären Risikos auf lange Sicht
- Gut vorbereitete Transition

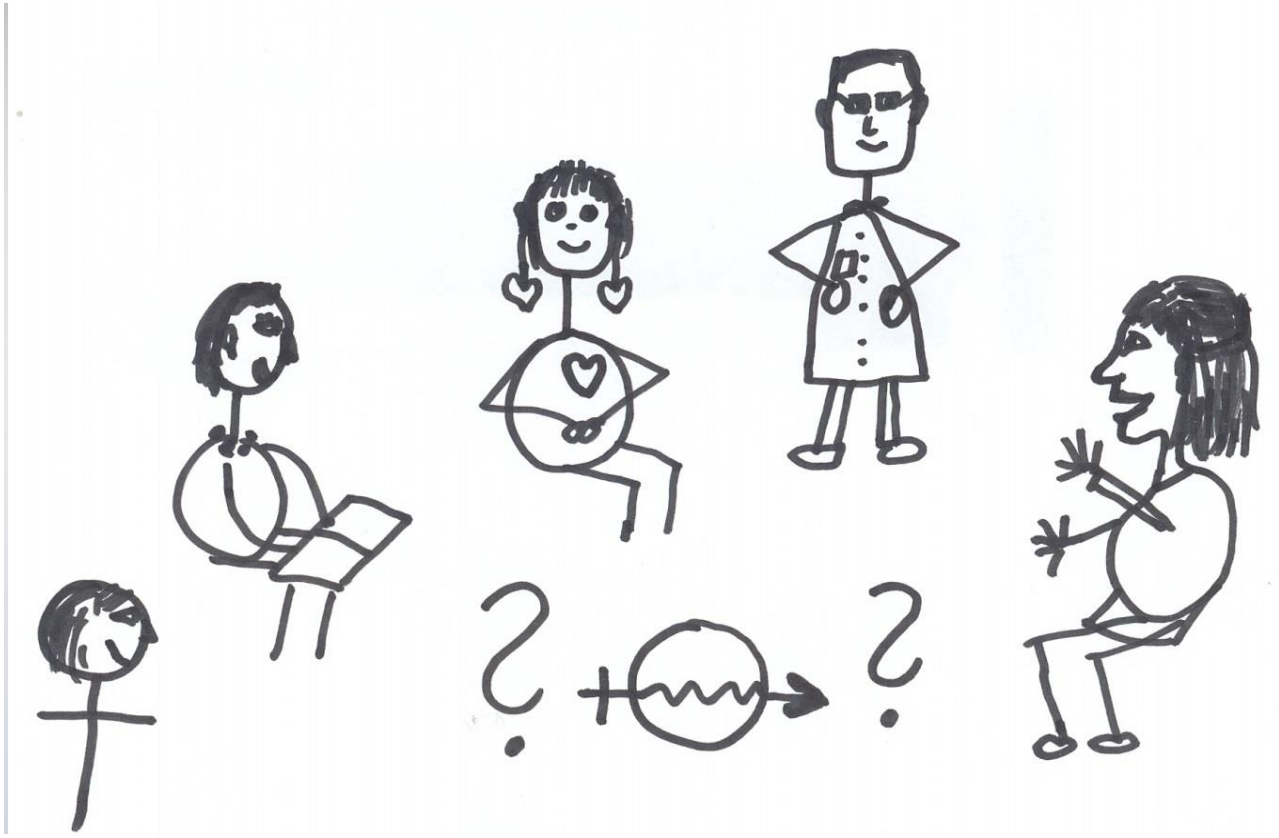


OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

School of Medicine

Universität St.Gallen

UZH HSG JOINT MEDICAL MASTER



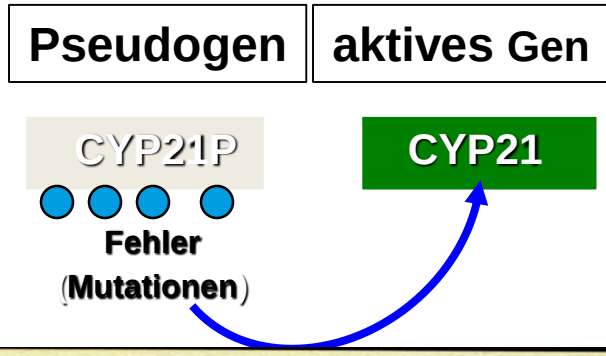
Das Kind
im Zentrum der
interprofessionellen
Zusammenarbeit
am Ostschweizer
Kinderspital

