

## **Molekulargenetische Diagnostik**

### **Apparenter Mineralocorticoidexzeß (AME, MIM 218030)**

#### **Pathophysiologie und klinische Bedeutung**

Der Apparente Mineralocorticoidexzeß (AME) ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die sich frühzeitig im Kindesalter mit Bluthochdruck, Hypokaliämie und metabolischer Alkalose bei supprimiertem Renin-Angiotensin-System manifestiert. Die Plasmaspiegel für Aldosteron und Renin sind niedrig bzw. nicht nachweisbar. Spätfolgen sind die typischen Komplikationen des Bluthochdrucks mit Endorganschäden im Zentralnervensystem, Niere, kardiovaskulären System und Auge. Bei Neugeborenen mit AME wird häufig ein niedriges Geburtsgewicht beobachtet.

Ursache des AME sind inaktivierende Mutationen des HSD11B2-Gens, das für die 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 codiert, ein vor allem in der Niere exprimiertes Isoenzym. Dieses Enzym katalysiert die Umsetzung von Cortisol zu Cortison. Cortisol, das in wesentlich höherer Konzentration vorliegt als Aldosteron, weist eine etwa gleich hohe Affinität zum Mineralocorticoidrezeptor auf wie Aldosteron. Cortisol, aber nicht Cortison, konkurriert daher mit Aldosteron um die Bindung an den Mineralocorticoidrezeptor. Die Inaktivierung von Cortisol durch die 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase sichert also die Ligandenspezifität des Mineralocorticoidrezeptors in der Niere. Bei fehlender Aktivität der 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase in der Niere zeigen sich dementsprechend die mineralocorticoiden Wirkungen von Cortisol, die zu Natriumretention, erhöhtem Blutdruck und Hypokaliämie führen.

Biochemisch ist für den AME eine veränderte Ausscheidung der Metaboliten von Cortisol und Cortison im Urin kennzeichnend: Bei fehlender Umsetzung von Cortisol zu Cortison wird eine verminderte Ausscheidung von Tetrahydrocortison beobachtet, außerdem ist der Quotient Tetrahydrocortison/Tetrahydrocortisol erniedrigt.

#### **Molekulargenetik**

Das Gen für die 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 2 des Menschen ist auf Chromosom 16q22 lokalisiert. Die codierende Sequenz des HSD11B2-Gens umfaßt insgesamt fünf Exons, die Gesamtlänge des Gens beträgt ca. 6,2 kb. Bislang wurden 37 Mutationen beschrieben, die überwiegend in Exon 3-5 nachgewiesen wurden, nur eine Mutation wurde in Exon 2 gefunden. Neben Punktmutationen, die zum Austausch einzelner Aminosäuren führen, kommen auch kleinere Deletionen und Insertionen vor, die eine Verschiebung des Leserasters zur Folge haben. Seltener sind Mutationen, die zu einem veränderten Splicing der RNA führen. Für die bislang bekannten Mutationen wird eine gute Genotyp/Phänotyp-Korrelation beobachtet.

#### **Methode:**

DNA-Extraktion; PCR, DNA-Sequenzierung aller 5 Exons sowie der Exon-/Intronübergänge des HSD11B2-Gens.

#### **Untersuchungsmaterial:**

2 ml EDTA Blut; normaler Postversand

**Dauer der Untersuchung:** 4-6 Wochen

## **Literatur - AME**

Mune T et al. Human hypertension caused by mutations in the kidney isozyme of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (1995) Nature Genetics 10: 394-399

White et al. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess (1997) Endocrine Reviews 18: 135-156

Wilson RC et al. Apparent mineralocorticoid excess (2001) Trends in Endocrinology & Metabolism 12: 104-111

Lavery GG et al. Late-onset apparent mineralocorticoid excess caused by novel compound heterozygous mutations in the HSD11B2 gene (2003) Hypertension 42: 123-129

Die angegebene Literatur können Sie per Fax oder E-mail in unserem Labor anfordern.

**Stand 02/2005**