LDT - Befund

JPC Engineering Solutions GmbH
Drachenburgstrasse 5a
53179 Bonn
Tel: 0228 - 9437 5505
info@jpcsolutions.de - www.jpcsolutions.de

Sender

Laborarztpraxis Mueller/Meier
Dr. med. Manfred Laborarzt
Laborstraße 24
12345 Musterhausen
Tel: +LK_Vorwahl_Rufnummer
Fax: +LK_Vorwahl_Rufnummer

Empfänger

Dr. med. Klaus Musterarzt
BSNR: 123456789
LANR: 991234300
Musterarztstraße 26
12345 Musterhausen

Versicherter

Graf Karl Dr. med. von Musterpatient
Geb.Tag: 12.05.1960 (M) Versicherten-ID: S040464113
Siegburger Straße 425 b
23456 Musterort

Labor Auftrag:	**47112345678**
Einsender Auftrag:	47112345678
Status Bericht:	Abgeschlossen
Testung:	
Auftragseingang:	11.07.2018
Befund Erstellung:	11.07.2018
Bericht Erstellung:	12.07.2018

Sonstige Untersuchungsergebnisse

Material-Ident:	DNA [DNA]
Status Befund:	Befundergebnis

Ergebnis:
Promotorvarianten c.-126C>T;-113G>A;-110T>C;-103A>G im CYP21A2-Gen in heterozygoter Form

Humangenetische Begutachtung:
Das Ergebnis zeigt die Promotorvarianten c.-126C>T;-113G>A;-110T>C;-103A>G im CYP21A2-Gen in heterozygoter Form. Das Ergebnis der MLPA-Analyse zeigt, dass die Varianten als Promoterkonversion auf demselben Allel vorliegen (CYP21A2*20D-Allel). Die Genkonversion in der Promotorregion zählt zu den Varianten im CYP21A2-Gen mit milderem Phänotyp, da die Expression der 21-Hydroxylase auf dem betroffenen Allel auf ca. 20% reduziert ist (Araújo et al., J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(10):4028-34).

Untersuchtes Gen: CYP21A2 (NM_000500.5)Beim adrenogenitalen Syndrom (AGS) handelt es sich um einen autosomal-rezessiv vererbten Mangel an Cortisol mit einer Prävalenz von etwa 1:10.000 - 1:16.000 (kongenitales AGS) bzw. 1:500 - 1:1.000 (late-onset AGS). Die Erkrankung wird überwiegend durch Mutationen im 21-Hydroxylase-Gen auf Chromosom 6p21.3 verursacht. In dieser Region liegen unter anderem das 21-

Hydroxylase-Gen (CYP21A2) und ein inaktives
Pseudogen (CYP21A1P). Klinisch unterscheidet man das kongenitale bzw. klassische AGS von dem lateonset
bzw. nicht-klassischem AGS.

Das klassische AGS wird durch Mutationen hervorgerufen, die zu einer hochgradigen Verminderung der
21-Hydroxylase-Enzymaktivität führen. Der dadurch bedingte Cortisolmangel führt über eine negative
Rückkopplung zu einer vermehrten Ausschüttung von ACTH, wodurch es sekundär zu einer
Nebennierenrindenhyperplasie kommt. Es entstehen vermehrt männliche Steroidmetabolite, die bei betroffenen
Mädchen bereits pränatal zu einer Virilisierung des äußeren Genitales führen. Zusätzlicher Aldosteronmangel
führt unbehandelt zu einem lebensbedrohlichen Salzverlustsyndrom. Der pränatalen Virilisierung des weiblichen
Feten kann durch eine Dexamethason-Therapie der Mutter während der Schwangerschaft entgegengewirkt
werden.

Beim nicht-klassischen oder late-onset AGS liegt eine weniger ausgeprägte Hyperandrogenämie vor, die sich
vor allem bei erwachsenen Frauen u.a. mit Hirsutismus, Zyklusstörungen, tiefer Stimmlage und Akne
manifestieren kann. Verursacht wird das late-onset AGS durch Homozygotie einer "milden" Mutation oder durch
kombinierte Heterozygotie einer "milden" und einer "schweren" Mutation bzw. zweier "milder" Mutationen im
21-Hydroxylase-Gen.Methode:
Sequenzierung: Anreicherung (Long-Range PCR) und Sequenzierung kodierender Exons sowie konservierter
Bereiche der Spleißregionen mittels Sanger-Methode, Datenanalyse mittels SeqPilot, Bestätigung aufgeführter
Varianten in einer unabhängigen Analyse; Deletions- und Duplikationsanalyse : Gendosisbestimmung mittels
MLPA-Analyse (MRC Holland, P050-C1, Lot0714), Datenanalyse mittels GeneMarker; Referenzgenom: hg19,
NCBI GRCh37; Variantenklassifikation : gemäß Richards et al. 2015, Genet Med 17:405; keine Mitteilung
benigner/wahrscheinlich benigner Varianten; in silico-Algorithmen wie dbNSFP, PolyPhen-2, SIFT,
MutationTaster, MaxEntScan; Datenbanken von HGMD Professional release, The Pharmacogene Variation
(PharmVar) Consortium, ClinVar; gnomAD, ExAC; Limitierung: keine sichere Erfassung von Mosaiken
(<20%), kein Nachweis von Deletionen und Duplikationen der Exons 2, 5, 8-10 im CYP21A2-Gen. Aufgrund
des komplexen Aufbaus der CYP21A2-Genregion sowie unbekannter Intronmutationen ist anzunehmen, dass
ca. 1% der krankheitsassoziierten Allele mit der angewandten Methode nicht nachweisbar sind (Huynh et al.
2009, Clin Biochem Rev 30:75-86).
Wiedervorstellung empfohlen
Nachkommen erben die Promotorkonversion mit einer Wahrscheinlichkeit von 50%. Ein Risiko für ein Kind mit
einer kongenitalen Form des AGS ist jedoch weitgehend ausgeschlossen, da die Promotorkonversion in der
Regel eine ausreichende Restaktivität des Enzyms gewährleistet, selbst wenn die Partnerin eine pathogene
Variante im CYP21A2-Gen vererbt, die mit einem klassischen AGS assoziiert ist. Wir empfehlen eine
genetische Beratung.

Fachgebiet	Molekulargenetik
Grenzwertindikator des Laborwerts	stark erhöht