**Danke!**

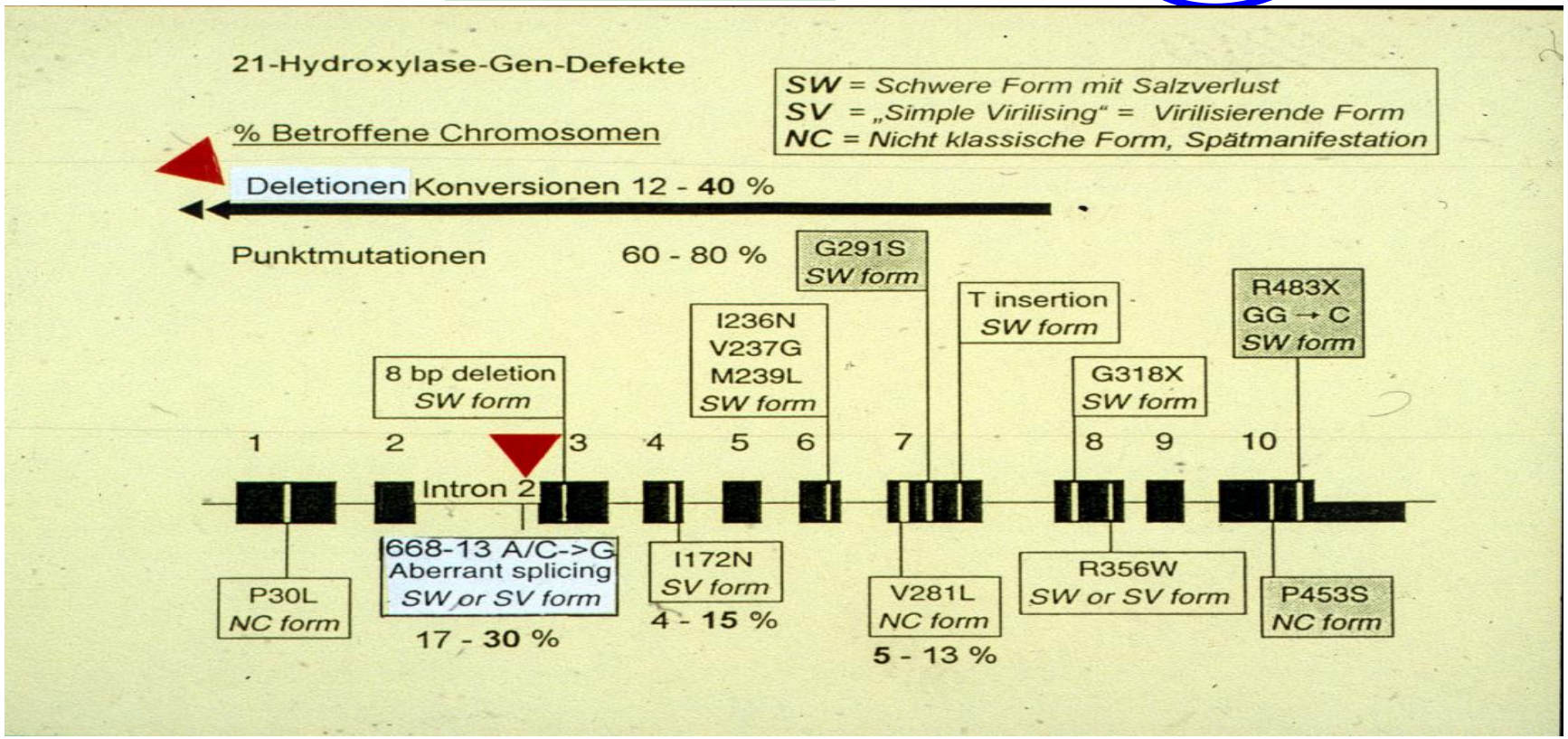
OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# AGS durch Defekt des 21-Hydroxylase-Gens

