

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie •
Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Das adrenogenitale Syndrom aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels bei Männern

Weniger M, Reisch N, Kuhnle-Krahl U

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian

Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (2), 16-20

Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Das adrenogenitale Syndrom aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels bei Männern

M. Weniger¹, N. Reisch¹, U. Kuhnle-Krahl²

Kurzfassung: Das adrenogenitale Syndrom (AGS) umfasst eine Gruppe von Störungen der adrenalen Steroidbiosynthese, die zu einem Mangel an Kortisol, einem Androgenexzess und in etwa 2/3 der Fälle auch zu einem Mangel an Aldosteron führen. In etwa 95 % der Fälle wird das AGS durch einen Defekt der 21-Hydroxylase verursacht. Das Neugeborenencreening, die frühzeitige Diagnose und eine ausgewogene Gluko- und Mineralokortikoidersatztherapie ermöglichen den Patienten heutzutage eine (fast) normale Lebenserwartung, sodass die Vermeidung von langfristigen Komplikationen und Komorbiditäten von wesentlicher Bedeutung ist. Aus historischen Gründen ist in der Literatur primär die spezifische Problematik bei Frauen untersucht worden, dieser Übersichtsartikel soll dagegen auf die klinischen Gegebenheiten und Herausforderungen bei Männern eingehen. Zentrale Problemfelder bei Männern sind wie bei Frauen in der Kindheit das Längenwachstum, die Pubertätsentwicklung und die Vermeidung von Salzverlust-

krisen. Danach gilt es, eine geregelte Transition in die Erwachsenenendokrinologie sicherzustellen. Im Erwachsenenalter gilt das Hauptaugenmerk kardiovaskulären und metabolischen Risiken, der Knochendichte und der Fertilitäts-erhaltung.

Schlüsselwörter: adrenogenitales Syndrom, Männer, Transition, kardiovaskuläre und metabolische Risiken, Knochendichte, Fertilität, testikuläre adrenale Resttumoren (TART)

Abstract: Congenital Adrenal Hyperplasia in Males Due to 21-Hydroxylase Deficiency. Congenital adrenal hyperplasia comprises a group of disorders of the steroidogenic pathway in the adrenal gland resulting in cortisol deficiency, androgen excess, and, in 2/3 of cases, also in aldosterone deficiency. Steroid 21-hydroxylase deficiency accounts for 95 % of cases. Following neonatal screening in the last decade and the introduction of mineralo- and glucocorti-

coid replacement therapy 60 years ago, patients nowadays can have a normal life expectancy. The main goal in these patients is to prevent long-term complications and co-morbidities. While for historic reasons and more severe symptoms women have been primarily investigated, this review focuses on therapeutic challenges in males. In both sexes, the main goals during childhood are to ensure normal growth, pubertal development, and to prevent adrenal crises. In adolescence, transition to adult endocrine care is essential. The main focus of adult care is to prevent co-morbidities with regard to cardiovascular and metabolic outcome, bone health, and the preservation of fertility. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (2): 16–20.**

Key words: congenital adrenal hyperplasia, males, transition, cardiovascular risk, metabolic risk, bone mineral density, fertility, testicular adrenal rest tumor (TART)

■ Das adrenogenitale Syndrom

Definition

Das klassische adrenogenitale Syndrom (AGS) ist eine der häufigsten, autosomal-rezessiv vererbten Störungen der Kortisolbiosynthese mit einer Inzidenz von ca 1:10.000 Geburten [1, 2]. In > 95 % aller Fälle ist es durch einen Defekt der 21-Hydroxylase verursacht [2]. Die niedrigen Kortisolspiegel stimulieren die hypophysäre ACTH-Sekretion und sind die Ursache für die Hyperplasie der Nebennierenrinde, die dann vor allem vermehrt Androgene sezerniert. In etwa 2/3 der Fälle ist auch die Aldosteronsynthese betroffen, was zu einem häufig lebensgefährlichen Salzverlustsyndrom führt.

