

Anca Grigorescu-Sido

Dr. med.

## **Wachstumsanalyse bei Patienten mit adrenogenitalem Syndrom (21-Hydroxylase-Mangel). Genotyp-Phänotyp Korrelation**

Geboren am 01.08.1974 in Klausenburg, Rumänien

Reifeprüfung am 02.09.1992 in Klausenburg, Rumänien

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992 bis SS 1998

Diplomprüfung am 1.10.1998 an der Medizinischen Fakultät der Universität „Iuliu Hatieganu“ Klausenburg

Staatsexamen am 14. 01.2000 in Bukarest, Rumänien

Promotionsfach: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. U. Heinrich

Ziele der vorliegenden Arbeit sind:

- das Wachstum der Patienten mit 21-Hydroxylase-Mangel zu analysieren und den hemmenden Einfluss verschiedener krankheits- und therapiebedingter Faktoren auszuwerten;
- die Beziehung des Genotyps zu phänotypischen Charakteristika zu überprüfen.

Hierzu wurden 53 Patienten mit klassischem und nichtklassischem 21-Hydroxylase Mangel ( $12,84 \pm 8,59$  Jahre; 31 Salzverlustpatienten, 16 Patienten mit einfach virilisierender Form und 6 mit nichtklassischer Form; 18 männliche und 35 weibliche Patienten) untersucht.

Sowohl die Endgröße, als auch die prospektive Endgröße bei den 37 Patienten, bei denen eine Wachstumsanalyse durchführbar war, lagen mit einem Mittelwert von  $-1,8 \pm 1,06$  SD deutlich unter der 50. Perzentile und 35% der Patienten waren kleinwüchsig ( $< - 2$  SD,  $< 3$ . Perzentile). Die genetischen Zielgrößen entsprachen der Normalbevölkerung ( $-1,19 \pm 0,97$ ), während die tatsächlich erreichten oder prospektiven Endgrößen der Patienten, bei einem Mittelwert von 94% und einem Intervall von 84,3 – 101,2% signifikant von der mittleren Zielgröße abwichen. Der mittlere Endgrößenverlust, d. h. die Differenz zwischen tatsächlicher / prospektiver Endgröße und mittlerer Zielgröße, lag bei  $-1,62 \pm 1,07$  SD.

Der Einfluss der klinischen Form, der Hydrocortison dosis, des Alters bei Diagnosestellung, der Compliance und des Genotyps auf das Wachstum ergab folgende Ergebnisse:

Zwischen den zwei klassischen klinischen Formen konnten keine Unterschiede nachgewiesen werden.

Ein erster Hinweis für den Zusammenhang zwischen den Therapieregimen und dem Wachstum lieferte die positive Korrelation zwischen dem Endgrössenverlust und der mittleren jährlichen, der gesamten Behandlungszeitspanne entsprechenden Hydrocortison-dosis. Weiterhin wurde gezeigt, dass die tatsächlichen und prospektiven Endgrössen umso kleiner waren, die entsprechenden Endgrössenverluste umso grösser, je höher die Hydrocortison-dosen im ersten und zweiten Lebensjahr waren. Aus dem Vergleich verschiedener Dosisbereiche ging es hervor, dass Dosen  $> 20 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  den am meisten ausgeprägten Endgrössenverlust in den ersten beiden Lebensjahren verursachen und, dass für diese Alterspanne Dosen zwischen  $15 - 20 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ , bzw.  $10 - 15 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  das Wachstum am wenigsten einschränken und daher empfehlenswert sind. Dieselbe Feststellung ging aus der Wachstumsgeschwindigkeitsanalyse in den ersten beiden Lebensjahren hervor.

Die Beobachtung des Wachstumsverlaufs zwischen 0 und 18 Jahren anhand der Wachstumsgeschwindigkeiten, ausgedrückt in cm und SDS, zeigte bei Jungen mit einfach virilisierender Form einen frühen Wachstumsgipfel zwischen 2 – 5 Jahren. Bei beiden klassischen klinischen Formen fehlte der pubertäre Wachstumsschub.

Patienten, welche bei Diagnosestellung älter als 3 Jahre waren, wuchsen um 1,13 SD schlechter als Patienten, die frühzeitig, vor dem 3. Lebensmonat diagnostiziert und behandelt wurden.

Diejenigen Patienten, welche während der Therapie eine mangelnde Compliance aufwiesen, zeigten einen signifikant grösseren Endgrössenverlust im Bezug auf die ihnen genetisch zustehende Grösse im Vergleich zu den Patienten mit guter Compliance.

Zwischen den verschiedenen Genotypklassen liessen sich keine signifikanten Unterschiede, was Endgrösse, prospektive Endgrösse oder Endgrössenverlust betrifft, ausrechnen, mit Ausnahme der Differenz zwischen Endgrösse und genetischer Zielgrösse bei Patienten aus Gruppe O gegenüber C.

Der zweite Teil der Arbeit erstellte anhand der 50 genotypisierten Patienten eine literaturvergleichende Analyse der prozentualen Verteilung der diagnostizierten Mutationen und überprüfte die Korrelation zum Phänotyp. Diese Überprüfung basiert auf der von Krone vorgeschlagenen Einteilung der Genotypen in vier Mutationsgruppen aufgrund der enzymatischen Restaktivität. Die positiven prädiktiven Werte der Patienten aus den Gruppen O, A, B und C waren 100%, 77,77%, 62,5%, bzw. 100%.

Die schwerer betroffenen Genotypen schienen tendenziell stärker ausgeprägte Virilisierungsgrade bei Mädchen hervorzurufen, wobei eine genaue Zuordnung höherer PRADER-Stadien zu den niedrigeren Enzymrestaktivitäten nicht möglich war.

Die 17OHP und 21DF – Werte bei Diagnosestellung ergaben signifikante Unterschiede zwischen den Genotypgruppen O/B, A/B und A/C, nur für 17OHP zwischen O/C und nur für 21DF zwischen B/C. Diese Werte zeigen auch die Tendenz, die verschiedenen klinischen Formen nach ihrem Schweregrad abzutrennen. Jedoch hatten weder der Genotyp, noch die hormonellen Werte einen sicheren prädiktiven Wert für die klinische Form.

Die wichtigsten Faktoren für einen guten Verlauf schienen eine frühe Diagnosestellung, eine gute Compliance und eine rechtzeitig eingeleitete Therapie zu sein. Dabei muss beachtet werden, dass das Hydrocortison in der niedrigst wirksamen Dosis verabreicht werden soll. Eine entscheidende Rolle kommt der regelmässigen dynamischen klinischen Beobachtung zu, mit der Anpassung der Dosen in Abhängigkeit von der Wachstumsgeschwindigkeit und dem Knochenalter.