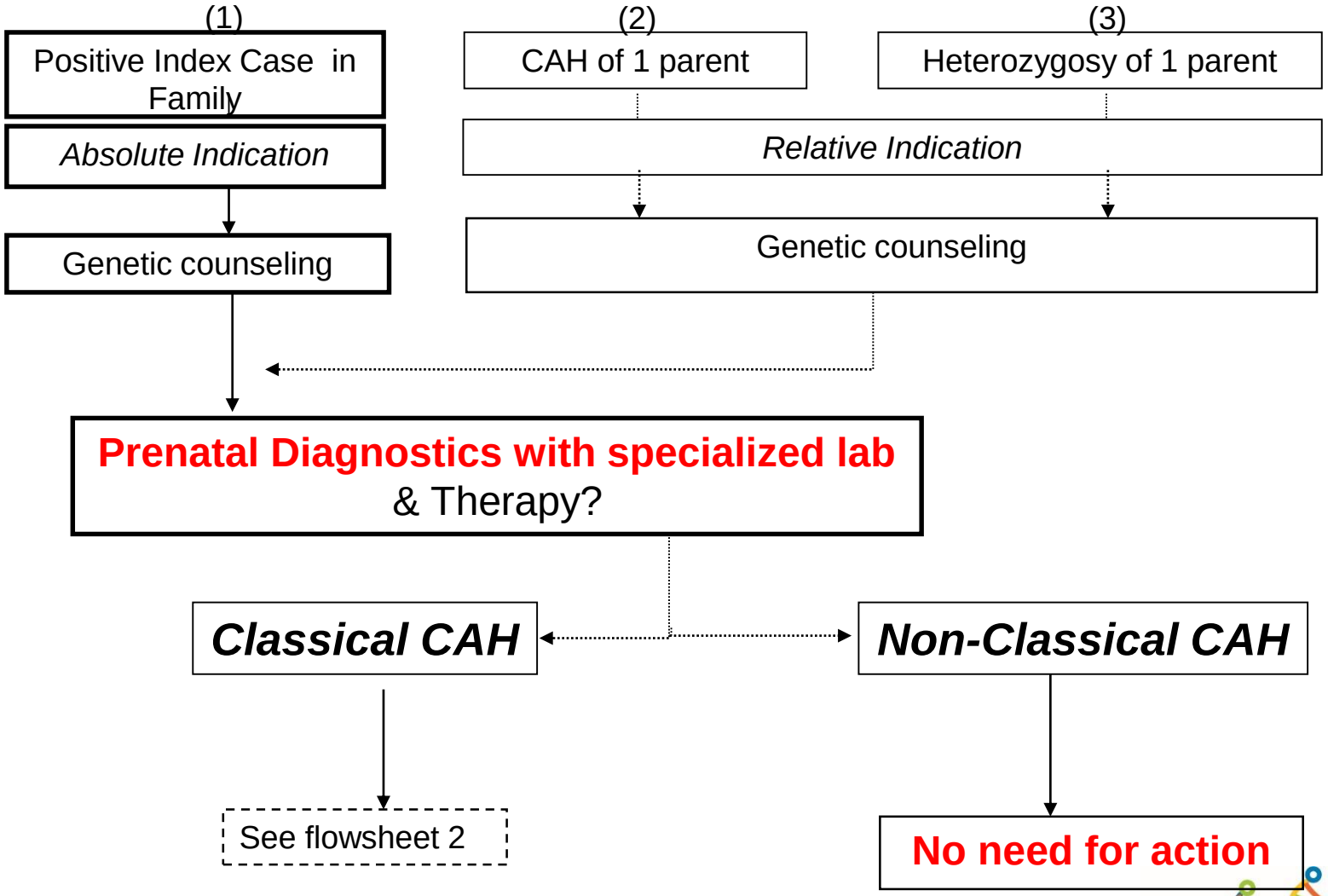
- 70 – 75% Mutationsaustausch
- vom inaktivem Pseudogen
- in funktionelles Gen.




**CYP21 Chro. 6p21.3**



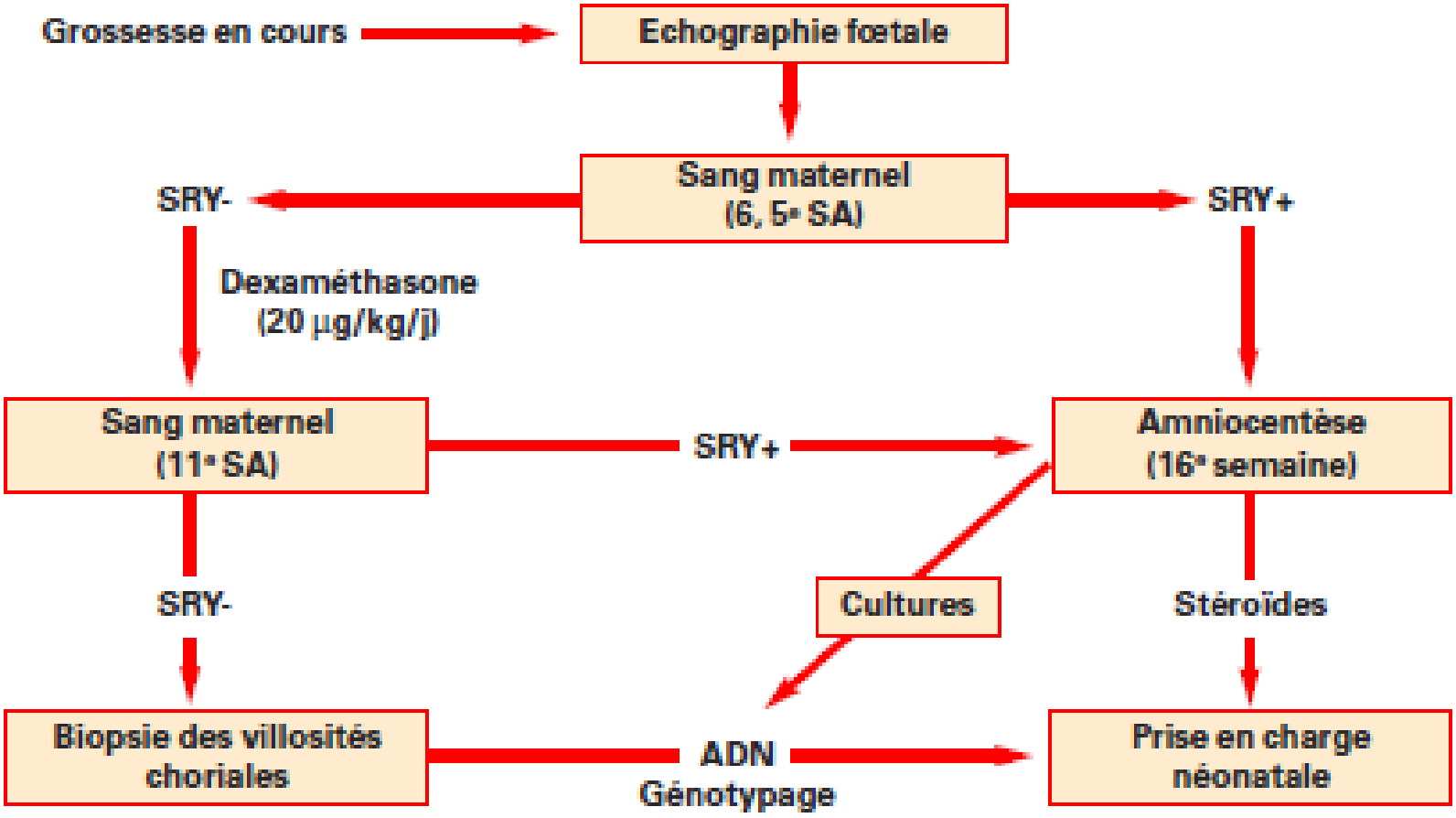
# Prenatal Diagnostics & Therapy: Risk constellation of 21-Hydroxylase Deficiency (CYP21A2 gene defect)