Das klassische AGS bezeichnet dabei schwere Verlaufsformen, die in Abhängigkeit des Mangels an Aldosteron weiter in die Salzverlustform (etwa 2/3 aller Fälle sind „salt-wasting“ [SW]) und die einfach virilisierende Form („simple virilizing“ [SV]) unterteilt werden, wobei die Übergänge fließend sind. Milde Formen des AGS mit meist einer Enzymrestfunktion von etwa 30–50 % sind sehr viel häufiger und werden unter dem Begriff nicht-klassisches AGS (früher auch „Late-onset“- oder kryptisches AGS) subsummiert [2, 3]. Die Inzidenz des nicht-klassischen AGS wird auf 1:1000 geschätzt. Die heutige Gluko- und Mineralokortikoidtherapie ermöglicht den Patienten theoretisch eine normale Lebenser-

wartung. Allerdings zeigen neuere Arbeiten, dass es bei den erwachsenen Patienten mit AGS mit zunehmendem Alter zu relevanter Komorbidität vor allem kardiovaskulärer und metabolischer Art kommen kann [4].

Das AGS wird durch Mutationen oder Deletionen im aktiven 21-Hydroxylase-Gen (CYP21A2) verursacht, welches sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 befindet. Die meisten Mutationen kommen durch Rekombination zwischen dem aktiven und dem in unmittelbarer Nachbarschaft liegenden Pseudogen (CYP21A1) zustande. Neumutationen machen nur etwa 1 % der Defekte der 21-Hydroxylase aus [2, 5].

Die fehlende Aktivität der 21-Hydroxylase führt zu einem Block in der adrenalen Steroidbiosynthese, der die Produktion von Kortisol und häufig auch von Aldosteron stark einschränkt oder ganz aufhebt (Abb. 1). Die kortikotrope Wirkung des kompensatorisch ausgeschütteten „Corticotropin-Releasing Hormone“ (CRH) und adrenokortikotropen Hormons (ACTH) resultiert in einem Exzess von Glukokortikoidvorläufern wie 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) und adrenalen Androgenen (Abb. 2). Die pränatale Exposition zu erhöhten Androgenspiegeln bewirkt bei weiblichen Neugeborenen eine Virilisierung der äußeren Geschlechtsorgane, was die klinische Diagnosestellung im Vergleich zu Knaben erleichtert. Männliche Neugeborene können durch Vergrößerung des Penis und leichte skrotale Hyperpigmentierung auffallen [2]. Da die Erkrankung bei Jungen und Männern insbesondere beim einfach virilisierenden AGS klinisch häufig nicht offensichtlich in Erscheinung tritt, waren früher Jungen gegenüber Mädchen unterdiagnostiziert. Durch Einführung des Neugeborenencreenings werden inzwischen genau-

Eingelangt am 4. November 2011; angenommen am 30. April 2012

Aus der ¹Endokrinologie, Medizinische Klinik Innenstadt, Klinikum der Universität München und dem ²Ärztzentrum für Kinder-Jugendmedizin, Gauting, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Ursula Kuhnle-Krahl, Ärztzentrum für Kinder-Jugendmedizin, D-82131 Gauting, Pippinplatz 4; E-Mail: Ursula.Kuhnle@kinderarzt.com

so viele Jungen wie Mädchen diagnostiziert und frühzeitig einer Therapie zugeführt [6].

Unbehandelt kann es beim klassischen AGS mit Salzverlust in den ersten Lebenswochen zu einer lebensbedrohlichen Nebennierenrindenkrise, der so genannten Salzverlustkrise, kommen [7]. Beim einfach virilisierenden AGS führt eine fehlende oder inadäquate Therapie durch den Androgenexzess zu einer Pseudopubertas praecox bei Jungen und bei Mädchen zu einer zunehmenden Virilisierung [3, 8]. Neben einer defizienten Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde ist auch die Funktion des Nebennierenmarks bei Patienten mit klassischem AGS beeinträchtigt [9, 10].

Angesichts der potenziell lebensbedrohlichen Folgen des AGS in den ersten Lebenswochen wird in den allermeisten westlichen Industrienationen am 3. Lebenstag ein Neugeborenen Screening durchgeführt (in Österreich seit 2001, in Deutschland seit 2005, in der Schweiz seit 1993). Die frühzeitige Diagnose mittels Bestimmung von 17-OHP aus dem Vollblut konnte durch einen frühzeitigen adäquaten Therapiebeginn die Morbidität und Mortalität signifikant senken [7, 11]. Später eignet sich die morgendliche 17-OHP-Bestimmung zur Erstdiagnostik. Zur Diagnostik in unklaren Fällen und zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung des 21-Hydroxylase-Mangels von anderen Enzymdefekten ist der ACTH-Stimulationstest mit Messung von 17-OHP, 21-Desoxyz Cortisol, Androstendion, Testosteron und Kortisol indiziert. Die Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität (PRA) und des Aldosterons ist zur Diagnostik und zur Verlaufsbeurteilung des Salzverlustes geeignet. Genetische Untersuchungen sind für die Aufklärung weiterhin unklarer Ergebnisse und zur genetischen Beratung etabliert [7].

