



Kurzinformation zur humangenetischen Untersuchung:

Kombinierte Hypophysenhormon-Defizienz 2 infolge von Mutationen im PROP1-Gen

Die seltene kombinierte Hypophysenhormon-Defizienz ist charakterisiert durch die insuffiziente Produktion oder das Fehlen mindestens zweier Hypophysenhormone. Die Mehrzahl der sich im Säuglings- oder Kindesalter manifestierenden Fälle ist idiopathischer Natur. Nur in etwa 5-30 % ist eine familiäre Belastung offensichtlich. Die Ursache ist vielfach nicht eruierbar und vermutlich auf eine Kombination genetischer und Umweltfaktoren (Virusinfektionen, degenerative Veränderungen, Durchblutungsstörungen, Drogen- und Alkoholabusus der Mutter) zurückzuführen.

Unterschieden werden zwei Formen der kombinierten Hypophysenhormon-Defizienz. In der syndromischen Form ist der Hormonmangel mit weiteren extrahypophysären Defekten vor allem des Auges (Hypoplasie des Nervus opticus) und des Vorderhirns, aber auch des Ohres (sensorineurale Schwerhörigkeit) assoziiert. Ursache ist in diesen Fällen ein Fehlen von Faktoren, die für die Ausbildung des Organs und die Aufrechterhaltung seiner Struktur und Funktion notwendig sind. Hierzu gehören zum Beispiel die Transkriptionsfaktoren HESX1, LHX3 und LHX4. Die nichtsyndromale Form wird dagegen in die kombinierten Hypophysenhormon-Defizienzen Typ 1 und 2 (CPHD1 und CPHD2) unterteilt. Die CPHD2 ist durch das Fehlen des luteinisierenden Hormons (LH), des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH), des Wachstumshormons (GH), des Prolaktins (PRL) und des Schilddrüse-stimulierenden Hormons (TSH) bei in der Regel erhaltener ACTH-Produktion charakterisiert. Bei der CPHD1 kommt es als Folge autosomal rezessiv und dominant vererbter Mutationen im POU1F1 ("pituitary-specific transcription factor (Pit)")-Gen hingegen zu einer kombinierten GH-, PRL- und TSH-Defizienz, während die LH- und FSH-Sekretion erhalten ist.

In ungefähr 30-50 % der familiären CPHD2-Fälle, aber nur in wenigen sporadischen Fällen lassen sich autosomal rezessiv vererbte, inaktivierende Mutationen im PROP1 ("Prophet of Pit-1")-Gen auf Chromosom 5q35.3 (Deladoey et al. 1999. J. Clin. Endocrinol. Metab. 84: 1645-1650) nachweisen. Das Proteinprodukt des PROP1-Gens ist ein DNA-bindender Transkriptionsfaktor, der durch die Hemmung von HESX1 und die Aktivierung von POU1F1 die Hormonsynthese im Hypophysenvorderlappen steuert. Die Krankheit zeigt selbst bei Vorliegen derselben PROP1-Mutation eine große phänotypische Variabilität (Flück et al. 1998. J. Clin. Endocrinol. Metab. 83: 3727-3734). Abhängig vom Schweregrad der Erkrankung kann die Erstdiagnose deshalb im Alter von wenigen Monaten bis mehreren Jahren gestellt werden. Leitsymptom ist in fast allen Fällen eine schwere Wachstumsretardierung in Kombination mit einer ausgeprägten Gedeihstörung, die vor allem durch die GH-Defizienz verursacht wird, aber auch Folge des TSH-Mangels sein kann, der bei einigen Patienten erstes Symptom der Erkrankung ist. Die Sekretion der Hypophysenvorderlappenhormone nimmt graduell mit zunehmendem Lebensalter ab, wobei Ausfallmuster und -zeitpunkt von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein können. Aus diesem Grunde müssen die betroffenen Patienten regelmäßig hinsichtlich einer abnehmenden Gonadotropin- und Cortisol-Produktion überwacht werden. Dementsprechend ist auch die klinische Präsentation extrem variabel. Sie reicht von einem sich früh manifestierenden Hypogonadismus mit Mikropenis, Hodenhochstand und fehlender pubertärer Entwicklung bis hin zur spontanen, obwohl häufig verspäteten Pubertät. Strukturell findet sich ein normaler Hypophysenhinterlappen und Hypophysenstiel (Infundibulum), während der Hypophysenvorderlappen vergrößert, normal oder hypoplastisch sein kann oder aber in seiner Größe schwankt, bevor es infolge einer abnehmenden Zellproliferation und einer zunehmenden Apoptose zu einer Involution dieses endokrinen Organs kommt. Die Analyse von CPHD2-Patienten mit einem PROP1-Gendefekt hat gezeigt, dass Aminosäure-Austausche, Spleißstellen-Mutationen und kleine Deletionen vor allem in der DNA-bindenden Homöo-Domäne (Aminosäuren 69-128) des PROP1 Ursache der progressiv verminderten Hormonsekretion des Hypophysenvorderlappens sind. Häufigste Mutation ist die 2-Basenpaar-Deletion c.301_302delAG (auch als c.296delAG bezeichnet) an Aminosäure-Position 101 in Exon 2, die zusammen mit der c.150delAMutation an Position 50 ebenfalls in Exon 2 in etwa 97 % aller positiv getesteten Patienten die Ursache des kombinierten Hormonmangels ist.

Material: 0,5 - 2 ml EDTA-Blut, Mundschleimhautabstrich, DNA (normaler Postversand)

Methode: Nach Isolierung der genomischen DNA des Patienten wird zunächst das Exon 2 des PROP1-Gens mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion amplifiziert und sequenziert. Findet sich nur eine oder keine Mutation, werden anschließend auch die Exons 1 und 3 untersucht. Lässt sich dadurch ebenfalls keine Alteration detektieren, wird in einem dritten Schritt mit Hilfe eines quantitativen Assays die Kopienzahl der drei Exons bestimmt, um eine Deletion im Bereich des PROP1-Genlokus nachweisen bzw. ausschließen zu können.

Zeitdauer: ca. ein bis zwei Wochen