Mullis & Flück, Inselspital 2009

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# Ideal management of prenatal diagnostics & therapy




Morel 2008

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# Prenatal Diagnostics & Therapy of 21-Hydroxylase Deficiency (CYP21A2 gene defect)

***Before pregnancy***

**DNA Analysis** search for *CYP21A2*- gene defect

\+ → ***Non-Classical*** pregnancy **+**

\- → ***Non-Classical CAH*** → **No need for action**

***If pregnancy is confirmed***

***Non-Classical*** pregnancy **+**

***Fetal sex by maternal blood SRY w 5-6***

\- → ***Not male***

***male***

**Dexamethasone <7th w GA with informed consent on risk**!!
20 µg/Kg *d in 3 doses (max. 1.5 mg/d).

**Chorion villous biopsy (CVB)** 10.-12.th w GA ,
- Y chromosome FISH-Analysis; Karyotypie
- DNA-Analysis (*CYP21A2* Genotype)

**female Karyotype and *CYP21A2* Mutation**

(7/8 of cases) **-** → ***Male*** Karyotype ***or*** female Karyotype **without** *CYP21A2* mutation → Tapering of dexam. dose in accordance with endocrinologist

(1/8 of cases.) **+** →

1. Therapy until delivery
2. Monitoring:
- ***DHEAS*** (>7.W)= Marker of fetal adrenal suppression
- ***Estriol*** (>16.W) = marker of maternal adrenal suppression
- Announce baby in paediatric endocrinology
3. At birth:
- Call paediatric endocrinologist
- Tapering of dexam. dose with endocrinologist

(Morel, Mullis & Flück)