Haupttherapieziele beim klassischen AGS sind die Normalisierung der Stoffwechsellaage durch Substitution der fehlenden Gluko- und Mineralokortikoide. Vor Abschluss des Wachstumsalters besteht Sorge vor durch zu hoch dosierte Glukokortikoide bedingtem Kleinwuchs, weswegen bei Kindern das kurzwirksame Hydrokortison Mittel der Wahl ist [1]. Das langwirksame Prednisolon und Dexamethason sind häufig verwendete Glukokortikoide bei Erwachsenen [12]. Fludrokortison ist das Mittel der Wahl zur Normalisierung des Mineralokortikoidhaushalts in allen Altersstufen [4]. Etabliert sind dabei Dosierungen zwischen 50 µg/d und maximal 200 µg/d für Erwachsene [13, 14]. Therapieziel ist eine Normalisierung der Androgene bei gering erhöhtem 17-Hydroxyprogesteron (12–36 nmol/l) [2]. Ziel der Mineralokortikoidsubstitution sind normale Elektrolyte, ein normaler Blutdruck und ein normales Renin [15]. Eine therapeutische Intervention mit Glukokortikoiden wird bei er-

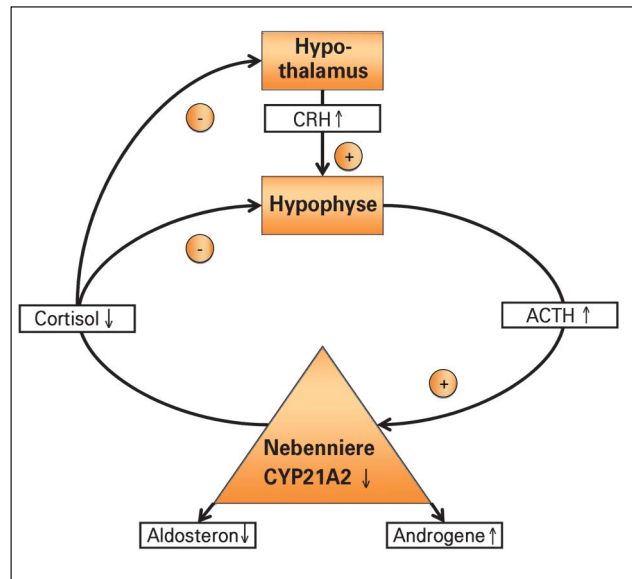


Abbildung 1: Schema der Steroidbiosynthese in der Nebennierenrinde. Beim klassischen adrenogenitalen Syndrom aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels kommt es durch den enzymatischen Block an der Stelle der 21-Hydroxylase zu einer verminderten Synthese von Gluko- und Mineralokortikoiden sowie zu einem adrenalen Androgenexzess.

wachsenen Männern mit nicht-klassischem AGS nicht empfohlen [7, 16]. Bei physischem Stress sind Patienten mit klassischem AGS nicht in der Lage, ihre Kortisolausschüttung adäquat zu steigern. Im Falle febriler Erkrankungen wird daher eine Verdopplung bis Verdreifachung der normalen Glukokortikoiddosis empfohlen [17]. Alle Patienten sollten einen Notfallausweis mit sich tragen. Bei sportlicher Belastung zeigen Patienten mit klassischem AGS angesichts der geminderten Kortisol- und Adrenalin synthese keine ausreichende Steigerung der Blutglukose, weswegen eine Zufuhr von Glukose z. B. in Form von Traubenzucker empfohlen wird, eine Steigerung der Glukokortikoiddosis bringt jedoch keinen Vorteil [18]. Eine ausreichende

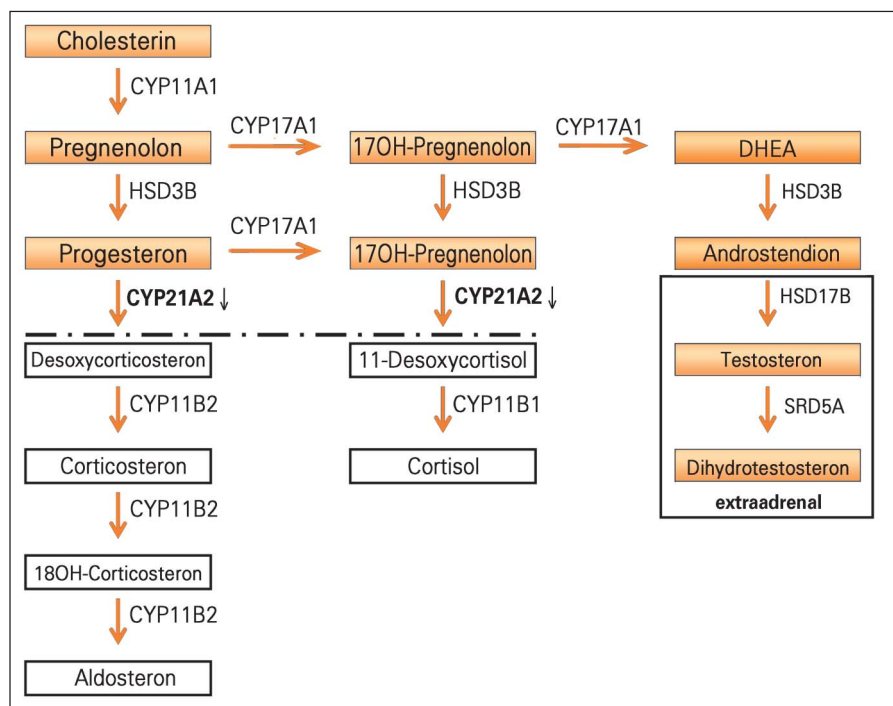


Abbildung 2: Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse bei 21-Hydroxylasemangel.

Kortisolantwort im Stressfall sollte im ACTH-Stimulationstest nachgewiesen werden [16].

■ Klinische Problemfelder

Wachstum und Körpergröße

Die Körpergröße bei klassischem AGS bleibt häufig hinter dem genetischen Potenzial der Patienten zurück. Der relative Verlust an Körpergröße bei Männern und Frauen zeigt dabei keine Unterschiede und beträgt im Schnitt 1,4–1,0 Standardabweichungen [19–22]. Eine aktuelle Untersuchung aus dem Jahr 2010 mit 65 männlichen AGS-Patienten gibt den absoluten Verlust an Körpergröße mit 14 cm bei Männern an [23]. Wichtiger Einflussfaktor auf das Längenwachstum ist die verwendete Glukokortikoiddosis. Mehrfach wurde für Männer und Frauen eine negative Korrelation zwischen verwendeter Glukokortikoiddosis in Kindheit und Pubertät und erreichter Körpergröße im Vergleich zur genetischen Zielgröße gezeigt. Die Hydrokortisondosis sollte zwischen 10 und 15 mg/m²/Tag liegen, um ein normales Wachstum mit Erreichen der genetischen Zielgröße zu ermöglichen [24–26]. Dosen oberhalb von 20 mg/m² bzw. 15 mg/m² in der Kindheit bzw. Pubertät sollten vermieden werden [20, 24–28]. Prednison scheint einen negativen Einfluss auf das Längenwachstum zu haben und sollte daher in der Wachstumsphase nicht eingesetzt werden [20]. Für das erste Lebensjahr und die Pubertät existieren Studien, die auf eine erhöhte Glukokortikoidsensitivität des Wachstums in dieser Zeit hinweisen [21, 29]. Im ersten Lebensjahr zeigen unbehandelte Jungen mit der einfach virilisierenden Form keine Wachstumsbeschleunigung, weswegen einige Autoren eine Reduzierung der Hydrokortisondosis in dieser Zeit als gerechtfertigt ansehen [30, 31].