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

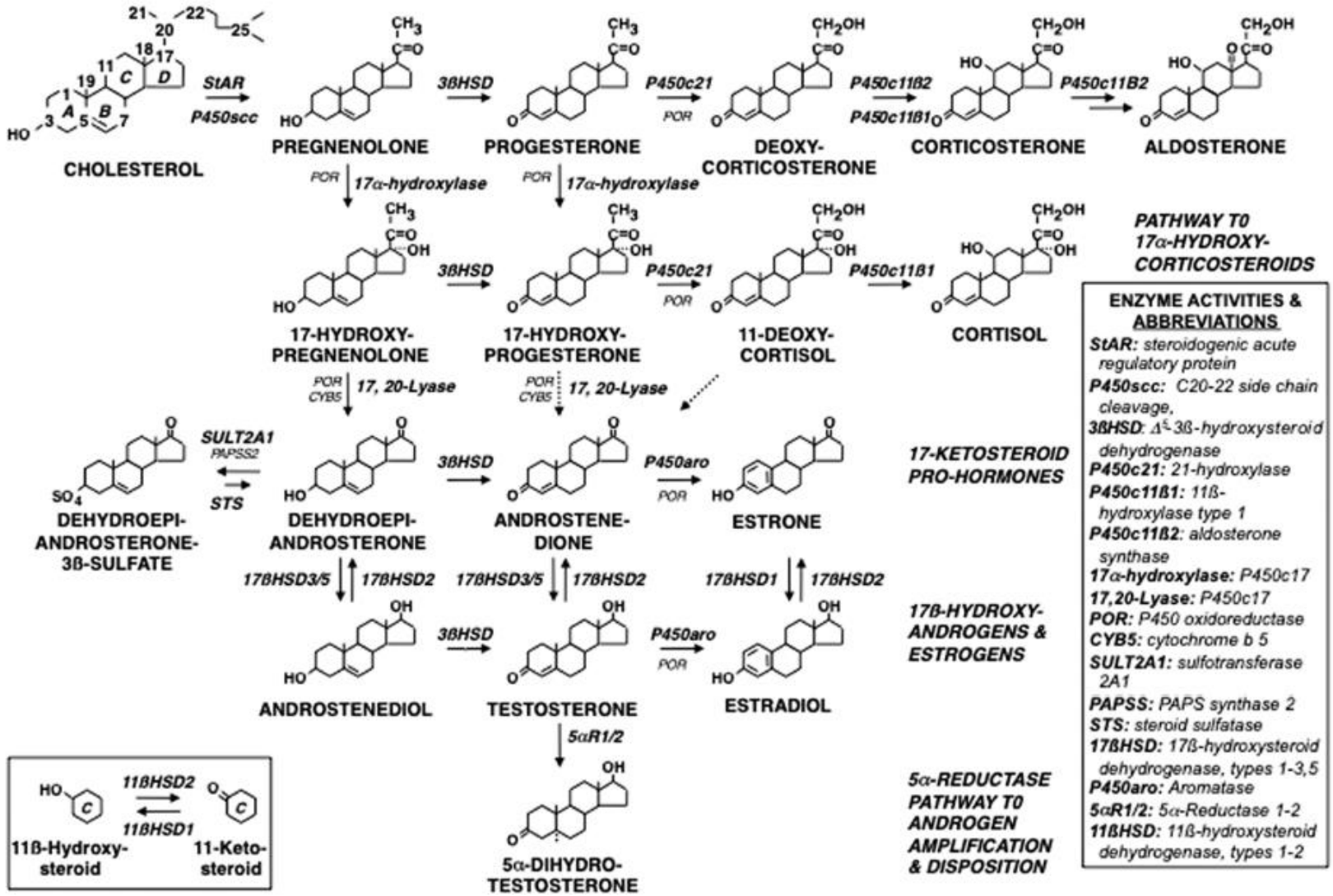



**Figure 3.** Major pathways of steroid hormone formation. Cholesterol carbon atoms are designated by conventional numbers and rings by conventional letters. The flow of steroidogenesis is generally downward and to the right. The top row is the pathway to progesterone and mineralocorticoids; the second row, the pathway to glucocorticoids; the third row, the 17-ketosteroids; the fourth row, 17ß-hydroxysteroids; and the bottom row, the 5α-reductase pathway to amplification and disposition of androgen. The dotted 17,20-lyase pathways are probably minor. The steroidogenic enzymes are italicized. Steroids before 3ßHSD action have the $\Delta^5$-3ß-hydroxysteroid configuration, those formed by 3ßHSD are $\Delta^4$-3-ketosteroids. Inset: 11ß-hydroxysteroid dehydrogenase interconversions of 11-oxysteroids, which occur in peripheral tissues. Abbreviations for enzymes are indicated in