Transition

Mit Transition bezeichnet man den Übergang von der pädiatrischen Betreuung zum Erwachsenenendokrinologen, der meistens zwischen dem 16. und 25. Lebensjahr vollzogen wird [32–34]. Der langfristige Therapieerfolg ist ganz entscheidend abhängig von einer weiteren spezialisierten Betreuung im Erwachsenenalter. Da bei Männern im Erwachsenenalter ein adrenaler Hyperandrogenismus klinisch nicht offensichtlich in Erscheinung tritt, ist hier die Gefahr eines Therapieabbruchs besonders hoch. Bis vor einigen Jahren wurde nach Abschluss des Längenwachstums die Therapie teilweise irtümlicherweise auch vonseiten der betreuenden Ärzte beendet. Inzwischen weiß man jedoch, dass nicht nur bei Patienten mit Salzverlust-AGS lebenslang das Risiko einer lebensbedrohlichen Nebennierenkrise besteht, sondern dass die Fortsetzung einer adäquaten Therapie für den Erhalt der Fertilität sowie zur Verhinderung von multiplen Komorbiditäten erforderlich ist. Die ideale Transition sieht eine enge multidisziplinäre Zusammenarbeit von Pädiatern, internistischen Endokrinologen, Urologen und gegebenenfalls Psychologen vor. Eine gemeinsame Übergangssprechstunde von pädiatrischem und internistischem Endokrinologen mit strukturierter Patientenübergabe (vergleiche „Kieler Modell“ [35]) ist die ideale Voraussetzung, um einen Bruch in der Betreuung und dadurch bedingte Komplikationen zu verhindern. Der Patient sollte die Möglichkeit haben, über den Zeitpunkt der Transition mitzuentcheiden. Bisher hängt der Erfolg der

Transition vor allem vom persönlichen Engagement der beteiligten Ärzte ab: Eine Umfrage aus dem Jahr 2002 an deutschen Universitätskliniken zeigte, dass nur 22 % aller endokrinologischen Spezialambulanzen eine Transitionssprechstunde anboten, was vor allem auf eine fehlende Vergütung des höheren Kosten- und Personalaufwandes zurückgeführt wurde [32].

Kardiovaskuläres und metabolisches Profil

Aktuelle Studien zeigen, dass Patienten mit klassischem 21-Hydroxylasemangel ein erhöhtes kardiovaskuläres und metabolisches Risikoprofil aufweisen [36]. Bisher gibt es lediglich eine Studie, die bei männlichen Patienten mit klassischem 21-Hydroxylasemangel eine im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen erhöhte Körperfettmasse, Herzfrequenz und Insulinresistenz zeigte [37]. Dagegen zeigten 3 Studien bereits bei Kindern mindestens eine Erhöhung des systolischen, teilweise auch des diastolischen Blutdrucks im Vergleich zu einem gesunden Kontrollkollektiv [38–40]. Genauso wurde bei Kindern und Jugendlichen eine Erniedrigung der Spiegel löslicher Leptinrezeptoren (sOB-R) als Zeichen einer „Leptinresistenz“ gezeigt [41]. Es wird vermutet, dass diese Störungen im Insulin- und Leptinstoffwechsel Resultat der adrenomedullären Unterfunktion beim AGS sind [42]. Studien zu Inzidenz und Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei AGS-Patienten existieren nicht, Sartorato et al. konnten jedoch eine Verdickung der Intima media zeigen, was als Surrogatparameter von Atherosklerose und Prädiktor kardiovaskulärer Ereignisse gewertet wird [43]. Zurzeit ist nicht bekannt, inwieweit bei Patienten mit AGS, insbesondere bei männlichen Patienten mit AGS, eine medikamentöse Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse indiziert ist [44]. Unter Umständen sind die beobachteten metabolischen und kardiovaskulären Folgen vor allem therapieinduziert und weniger durch das klassische AGS *per se* verursacht.

Knochendichte

Glukokortikoide sind die führende Ursache sekundärer Osteoporose, von der Männer mit AGS besonders betroffen zu sein scheinen [45–48]. Allgemein wird ein Zusammenhang zwischen kumulativer Glukokortikoiddosis und T-Scores diskutiert, bei Männern wird eine deutlichere Minderung der Knochendichte als bei Frauen vermutet [45–47]. Es wird vermutet, dass die Ursache dafür ein hypogonadotroper Hypogonadismus ist als Folge einer zu hohen Glukokortikoidtherapie oder durch die Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse durch einen adrenalen Hyperandrogenismus [49]. Zusätzlich kann die Testosteronproduktion durch testikuläre adrenale Resttumoren (TART) eingeschränkt sein [49–51].

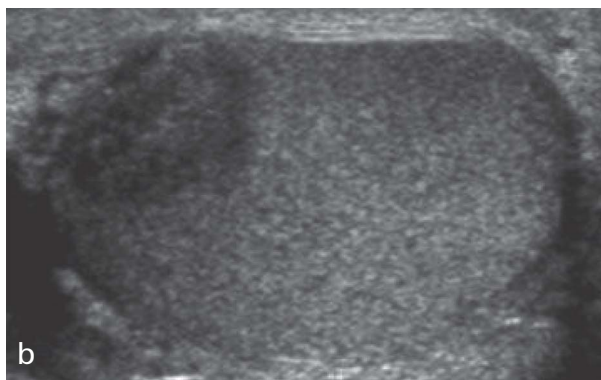
Fertilität

Ein häufiges klinisches Problem bei weiblichen wie männlichen Patienten mit AGS ist eine verminderte Fertilität. Bei Männern gibt es 2 Ursachen für eine verminderte Fertilität: ein hypogonadotroper Hypogonadismus und testikuläre adrenale Resttumoren [51]. Der hypogonadotrope Hypogonadismus kann sowohl durch eine Suppression der Gonadotropine durch eine Übertherapie mit Glukokortikoiden bedingt sein als auch durch einen adrenalen Androgenexzess

infolge mangelnder Glukokortikoidsubstitution. Darüber hinaus sind TARTs eine häufige Komplikation bei klassischem 21-Hydroxylasemangel, deren Prävalenz mit 45–94 % geschätzt wird [51, 52]. Es wird angenommen, dass TARTs aus aberranten adrenalen Zellen entstehen, die mit den deszendierenden Hoden „verschleppt“ werden und unter Stimulation durch ACTH zu Tumoren heranwachsen können [50]. TARTs schrumpfen häufig bei intensiver Glukokortikoidtherapie, teilweise treten sie jedoch auch bei adäquat therapierten Patienten auf und zeigen keine Korrelation mit Parametern der Therapiequalität beim 21-Hydroxylasemangel [53]. Zur Therapie von TART werden Dosierungen von 0,75–2,0 mg Dexamethason/Tag eingesetzt [15], was zu Nebenwirkungen führt und daher nur kurzfristig zur Fertilitätsinduktion empfohlen wird [50]. Eine hodenerhaltende operative Entfernung der Tumoren wird aktuell nur bei tumorbedingten Schmerzen empfohlen, da es dabei weder zu einer Besserung der Spermatogenese noch zu einer Normalisierung der Hypophysen-Gonaden-Achse kommt [45]. Aufgrund ihrer Lokalisation im Rete testis können TARTs erst ab einer Größe von ca. 2 cm palpiert werden, diagnostisches Mittel der Wahl ist der Ultraschall (Abb. 3) [50]. Entscheidende Differenzialdiagnose zu TARTs sind Leydig-Zelltumoren, die potenziell maligne sind (Inzidenz von malignen Hodentumoren in der allgemeinen Bevölkerung bei 3–10:100.000/Jahr) [54]. TARTs sind im Gegensatz zu Leydig-Zelltumoren benigne und treten in > 80 % der Fälle bilateral auf [50]. Therapieziel bei der Behandlung und Prävention von TARTs ist der Erhalt der Fertilität und der testikulären Testosteronproduktion. Als Ursachen für eine Subfertilität durch TART werden einerseits eine direkte mechanische Schädigung der Tubuli seminiferi diskutiert, andererseits parakrine Effekte im Hoden und eine negative Rückkopplung auf die Hypophysen-Gonaden-Achse durch eine Hormonproduktion der Tumoren [44, 55].

Abbildung
siehe
Printversion!

Abbildung 3: (a) Extreme makroskopische Hodenvergrößerung (60 ml) bei einem 15-jährigen Jungen aufgrund ausgeprägter, testikulärer adrener Resttumoren bei langjähriger Non-Compliance. **(b)** Sonographische Darstellung eines testikulären adrener Resttumors bei einem erwachsenen Patienten mit klassischem 21-Hydroxylasemangel mit Salzverlust.



Lebensqualität

Zur Lebensqualität von Männern mit 21-Hydroxylasemangel gibt es 6 Studien. Während 2 Studien eine normale bzw. sogar verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit AGS feststellen konnten [56, 57], weisen eine britische, eine norwegische und eine deutsche Untersuchung auf moderate Einschränkungen im psychosozialen Wohlbefinden der Patienten hin [23, 58, 59]. Im Gegensatz zu den durch Virilisierung verursachten Problemen bei Frauen geben Männer in erster Linie Unzufriedenheit mit Übergewicht und ihrem Sexualleben an [23, 60]. Etwa 46 % der befragten Männer einer großen britischen Studie drückten Sorgen über ihr Gewicht aus, während 38 % ihr Sexualleben kritisch bewerteten und 41 % von erektiler Dysfunktion betroffen waren [23]. Minderungen der Körpergröße treten in der Wahrnehmung der betroffenen Männer dahinter zurück [23, 60].