# Increased cortisol degradation in 11β-HSD-defects causes elevated adrenal androgens

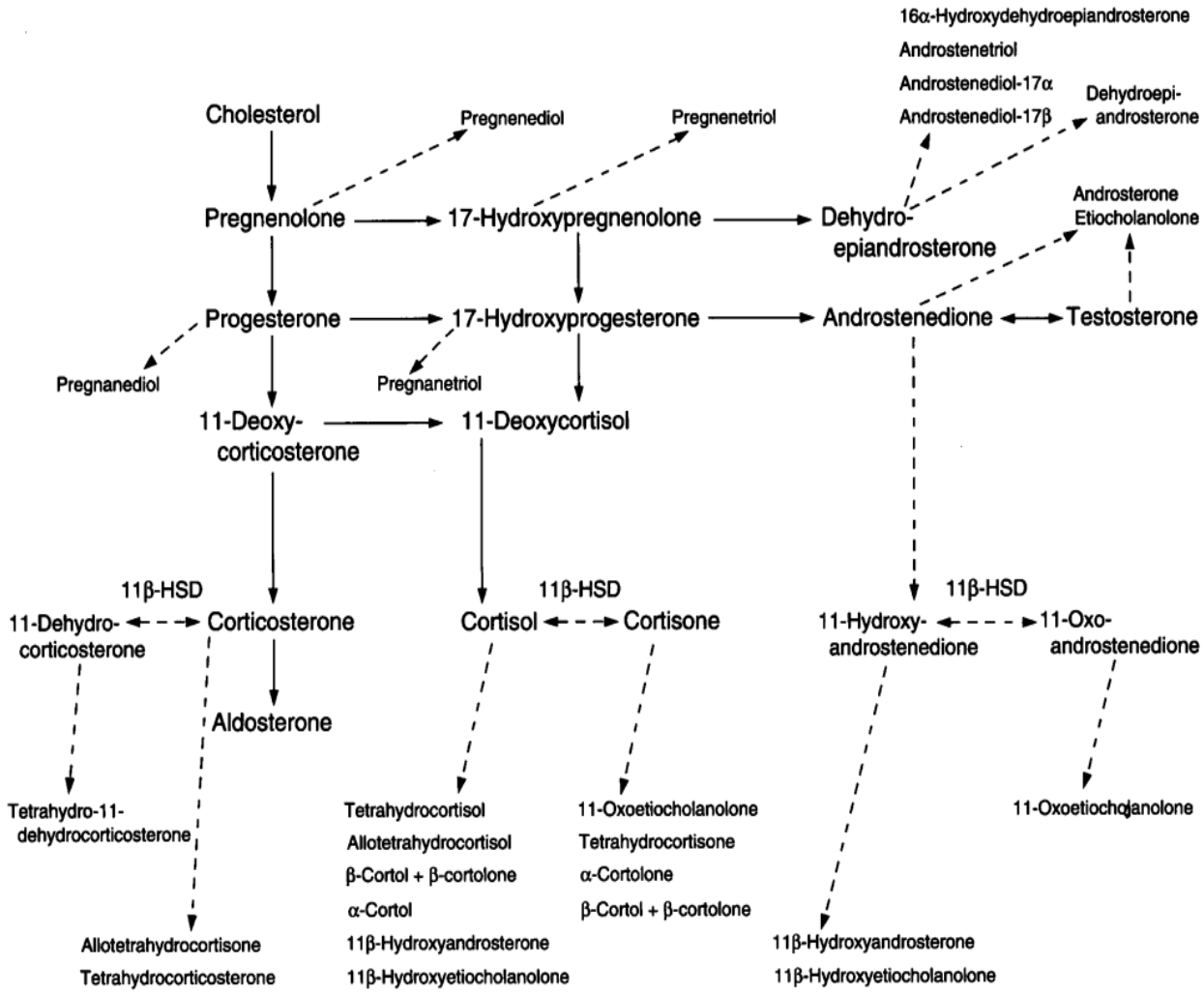
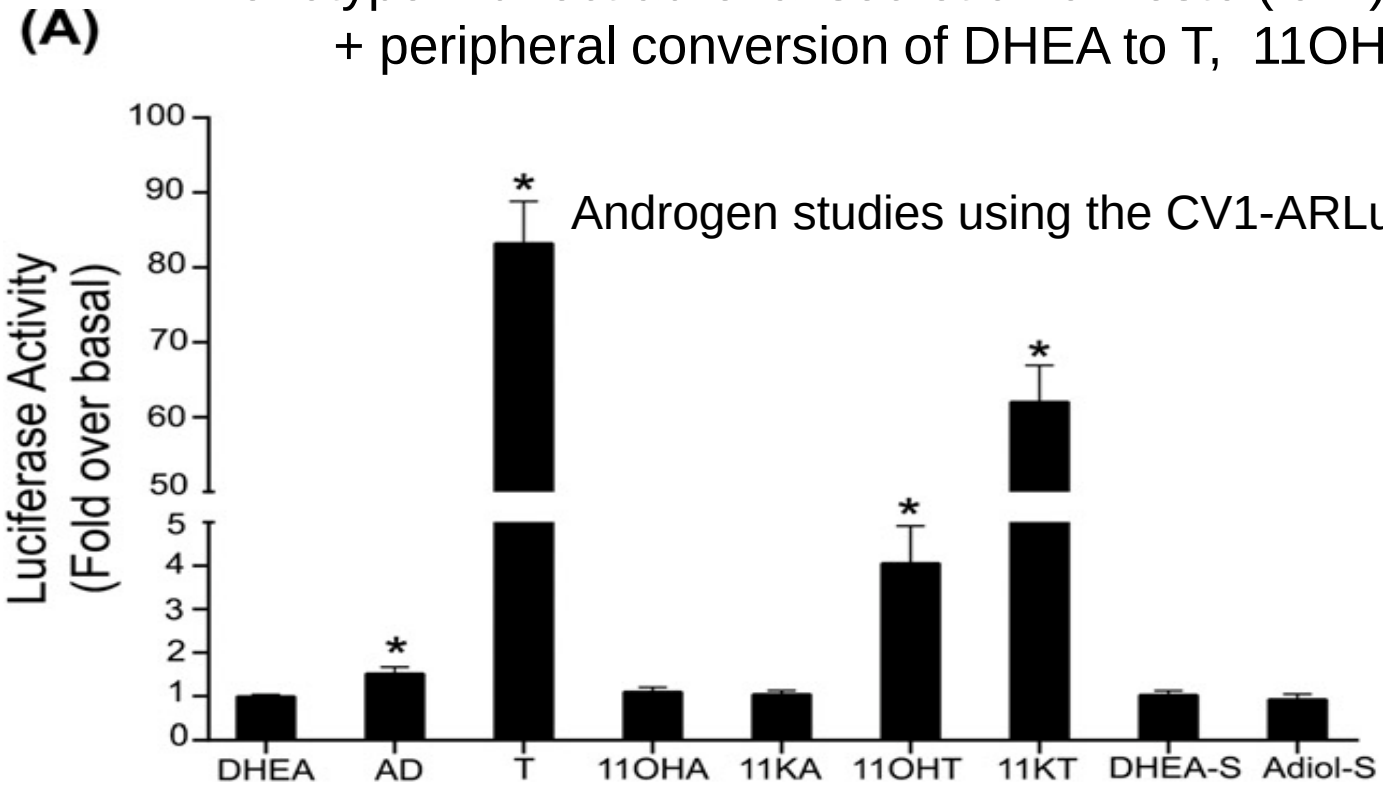



Figure 1. Origin of the Urinary Steroid Hormone Metabolites Measured in the Study.
The dashed lines denote catabolic pathways. 11β-HSD denotes 11β-hydroxysteroid dehydrogenase.

# Are adrenal androgens bioactive? Why?

- DHT is about 2-fold more potent than testosterone at androg. receptor
- 11Keto-Testo activates the human AR similarly to Testo
- Phenotype = direct adrenal secretion of Testo (low!)
  + peripheral conversion of DHEA to T, 11OHA4 to 11KT




Androgen studies using the CV1-ARLuc cell line

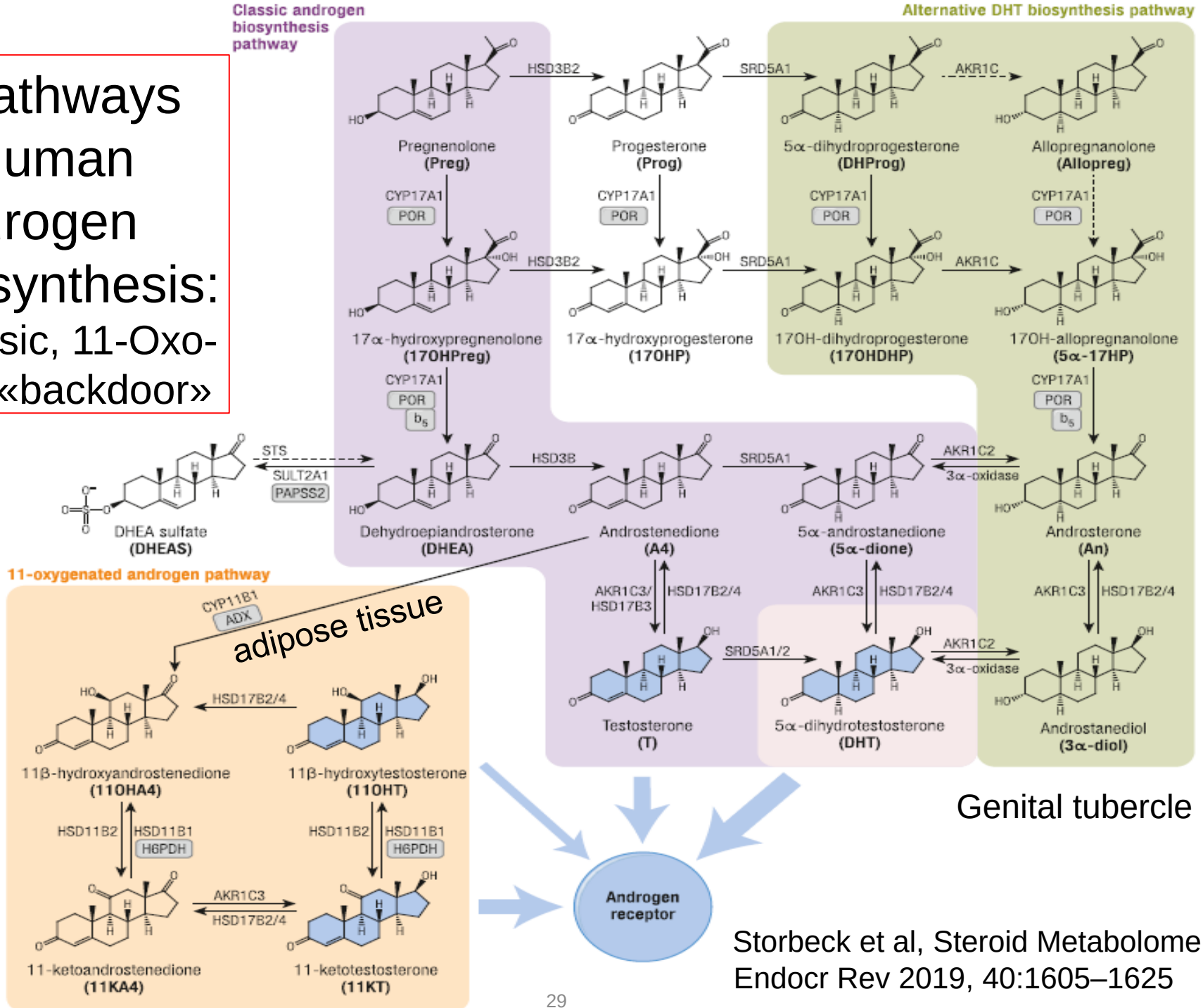
Rege et al J Clin Endocrinol Metab, 2018, 103(12):4589–4598



OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# 3 pathways of human androgen biosynthesis:

Classic, 11-Oxo- and «backdoor»




Genital tubercle

Storbeck et al, Steroid Metabolome, Endocr Rev 2019, 40:1605–1625

# Grenzwerte im 17OHP-Screening Reife-abhängig

Ab GA 36 SSW
pathologisch > 30 nmol 17OHP/L Blut

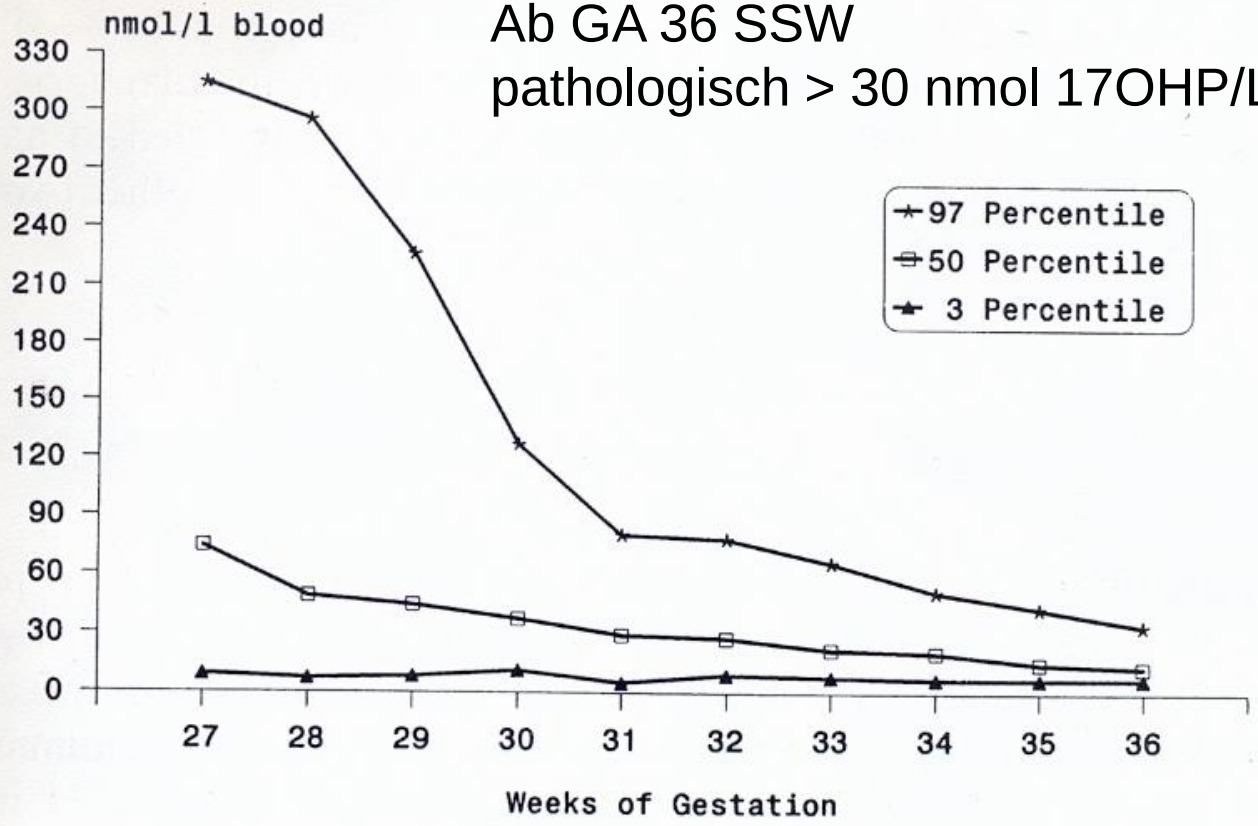



Fig. 1. Levels of 17α-OHP according to gestational age. The curves show the 3rd, 50th and 97th centiles, respectively. For newborns with a gestational age of more than 36 weeks, a cut-off value of 30 nmol/l blood was used. The number of observations per group ranges from 13 (week 27) to 384 (week 36).

OSTSCHWEIZER KINDERSPITAL

# Thank you!

OSTSCHWEIZER
KINDERSPITAL