■ Interessenkonflikt

Die Autoren verneinen einen Interessenkonflikt.

■ Relevanz für die Praxis

Das AGS bei Männern beinhaltet spezifische klinische Herausforderungen. Nach Abschluss der Wachstumsphase liegt der Fokus der Therapie auf der Minimierung von Langzeitkomplikationen, insbesondere auf der Vermeidung kardiovaskulärer und metabolischer Komplikationen und dem Erhalt der Fertilität.

Literatur:

1. Arlt W, Krone N. Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2007; 68: 158–64.
2. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125–36.
3. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776–88.
4. Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 73–85.
5. Concolino P, Mello E, Zuppi C, et al. Molecular diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: an update of new CYP21A2 mutations. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48: 1057–62.
6. Frisch H, Waldhauser F, Lebl J, et al. Congenital adrenal hyperplasia: lessons from a multinational study. *Horm Res* 2002; 57 (Suppl 2): 95–101.
7. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al.; Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133–60.
8. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4161–72.
9. Weise M. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glucose elevation in response to high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 591–7.
10. Green-Golan L, Yates C, Drinkard B, et al. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia have decreased epinephrine reserve and defective glycemic control during prolonged moderate-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3019–24.
11. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 490–8.
12. Riepe FG, Krone N, Viemann M, et al. Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. *Horm Res* 2002; 58: 196–205.
13. Krone N, Dhir V, Ivison HE, et al. Congenital adrenal hyperplasia and P450 oxidoreductase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 162–72.
14. Riepe FG, Sippell WG. Recent advances in diagnosis, treatment, and outcome of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 349–63.
15. Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia in adults. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 210–6.
16. Speiser PW. Nonclassic adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 10: 77–82.
17. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, et al.; ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 2002; 58: 188–95.

18. Weise M. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3679–84.
19. Eugster E. Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: A meta-analysis. *J Pediatr* 2001; 138: 26–32.
20. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, et al. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1635–9.
21. Muirhead S. Indicators of adult height outcome in classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 2002; 141: 247–52.
22. Tung YC, Lee JS, Tsai WY, et al. Adult height of patients with classical congenital adrenal hyperplasia. *J Formos Med Assoc* 2005; 104: 133–6.
23. Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al.; United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5110–21.
24. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenveg N, et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch Dis Child* 2002; 87: 139–44.
25. Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E, et al. Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome. *Horm Res* 2003; 60: 84–90.
26. Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, et al. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3882–8.
27. Manoli I, Kanaka-Gantenbein C, Voutetakis A, et al. Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57: 669–76.
28. Hoepffner W, Kaufhold A, Willgerodt H, et al. Patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency can achieve their target height: the Leipzig experience. *Horm Res* 2008; 70: 42–50.
29. Stikkelbroeck NM, Van't Hof-Grootenboer BA, Hermus AR, et al. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3525–30.
30. Claahsen-van der Grinten HL. Absence of increased height velocity in the first year of life in untreated children with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1205–9.
31. Bonfig W, Schwarz HP. Growth pattern of untreated boys with simple virilizing congenital adrenal hyperplasia indicates relative androgen insensitivity during the first six months of life. *Horm Res Paediatr* 2011; 75: 264–8.
32. Lausch M, Reincke M. [Transition clinics in endocrinology and diabetology for the chronically ill in Germany. A recent inquiry]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 1125–9.
33. Dorr HG, Schofl C. Congenital adrenal hyperplasia and growth hormone deficiency. Special care in transition to adulthood. *Internist (Berl)* 2009; 50: 1202, 1204, 1206 passim.
34. Clayton PE, Cuneo RC, Juul A, et al.; European Society of Paediatric Endocrinology. Consensus statement on the management of the GH-treated adolescent in the transition to adult care. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 165–70.
35. Kruse B, Riepe FG, Krone N, et al. Congenital adrenal hyperplasia – how to improve the transition from adolescence to adult life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 343–55.
36. Mooij CF, Kroese JM, Claahsen-van der Grinten HL, et al. Unfavorable trends in cardiovascular and metabolic risk in pediatric and adult patients with congenital adrenal hyperplasia? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 73: 137–46.
37. Falhammar H, Filipsson Nyström H, Wedell A, et al. Cardiovascular risk, metabolic profile, and body composition in adult males with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2010; 164: 285–93.
38. Williams RM, Deeb A, Ong KK, et al. Insulin sensitivity and body composition in children with classical and nonclassical congenital adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 72: 155–60.
39. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, et al. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 589–96.
40. Völkl TM, Simm D, Dötsch J, et al. Altered 24-hour blood pressure profiles in children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4888–95.
41. Völkl TM, Simm D, Körner A, et al. Does an altered leptin axis play a role in obesity among children and adolescents with classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency? *Eur J Endocrinol* 2008; 160: 239–47.
42. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2114–20.
43. Sartorato P, Zulian E, Benedini S, et al. Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 92: 1015–8.
44. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Otten BJ, et al. Congenital adrenal hyperplasia – Pharmacologic interventions from the prenatal phase to adulthood. *Pharmacol Ther* 2011; 132: 1–14.
45. Cameron FJ, Kaymakci B, Byrt EA, et al. Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2238–43.
46. Chakhtoura Z, Bachelot A, Samara-Boustani D, et al.; Centre des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance and Association Surrénales. Impact of total cumulative glucocorticoid dose on bone mineral density in patients with 21-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 879–87.
47. Sciannamblo M, Russo G, Cuccato D, et al. Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4453–8.
48. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 62–70.
49. Bachelot A, Chakhtoura Z, Samara-Boustani D, et al. Bone health should be an important concern in the care of patients affected by 21 hydroxylase deficiency. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; 2010: 326275.
50. Claahsen-van der Grinten HL, Hermus AR, Otten BJ. Testicular adrenal rest tumors in congenital adrenal hyperplasia. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009; 2009: 624823.
51. Reisch N, Flade L, Scherr M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1665–70.
52. Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, et al. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5721–8.
53. Reisch N, Scherr M, Flade L, et al. Total adrenal volume but not testicular adrenal rest tumor volume is associated with hormonal control in patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2065–72.
54. Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on testicular cancer: 2011 update. *Eur Urol* 2011; 60: 304–19.
55. Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FC, et al. Testicular tumors in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency show functional features of adrenocortical tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3674–80.
56. Jääskeläinen, Voutilainen R. Long-term outcome of classical 21-hydroxylase deficiency: diagnosis, complications and quality of life. *Acta Paediatr* 2000; 89: 183–7.
57. Berenbaum SA, Korman Bryk K, Duck SC, et al. Psychological adjustment in children and adults with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr* 2004; 144: 741–6.
58. Nermoen I, Husebye ES, Svartberg J, et al. Subjective health status in men and women with congenital adrenal hyperplasia: a population-based survey in Norway. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 453–9.
59. Reisch N, Hahner S, Bleicken B, et al. Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol* 2011; 74: 166–73.
60. Ning C, Green-Golan L, Stratakis CA, et al. Body image in adolescents with disorders of steroidogenesis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 771–80.



Prof. Dr. med. Ursula Kuhnle-Krahl

1970–1975 Studium der Medizin an der Medizinischen Fakultät in München und der Medical School in Aberdeen, UK. 1975–1981 klinische und wissenschaftliche Assistentin an der Universitätskinderklinik München und am New York Hospital, Cornell Medical School, New York, USA. 1979 Promotion in Humanmedizin, 1986 Approbation, 1988 Habilitation, 1997 Ernennung zur Professorin in Pädiatrie. 1981–1992 Assistenz- und Oberärztin an der Universitätskinderklinik München

im Dr. von Haunerschen Kinderspital. 1993–1997 Professur für Pädiatrie und Endokrinologie an der Nationalen Universität in Kuala Lumpur, Malaysia. 1997–2002 Leitende Oberärztin der Kinderpoliklinik der Universitätskinderklinik München, seit 2003 Kinder- und Jugendärztin mit Schwerpunktpraxis für Endokrinologie und Diabetologie im Ärztezentrum Gauting – München – Sauerlach. 2008 und 2010 Dozentin am PanAfrikanischen Programm für Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie in Nairobi, Kenia.

Schwerpunkte: Kinderendokrinologie und Diabetologie.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung