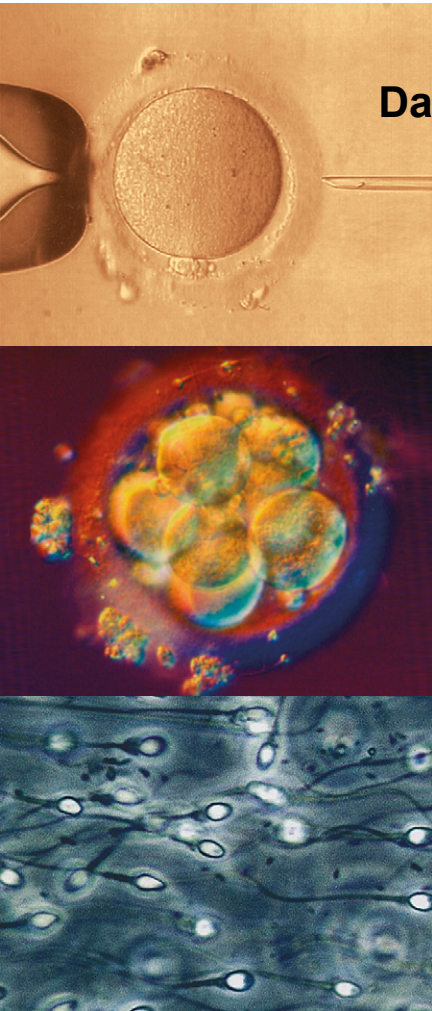


Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Das Adrenogenitale Syndrom bei der Frau. Gemeinsame Stellungnahme der DGGEF e.V. und des BVF e.V.

Rabe T, Reisch N, Bettendorf M, Hinderhofer K, Wildt L

Mattle V, Schüring A, Strowitzki T, Albring C

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2012; 9 (3), 201-224

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz



ENDO FERTI FORUM

ENDOKRINOLOGIE & FERTILITÄT
FÜR KLINIK & PRAXIS

20.-21. März 2026

Universitätsmedizin Mainz

Einladung zu unserer wissenschaftlichen Veranstaltung Endo-Ferti-Forum

Brücke(n) zwischen Unikliniken und Praxen an Rhein und Main(z)

– die aus dem bisherigen Format „Ferti Forum“ ab 2026 hervorgeht –



Freuen Sie sich auf spannende Vorträge und den lebendigen Austausch mit Kolleg:innen und Expert:innen aus Klinik und Praxis. Freitagabend laden wir Sie herzlich zu einem entspannten Empfang ein – eine perfekte Gelegenheit, Kontakte zu knüpfen und den Tag genussvoll ausklingen zu lassen.

Wissenschaftliche Leitung: Univ.-Professorin Annette Hasenburg, Dr. Susanne Theis, Universitätsmedizin Mainz, Sanitätsrat Dr. Werner Harlfinger, BVF Rheinland-Pfalz Dr. Rüdiger Gaase, BVF Hessen Dr. Klaus J. Doubek

Schirmherrschaften: Prof. Nicole Sänger, Uniklinik Bonn, Prof. Jan-Steffen Krüssel, Uniklinik Düsseldorf, Dr. Annette Bachmann, Uniklinik Frankfurt am Main, Prof. Christine Skala, Uniklinik Köln

Weitere Informationen
& Anmeldung unter



Das Adrenogenitale Syndrom bei der Frau

Gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V. und des Berufsverbands der Frauenärzte (BVF) e.V.

T. Rabe¹, zusammen mit dem Arbeitskreis „Das Adrenogenitale Syndrom der Frau“ mit N. Reisch⁵, M. Bettendorf², K. Hinderhofer³, L. Wildt⁴, V. Mattle⁴, A. Schüring⁶, T. Strowitzki¹, Ch. Albring⁷

Das adrenogenitale Syndrom (AGS) („congenital adrenal hyperplasia“, CAH) umfasst eine Gruppe von autosomal rezessiv vererbten Enzymdefekten der adrenalen Gluko- und Mineralokortikoidbiosynthese. Die erniedrigte Glukokortikoidbiosynthese vor allem bei einem 21-Hydroxylasemangel führt zu einer Stimulation der Steroidbiosynthese vor dem Enzymdefekt, und je nach Schweregrad zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz, die von einem Salzverlust begleitet sein und mit einer Störung der Geschlechtshormonbiosynthese einhergehen kann. Diese führt je nach Enzymdefekt entweder zu einer Androgenisierung bis hin zu einer Virilisierung von Mädchen oder zu einer Untervirilisierung von Jungen. Die Ursache hierfür sind Mutationen im 21-Hydroxylase-Gen (*CYP21A2*) (über 90 % der Fälle), 11 β -Hydroxylase-Gen (*CYP11B1*) und 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Gen (*HSD3B2*), ein Aldosteronsynthase-Mangel (*CYP11B2*), eine Kongenitale Lipoidhyperplasie (Defekt des StAR-Proteins und P450SCC-Mangel), ein 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase-Gen-Defekt (*CYP17A1*; *P450c17*) sowie ein P450-Oxidoreduktasemangel (PORD). Bei der Diagnostik ist in Deutschland das Gendiagnostikgesetz (GenDG, in Deutschland seit 01.02.2010 in Kraft) zu beachten.

Die Symptome des AGS variieren je nach Form des AGS (klassisch oder nicht-klassisch) und dem Geschlecht des Patienten, da sie zu einem großen Teil durch eine Überproduktion von Androgenen hervorgerufen werden. Klinisch wird bei der häufigsten Form des AGS, dem 21-Hydroxylasemangel, ein klassisches AGS – ohne und mit Salzverlust – und ein nicht-klassisches AGS (sog. „Late-onset“-AGS) unterschieden. Die Labordiagnostik bei Kindern, Jugendlichen oder Erwachsenen sieht ein stufenweises Vorgehen mit Bestimmung des basalen Testosterons, DHEA und 17-Hydroxyprogesterons vor. Je nach Laborbefunden erfolgen ein ACTH-Test bzw. eine weitere Differenzierung durch Gendiagnostik. Seit 2005 besteht deutschlandweit ein Neugeborenen-screening, wodurch die klassischen Formen des 21-Hydroxylasemangels bereits in den ersten Lebenstagen diagnostiziert werden. Da die Ursache der Erkrankung in einem Gendefekt liegt, ist eine ursächliche Behandlung nicht möglich. Die symptomatische Therapie beim 21-Hydroxylasemangel besteht in einer lebenslangen Substitution der fehlenden Hormone (ausreichende Glukokortikoidgabe zur Hemmung der Überproduktion von Androgenen und Mineralokortikoidsubstitution; bei anderen Formen des AGS zusätzlich evtl. geschlechtsspezifische Substitution mit Testosteron oder Östrogen in der Pubertät, wenn ein Mangel besteht). Der Ersatz von Kortisol kann in Form von Tabletten erfolgen (Hydrokortison, Notfallpass erforderlich!; Dosisanpassung bei Stress, akuten Erkrankungen, Operationen etc.). Da Aldosteron selbst nicht enteral resorbiert wird, erfolgt die Substitution mit dem Mineralokortikoid Fludrokortison. Mit der Therapie sollte so früh wie möglich begonnen werden. Bei guter Einstellung der Hormonsubstitution ist die Prognose des Adrenogenitalen Syndroms außerordentlich gut. Die Symptome verschwinden, die Patienten können ein normales Leben führen und eine normale Fruchtbarkeit erreichen.

Bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch und beim nicht-klassischen 21-Hydroxylasemangel („Late-onset“-AGS) (mittelschwerer oder schwerer Hirsutismus, erhöhte Androgene) lässt sich häufig ein heterozygoter oder im Falle des nicht-klassischen AGS eine Homozygotie für 2 milde Mutationen oder ein compound-heterozygoter Defekt (mindestens eine milde Mutation) des *CYP21A2*-Gens (21-Hydroxylase) nachweisen. Aufgrund der hohen Heterozygotenfrequenz von Mutationen des Gens *CYP21A2* (circa 1:50, in südeuropäischen Populationen bis 1:20) sollten der ACTH-Test und die molekulargenetische Diagnostik auf jeden Fall bei allen hyperandrogenämischen Patientinnen sowie Frauen mit mittelstarkem bis starkem Hirsutismus bei gleichzeitigem Kinderwunsch erfolgen. Eine Pränataltherapie mit Dexamethason mit Beginn vor der 8. Schwangerschaftswoche (tägliche Richtdosis 20 μ g/kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 3 gleiche Einzeldosen, maximal 1,5 mg/d) kann bei weiblichen Feten mit Risiko an einem klassischen 21-Hydroxylasemangel zu erkranken, die pränatale Virilisierung verhindern (ausschließlich experimentelle Therapie, nur in Studien empfohlen).

Schlüsselwörter: Adrenogenitales Syndrom, Enzymdefekte, 21-Hydroxylase-Gen, Prävalenz, Diagnose, Therapie, Kinderwunschpatientin

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) in Women. A statement from the German Society of Gynecological Endocrinology and Reproductive Medicine (DGGEF e. V.) and the Professional Association of the German Gynaecologists (BVF e. V.). A congenital adrenal hyperplasia (CAH) comprises a group of autosomal, recessive inherited enzyme defects of adrenal cortisol and aldosterone biosynthesis. Decreased cortisol synthesis leads to stimulation of steroid synthesis prior to the enzyme defect, and dependent on the severity to an adrenal insufficiency, which may be accompanied by a loss of salt and may be associated with androgenization up to virilization. Causes are mutations in the 21-hydroxylase gene (*CYP21A2*) (in 90%), 11 β -hydroxylase gene (*CYP11B1*), 3 β -hydroxysteroid-dehydrogenase gene (*HSD3B2*), aldosterone synthase deficiency (*CYP11B2*), lipoid congenital adrenal hyperplasia (defect of the StAR protein and P450SCC deficiency), a 17 α -hydroxylase/17,20-lyase gene defect (*CYP17A1*; *P450c17*), and an oxidoreductase deficiency (PORD). For molecular genetic diagnostics a new law in Germany the “Gendiagnostikgesetz” (GenDG, enforced in Germany on February 1, 2010) has to be considered.

The symptoms vary depending on the CAH form (classical or non-classical) and the sex because they are caused in large part by an overproduction of androgens. Clinically, a classical CAH form – with and without salt loss – and a non-classical form (“late onset” CAH) can be distinguished. Laboratory

Alle Links zuletzt gesehen am 19. Jänner 2012.

Eingegangen: 26. Mai 2011; akzeptiert nach Revision: 1. Februar 2012

Aus der ¹Universitäts-Frauenklinik Heidelberg, Abt. für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, Heidelberg, und der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin der DGGEF e.V.; dem ²Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderheilkunde 1; dem ³Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Humangenetik; dem ⁴Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; der ⁵Medizinischen Klinik Innenstadt, Endokrinologie, Klinikum der Universität München; dem ⁶Universitätsklinikum Münster, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe und dem ⁷Berufsverband der Frauenärzte, München

Korrespondenzadresse: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) e.V., Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Thomas Rabe, Univ.-Frauenklinik Heidelberg, D-69115 Heidelberg, Voßstraße 9; E-Mail: thomas.rabe@med.uni-heidelberg.de

diagnosis provides a step-by-step approach with determination of basal testosterone, DHEA, and 17-hydroxyprogesterone. Depending on the laboratory findings, an ACTH stimulation test or further differentiation by means of genetic testing will follow. Since the cause of the disease is a genetic defect, only symptom-targeted treatment is available. The symptomatic therapy consists of a life-long substitution of the missing hormones (glucocorticoids sufficient to inhibit the overproduction of androgens and mineralocorticoids; gender substitution with testosterone or estrogen at puberty, in case of a shortage). Patients can take cortisol tablets (emergency passport required: dose adjustment for stress, current illnesses, operations, etc.). Since aldosterone itself is not absorbed, the substitution is made with the mineralocorticoid fludrocortisone. Therapy should be started as early as possible. If an adequate hormone substitution can be achieved, the prognosis of the adrenogenital syndrome is extremely good: symptoms may disappear, patients can live a normal life and achieve normal fertility.

Women with infertility and the non-classical form of CAH (moderate or severe hirsutism, elevated androgens) often show a heterozygous or in case of the non-classical form of CAH a homozygous defect (two mild mutations) or a compound heterozygous defect (at least one mild mutation) of the *CYP21A2* gene (21-hydroxylase). Due to the high carrier frequency of mutations in the *CYP21A2* gene (approximately 1:50 in the general population or 1:20 in Southern European populations, respectively), the ACTH test and molecular genetic diagnosis should be performed at any rate in all hyperandrogenemic patients and women with moderate to severe hirsutism levels of fertile age. A prenatal therapy with dexamethasone (daily target dose 20 µg/kg body weight, divided into 3 equal doses) prevents a prenatal virilization in female fetuses, until the outcomes of the chromosomal analysis by chorionic villus sampling in the 12th week of gestation are available (Experimental, recommended to be performed only in clinical studies). **J Reproduktionsmed Endokrinol 2012; 9 (3): 201–24.**

Key words: congenital adrenal hyperplasia, enzyme deficiencies, 21-hydroxylase gene defect, prevalence, diagnosis, therapy, management of patients with infertility

■ 1. Androgene und Hyperandrogenämie

Androgene sind natürliche und synthetische Substanzen, meist Steroidhormone, die sich vom Grundgerüst des Androstan (10β, 13β-Dimethylsteran) ableiten und für die Entwicklung und Erhaltung der männlichen Merkmale (u. a. Aktivität der akzessorischen männlichen Geschlechtsorgane und die Entwicklung von männlichen sekundären Geschlechtsmerkmalen, aber auch männliches Verhaltensmuster) bei Wirbeltieren verantwortlich sind [1]. Ihre Wirkung in den Zielorganen wird über eine Bindung und Aktivierung von Androgenrezeptoren (Transkriptionsfaktoren) stimuliert oder kontrolliert [2]. Das hauptsächlichste und bekannteste Androgen ist Testosteron, das, an das Sexualhormonbindende Globulin (SHBG) im Blut gebunden, zu den Zielorganen transportiert wird und dort über eine 5α-Reduktase in das biologisch wirksamere 5α-Dihydrotestosteron (DHT) konvertiert wird [3].

Eine Teilgruppe der Androgene, die Nebennierenandrogene, umfasst alle C19-Steroide, die von der Nebennierenrinde (NNR) gebildet werden und als schwache Androgene oder Steroidvorläufersubstanzen fungieren, es handelt sich um das Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS), das Dehydroepiandrosteron (DHEA) und das Androstendion (Abb. 1). Die genannten Hormone binden nicht an den Androgenrezeptor, gelten aber als Prohormone, die weiter zu Testosteron, dem wichtigsten Serum-

Androgen, und zu DHT, dem potentesten Androgen des menschlichen Körpers, konvertiert werden können [3].

Die Serumkonzentration der Androgene und ihrer Vorläufer verhält sich umgekehrt zu ihrer androgenen Wirkung: DHEAS, als sulfatierte und inaktive Speicherform von DHEA, kommt mit 1600 ng/ml mengenmäßig am meisten im Blut vor, DHEA mit 4,2 ng/ml schon deutlich weniger, das Androstendion mit 1,4 ng/ml, das Testosteron mit 0,4 ng/ml sowie das potente DHT mit 0,1 ng/ml, das damit den geringsten Anteil ausmacht [4].

Während beim Mann die Androgene vor allem aus den Leydig'schen Zwischenzellen des Hodens die Reproduktion (d. h. Reifung der Spermatozoen) sowie die Ausprägung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale steuern [1], ist die Bedeutung der Androgene für die Frau weitgehend ungeklärt.

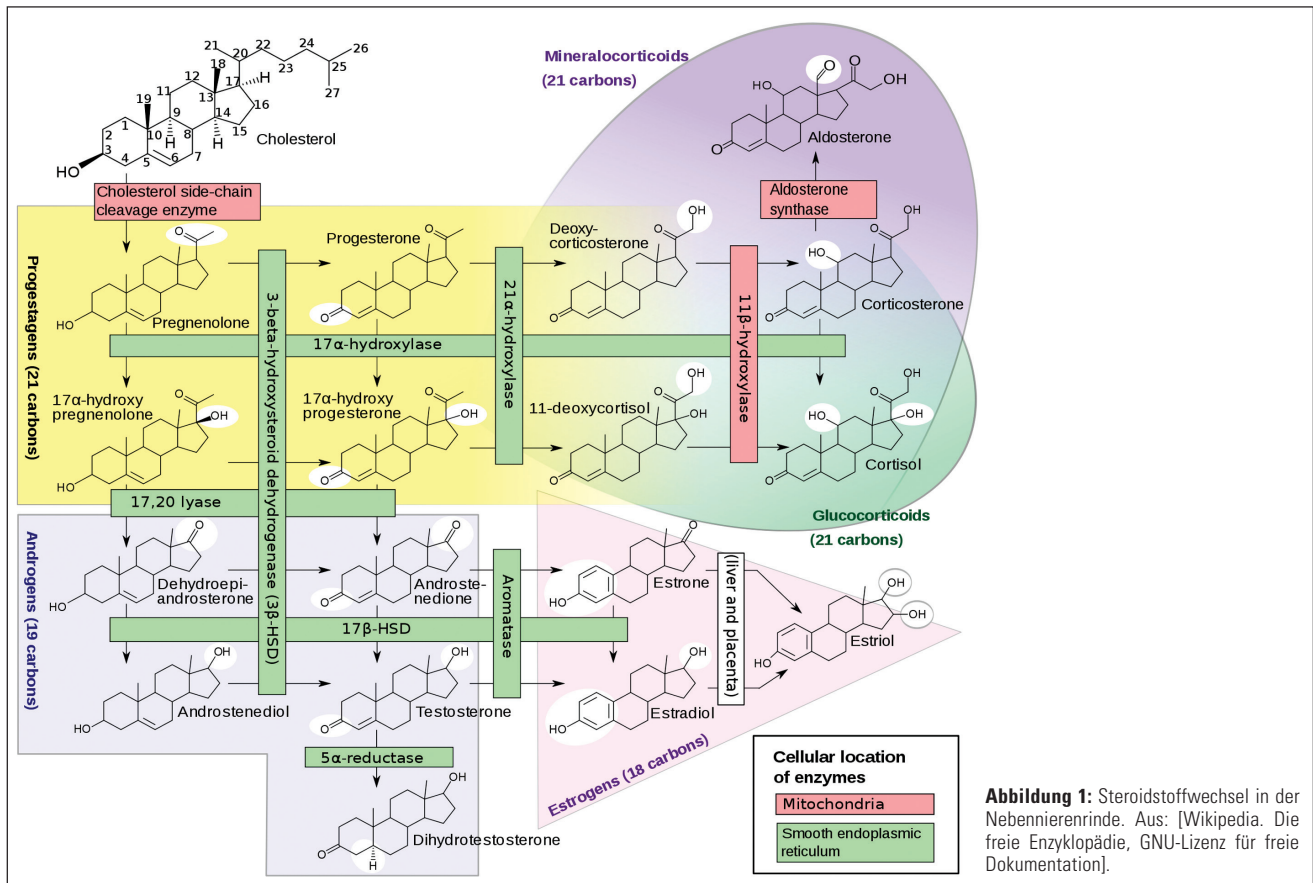
Androgene zeigen bei der Frau unterschiedliche genitale sowie extragenitale Wirkungen, wobei jedoch das Testosteron zur Hälfte an der Gesamtandrogenwirkung beteiligt ist [3]. Der genitalem Wirkung der Androgene sind die Genitalentwicklung (primäre Geschlechtsmerkmale) unterworfen, ebenso sekundäre Geschlechtsmerkmale wie Mammaentwicklung oder Sekundärbehaarung sowie das Zentralnervensystem (geschlechtsspezifische Differenzierung), die Pubertätsentwicklung, Adrenarche/Pubarche, Menarche, Zyklusfunktion und das

Sexualverhalten (Libido). Extragenitale Wirkungen der Androgene beziehen sich auf die Talgdrüsenaktivität, Haut und deren Anhangsgebilden mit der Entstehung von Hirsutismus, Akne, Seborrhoe und Alopezie, Knochenreifung und Knochenstruktur, proteinanabole Wirkung sowie Beteiligung an der extraglandulären Estrogensynthese in den verschiedenen Lebensphasen der Frau [5].

Bei tumorbedingt stark erhöhten Serumandrogenen kann es zu einer Defeminisierung oder auch Virilisierung kommen, die sich als Klitorishypertrophie, Hypoplasie der Mammæ, Vermännlichung der Muskelstruktur, tiefe Stimme und ähnliches äußert [6].

Die Symptome der Androgenisierung wirken sich – wenn auch nur in geringerer Ausprägung vorliegend – negativ auf das Äußere der Frau aus. Selbst wenn keine schwerwiegenden Ursachen diesen Veränderungen zugrunde liegen, dürfen die kosmetischen Probleme, die sich insbesondere aus den Behaarungsstörungen ergeben, von dem behandelnden Arzt nicht unterbewertet werden. Die betroffenen Frauen fühlen sich in ihrer Weiblichkeit sehr beeinträchtigt, woraus verschiedene psychosomatische Störungen resultieren können.

Kommt es intrauterin zu einer verstärkten Androgenexposition, kann dies je nach Ausprägung und Zeitpunkt der Exposition in der Schwangerschaft zu einer Störung der Sexualdifferenzierung und Virilisierung weiblicher Föten führen [7].



Diese Stellungnahme befasst sich mit dem adrenogenitalen Syndrom (AGS) bei der Frau, im Wesentlichen mit dem 21-Hydroxylasemangel. Dabei liegt in dieser Stellungnahme der Schwerpunkt auf der sogenannten nicht-klassischen Form, einem speziellen Krankheitsbild, das in der Regel mit einer Hyperandrogenämie einhergeht (selten Hypoandrogenämie) und im angloamerikanischen Sprachraum als „non-classic congenital adrenal hyperplasia“ beschrieben wird. Im Gegensatz zum klassischen AGS liegen bei der meist erst im Erwachsenenalter diagnostizierten Form des nicht-klassischen AGS (auch als „Late-onset“-AGS bezeichnet) keine genitalen Fehlbildungen, jedoch je nach Schweregrad der zugrunde liegenden Enzymdefekte eine vermehrte Genital- und Körperbehaarung sowie eine unterschiedlich ausgeprägte Klitorishypertrophie zugrunde.

Die in diesem Beitrag wiedergegebenen Angaben über Medikamente, Dosierungen und Applikationen wurden von den Autoren mit größter Sorgfalt recherchiert. Dennoch muss der jeweilige Anwender im Einzelfall diese anhand der Fachinformationen überprüfen.

2. Adrenogenitales Syndrom („congenital adrenal hyperplasia“, CAH)

Das adrenogenitale Syndrom (AGS) umfasst eine Gruppe von autosomal rezessiv vererbten Enzymdefekten der adrenalen Steroidogenese (Tab. 1, 2; Abb. 2, 3).

– **Glukokortikoidbiosynthese:** Verminderte Glukokortikoidbiosynthese (alle Enzymdefekte) mit verminderter Bildung von Kortisol und den klinischen Zeichen einer Müdigkeit, Apathie, verminderte Stresstoleranz, Hypoglykämie, erhöhte Infektneigung sowie Addison-ähnliche Krisen. Die erniedrigte Kortisolbiosynthese bedingt

durch die verminderte negative Rückkopplung eine erhöhte CRH/ACTH-Ausschüttung und eine Stimulation der Steroidbiosynthese vor dem Enzymdefekt (Abb. 2).

– Mineralokortikoidbiosynthese:

- bei verminderter Mineralokortikoidbiosynthese mit Aldosteronmangel (Salzverlustvariante der klassischen Form des 21-Hydroxylasemangels (*CYP21A2*); Lipoidhyperplasie (STAR-Defizienz) und P450SCC-Mangel (*CYP11A1*), 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenasemangel [*HSD3B2*]) und infolge dessen bei verminderter Synthese mit Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Salzverlustsyndrom, metabolische Azidose, Hypotonie.

Tabelle 1: Enzymdefekte der Nebennierenrinde

AGS-Typ	Betroffenes Enzym	Genort	Häufigkeit
1 (Lipoid)	StAR-Protein	8p11.2	In Europa selten
1 (Lipoid)	Cholesterin-Monooxygenase	15q23–24	Bisher nur 1 Fall bekannt
2	3 β -Hydroxysteroid-dehydrogenase	1p13.1	Nur wenige Fälle beschrieben
3	21-Hydroxylase	6p21.3	1:5000–1:15.000 Geburten
4	11 β -Hydroxylase	8q24.3	1:100.000 Geburten
5	17 α -Hydroxylase	10q24.32	

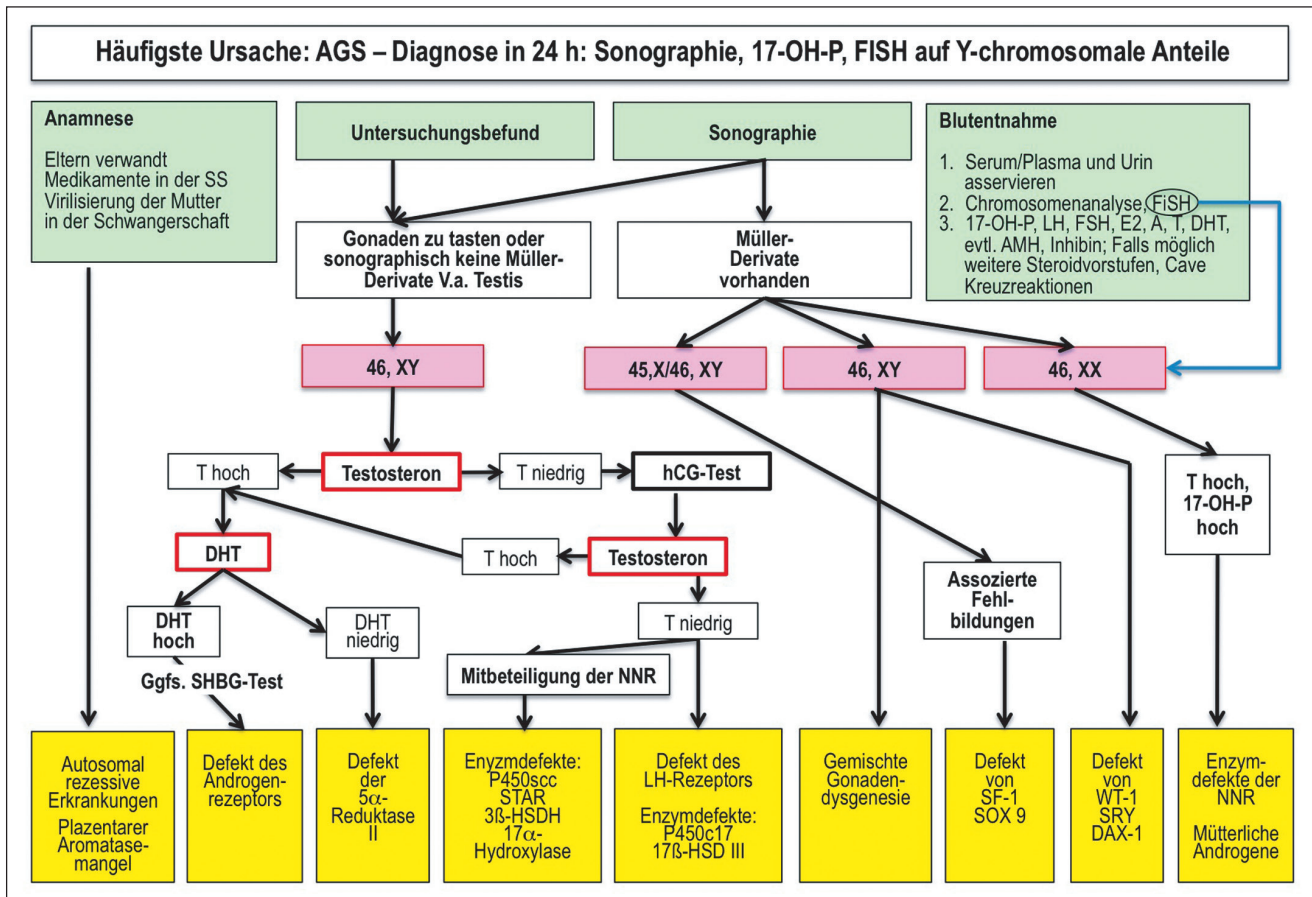


Abbildung 2: Differentialdiagnostik von Störungen der Geschlechtsentwicklung bei Neugeborenen. Mod. nach [http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-022L_S1_Stoerungen_der_Geschlechtsentwicklung_2010-10.pdf]. 17-OH-P: 17α-Hydroxyprogesteron; DHT: 5α-Dihydrotestosteron; T: Testosteron; E2: Estradiol; A: Androstendion; AMH: Anti-Müller-Hormon; SS: Schwangerschaft; NNR: Nebennierenrinde; SHBG: Sexualhormon bindendes Globulin

- bei erhöhter Mineralokortikoidproduktion (11β-Hydroxylasemangel [CYP11B1], 17-Hydroxylase-Defekt [CYP17A1]) mit Hypokaliämie, Hypertonus.
- **Androgenbiosynthese:**
 - **Androgenüberschuss** mit Störung der sexuellen Differenzierung bei Mädchen (pränatale Virilisierung, „disorder of sexual differentiation“ = 46 XX, DSD), postnatal bei beiden Geschlechtern eine Pseudopubertas praecox.
 - **Verminderte Androgensynthese**, wie z.B. beim 3β-Hydroxysteroiddehydrogenasemangel, der zu einer Untervirilisierung führt.
- **Östrogenbiosynthese:** Weiterhin kommt es beim AGS durch einen 17-Hydroxylase-/17–20-Lyase-Defekt über eine Verminderung der Östrogenproduktion bei Mädchen zu einer Pubertas tarda mit primärer Amenorrhoe.

Je nach Schweregrad des Enzymdefekts weisen insbesondere Neugeborene eine unterschiedliche Ausprägung der Virili-

sierung auf, z. T. mit Intersexgenitale bei Mädchen. Bei Jungen kann es bei bestimmten Defekten zur Untervirilisierung kommen (HSD3B2, CYP17A1, PORD). (Abb. 3).

Zur Behandlung müssen je nach Grunderkrankung die fehlenden Hormone lebenslang ersetzt werden (Tab. 2, 3; Abb. 2, 3).

3. Klinische Formen des Adrenogenitalen Syndroms bei der Frau

3.1. Klassisches AGS mit oder ohne Salzverlustsyndrom (21-Hydroxylasemangel)

Der vorliegende Abschnitt zum klassischen AGS mit oder ohne Salzverlustsyndrom bezieht sich auf die häufigste Form des AGS, den 21-Hydroxylasemangel, der in 3 verschiedenen Formen auftreten kann: Eine nicht-klassische Form und zwei klassische Formen (CAH), von denen beide durch eine Virilisierung in einem unterschiedlichen

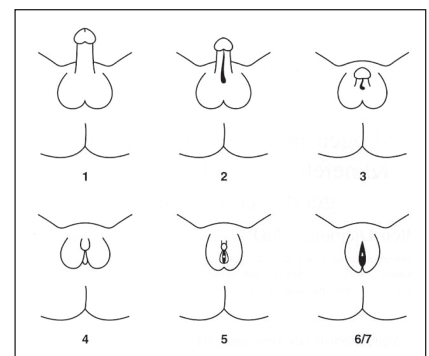


Abbildung 3: Verschiedene Formen des Intersex-Genitale: von 1: normales männliches Genitale bis 6: normales weibliches Genitale. Mod. nach [8].

Schweregrad charakterisiert sind, bei der einen aber zusätzlich noch ein Salzverlust auftritt. Beim klassischen AGS findet man bei der Patientin erhöhte Androgenspiegel und eine verminderte Kortisol- und Aldosteron-Konzentration.

Die nicht-klassische Form ist das leichteste Krankheitsbild, wohingegen die Form mit Salzverlust das schwerste

Tabelle 2: Charakteristische klinische und laborchemische Befunde beim klassischen AGS. Nach [http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-047_S1_Adrenogenitales_Syndrom_01-2010_01-2015.pdf]

	21-Hydroxylase		11 β -Hydroxylase	Lipoidhyperplasie	P450SCC	3 β -HSD	17-Hydroxylase/ 17-20-Lyase	Oxidoreduktase
	mit Salzverlust	ohne Salzverlust						
Gendefekt	CYP21A2		CYP11B1	STAR	CYP11A	HSD3B2	CYP17A1	POR
Genlocus	6p21.3		8q24.3	8p11.2	15Q24.1	1p13.1	10q24.3	7q11.2
Häufigkeit	1:10.000–12.000		1:160.000	selten	selten	selten	selten	selten
DSD	Mädchen		Mädchen	Jungen	Jungen	Jungen/ Mädchen	Jungen	Jungen/ Mädchen
Salzverlust	+	–	–	+	+	+	–	–
Blutdruck	↓	±	± (↑)	↓	↓	↓	±	±
Se-Natrium	↑	±	± (↓)	↑	↑	↑	(↓)	±
Se-Kalium	↑	±	(↓)	↑	↑	↑	± (↓)	±
FeNa (Urin)	↑	±	(↓)	↑	↑	↑	± ↓	±
Se-Renin	↑↑	± (↑)	↓	↑↑	↑↑	↑	↓	±
Glukokortikoide	↓	↓	↓	↓	↓	↓	(↓)	(↓)
Mineralokortikoide	↓	±	DOC ↑ Aldo ↓	↓	↓	↓	DOC ↑ B ↑	±
Androgene	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓
Se-Metabolite	17OHP ↑↑ 21-Deoxykortisol ↑, T ↑, Aldo ↓, Δ 4-A ↑		DOC ↑ S ↑, T ↑, Aldo ↓	↓↓	↓↓	DHEAS ↑ Pregnenolon ↑, 17OH-Pregnenolon ↑	P ↑, DOC ↑, B ↑, T ↓, F ↓, 17OHP ↓	17OHP ↑, P ↑
Harn-Metabolite	Pregnantriol ↑ Pregnantriolon ↑		THDOC ↑ THS ↑	↓↓	↓↓	Pregnantriol ↑ THE ↓	THDOC ↑, THB ↑, Pregnantriol ↑	Pregnantriol ↑ THB ↑

± = unverändert; + = ja; – = nein; ↑ = erhöht; ↓ = erniedrigt
 STAR: steroidogenic acute regulatory protein; 17OHP: 17-Hydroxyprogesteron; P: Progesteron; DHEA: Dehydroepiandrosteron; Δ 4-A: Androstendion; T: Testosteron; Aldo: Aldosteron; F: Kortisol; DOC: 11-Deoxykortikosteron; S: 11-Deoxycortisol; B: Kortikosteron; DH-DOC: Tetrahydro-DOC; TH-S: Tetrahydro-S; TH-B: Tetrahydro-B; THE: Tetrahydrokortison

Krankheitsbild darstellt. Die einfache virilisierende Form wird als weniger schwerwiegend angesehen (Genetics Home Reference) (<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/21-hydroxylase-deficiency>). Je nach Schwere des Krankheitsbilds muss eine Substitution der fehlenden Mineralo- und Glukokortikoide, eine Hemmung der ACTH-Ausschüttung und der Androgensynthese erfolgen [9–14].

Im folgenden Abschnitt 3.2. wird dann ergänzend auf die zugrunde liegenden Enzymdefekte eingegangen, wobei es allerdings zu Überschneidungen kommen kann.

Bei 75 % der Individuen mit einem klassischen 21-Hydroxylasemangel tritt ein

Salzverlustsyndrom auf [15], (<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/21-hydroxylase-deficiency>). Die Ursache hierfür ist ein Mangel an Aldosteron, der dazu führt, dass große Mengen an Natrium im Urin ausgeschieden werden, was in der frühen Kindheit zu lebensbedrohlichen Situationen führen kann. Eine Restaktivität der 21-Hydroxylase von 2–4 % reicht im Allgemeinen aus, um einen Salzverlust zu mindern [16]. Dennoch kann es bei unzureichender therapeutischer Substitution und in Belastungssituationen (z. B. Infekte, Trauma, Operationen) auch bei diesen Patienten zu einer Dekompensation mit Salzverlustkrise kommen. Im Gegensatz dazu sind Einzelfälle mit vollständiger Deletion des 21-Hydroxylasgens beschrieben worden, bei denen sich auch ohne Thera-

pie kein Salzverlust entwickelt hatte [17].

Eine präkonzeptionelle Erkennung von Trägern des 21-Hydroxylasemangels (mittelschwere bis schwere Virilisierung der Frau bei gleichzeitig bestehendem Kinderwunsch, vgl. Abschnitt 7.2.1.) ist für eine mögliche Pränataltherapie in der Frühschwangerschaft zur Verhinderung einer Virilisierung wichtig.

Prävalenz: Nach den Daten des AGS-Neugeborenen-Screenings (Screening auf 21-Hydroxylasemangel) hat der klassische 21-Hydroxylasemangel in Mitteleuropa eine Häufigkeit von 1:7 000–1:15 000 [18]. Die höchste Rate für einen 21-Hydroxylasemangel besteht in 2 geographisch isolierten Bevölkerungs-

Tabelle 3: Ätiologie bei Kindern mit Intersex Genitale. Nach [http://www.adhb.govt.nz/newborn/Guidelines/Endocrine/AmbiguousGenitalia.htm]

Frauen mit Virilisierung	Männer mit Virilisierung
Angeborene Adrenale Hyperplasie 21-Hydroxylase-Mangel 11-Hydroxylase-Mangel 3β-Hydroxylase-Mangel	Angeborene Adrenale Hyperplasie 3β-Hydroxylase-Mangel
Chromosomenfehler XO/XY XX/XY Varianten	Partielles Androgen-Resistance-Syndrom 5α-Reduktase-Mangel Partieller Androgenrezeptor-Defekt
Mütterliche Virilisierung Medikamenten-induziert Exzessive Androgenproduktion der Mutter	Gestörte testikuläre Entwicklung
Echter Hermaphroditismus	Echter Hermaphroditismus
Idiopathisch Isoliert Kongenitale Anomalien	Idiopathisch Isoliert Kongenitale Anomalien

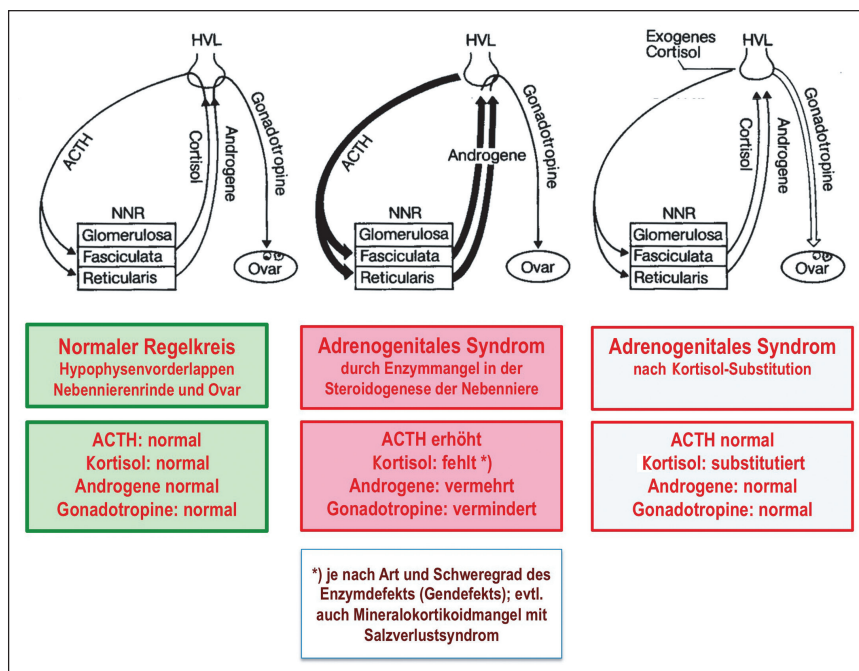


Abbildung 4: Links: Normale Regulation der Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde, **Mitte:** Adrenogenitales Syndrom durch 21-Hydroxylasemangel, **Rechts:** Adrenogenitales Syndrom durch 21-Hydroxylasemangel unter Behandlung mit Kortisol. Mod. nach [27].

gruppen: Yupic-Eskimos in Alaska (1 auf 280) sowie in der Bevölkerung der französischen Insel La Réunion (1 auf 2141) [19]. Weiterhin hohe Raten haben Brasilien (1 auf 7533) [20] und die Philippinen (1 auf 7000) [21]. In den USA ist die Rate bei den Afroamerikanern niedriger als bei der weißen Bevölkerung (1:42000 bzw. 1:15500) [22].

Klinische Befunde:

Die im Folgenden beschriebenen klinischen Befunde beruhen im Wesentlichen auf den Übersichtsarbeiten von

Muthusamy et al. 2010 [23], Speiser et al. 2010 [24] und Mercé Fernández-Balsells et al. 2010 [25].

– **Neugeborenen-Screening:** Der 21-Hydroxylasemangel wird klinisch, durch die körperliche Untersuchung (bei männlichen Neugeborenen keine genitalen Abweichungen) sowie der klassische 21-Hydroxylasemangel beim Neugeborenen außerdem mittels Neugeborenen-Screening diagnostiziert [18, 26]. Der 21-Hydroxylasemangel, als die häufigste Form des AGS, gehört in Deutschland zu den

Erkrankungen, die im Rahmen des Neugeborenen-Screenings untersucht werden und damit vor dem Auftreten klinischer Zeichen des Salzverlustsyndroms erkannt und behandelt werden können.

– **Labordiagnostik:** Die klinische Verdachtsdiagnose wird mittels laborchemischer Analysen bestätigt. Im Blut liegt beim Salzverlust Hyponatriämie, eine Hyperkaliämie sowie eine Azidose vor; die Hormone sind vor dem Enzymdefekt (insbesondere 17α-Hydroxyprogesteron) um ein Vielfaches erhöht. Des Weiteren ist Renin stark erhöht. Im Urin werden die Abbauprodukte der im Blut vermehrt produzierten Hormone ausgeschieden (Pregnantriol = Abbauprodukt von 17α-Hydroxyprogesteron).

– **Neugeborenes: Mädchen:** Fast alle betroffenen Mädchen mit klassischem 21-Hydroxylasemangel haben bei Geburt ein vermännlichtes äußeres Genitale (unterschiedlich stark vergrößerte, phallusartige Klitoris, fusionierte Labia majores, Sinus urogenitalis, Hyperpigmentierung, Pubesbehaarung) (Abb. 4), da sie schon *in utero* unter dem Einfluss der vermehrten NNR-Androgene standen. Das innere Genitale ist immer weiblich. **Jungen:** Das Genitale der Knaben ist in der Regel normal, hinweisend kann eine Hyperpigmentierung des Skrotums sein.

Beim 21-Hydroxylasemangel **mit Salzverlust** fallen die betroffenen Kinder bereits in den ersten Lebenswochen durch eine lebensbedrohliche Salzverlustkrise auf. Die Kinder erbrechen, sind apathisch und verlieren zusehends an Gewicht. Es kommt zu schweren Störungen des Elektrolythaushaltes und zum Auftreten einer Azidose. Zusätzliche Probleme entstehen beim jungen Säugling bei fehlender mineralokortikoider Wirkung des unzureichend gebildeten Aldosterons. Dieses ist maßgeblich an der Wiederaufnahme von Natriumionen aus dem Urin durch die Nieren verantwortlich. Betroffene Säuglinge bekommen nach den ersten Lebenswochen eine schwere Störung des Wasser- und Salzhaushaltes (Hyponatriämie und Hyperkaliämie, Dehydratation) mit Erbrechen und Gewichtsverlust bei metabolischer Übersäuerung des Blutes (Azidose). Dabei werden die Kinder zunehmend teilnahmslos. Diese Salzverlustkrise

kann lebensbedrohliche Ausmaße annehmen.

- **Körperliche Entwicklung:** Das Längenwachstum bei Kindern mit der einfach virilisierenden Variante des klassischen 21-Hydroxylasemangels ist unbehandelt oder bei unzureichender Therapie beschleunigt, sodass die Kinder anfangs für ihr Alter zu groß sind. Die Kinder mit der Salzverlustvariante des klassischen 21-Hydroxylasemangels überleben unbehandelt nicht, ein beschleunigtes Längenwachstum kann bei Untersubstitution auftreten. Da es jedoch auch zu einer beschleunigten Knochenreifung und einem verfrühten Schluss der Wachstumsfugen (Epiphysenfugen) kommt, resultiert daraus schließlich ein Kleinwuchs. Weitere mögliche Symptome sind Akne, Hirsutismus (Abb. 6), mangelnde Brustentwicklung, Störungen des Menstruationszyklus und Unfruchtbarkeit. Jungen haben bei Geburt ein normales äußeres Geschlechtsorgan mit teilweise hyperpigmentiertem Skrotum.

Pubertät: Bleibt die Erkrankung unerkannt und dementsprechend unbehandelt, fallen die Kinder mit noch einiger Restaktivität des 21-Hydroxylase-Enzyms durch eine verfrüht einsetzende Pubertätsentwicklung (Pseudopubertas praecox) auf. Pseudopubertät wird diese Erscheinung deswegen genannt, weil die Kinder noch nicht in der richtigen Pubertät sind, das heißt die Entwicklung unabhängig von der Ausschüttung der Gonadotropine ist.

Durch die vermehrten Androgene können sich bereits im Kindesalter eine Achsel- und Schambehaarung entwickeln, der Penis ist stark vergrößert, die Hoden bleiben jedoch kindlich. Die Körperhöhe der Kinder ist größer als die gleichaltriger, das Knochenalter ist vorangereift.

Bei der klassischen Form des 21-Hydroxylasemangels entsteht bei Mädchen eine 46,XX Disorder of Sex Development (DSD, früher Pseudohermaphroditismus femininus) als direkte Folge einer vermehrten Nebennieren-Androgenbiosynthese aufgrund erhöhter ACTH-Stimulation bei einer ungenügenden Kortisolbiosynthese.

Entwicklungsstörungen: Weiterhin können Störungen im Bereich der psy-

chosozialen Adaptation, sowie Störungen bei Verhaltensmustern und in der Sexualität bestehen [28, 29].

Weiterführende Literatur:

Riepe (2010) [14] sowie Leitlinie der Endocrine Society (2010) [30] und AWMF.

Leitlinie „Adrenogenitales Syndrom“ der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ): http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-047_S1_Adrenogenitales_Syndrom_01-2010_01-2015.pdf

Review: Merke und Bornstein (2005) [31] sowie weitere Literaturhinweise am Ende der Arbeit.

3.2. Nicht-klassisches adrenogenitales Syndrom

Diese Verlaufsform des früher auch „Late-onset“-genannten AGS ist durch Symptome eines milden Hyperandrogenismus ohne Salzverlust gekennzeichnet.

Neugeborene: Mädchen haben bei Geburt ein normales Genitale (Abb. 5a–c).

Pubertät und Jugendliche: Mädchen fallen durch vorzeitige Schambehaarung, Schweißgeruch, vermehrte Behaarung, Akne, Zyklusstörungen sowie späterhin durch Beeinträchtigung der Fertilität auf.

Erwachsene:

- Akne, Hirsutismus, Zyklusstörungen sowie eine Beeinträchtigung der Fertilität sind nicht so stark ausgeprägt wie bei Patientinnen mit einem klassischen AGS.
- Männer können unfruchtbar sein.
- Bei beiden Geschlechtern kann ein Kleinwuchs auftreten.

Diagnostik bei Patientinnen mit Verdacht auf nicht-klassisches AGS:

- **Klinische Untersuchung der Patientin:** Körpergröße, Gewicht, Brustentwicklung, weibliches Körperbild, Behaarungsmuster, Hautbild
- **Gynäkologische Untersuchung:** Äußeres Genitale mit mehr oder weniger stark ausgeprägter Klitorishypertrophie, Portio und Uterus nachweisbar, normalgroß, im Ultraschall unauffälliges inneres weibliches Genitale
- **Basale Hormondiagnostik:** LH, FSH, Estradiol, Testosteron, SHBG, Androstendion, DHEA(S), 17 α -Hydro-

xyprogesteron, 21-Desoxykortisol, Prolaktin, TSH, ACTH, Plasmareninaktivität oder Reninkonzentration

- **Funktionstests:** Beispielsweise ACTH-Test, Dexamethason-Suppressionstest. Hier kann eine Verdachtsdiagnose für den zugrunde liegenden Defekt gestellt werden. Die Bestimmung von 17-OH-Progesteron (und 17-OH-Pregnenolon, DHEA) nach ACTH-Stimulation ermöglicht nicht den sicheren Ausschluss oder Nachweis von Gendefekten der 21-Hydroxylase beziehungsweise der 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase. Die Bestimmung von Kortisol nach Stimulation dokumentiert eine ausreichende Kortisolantwort und dass ein Notfallausweis und Notfallmaßnahmen nicht erforderlich sind. Der ACTH-Test stellt den ersten Schritt im Rahmen einer Stufendiagnostik dar, um zu beurteilen, ob die Gendiagnostik sinnvoll ist.

- **Gendiagnostik:** In manchen Fällen wird jedoch der ACTH-Test übersprungen und in Abhängigkeit der klinischen Symptomatik (zum Beispiel bei mittelschwerer oder schwerer Androgenisierung und Kinderwunsch) gleich eine Sequenzierung des CYP21A2-Gens vorgenommen.

Weiterführende Literatur:

Leitlinie der Endocrine Society (2010) [30], Bidet et al. (2009) [36], Speiser u. White (2003) [9], Dörr u. Riepe (2010) [10], Nimkarn u. New (2011) [11], The Endocrine Society's Clinical Guidelines [12], Auchus et al. (2010) [13] sowie weitere Literaturhinweise am Ende der Arbeit.

■ 4. Einteilung des AGS nach betroffenem Enzym in 5 Typen

Das AGS wird je nach betroffenem Enzym in 5 verschiedene Typen unterteilt (Tab. 1).

Über 90 % der Fälle sind auf Mutationen im 21-Hydroxylase-Gen (CYP21A2) zurückzuführen [12].

Andere Defekte umfassen [37]:

- Mutationen im 11 β -Hydroxylase-Gen (CYP11B) [38]
- Mutationen im 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Gen (HSD3B2) [39]
- Aldosteronsynthase-Mangel (CYP11B2)

Siehe Printversion

a

b

c

d

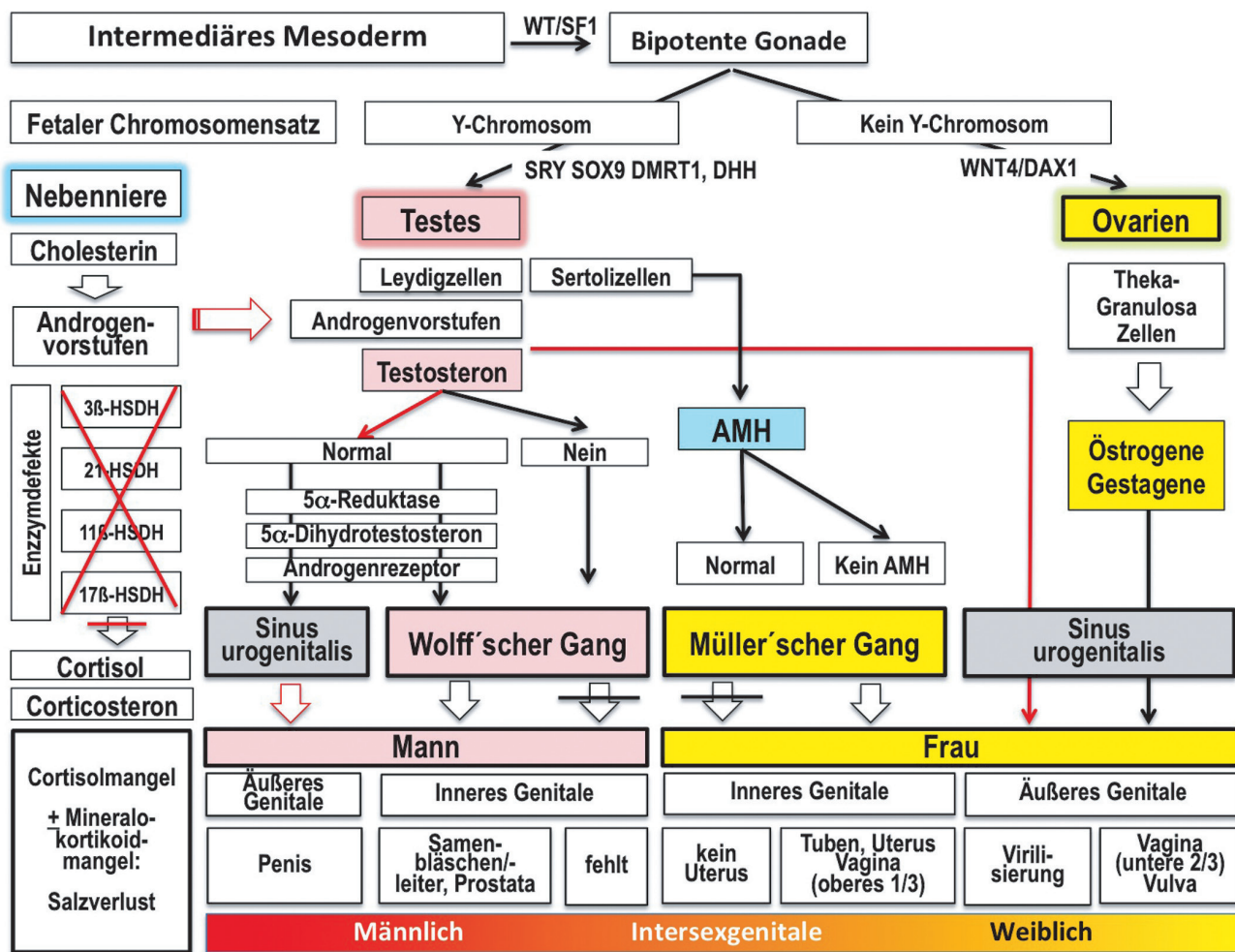


Abbildung 5: a und b: Weiblicher Säugling mit AGS und Salzverlustsyndrom. Peniforme Klitoris, Virilisierung Grad V (Prader). Mod. nach [32]; c: Weiblicher Säugling mit AGS und Salzverlustsyndrom. Peniforme Klitoris, Sinus urogenitalis, Virilisierung Grad IV (Prader); d: Genetische Stoffwechselwege, die bei kongenitalem adrenogenitalem Syndrom die Geschlechtsdifferenzierung bestimmen. Mod.nach [33–35].

Siehe Printversion

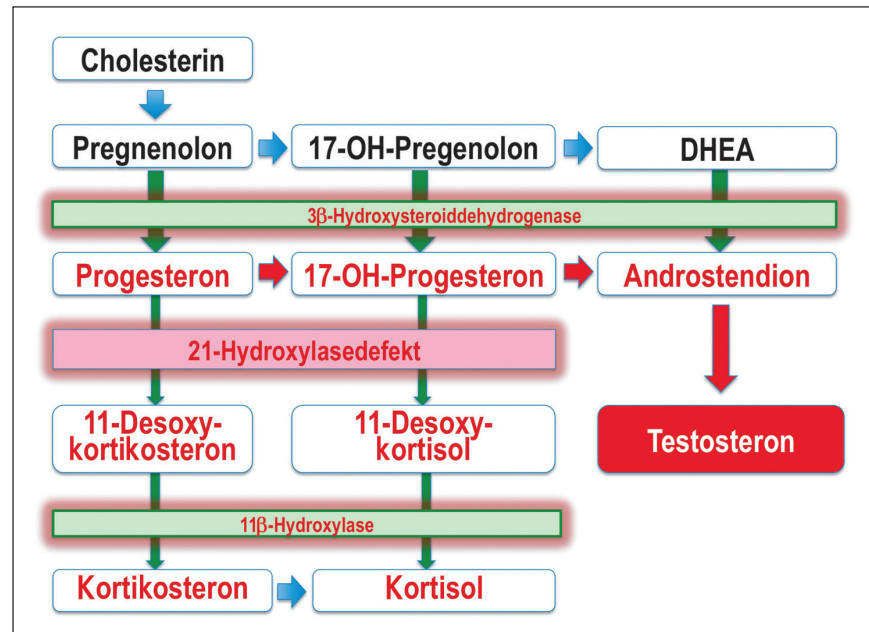


Abbildung 6: Virilisierung beim kongenitalen adrenogenitalen Syndrom (AGS): männlicher Körperbau mit breiten Schultern, fehlender Brustentwicklung, vermehrter Körperbehaarung, Kopfhaarausfall.

Abbildung 7: Steroidstoffwechsel der Nebennierenrinde beim 21-Hydroxylasedefekt. Durch den Enzymdefekt der 21-Hydroxylase steigt insbesondere der Serumspegel von 17-OH-Progesteron stark an, durch den Rückstau kommt es zu einer vermehrten Bildung von Androgenen. Gleichzeitig kommt es zu einer verminderten oder vollständig blockierten Synthese der Mineralokortikoide (Aldosteron) und der Glukokortikoide (Kortisol). Durch die 11 β -Hydroxylase wird 17-OH-Progesteron vermehrt in 21-Desoxykortisol umgewandelt, das damit ein weiterer Markermetabolit für diesen Enzymdefekt ist.

- Kongenitale Lipoidhyperplasie (Defekt des StAR-Proteins) [40] und P450SCC-Mangel [41]
- Mutationen im 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase-Gen (*CYP17A1*; P450c17) [42, 43] und
- P450-Oxidoreduktasemangel (PORD) [44–46].

Im Folgenden soll schwerpunktmäßig auf die wichtigsten Enzymdefekte, den 21-Hydroxylasemangel, den 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenasemangel und den 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenasemangel eingegangen werden.

4.1. 21-Hydroxylase-Defekt

Je nach Verlauf werden 2 Formen des 21-Hydroxylase-Mangels unterschieden. Beim klassischen 21-Hydroxylasemangel bestehen die Symptome schon im Neugeborenenalter. Es kann mit Salzverlust einhergehen, wenn auch die Aldosteronproduktion gestört ist. Die nicht-klassische Form (*non-classical congenital adrenal hyperplasia*) manifestiert sich erst später, in der Säuglingszeit, Kindheit oder meist sogar erst im Erwachsenenalter, und ist durch eine wesentlich mildere Symptomatik gekennzeichnet.

Inzidenz: Die Inzidenz des klassischen 21-Hydroxylasedefektes weist erhebliche

regionale Unterschiede auf (hohe Inzidenz bei Eskimos in Alaska, 95 %-CI: 1:110–1:1.038) [47]. In Nordamerika und Europa liegt sie jedoch zwischen 1:5.000 und 1:15.000 Lebendgeborenen [48], mit einer Heterozygotenrate von etwa 1:40 bis 1:60 für den klassischen Defekt [49, 50]. Die Heterozygotenhäufigkeit für den nicht-klassischen Defekt wird höher geschätzt.

In über 90 % der Fälle ist ein 21-Hydroxylasedefekt Ursache des Adrenogenitalen Syndroms. Die 21-Hydroxylierung scheint ausschließlich in der Nebennierenrinde stattzufinden; die Umsetzung von Progesteron geschieht vorwiegend in der Zona glomerulosa und führt zur Bildung von Aldosteron, wohingegen die Hydroxylierung von 17 α -Hydroxyprogesteron in den Zonae fasciculata und reticularis stattfindet und zur Bildung von Androgenen und Glukokortikoiden führt (Abb. 7). Die Bildung von Glukokortikoiden und von Mineralokortikoiden ist beim 21-Hydroxylasedefekt in Abhängigkeit von der Restaktivität des Enzyms vermindert.

Literaturhinweise:

Siehe Leitlinie der Endocrine Society (2010) [30], Speiser et al. (2010) [24] sowie weitere Literaturhinweise am Ende der Arbeit.

4.2. 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Mangel Typ II

Enzymsystem: Das Enzymsystem besteht aus einer Dehydrogenase und einer Isomerase [51]. Das 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-System ist ein bifunktionelles Enzym, das die oxidative Umwandlung von Delta (5)-en-3 β -Hydroxysteroiden und die oxidative Umwandlung von Ketosteroiden katalysiert [39]. Das 3 β -HSD enzymatische System spielt eine entscheidende Rolle bei der Biosynthese von allen Klassen der hormonellen Steroide, z. B. bei der Umwandlung von Pregnenolon zu Progesteron, 17-Hydroxypregnenolon zu 17-Hydroxyprogesteron und DHEA zu Androstendion.

Krankheitsbild: Der klassische 3 β -HSDH/Delta⁵⁻⁴-Isomerase-Mangel (HSD3B2) ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die alle steroidproduzierenden Organe, d. h. bei der Frau die Ovarien, beim Mann die Hoden und bei beiden Geschlechtern auch die Nebennieren betrifft. Hierdurch wird die sexuelle Entwicklung vor der Geburt als auch während der Pubertät beeinflusst. Zusätzlich kann ein Salzverlustsyndrom auftreten [52–54].

Unterformen: Es gibt 3 Arten eines 3 β -HSD-Mangel (je nach der Restenzym-

aktivität gibt es unterschiedliche Ausprägungen des Krankheitsbilds):

- **mit Salzverlust-Syndrom:** Salzverlustsyndrome (wie beim 21-Hydroxylasedefekt beschrieben) kommen relativ selten vor. Beim Salz-Verlustsyndrom ist die Hormonproduktion sehr gering und die Betroffenen verlieren große Mengen an Natrium im Urin, was zu lebensbedrohlichen Krisen führen kann. Meist wird das Krankheitsbild kurz nach der Geburt durch eine fehlende Salzurückresorption, Dehydration, schlechtes Essverhalten und Erbrechen diagnostiziert. Bei Mädchen mit einem 3 β -HSD-Mangel können bei der Geburt leichte Veränderungen der äußeren Genitalien beobachtet werden.
- **ohne Salzverlust**
- **und eine nicht-klassische Form.**

Bei Frauen ohne Salzverlustsyndrom oder der nicht-klassischen Form wird die Diagnose oft erst im späteren Kindesalter oder in der Pubertät gestellt, wenn unregelmäßige Menstruationsblutungen, vorzeitiges Wachstum der Schambehaarung und/oder eine vermehrte Körperbehaarung (Hirsutismus) auftritt.

Auch beim 3 β -HSD-Defekt kommt es zur Vermehrung von männlichen Hormonen und damit zu einer Vermännlichung. Das kann sich bei schweren Formen schon bei der Geburt in Veränderungen der äußeren weiblichen Geschlechtsorgane äußern, die beim 3 β -HSD-Defekt aber meist nur gering ausgeprägt sind.

Männliche Neugeborene können Fehlbildungen der äußeren Geschlechtsorgane zeigen, wie beispielsweise verminderte Virilisierung oder Hypospadie.

Leichtere Formen, bei denen die Vermännlichung erst später auftritt, kommen ebenfalls vor und zeigen sich mit vermehrter Behaarung, Akne oder auch Störungen des Monatszyklus. Hinweis für einen 3 β -HSD-Defekt sind erhöhtes DHEA und DHEA-S sowie 17 α -Hydroxypregnenolon bei normalen oder nur relativ geringen Erhöhungen des Testosterons und des Androstendions.

Häufigkeit: Mutationen des *HSD3B2*-Gens (Genetics Home Reference; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/3-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase-deficiency>)

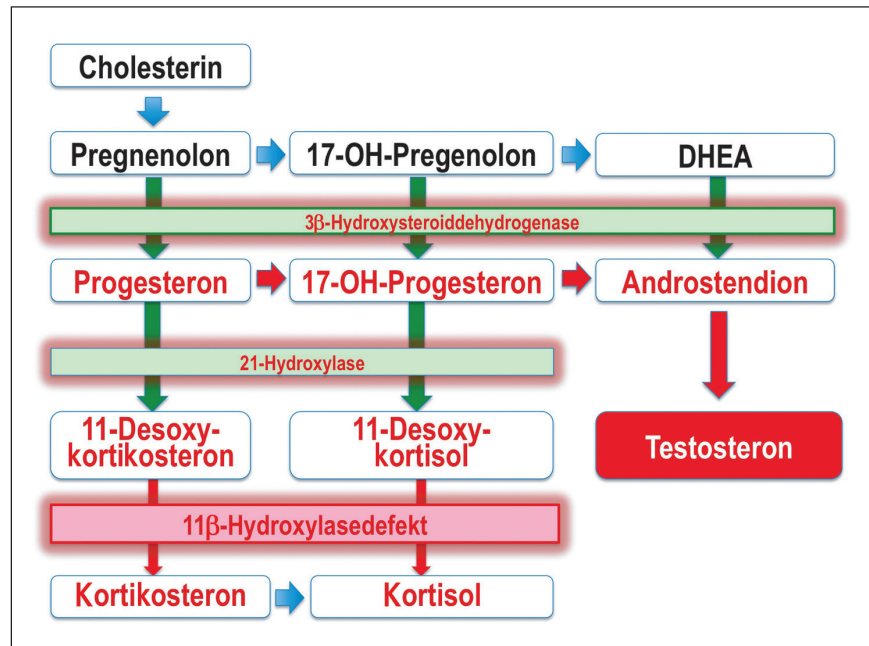


Abbildung 8: 11 β -Hydroxylasedefekt. Es kommt zur Vermehrung von männlichen Hormonen (neben den Androgenen sind besonders das 11-Desoxykortisol und das 11-Desoxykortikosteron im Blut erhöht), was sich bei schweren Formen schon bei der Geburt in Veränderungen der äußeren weiblichen Geschlechtsorgane äußern oder erst später durch vermehrte Behaarung, Akne oder Störungen des Monatszyklus oder polyzystische Ovarien zeigen kann. Salzverlust kennt man bei diesem Defekt nicht, aber viele Betroffene leiden unter erhöhtem Blutdruck, der meist erst nach einigen Lebensjahren auftritt.

cy) lassen sich nur sehr selten nachweisen. Insgesamt sind 60 Fälle in der Weltliteratur bekannt (Stand 02/2010) (NIH 2011; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/3-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase-deficiency>).

Labordiagnostik: Bei schweren Formen eines 3 β -HSD-Defekts sind die Basalwerte von 17 α -Hydroxypregnenolon und DHEA im Blut erhöht. Bei leichteren Formen wird man eine Erhöhung eventuell erst im ACTH-Test bemerken.

Vor der Einführung molekulargenetischer Untersuchungen zum Nachweis eines 3 β -HSD-Defektes wurde dieser Enzymdefekt bei Patientinnen mit klinischer Symptomatik einer Hyperandrogenämie sehr häufig diagnostiziert (in einigen Studien bis zu 40%). Allerdings wurden in der Literatur für die Auswertung des ACTH-Tests unterschiedliche Grenzwerte für die Diagnostik des 3 β -HSDH zugrunde gelegt. Nach Pang et al. (1998) [54] beschreiben heterozygote Mutationen des 3 β -HSD-Gens erst bei DHEA-Serumspiegeln > 7500 ng/dl und 17-OH-Pregnenolonserumspiegeln > 3500 ng/dl. Ursache für die häufige Diagnosestellung aufgrund erhöhter Basalwerte dieser Hormone oder nach einem ACTH-Test scheint auch eine

Hemmung der 3-HSD auf Proteinebene zu sein, die nicht auf einem genetischen Defekt beruht.

Gendiagnostik: Bei einem entsprechenden Verdacht ist die Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung angezeigt.

Therapie: Therapeutisch erfolgt bei schweren Defekten lebenslang eine Glukokortikoidtherapie. Bei Erwachsenen hingegen spielt die Diagnostik der Erkrankung kaum eine Rolle, da die meisten Fälle in der Kindheit diagnostiziert werden.

4. 3. 11 β -Hydroxylasedefekt

Enzysystem: Die Substrate dieses Enzymes sind die 21-hydroxylierten Steroide 11-Desoxykortisol und 11-Desoxykortikosteron (Abb. 8) [38, 55]. Der kongenitale Defekt führt zu einer verminderten Bildung von Kortisol und Aldosteron, wobei jedoch im Gegensatz zu den vorgenannten Defekten trotz des Aldosteronmangels kein Salzverlustsyndrom auftritt, sondern durch den Anstieg von 11-Desoxykortikosteron (DOC) – einem potenten Mineralokortikoid – infolge der Natriumretention eine Hypertonie bei den Neugeborenen zu beobachten ist.

Krankheitsbild: Bis auf seltene Ausnahmen kein Salzverlustsyndrom (mineralokortikoide Wirkung von 11-Desoxykortikosteron). Plasmareninaktivität bzw. Renin sind erniedrigt. Bei den meisten der Patienten kommt es bereits in den ersten Lebensjahren zu einem arteriellen Hypertonus. Einige Patienten entwickeln später eine Linksherzhypertrophie und/oder Retinopathie, in seltenen Fällen sind auch Todesfälle aufgrund eines cerebralen Insultes beschrieben. Charakteristisch sind wie beim 21-Hydroxylase-Defekt die Symptome der Androgenüberproduktion. Im Plasma sind 11-Desoxykortisol und 11-Desoxykortikosteron erhöht. Im Urin sind unter anderem die Metabolite Tetrahydro-Desoxykortisol und Tetrahydro-Desoxykortikosteron deutlich erhöht (AWMF-Leitlinie der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin 2010; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-047_S1_Adrenogenitales_Syndrom_01-2010_01-2015.pdf).

Diagnostik: Der 11 β -Hydroxylasedefekt kann entweder durch basale Hormonbestimmungen bzw. Hormonbestimmungen nach ACTH-Test vermutet oder durch eine Sequenzanalyse des *CYP11B1*-Gens nachgewiesen werden.

– **Labor:**

- **Basale Hormone:** Erkennen kann man einen 11 β -Hydroxylasedefekt durch Nachweis einer Erhöhung der Hormone, die vor dem Block aufgestaut sind (Abb. 8). Beim 11 β -Hydroxylasedefekt ist das besonders das 11-Desoxykortisol und das 11-Desoxykortikosteron (Abb. 8). Bei schweren Formen werden diese Hormone erhöht sein.
- **ACTH-Test:** Nach ACTH-Stimulation kommt es zu einem überhöhten Anstieg von 11-Desoxykortikosteron (DOC) und 11-Desoxykortisol (11 β -Hydroxylase) während der Anstieg von Kortisol normal ist (AWMF-Leitlinie der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin 2010; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-047_S1_Adrenogenitales_Syndrom_01-2010_01-2015.pdf).

Bei leichteren Formen wird man eine Erhöhung von 11-Desoxykortisol und das 11-Desoxykortikosteron eventuell erst beim ACTH-Test bemerken. Einheitliche Grenzen oder

Richtwerte gibt es diesbezüglich nicht. Oft wird die 3-fache obere Normalwertgrenze im ACTH-Test als Entscheidungsgrenze verwendet (beispielsweise 36 nmol/l beim 11-Desoxykortisolspiegel). Alle darüber hinausgehenden Werte im ACTH-Test sprechen für ein AGS mit 11 β -Hydroxylasedefekt [56], bei dem ACTH erhöht ist und im Gegensatz zu den anderen AGS-Formen die Plasmareninaktivität wegen des erhöhten 11-Desoxykortisols supprimiert wird. Nicht in allen Fällen ist diese Definition jedoch ausreichend. Beim 11 β -Hydroxylasedefekt ist darüber hinaus das Tetrahydro-Desoxykortikosteron (= Tetrahydro-DOC) und das Tetrahydro-11-Desoxykortisol (= Tetrahydro-Substanz S oder THS genannt) im Harn erhöht. Damit ist ein sensitiver Nachweis dieses Enzymdefekts (> 95 %) auch mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) aus 24-h-Sammelurin möglich.

- **Gendiagnostik:** Bei einem entsprechenden Verdacht ist die Durchführung einer molekulargenetischen Untersuchung angezeigt.

Therapie: Therapeutisch erfolgt bei schweren Defekten lebenslang eine Glukokortikoidtherapie. Bei schweren Defekten erfolgt zusätzlich eine Mineralokortikoidgabe da nach Beginn der Substitution mit Wegfall der Precursors mit mineralokortikoider Wirkung die Betroffenen Aldosteron-defizient werden.

Bei Erwachsenen hingegen spielt die Diagnostik der Erkrankung kaum eine Rolle, da die meisten Fälle in der Kindheit diagnostiziert werden.

■ 5. Häufigkeit von Enzymdefekten bei Frauen mit Androgenisierungserscheinungen

Die Häufigkeit von Enzymdefekten bis zu einem Zeitpunkt, ab dem eine Gendiagnostik der betroffenen Enzymsysteme zur Verfügung stand, beruhte nur auf den Ergebnissen des ACTH-Tests.

5.1. Häufigkeit von Enzymdefekten anhand von ACTH-Tests

5.1.1. 21-Hydroxylase-Defekt

Prävalenz in der Bevölkerung: Hierzu liegen keine Daten vor.

Patientinnen mit Androgenisierung:

Bei Patientinnen mit Androgenisierungserscheinungen treten leichte adrenale Defekte der 21-Hydroxylase in einer Häufigkeit von 7–31 % auf.

5.1.2. 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Defekt

Prävalenz in der Bevölkerung: extrem selten.

Patientinnen mit Androgenisierung:

Defekte der 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase (3 β -HSDH) wurden bei Patientinnen mit Androgenisierungserscheinungen bei 13–26 % der untersuchten Frauen nachgewiesen [52, 57–59].

Menstruationsstörungen traten häufiger bei Patientinnen mit einem 3 β -HSDH Defekt (66 %) auf als bei denen mit einem 21-Hydroxylasedefekt (35 %) oder bei Patientinnen ohne adrenalen Defekt (46 %) [59].

Polyzystische Ovarien: Bei 20 % der Patientinnen mit einem adrenalen Enzymdefekt zeigte die ultrasonographische Untersuchung polyzystische Ovarien. In diesen Fällen ist die erhöhte adrenale Androgenproduktion von einer ovariellen Überlagerung [59].

5.2. Häufigkeit von Enzymdefekten anhand von Gendiagnostik

5.2.1. 21-Hydroxylase-Defekt

Häufigste Ursache des AGS (Abb. 8).

Prävalenz in der Bevölkerung: Der klassische 21-Hydroxylasedefekt stellt mit einer Prävalenz von 1:5000–1:10.000 die häufigste Ursache des adrenogenitalen Syndroms (AGS) dar [60]. Aus der Prävalenz des homozygoten 21-Hydroxylase-Mangels lässt sich die Häufigkeit heterozygoter Carrier errechnen. Diese beträgt 1:30–1:100 in der mitteleuropäischen Bevölkerung.

Patientinnen mit Androgenisierung:

Durch den Rückstau der Substrate der 21-Hydroxylase und weiter verstärkt durch die ACTH-Stimulation der NNR bei niedrigen Glukokortikoidserumspiegeln werden vermehrt Androgene synthetisiert, die dann klinisch zu einem breiten Spektrum von Androgenisierungserscheinungen vom Hirsutismus bis zu einem intersexuellen Genitale führen können.

Tabelle 4: Verschiedene AGS-Formen und die entsprechenden Befundkonstellationen. Nach [65]

	21- β -Hydroxylasedefekt		11- β -Hydroxylasedefekt		3- β -Hydroxysteroid-dehydrogenasedefekt	
	ohne/vor ACTH-Gabe	60 Min. nach ACTH-Gabe	ohne/vor ACTH-Gabe	60 Min. nach ACTH-Gabe	ohne/vor ACTH-Gabe	60 Min. nach ACTH-Gabe
17-Hydroxyprogesteron	normal erhöht	erhöht	normal erhöht	normal	normal	normal
17-Hydroxypregnenolon	normal	normal	normal	normal	normal erhöht	erhöht
Verhältnis 17-Hydroxypregnenolon/17-Hydroxyprogesteron	normal vermindert	vermindert	normal	normal	normal erhöht	erhöht
21-Desoxykortisol	normal erhöht	erhöht	normal	normal	normal	normal
11-Desoxykortisol	normal	normal	normal erhöht	erhöht	normal	normal

5.2.2. 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Defekt

Prävalenz in der Bevölkerung: Genaue Anzahl nicht bekannt; derzeit 60 Fälle in der Weltliteratur (Stand 02/2010) (NIH, 2011; <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/3-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase-deficiency>)

5.2.3. 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Defekt

Prävalenz in der Bevölkerung: 1:20.000 [61], 1:100.000 Neugeborenen in der kaukasischen Bevölkerung [55]. Die höchste Inzidenz wird in Israel unter jüdischen Immigranten aus Marokko beschrieben (1:5000–7000) [62].

Patientinnen mit Androgenisierung:

Ein Defekt der 11-Hydroxylase ist seltener als der 21-Hydroxylasedefekt, stellt jedoch die zweithäufigste Ursache des adrenogenitalen Syndroms dar und tritt in ca. 5–8 % aller AGS-Fälle auf.

Bedeutung: Dieser Enzymdefekt wird im Kindesalter entdeckt.

5.2.4. 11 β -Hydroxylasedefekt

Das 11-Desoxykortisol gilt als Leithormon für den 11 β -Hydroxylasedefekt. Eine Erhöhung von 11-Desoxykortisol wird nur im Zusammenhang mit einem Defekt der 11 β -Hydroxylase gemessen. In diesen Fällen tritt meist eine Erhöhung des Desoxykortikosterons bei gleichzeitig erniedrigtem Kortikosteron auf, daher besteht kein Salzverlust, sondern ein Hypertonus. Die DHEA-Bestimmung ist wichtig für die Erkennung des 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Defekts. Erhöhte DHEA-Spiegel (basal sowie nach ACTH-Stimulation) im Zusammenhang mit er-

höhten 17-Hydroxypregnenolonspiegeln bei niedrigeren Konzentrationen von Androstendion und 17-OH-Progesteron sprechen für diese Enzymstörung der Nebenniere (21-Hydroxylase, 11 β -Hydroxylase, 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase).

6. Differenzierung von Enzymdefekten

6.1. ACTH-Test

Der ACTH-Test dient zur Überbrückung der Hormonreserve der Nebennierenrinde bei Verdacht auf Nebennierenrindeninsuffizienz zur Differentialdiagnostik des Cushing-Syndroms und zur Erkennung von adrenalen Enzymdefekten des Steroidstoffwechsels.

Zur Durchführung des ACTH-Tests finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. So kann ACTH intravenös (10–30 I. E.) als Infusion über mehrere Stunden, als Einzelgabe oder auch intramuskulär verabreicht werden [63]. Es wird entweder eine feste Dosis verabreicht oder die Dosierung in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche gewählt (Pädiatrie: 0,25 mg/m² Körperoberfläche, maximal 0,25 mg; Säuglinge 0,125 mg), wobei nach Graybeal u. Fang (1985) [64] eine ACTH-Dosis zwischen 20 und 30 I. E. ausreicht, um die NNR maximal zu stimulieren (Tab. 4).

Im Folgenden soll die von der Medizinischen Universitätsklinik in Köln (www.medizin.unikoeln.de/institute/kchemie/Diagnostik/Funktionstests/Tests/ACTHKurz.html) beschriebene Version des ACTH-Tests wiedergegeben werden. Hierbei wird nur die Durchführung

des Tests bei Verdacht auf die heterozygote Anlageträgerschaft für ein AGS bzw. die nicht-klassische Form des AGS beschrieben.

6.1.1. Durchführung

- Der Test wird morgens (zwischen 8 und 10 Uhr) durchgeführt.
- Die Anlage eines peripheren venösen Zugangs zur Injektion und Blutabnahme wird empfohlen.
- Abnahme von Serum zur Bestimmung von 17 α -Hydroxyprogesteron und/oder 11 β -Desoxykortisol und/oder 17 α -Hydroxypregnenolon vor ACTH-Applikation,
- Anschließend Injektion von 250 μ g (1 Ampulle) Synacthen i. v. als Bolus (bei Kindern 125–250 μ g/m² KO i. v.).
- Erneute Blutabnahme nach 60 Minuten zur Bestimmung der o. g. Steroidhormone. Um im Falle eines nicht-klassischen AGS eine ausreichende Kortisolantwort im Stressfall zu dokumentieren, sollte darüber hinaus basal und nach Simulation Kortisol gemessen werden.

Steroidmarker: Folgende Steroidmetabolite akkumulieren bei den verschiedenen Enzymdefekten der Nebennierenrinde und dienen als Marker:

- 17 α -Hydroxyprogesteron (Marker für 21-Hydroxylase-Mangel, *CYP21A2*-Gen);
- 11 β -Desoxykortisol (Marker für 11 β -Hydroxylase-Mangel, *CYP11B1*-Gen) und
- 17 α -Hydroxypregnenolon (Marker für 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel, *HSD3B2*-Gen).

Nebenwirkungen: Sehr selten allergische Reaktion

6.1.2. Bewertung

6.1.2.1. Nicht-klassische Form des adrenogenitalen Syndroms (AGS)

- **21-Hydroxylase-Mangel:** Beim nicht-klassischen AGS („Late-onset“-AGS) infolge eines 21-Hydroxylase-Gendefektes ist der 17 α -Hydroxyprogesteron-Basalspiegel normgerecht (< 2,6 μ g/l) bis leicht erhöht und steigt nach ACTH-Applikation auf Werte > 10 μ g/l an. Beim heterozygoten Überträger sind häufig 17 α -Hydroxyprogesteron-Anstiege von ca. 2,6–10 μ g/l nachweisbar (Medizinische Universitätsklinik in Köln).

Das aufgestaute 17-OH-Progesteron wird auf einem Parallelstoffwechselweg durch die 11 β -Hydroxylase in 21-Desoxykortisol umgewandelt, seine Konzentration im Blut ist erhöht (Abb. 7). Die Bestimmung von 21-Desoxykortisol ist aber zurzeit nur in wenigen Laboren möglich. Im Vergleich mit molekulargenetischen Untersuchungen liefert der ACTH-Test einen Hinweis auf einen möglichen Enzymdefekt der Nebennierenrinde, der dann durch eine molekulargenetische Untersuchung bestätigt werden muss (New; http://www.raue-endokrinologie.de/labor/molekul/arztinfo/pdf/AGS_Hyperandrogenaemie.pdf). Daher ist die molekulargenetische Diagnostik umso wichtiger.

- **11 β -Hydroxylase-Mangel:** Beim nicht-klassischen AGS („Late-onset“-AGS) durch einen *CYP11B1*-Gendefekt ist der 11 β -Desoxykortisol-Basalspiegel normwertig (1,2–15,8 μ g/l) und zeigt nach ACTH-Gabe einen pathologischen Anstieg (Medizinische Universitätsklinik in Köln).
- **3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Mangel:** Beim nicht-klassischen AGS („Late-onset“-AGS) durch einen *HSD3B2*-Gendefekt ist der 17 α -Hydroxypregnenolon-Basalspiegel normwertig (Männer: 0,4–1,8 μ g/l; Frauen in der Follikelphase: 0,4–11,9 μ g/l; Frauen in der Lutealphase: 0,4–4,5 μ g/l) und steigt nach ACTH-Gabe auf das 3-Fache der Ausgangskonzentration an. Darüber hinaus ist gehäuft ein erhöhter DHEAS-Basalwert und erhöhter 17 α -Hydroxypregnenolon/17 α -Hydroxyprogesteron-Quotient nachweisbar (Medizinische Universitätsklinik in Köln).
- **Anmerkungen:** Zur Steigerung der diagnostischen Aussagekraft sollte der

Test bei Frauen in der Follikelphase durchgeführt werden. Beim klassischen AGS ist der 17 α -Hydroxyprogesteron-Spiegel bereits basal erhöht (> 10 μ g/l) und weist einen unzureichenden Kortisol-Anstieg auf. Zur Diagnostik des klassischen adrenogenitalen Syndroms ist ein ACTH-Stimulationstest nicht unbedingt erforderlich.

6.1.2.2. Klassische Form des adrenogenitalen Syndroms (AGS)

Da die Diagnostik des klassischen AGS (CAH) praktisch ausschließlich in der Pädiatrie eine Rolle spielt, soll an dieser Stelle auf eine weitere Diagnostik nicht eingegangen werden.

6.1.3. Modifikation des ACTH-Tests

Eine weitere Variante des ACTH-Tests zur Identifizierung heterozygoter Carrier beim 21-Hydroxylase-Mangel wurde von der Arbeitsgruppe von Lejeune und Lenain (1980) [66] beschrieben und weist folgende Besonderheiten auf: Durch Gabe von 2 mg Dexamethason am Vorabend wird die Nebenniere supprimiert. Nach Gabe von 240 μ g ACTH wird der Anstieg von 17-OHP (dem Hormon vor dem Enzymdefekt) und Kortisol (dem Endprodukt hinter dem Enzymdefekt) nach 15 und 30 Minuten gemessen und aus dem Quotienten der Anstieg der molaren Konzentrationen ein Index errechnet. Der Grenzwert für diesen Index wurde ursprünglich aus den Werten für sicher Heterozygote ermittelt und mittlerweile durch molekulargenetische Untersuchungen weiter validiert. Damit kann dieser Test als Suchmethode für Verdachtsfälle eingesetzt werden, was die Notwendigkeit der Durchführung von teuren molekulargenetischen Untersuchungen unter Umständen erheblich reduziert [60].

6.1.4. Konsequenzen aus dem ACTH-Test

Anhand des ACTH-Tests kann entschieden werden, ob eine weitere Analyse von Mutationen des 21-Hydroxylasegens notwendig ist. Je nach Indikation wird manchmal auch primär eine 21-Hydroxylase-Gensequenzierung ohne vorherigen ACTH-Test veranlasst.

6.2. Gendiagnostik

Während das Neugeborenencreening sowie der ACTH-Test bei einem klinischen Verdacht wichtige Hinweise auf

einen möglichen Enzymdefekt der Steroidogenese geben, sind Gentests heutzutage zur endgültigen Diagnosestellung wichtig. Eine Übersicht über molekulargenetische Untersuchungen findet sich bei Nimkarn u. New [67].

6.2.1. Gendiagnostikgesetz (GenDG)

Nach dem Gendiagnostikgesetz (GenDG, in Deutschland seit 1. Februar 2010 in Kraft) muss der Patient bei einer diagnostischen genetischen Untersuchung umfangreich aufgeklärt werden und schriftlich sein Einverständnis zu allen Schritten der Untersuchung erklären. Bei prädiktiven Untersuchungen (beispielsweise nicht erkrankte Eltern, Geschwister) muss vor und nach der genetischen Untersuchung eine genetische Beratung erfolgen.

Nach dem derzeitigen Stand der Verhandlungen muss jeder, der eine Gendiagnostik veranlasst, eine Prüfung ablegen; je nach Zeitraum zwischen Facharztanerkennung ist bei einem Zeitintervall < 5 Jahren wahrscheinlich noch eine 80-stündige Weiterbildung erforderlich [Albring, BVF, persönliche Mitteilung].

6.2.2. Indikationsstellung zur Gendiagnostik aufgrund des ACTH-Tests

- **21-Hydroxylase:** siehe Befunde beim ACTH-Test (unter: Bewertung: „nicht AGS“).
- **11 β -Hydroxylase:** nur in seltenen Fällen ist eine Gendiagnostik indiziert. Genetische Defekte des *CYP11B1*-Gens sind sehr selten (ca. 5–8 % aller AGS-Fälle)
- **3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase:** nur in sehr seltenen Fällen ist eine Gendiagnostik indiziert. Genetische Defekte des 3 β -HSD Typ-II Gens sind sehr selten (bei weniger als 1 % der Patientinnen mit Hyperandrogenämie). Bisher nur 60 Fälle in der Weltliteratur (NIH 2011, Stand 02/2010: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/3-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase-deficiency>.) Gensequenzierung (des ganzen kodierten Gens, da derzeit keine „hot spots“ bekannt) nur in Ausnahmefällen bei Erwachsenen vertretbar.

Bei Kindern kann der Gendefekt durch ein Salzverlustsyndrom auffallen.

Nach ACTH-Stimulation finden sich häufig (bei bis zu 40 % Patientinnen

mit Hyperandrogenämie) Hinweise auf einen 3 β -Hydroxysteroiddehydrogenasedefekt (erhöhtes 17-OH-Pregnenolon und/oder DHEA). Der pathologische Anstieg von 17-OH-Pregnenolon und DHEA beruht wahrscheinlich auf einer Hemmung des Enzyms in der Nebennierenrinde auf Proteinebene. Ob in diesen Prozess andere Gene (beispielsweise Transkriptionsfaktoren) einbezogen sind, ist noch nicht geklärt.

- **Weitere adrenale Enzymdefekte stellen keine Indikation zur Gendiagnostik in der Praxis dar:** Die anderen Enzymdefekte der adrenalen Steroidbiosynthese (z. B. *StAR*-Gen) sind extrem selten. Eine molekulargenetische Untersuchung wird hier nur nach Rücksprache durchgeführt. Differenzialdiagnostisch kann durch eine Multisteroidanalyse aus Urin mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) der Enzymdefekt in fast allen Fällen erfasst werden.

6.2.3. Weitere Indikationen für die molekulargenetische AGS-Diagnostik

- Neugeborene mit erhöhtem 17-OH-Progesteron im Neugeborenen-Screening, Virilisierung, intersexuellem Genitale
- Salzverlustsyndrom (Einordnung des Phänotyps, Differenzialdiagnostik verschiedener Enzymdefekte)
- **Pränataldiagnostik** bei nachgewiesenem Überträgerstatus beider Eltern (klassischer Gendefekt) indiziert nur während einer Pränataltherapie
- Familienuntersuchungen (prädiktiv): Eltern und Geschwister des AGS-Indexpatienten
- Partner von AGS-Patienten oder heterozygoten Überträgern nur bei Kinderwunsch
- Patientinnen **mit** Hyperandrogenämie, Hirsutismus, Fertilitätsstörungen, polyzystischen Ovarien (Indikation ergibt sich nur bei Kinderwunsch, in Ausnahmefällen zur Differenzialdiagnostik).

6.2.4. Gendiagnostische Untersuchung

Untersuchungsmaterial: 2–5 ml EDTA-Blut: normaler Postversand; für Pränataldiagnostik: Chorionzottenbiopsie, Fruchtwasser oder kultivierte Chorion- bzw. Amnionzellen; mütterliches EDTA-Blut oder DNA zum Ausschluss einer maternalen Kontamination des fetalen Materials.

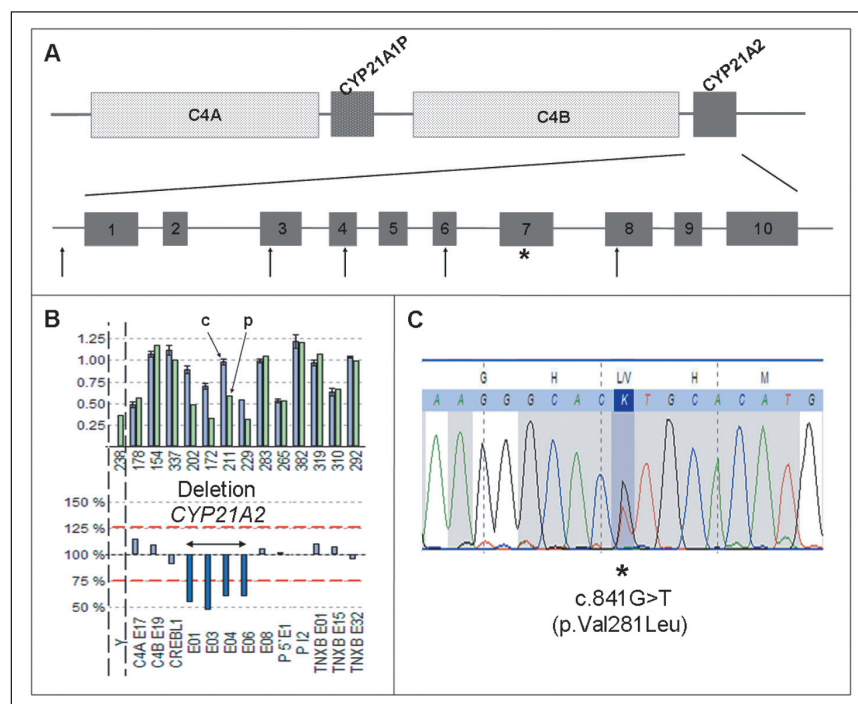


Abbildung 9: Molekulargenetische Analyse des *CYP21A2*-Gens. **a:** Schematische Darstellung des *CYP21A2*- und *CYP21A1P*-Gens in der Chromosomenregion 6p21.3 und der 10 kodierenden Exons des *CYP21A2*-Gens. Stern: Lage der Mutation c.841G > T (p.Val281Leu) in Exon 7. Pfeile: Bindestellen der MLPA-Sonden (MRC-Holland); **b:** Nachweis einer heterozygoten Deletion des *CYP21A2*-Gens (Exons 1, 3, 4 und 6) mittels MLPA-Analyse (c: Kontrolle; p: Patient); **c:** Nachweis der heterozygoten Mutation c.841G > T (p.Val281Leu) in Exon 7 des *CYP21A2*-Gens durch Sequenzierung. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von: K. Hinderhofer, Inst. Humangenetik, Heidelberg.

Labordiagnostik: DNA-Extraktion, PCR, vollständige DNA-Sequenzierung der Exons und Intronübergänge der entsprechenden Gene des Steroidmetabolismus; Nachweis von Deletionen/Duplikationen mittels MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

Dauer der Untersuchung: Zirka 2–4 Wochen; Pränataldiagnostik, ca. 1–2 Wochen.

Kostenübernahme: wird von den Krankenkassen bei o. g. Indikationskriterien übernommen. Allgemeine Ausnahmeziffer 32010 für humangenetische Leistungen außerhalb des Kassenarztbudgets.

Einverständniserklärung: Das Gendiagnostikgesetz (GenDG) fordert für die genetische Analyse eine ausführliche Aufklärung sowie für vorgeburtliche und prädiktive Analysen eine genetische Beratung vor und nach der molekulargenetischen Untersuchung und eine schriftliche Einwilligung des Patienten/der Patientin bzw. des gesetzlichen Vertreters.

6.2.5. 21-Hydroxylasegen-Defekt

21-Hydroxylase-Gen: Das Gen (*CYP21A2*), das für die 21-Hydroxylase

kodiert, besteht aus 10 Exons und liegt in unmittelbarer Nachbarschaft des HLA-Genlokus auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 (6p21.3). In einer Art Tandemstruktur ist ein 21-Hydroxylase-Pseudogen lokalisiert (*CYP21A1P* oder früher *CYP21P*), das eine Homologie von 98 % zum aktiven 21-Hydroxylasegen aufweist. Das Pseudogen ist durch mehrere Mutationen funktionslos geworden.

Mutationen im *CYP21A2*-Gen:

- Aufgrund der Verteilung der Mutationen über das gesamte Gen ist das gesamte Gen zu sequenzieren.
- Deletionen oder Duplikationen können mit der MLPA-Technik nachgewiesen werden.
- Insgesamt wurden bisher mindestens 188 Mutationen des *CYP21A2*-Gens beschrieben (HGMD-Datenbank, <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/introduction.php?lang=german>). Siehe auch Concolino et al. [68] und Home Page of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee (<http://www.cypalleles.ki.se>). (Abb. 9).
- Die häufigsten Mutationen (ca. 90 % aller Fälle) sind auf einer Rekombina-

tion/Genkonversion zwischen dem Pseudogen und dem *CYP21A2*-Gen zurückzuführen. Dabei kommt es zu einem Transfer unterschiedlich großer Sequenzabschnitte des Pseudogens in die DNA-Sequenz des aktiven 21-Hydroxylasegens. Wenn dabei Mutationen aus dem Pseudogen mit übertragen wurden, kommt es zu einer Funktionshemmung oder einem Funktionsverlust der 21-Hydroxylase [69, 70]. Dieser Prozess hat in der Regel bereits vor vielen Generationen stattgefunden, die Vererbung des mutierten *CYP21A2*-Gens basiert dann auf einem autosomal rezessiven Erbgang. Sowohl die Rekombination/Genkonversion zwischen den beiden 21-Hydroxylasegenen als auch alle anderen Mutationen können aber auch als Neumutationen entstehen, was insbesondere bei Kinderwunschpaaren eine vollständige Familienuntersuchung erforderlich macht. Die meisten nicht aus dem Pseudogen stammenden Mutationen sind jedoch auf einzelne Familien oder Populationen beschränkt.

- Beispiele für einige häufige Mutationen und den Effekt auf die Restaktivität der 21-Hydroxylase (basierend auf *In-vitro*-Untersuchungen) sind in Tabelle 5 dargestellt.
- Die meisten Patienten sind „compound heterozygot“ [60], das heißt, es liegen verschiedene Mutationen auf den von Vater und Mutter stammenden Allelen vor. Dabei bestimmt in der Regel das weniger schwer betroffene Allel den Phänotyp.

21-Hydroxylase-Genotypisierung und Klinik:

- 90 % der AGS-Fälle mit 21-Hydroxylasedefekt werden durch 10 verschiedene Mutationen im *CYP21A2*-Gen hervorgerufen. Alle anderen bisher bekannten und ständig neu hinzukommenden Mutationen sind extrem selten.
- Die Häufigkeit heterozygoter Überträgerinnen ist in einem Kollektiv mit Hyperandrogenämie und Hirsutismus deutlich höher als in der Gesamtbevölkerung. Mattle et al. [60] untersuchten ein Kollektiv hirsuter, hyperandrogenämischer Frauen (n = 1600). Sie entdeckten 18 % heterozygote Carrier für den C21-Hydroxylasemangel. Der Nachweis des Carrierstatus erfolgte mit dem ACTH-Test einschließlich der

Tabelle 5: Beispiele für die Genotyp-Phänotyp-Korrelation beim 21-Hydroxylasedefekt

Allel 1	Aktivität	Allel 2	Aktivität	Klinik (Phänotyp)
Del ¹	0 %	Del ¹	0 %	SW
p.Ile172Asn	2–4 %	p.Ile172Asn	2–4 %	SW, SV, (LO)
p.Val281Leu	30–40 %	p.Val281Leu	30–40 %	LO
Del ¹	0 %	p.Ile172Asn	2–4 %	SW, SV
Del ¹	0 %	p.Val281Leu	30–40 %	LO, (SV)
p.Ile172Asn	2–4 %	p.Val281Leu	30–40 %	LO, (SV)

Del¹: Deletionen des *CYP21A2*-Gens, die zum vollständigen Funktionsverlust führen (z. B. 30 kb-Deletion, Deletion von Exon 1–6 oder Exon 1–8). Die Mutationen können homozygot (Beispiel 1–3), hemizygot (Deletion eines Allels, Beispiel 4 und 5) oder compound heterozygot auftreten. Die Prozentzahlen geben die Restaktivität des 21-Hydroxylaseenzym nach *In-vitro*-Untersuchungen an.

Phänotyp: SV: Salzverlust; SV: einfach virilisierend; LO: „late onset“ (nicht-klassisches AGS); die Phänotypen in Klammern sind nur vereinzelt beschrieben worden.

Bestimmung von Kortisol und 17 α -Hydroxyprogesteron.

- Beim Nachweis von Neumutationen im Rahmen von Familienuntersuchungen muss auch immer die Frage der Vaterschaft berücksichtigt werden, was aber auf jeden Fall eine genetische Beratung erforderlich macht. Nach spezifischer Amplifikation des *CYP21A2*-Gens mittels PCR (Abgrenzung vom Pseudogen) ist eine vollständige DNA-Sequenzierung erforderlich.
- Die genetische Diagnostik eines 21-Hydroxylasedefekts trägt zu einer effektiven Therapie bei, die sich aber besonders an den Laborwerten (Serum-, Urin- oder Speichelkonzentrationen der Steroidmetabolite) und dem klinischen Verlauf (z. B. Virilisierung, Wachstum bei Kindern, Zyklusstörungen) orientieren muss. Durch eine Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden lässt sich der ACTH-Anstieg vermindern und der biochemische Defekt kompensieren. Bei einem vollständigen 21-Hydroxylasedefekt (klassisches AGS mit Salzverlust) ist auch eine Substitution mit Mineralokortikoiden erforderlich.
- Bei einer Funktionsstörung der 21-Hydroxylase lässt sich eine Erhöhung der Hormone nachweisen, die vor dem Block im Steroidstoffwechsel aufgestaut sind. Bei schweren AGS-Formen ist der Serumspiegel von 17-Hydroxyprogesteron stark erhöht, bei leichteren AGS-Formen (nicht-klassisches AGS) wird man eine Erhöhung eventuell erst im ACTH-Test bemerken. Ein 17OHP-Anstieg auf > 12 μ g/l spricht für einen homozygoten 21-Hydroxylasemangel. Ein 17-OHP-Anstieg von > 2,6 μ g/l gibt einen Hinweis auf einen

heterozygoten 21-Hydroxylasemangel [71, 72].

Klinische Unterformen des AGS und Restaktivität (RA) der 21-Hydroxylase [73] (Tab. 5) (*In-vitro*-Befunde, unter Umständen *in vivo* abweichend; die Übergänge zwischen den einzelnen Formen sind aber fließend):

- 0–2% RA: 21-Hydroxylase-Mangel (klassisches AGS) mit Salzverlust und Störung der Mineralokortikoidsynthese
- 2–8 % RA: 21-Hydroxylase-Mangel (klassisches AGS) ohne Salzverlust („simple virilizing“)
- 10–70 % RA: nicht-klassisches AGS, früher auch „Late-onset“-AGS)
- Genetische Beratung (nach Nimkarn u. New 2009, [74]): 21-Hydroxylasedefekte wird autosomal rezessiv vererbt.
- Die meisten Eltern sind heterozygote Überträger mit einem normalen und einem mutierten Allel.
- Zirkum 1 % der Mutationen tritt *de novo* auf, das heißt, 1 % der Patienten haben nur ein Elternteil, das heterozygot ist (oder falsche Eltern- (Vater-) Angabe). In seltenen Fällen hat ein Elternteil, der nicht als krank in Bezug auf die 21-Hydroxylase bekannt war, eine nicht-klassische Form des AGS (Mutationen auf beiden Allelen nachweisbar).
- Wenn beide Eltern heterozygote Überträger für einen klassischen 21-Hydroxylase sind, beträgt statistisch die Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit AGS 25 %. 50 % der Kinder sind heterozygote Überträger, 25 % der Kinder erben zwei normale Allele.

Weiterführende Literatur:

Leitlinie der Endocrine Society (2010) [12] sowie Bidet et al. [36].

6.2.6. 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt

3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Gen: Das Gen (*HSD3B2*), das für die 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase kodiert, besteht aus 4 Exons wobei nur die Exons 2 bis 4 kodierend sind. Es gibt noch ein weiteres 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Gen (*HSD3B1*), welches eine große Homologie zum *HSD3B2*-Gen aufweist und in der gleichen Chromosomenregion lokalisiert ist. *HSD3B1* wird in der Plazenta und der Haut; *HSD3B2* wird in der Nebenniere und in den Gonaden exprimiert [75], Mutationen im *HSD3B2*-Gen führen zum AGS.

Erbgang: Autosomal rezessiv

Gen: Das *HSD3B2*-Gen liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p13.1).

Mutationen im *HSD3B2*-Gen: Aufgrund der Verteilung der Mutationen über das gesamte Gen sind alle kodierenden Exons zu sequenzieren.

Indikationen zur Gendiagnostik: Im Erwachsenenalter auf Ausnahmefälle beschränkt; siehe oben.

Klinische Bedeutung: Sehr seltene Erkrankung; bisher 60 Fälle in der Weltliteratur.

Weiterführende Literatur:

Stellungnahme des NIH (2011) (<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/3-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase-deficiency>), Concolino et al. (2010) [68].

6.2.7. 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Defekt

Erbgang: Autosomal rezessiv

Gen: Das Gen (*CYP11B1*), das für die 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (=11 β -Hydroxylase) kodiert, besteht aus 9 Exons. Das Gen ist in der Chromosomenregion 8q24.3 ca. 40 kb vom *CYP11B2*-Gen lokalisiert, welches eine große Homologie aufweist. Siehe: Genetics Home Reference des NIH (<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/3-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase-deficiency>).

Mutationen: Aufgrund der Verteilung der Mutationen über das gesamte Gen sind alle Exons zu sequenzieren.

Gen und Mutationen: Siehe: Genetics Home Reference des NIH (<http://ghr.nlm.nih.gov/condition/3-beta-hydroxysteroid-dehydrogenase-deficiency>).

Indikationen zur Gendiagnostik: Im Erwachsenenalter auf Ausnahmefälle beschränkt; siehe oben.

Literaturhinweise: [55, 76–82].

7. Therapieempfehlungen bei Patientinnen mit AGS

7.1. Therapieempfehlungen bei Nicht-Schwangeren

Beim nicht-klassischen adrenogenitalen Syndrom, das meist erst im Erwachsenenalter auftritt („Late-onset“-AGS) erfolgt die Bestätigung der Verdachtsdiagnose (klinische Symptomatik, auffälliger ACTH-Test) durch die molekulargenetische Diagnostik des 21-Hydroxylasemangels. Die Therapie richtet sich nach dem Schweregrad und der klinischen Beschwerdesymptomatik sowie dem Schweregrad des entsprechenden Enzymdefekts im Hinblick auf die Restaktivität der Kortisolsynthese. Neben der Substitutionstherapie wird mit der Gabe von Glukokortikoiden eine Suppression der Nebennierenandrogene erreicht.

7.1.1. Ersetzen fehlender Glukokortikoide (und Mineralokortikoide bei klassischem 21-Hydroxylasemangel)

Glukokortikoide: Hydrokortison, nach Abschluss des Wachstums auch Prednisolon/Prednison und Dexamethason.

Dosierung:

– Heute basiert die Substitutionstherapie mit Hydrokortison auf einer Kortisolproduktion von 6–11 mg/m² Körperoberfläche pro Tag [83]. Wegen der unvollständigen Bioverfügbarkeit werden 10–20 mg Hydrokortison/m² kg pro Tag gegeben [84]. Für Erwachsene wird heute eine Aufteilung der Kortisoldosis auf 2/3 morgens und 1/3 der Dosis am Nachmittag empfohlen. Ross u. Rostami-Hodjegan [83] empfehlen 3-mal täglich Hydrokortison vor dem Essen sowie zur Therapiekontrolle eine einmalige Kortisolbestimmung.

Eine Nahrungsaufnahme vor der Hydrokortisongabe verzögert die Absorption und Kortisolbestimmung, die Nahrungsaufnahme 4 Stunden nach

Hydrokortisongabe liefert dagegen gute prädiktive Werte.

- Frühere Annahmen gehen von einer endogenen Kortisolproduktion von 12–15 mg/m² kg pro Tag aus, woraus 20 mg Hydrokortison morgens und 10 mg am Abend resultierten [85, 86]. Andere Autoren geben als Kortisol-tagesproduktion einer gesunden Nebenniere etwa 6 mg Kortisol/m² Körperoberfläche an [87, 88]. Zur Substitution wäre dann eine Hydrokortisondosis von ca. 10 mg bei einem Erwachsenen mit einer Körperoberfläche von beispielsweise 1,73 m² ausreichend [89].
- Bettendorf [90] empfiehlt bei Kindern und Jugendlichen Hydrokortison in einer Richtdosierung von 15 mg/m² Körperoberfläche pro Tag (50 % morgens, 25 % mittags, 25 % abends) [91].
- Nimkarn und New [74] geben als Bereich 10–20 mg/m² Körperoberfläche und Tag an. Zur gleichzeitigen Suppression der erhöhten Androgenproduktion sind jedoch supraphysiologische Dosen erforderlich. Zudem scheint die Eliminationshalbwertszeit von Hydrokortison bei Patienten mit AGS offenbar verkürzt zu sein [92]. Darüber hinaus bestehen große interindividuelle Unterschiede in der Pharmakokinetik von Hydrokortison.

Mineralokortikoide:

Fludrokortison

- **Dosierung:** 0,05–maximal 0,2 mg pro Tag, Standarddosis 0,1 mg pro Tag
- **Indikationen:** bei klassischem 21-Hydroxylasemangel mit Salzverlust. Häufig ist keine klare Trennung von Salzverlust- und einfach virilisierenden Formen bei 21-Hydroxylasemangel möglich, sondern das phänotypische Spektrum als Kontinuum zu begreifen. Der Mineralokortikoidbedarf kann sich außerdem im Laufe des Lebens ändern und daher sollte eine regelmäßige und lebenslange Re-Evaluation und Anpassung des Mineralokortikoidbedarfs erfolgen. Dies erfolgt anhand der Serumelektrolyte sowie der Reninkonzentration und des Blutdrucks. Einsatz von Mineralokortikoiden bei Elektrolytverschiebungen (Serumnatrium erniedrigt, Serumkalium erhöht) und erhöhter Reninkonzentration.

- **Therapieüberwachung:** Serumelektrolyte (Serumnatrium und -kalium), Reninkonzentration (alternativ Plasma-Renin-Aktivität), Blutdruck)
- **Standardschema:**
 - Als Standardschema bei klassischem AGS haben sich nach dieser Empfehlung bei Erwachsenen 10-5-5 mg Hydrokortison sowie 1-0-0 Fludrokortison (0,1 mg) bewährt, wobei Dosisanpassungen individuell nötig sind. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit sollte Hydrokortison auf drei Einzeldosen aufgeteilt werden.
 - Aufgrund fehlender Studien gibt es im Erwachsenenalter keinen Konsens bezüglich der optimalen Therapie. Dies betrifft sowohl das Glukokortikoidpräparat als auch die Dosis und den Zeitpunkt der Glukokortikoideinnahme. Unter anderem aufgrund besserer Patientencompliance wird im Erwachsenenalter häufig auf die langwirksamen synthetischen Präparate Prednisolon oder Dexamethason umgestellt. Bezüglich der Dosis gilt „so viel wie nötig, so wenig wie möglich“ Glukokortikoide. Es sollte eine lebenslange individuelle Therapieanpassung anhand des klinischen Bildes und der Laborparameter erfolgen mit dem Ziel einer Normalisierung der Androgene. Am häufigsten werden die Glukokortikoide im Sinne der zirkadianen Rhythmik mit der höchsten Dosis morgens eingesetzt, andere bevorzugen jedoch die höchste Dosis zur Nacht, um eine gute morgendliche Suppression des ACTH- und 17-Hydroxyprogesteron-Anstiegs zu erzielen. Die Therapie ist daher immer individuell entsprechend der Bedürfnisse des jeweiligen Patienten und erfordert daher einen mit dem Krankheitsbild vertrauten und spezialisierten Endokrinologen.
- **Einstellung der Tagesdosen anhand der Serum-, Speichel- oder Urinspiegel der Steroidmetabolite:**
 - Eine Dosiserhöhung wird bei Infektionen, Fieber und in allen Stresssituationen (zum Beispiel Operationen) erforderlich. Dann steigt die Hydrokortisondosis auf 30–50 mg/m² Körperoberfläche und Tag, was dem 2–4-Fachen der üblichen Tagesdosis entspricht. Gegebenenfalls, beispielsweise bei Erbrechen, muss dann die Therapie in der Klinik erfolgen und

die Medikation parenteral verabreicht werden.

- Auch in der Schwangerschaft, insbesondere im letzten Trimenon, kann eine Dosiserhöhung notwendig sein.
- Bei Säuglingen muss die Glukokortikoid- und Mineralokortikoidtherapie im Monatsrhythmus überwacht werden [74], bei Kindern müssen Kontrollen alle 3–4 Monate erfolgen, bei Dosisänderung sind entsprechend engmaschigere Kontrollen notwendig. Nimkarn und New [74] warnen darüber hinaus vor einer Übertherapie mit Glukokortikoiden und einer hieraus resultierenden Cushing-Symptomatik bei Einstellung auf physiologische 17-OHP-Werte. Die Einstellung sollte zwischen 12–36 nmol/l [25] (= höher als Normalbereich) mit normal hohen Androgenen (bezogen auf Geschlecht und Pubertätsphase) liegen. Insbesondere Wachstumsstörungen werden bei dauerhafter Therapie mit Hydrokortison von mehr als 15–20 mg/m² Körperoberfläche und Tag gesehen.
- Da eine Dauertherapie unter keinen Umständen unterbrochen werden darf, um Salzverlustkrisen zu verhindern, muss für alle Patienten mit klassischem 21-Hydroxylasemangel ein Notfallausweis ausgestellt werden. Im Notfallausweis ist die Dauertherapie zu dokumentieren und das Vorgehen im Notfall anzugeben.

Dexamethason: Eine Therapiealternative bei klassischem AGS wäre eine Therapieumstellung von Hydrokortison auf Dexamethason. Als Einstiegsdosis hat sich die Gabe von 0,5 mg Dexamethason zur Nacht bewährt. Diese Alternative ist nur nach Abschluss des Längenwachstums, beginnend bei Adoleszenten, zu wählen.

Schwangerschaft: In der Schwangerschaft müsste wegen der Plazentagängigkeit von Dexamethason und wegen der besseren Dosisanpassung wieder eine Umstellung auf Hydrokortison oder Prednisolon erfolgen.

Therapiealternativen mit den Wirkstoffen Prednisolon und Dexamethason:

- **Halbwertszeit:** Dexamethason (30–70-fache Potenz von Hydrokortison): lange Halbwertszeit von 36–54 Stunden Prednisolon (5–6-fache Potenz

von Hydrokortison): kurze Halbwertszeit von 3,5 Stunden.

- **Dosierung:** Bei Dexamethason ist aufgrund der langen Halbwertszeit nur eine Tagesdosis erforderlich, die meist abends gegeben wird, um den nächtlichen Anstieg der Androgene zu unterdrücken (beispielsweise 0,25–0,5 mg Dexamethason zur Nacht). Prednisolon wird in der Regel in einer Dosierung von 5–7,5 mg verteilt auf 2 Einzeldosen verabreicht, z. B. 5-0-2,5 mg Prednisolon). Bei der Umstellung von Hydrokortison auf Dexamethason ist die fehlende mineralokortikoide Wirkung von Dexamethason zu beachten, sodass unter Umständen zusätzlich eine Anpassung einer etwaigen Fludrokortisondosis erfolgen muss (20 mg Hydrokortison haben in etwa eine mineralokortikoide Wirkung äquivalent zu 0,05 mg Fludrokortison, Dexamethason hat keinerlei mineralokortikoide Wirkung).
- **Mögliche Nebenwirkungen:** Gewichtszunahme, bei Überdosierung Symptome wie bei M. Cushing, bei schlechter Verträglichkeit Umstellung auf Hydrokortison.

7.1.2. Therapiemarker beim AGS

- **Klinik:** Wohlbefinden, ausgeglichener Elektrolytstatus und stabiles Gewichtsverhalten, altersentsprechendes Wachstum bei Kindern (Knochenreifung, Gewichtsentwicklung, Pubertätsentwicklung), Zyklus, Akne, Seborrhoe, Hirsutismus.
- **Labor:** ACTH, Plasma-Renin-Aktivität oder -konzentration, Testosteron, SHBG, Androstendion, (DHEA) sowie 17-Hydroxyprogesteron und 21-Desoxykortisol, Pregnantriol im Urin.
- **Serumsteroid:** Androgene sollen weitestgehend in ihre geschlechtsbezogenen Referenzbereiche normalisiert werden, 17-OHP im oberen Normbereich bis leicht erhöht sein.
- **Weitere Therapieempfehlungen (nach [74]):** Virilisierung mit Klitoris hypertrophie: weibliche Genitoplastik, Pubertas praecox: GnRH-Analoga, Wachstumshormone, Antiandrogene (experimentell).

7.1.3. Hormonbehandlung bei nicht-klassischem AGS ohne Kinderwunsch

Sofern kein Kinderwunsch vorliegt, genügt in der Regel die Verordnung eines Ovulationshemmers mit einem antiandrogen wirksamen Gestagen (z. B. Cyprote-

ronacetat, Chlormadinonacetat, Dienogest). Wegen der aldosteronantagonistischen Wirkung sollten bei AGS-Patientinnen keine OCs mit Drospirenon eingesetzt werden.

Unter den antiandrogenhaltigen Pillen kommt es zur Abnahme der Serumandrogene und durch Ethinylestradiol über die Stimulation der hepatischen SHBG-Synthese zur Abnahme der freien Androgenkonzentration im Blut. Sollten darunter keine ausreichende Normalisierung der Androgenkonzentration sowie insbesondere noch erhöhte adrenale Androgene nachzuweisen sein, kann zusätzlich auch die Verordnung von 0,25 mg Dexamethason am Abend erfolgen.

Eine Dauertherapie mit Steroiden bei einem nicht-klassischen AGS ohne Kinderwunsch ist bei Patientinnen gerechtfertigt, bei denen entsprechende biochemische Befunde vorliegen: ACTH erhöht, 17 α -Hydroxyprogesteron erhöht, 21-Desoxykortisol erhöht.

7.2. Therapiempfehlungen vor und während einer Schwangerschaft

7.2.1. AGS und Fertilität

Bei beiden Geschlechtern kann sowohl das klassische als auch das nicht-klassische AGS zu einer herabgesetzten Fertilität führen.

Klassisches AGS:

- Die Fertilitätsrate bei Frauen liegt bei 7–60 % beim klassischen AGS mit und ohne Salzverlust aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels.
- Claahsen et al. [93] glauben, dass endokrine Faktoren (Zyklusstörungen durch Hyperandrogenämie, PCO-Syndrom) aber auch psychologische Faktoren die Fertilität bei Patientinnen mit klassischem AGS (21-Hydroxylasemangel) beeinträchtigen können. Neben hormonellen Ursachen spielen anatomische Ursachen nach rekonstruktiver Genitaloperation hierbei eine Rolle [25].
- In einer schwedischen Studie mit 62 Patientinnen mit klassischem AGS (21-Hydroxylasemangel) fanden Hagenfeldt et al. [94], dass die Schwangerschafts- und die Geburtenzahl bei Frauen mit klassischem AGS hauptsächlich aus psychosozialen Gründen weniger sind. Bei den geborenen Kindern bestehen

keine Unterschiede zu den von gesunden Kontrollen.

- Casteràs et al. [95] fanden bei Frauen mit einem klassischen AGS (21-Hydroxylasemangel) eine Rate an Lebendgeburten von 0,25 im Vergleich zu 1,8 in der allgemeinen Bevölkerung in England. Die Schwangerschaftsrate hingegen war bei Patientinnen mit 21-Hydroxylasemangel mit und ohne Salzverlust sowie im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht unterschiedlich.
- Bidet et al. [96] und Azziz et al. [6] fanden bei 190 Frauen mit nicht-klassischem 21-Hydroxylasemangel, dass die Fertilität nur leicht eingeschränkt ist. Allerdings ist die Rate an Fehlgeburten ohne Glukokortikoidbehandlung mit ca. 25 % deutlich erhöht und lässt sich durch Glukokortikoidbehandlung normalisieren.
- Ursache für eine herabgesetzte Fertilität können auch erhöhte Progesteronkonzentrationen sein, die einen negativen Einfluss auf den Zyklus und die Ovulation haben.
- Möglicherweise tragen auch sogenannte adrenale ovarielle Resttumore zu einer eingeschränkten Fertilität bei Frauen bei. Diese scheinen jedoch sehr selten zu sein, bisher sind nur Einzelfallberichte beschrieben [97–104].

Nicht-klassischer 21-Hydroxylasemangel:

- Die Fertilitätsrate bei Frauen liegt beim nicht-klassischen 21-Hydroxylasemangel bei bis zu 94 % sowie bei 7–60 % beim klassischen 21-Hydroxylasemangel mit und ohne Salzverlust.
- Das nicht-klassische AGS wird durch einen 21-Hydroxylasedefekt geringerer Ausprägung (Restaktivität meist mehr als 20–40 %) hervorgerufen, der wie beim klassischen AGS ebenfalls durch die Kombination pathologischer Allele (meist compound Heterozygotie, aber auch homozygote Mutationen) verursacht wird.
- Bei Patientinnen mit klinischen Symptomen einer Hyperandrogenämie und Fertilitätsstörungen werden heterozygote Mutationen des *CYP21A2*-Gens mit einer Häufigkeit von bis zu 30 % (im Vergleich zu 2 % in einer gesunden Kontrollpopulation) beschrieben [105]. Inwieweit Mutationen der 21-Hydroxylase kausal an der Entstehung der sehr unterschiedlichen klinischen

Symptomatik einer Hyperandrogenämie beteiligt sind, ist bisher nicht geklärt. Eine relativ leichte adrenale Hyperandrogenämie ist aber zumindest als Verstärkungsfaktor bei anderen Erkrankungen (z. B. PCO-Syndrom) anzusehen.

7.2.2. Kinderwunsch bei nicht-klassischem 21-Hydroxylasemangel

Bei Frauen mit Kinderwunsch und erhöhten männlichen Hormonen lässt sich häufig ein heterozygoter oder compound-heterozygoter Defekt (mindestens eine milde Mutation) des *CYP21A2*-Gens (21-Hydroxylase) nachweisen (Abb. 7). Wenn in der genetischen Untersuchung eine Mutation nachgewiesen wird, die zum vollständigen Funktionsverlust des mutierten Allels des *CYP21A2*-Gens führt, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft eine genetische Beratung und molekulargenetische Untersuchung des Partners erfolgen. Wenn sich auch beim Partner eine schwere Mutation für einen klassischen 21-Hydroxylasemangel nachweisen lässt, kann sich eine Indikation für eine pränatale Therapie und Pränataldiagnostik nach Chorionzottenbiopsie (CVS) oder Amniozentese ergeben.

Aufgrund der hohen Heterozygotenfrequenz von Mutationen des Gens *CYP21A2* (ca 1:50, in südeuropäischen Populationen bis 1:20) sollten der ACTH-Test und die molekulargenetische Diagnostik auf jeden Fall bei allen hyperandrogenämischen Patientinnen sowie Frauen mit mittelstarkem bis starkem Hirsutismus bei gleichzeitigem Kinderwunsch erfolgen.

Sterilitätstherapie bei Patientinnen mit heterozygoter Mutation des *CYP21A2*-Gens:

Vorbehandlung vor einer Schwangerschaft: Bei Patientinnen mit heterozygoter Mutation des *CYP21A2*-Gens und Androgenisierungserscheinungen entspricht die Therapie einer Sterilitätstherapie bei ovariellen Hyperandrogenämie [60]. Die klassische Therapie besteht aus einer antiandrogenen Pille, im Falle von Kinderwunsch kombiniert mit Dexamethason (0,25–0,5 mg/Tag) oder Prednisolon (5 mg/Tag) jeweils abends zur Hemmung der ACTH-Ausschüttung in der Nacht. Nach der Normalisierung der Androgenwerte kann die Pille bei bestehendem Kinderwunsch abgesetzt werden, während die Therapie mit Prednisolon

lon fortgeführt werden sollte. Eine zusätzliche Therapieoption ist die Gabe von Metformin, das in vielen Studien eine Abnahme der Hyperandrogenämie und eine Zunahme der Ovulationsrate bewirkte. Wenn bei einer schwangeren Patientin unter Glukokortikoidtherapie keine pränatale Therapie indiziert ist (Partner nicht betroffen), muss während der Schwangerschaft ein Steroid gewählt werden, welches von der plazentaren 11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ II metabolisiert wird (Hydrokortison, Prednisolon oder Methylprednisolon) [106]. Dadurch wird eine Suppression der fetalen Nebennierenrinde vermieden.

Mattle et al. [60] behandeln derzeit intermittierend in der zweiten Zyklushälfte mit Dexamethason. Bei Eintreten einer Schwangerschaft wird diese Therapie fortgesetzt; wenn keine Schwangerschaft eintritt, wird das Dexamethason abgesetzt. Größere Erfahrungen mit dieser Vorgehensweise liegen allerdings noch nicht vor.

Pränataltherapie:

Indikation: Vor einer Schwangerschaft bzw. bereits nach Eintritt einer Schwangerschaft mit klassischem 21-Hydroxylasemangel (bereits ein AGS-Kind in der Familie oder beide Eltern sind heterozygote Überträger für einen klassischen Gendefekt der 21-Hydroxylase), ist eine Pränataltherapie mit Dexamethason möglich.

Voraussetzungen für die Pränataltherapie und Pränataldiagnostik des AGS:

- Umfassendes Risiko und Nutzen der geplanten Dexamethasontherapie und humangenetische Beratung.
- Nachweis des Gendefektes (vollständige Genanalyse) beim Indexfall (AGS) und den Eltern oder heterozygoter (klassischer) Gendefekt bei beiden Partnern
- Humangenetische Beratung (muss nach Gendiagnostikgesetz für prädiktive Untersuchungen vor der genetischen Untersuchung und nach Vorliegen des Ergebnisses durchgeführt werden)
- Endokrinologische Beratung und Therapieführung
- Therapiebeginn so früh wie möglich, idealerweise unmittelbar nach Erkennen der Schwangerschaft, idealerweise vor der 6. Schwangerschaftswoche,

spätestens bis zur 8. Schwangerschaftswoche

- Die Beratung der Patientin sollte in Abhängigkeit von der Befundkonstellation (nach [60]):

- **Beide Eltern heterozygot:** Sind beide Eltern heterozygote Träger der Anlage für einen klassischen 21-Hydroxylasemangel (jeweils Mutation mit vollständigem Funktionsverlust der 21-Hydroxylase), beträgt aufgrund der autosomal rezessiven Vererbung des 21-Hydroxylasedefekts die Wahrscheinlichkeit für ein Kind mit AGS 25 %. Intrauterine Virilisierungen treten nur bei Mädchen auf, sodass eine Pränataltherapie statistisch nur in 12,5 % der Fälle bis zur Geburt des Kindes erfolgen muss. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der molekulargenetischen Untersuchung nach Chorionzottenbiopsie.

- **Partner an klassischem 21-Hydroxylasemangel erkrankt oder heterozygoter Überträger:** Wenn einer der Partner selbst an einem 21-Hydroxylasemangel erkrankt und der andere heterozygoter Überträger für eine klassische Mutation ist, ergibt sich ein Risiko von 50 %, dass das Kind an einem AGS erkrankt (25 % für betroffene Mädchen). Bei einer compound-heterozygoten Kombination einer klassischen Mutation (vollständiger Funktionsverlust des Enzyms) mit einer milden Mutation (Restaktivität des Enzyms > 20 %, zum Beispiel p.Pro30Leu oder p.Val281Leu) ist bisher kein Fall bekannt, bei dem es zu einer intrauterinen Virilisierung gekommen ist, die über eine leichte Klitorishypertrophie hinausgeht. Virilisierungen traten jedoch in einigen Fällen auf, bei denen diese Mutationen meist *in cis* (auf dem gleichen Allel) mit weiteren Mutationen/Promotormutationen vorlagen [107]. Eine vollständige molekulargenetische Untersuchung des *CYP21A2*-Gens ist daher anzuraten. Patienten mit milden Mutationen entwickeln später Symptome eines nicht-klassischen AGS. Diese milden AGS-Formen stellen jedoch nach gegenwärtigem Kenntnisstand keine Indikation für eine Pränataltherapie dar. Ein nicht-klassischer 21-Hydroxylasemangel, die Kombination von 2 Mutationen (compound-heterozygot

oder Homozygotie für zwei milde Mutationen), die nur zu geringer Funktionseinschränkung der 21-Hydroxylase mit relativ hoher Restaktivität des Enzyms führt, stellt keine Indikation für eine Pränataltherapie dar. Es tritt keine intrauterine Virilisierung auf. Klinische Symptome entwickeln sich erst in der Kindheit, Pubertät (beispielsweise prämatüre Adrenarche) oder postpubertär (Zyklusstörungen, Infertilität).

- **Partner kein heterozygoter Merkmalsträger:** Für eine Patientin mit Hyperandrogenämie und nachgewiesener heterozygoter Mutation im 21-Hydroxylase-Gen, bei deren Partner eine Mutation des *CYP21A2*-Gens ausgeschlossen wurde (Konstellation: Patientin heterozygot/ Partner gesund), besteht keine Gefahr, dass die erhöhten Androgene zu einer intrauterinen Vermännlichung des äußeren Genitales bei einem weiblichen Fetus führen. Die Androgene werden durch die hohe Aromataseaktivität der Plazenta inaktiviert. Eine kindliche Gefährdung besteht lediglich bei extrem hohen Androgenspiegeln (wie zum Beispiel bei androgenproduzierenden Tumoren).

Risiko:

- Die Pränataltherapie des 21-Hydroxylasemangels ist immer noch eine experimentelle Therapie zur Verhinderung der Virilisierung bei Mädchen.
- Während der Behandlung sollten regelmäßig die Suppression der Kortisol- und Estriolwerte (alle 2–3 Wochen), Gewichtszunahme, Blutdruck sowie der Glukosestoffwechsel kontrolliert werden.
- Relative Kontraindikationen für eine Pränataltherapie stellen eine Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperinsulinämie und Adipositas dar [108, 109].
- Für mögliche kindliche Nebenwirkungen der Pränataltherapie existieren bis heute nur wenige Literaturdaten aus Langzeitbeobachtungen. Gute Daten zu Langzeitfolgen liegen noch nicht vor. Es gibt bisher wenig Hinweise auf ein verändertes Verhalten [110–113]. Die neueste Pilotstudie aus Schweden, die das Geschlechtsverhalten von Kindern untersuchte, die aufgrund eines Risikos für eine kongenitale adrenale Hyperplasie in den Jahren 1985–1995

pränatal mit Dexamethason behandelt wurden ($n = 35$), zeigt Veränderungen im geschlechtsspezifischen Rollenverhalten von Jungen [114]. Es sollte beachtet werden, dass die Kinder in einer wichtigen Phase der Entwicklung und Reifung des Zentralnervensystems mit einer relativ hohen Dosierung von Dexamethason behandelt werden. Daher ist die frühzeitige Pränataldiagnostik, die eine Beendigung der Therapie bei Jungen und nicht betroffenen Mädchen ermöglicht, ein wichtiger Bestandteil des Therapiegesamtkonzepts.

- Um systematisch mehr Erfahrungen aus der Praxis zu sammeln, werden Behandlungen in Deutschland zentral in Erlangen (Prof. Dr. med. Helmuth-Günther Dörr) im Namen der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) erfasst [115]. Die Endocrine Society hat in ihrer Stellungnahme zur kongenitalen adrenalen Hyperplasie und eines 21-Hydroxylasemangels angegeben, dass die Pränatalbehandlung mit Dexamethason immer noch als experimentelle Therapie betrachtet werden muss. Spezielle Behandlungsprotokolle werden nicht empfohlen. Die Endocrine Society empfiehlt, dass die Therapieprotokolle durch die unterschiedlichen Reviewboards in verschiedenen Kliniken anerkannt und die Daten gesammelt werden sollten, um eine ausreichend hohe Patientenzahl für eine Risiko-Nutzen-Bewertung zu erhalten [24]. Es wäre sinnvoll, wenn sich auf der Basis des von Herrn Prof. Dörr erstellten Dokumentationsvorschlags, die unterschiedlichen Fachgesellschaften in Deutschland, Österreich und der Schweiz auf ein gemeinsames Protokoll und eine gemeinsame Dokumentation der Daten der so behandelten Patientinnen einigen könnten.

Therapieerfolg: In der größten Einzelserie mit 532 Schwangerschaften, bei denen eine Untersuchung auf ein kongenitales AGS des Fetus durchgeführt wurde, wurde in 281 Fällen eine pränatale Behandlung initiiert. In 105 Fällen mit klassischem kongenitalem AGS (61 weibliche und 44 männliche Kinder) wurde während der Schwangerschaft Dexamethason an 49 Schwangere verabreicht. Bei 25 weiblichen Feten mit kongenitalem AGS, die vor der 9. Schwangerschaftswoche Dexamethason erhal-

ten hatten, wiesen 11 ein normales weibliches Genitale auf, 11 eine minimale Virilisierung (Praderstadium 1–2) und 3 eine Virilisierung (Praderstadium 3). Das durchschnittliche Praderstadium für diese Gruppe lag bei 1,0 [116].

Die Gruppe, die zuerst pränatale Behandlungen mit Dexamethason beschrieben hat, berichtete, dass die Behandlung effektiv die Virilisierung weiblicher Feten mit kongenitalem AGS vermindert oder sogar eliminiert und der Behandlungserfolg bei 80 % liegt [24].

Nebenwirkungen: Die Mütter müssen hinsichtlich der Nebenwirkungen einer Behandlung mit Dexamethason beraten werden.

Dosierung: Bei indizierter Pränataltherapie erfolgt die Behandlung mit Dexamethason (tägliche Richtdosis 20 µg/kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 3 gleiche Einzeldosen) [117–121]. Die maximale Dosis beträgt 1,5 mg Dexamethason am Tag.

Behandlungsbeginn: Wichtig sind der rechtzeitige Behandlungsbeginn (vor der 6. SSW, spätestens bis zur 8. SSW) bei bekannter Mutation mit eindeutig virilisierendem Phänotyp sowie die Vorbereitung der genetischen Pränataldiagnostik durch Untersuchung der Eltern (und Indexfall) möglichst vor Eintritt der Schwangerschaft.

Pränataldiagnostik:

- Die **Chorionbiopsie** (10.–11. SSW) ermöglicht eine frühzeitige Diagnosestellung, um unnötige Behandlungen gesunder oder männlicher Feten (88 %) zu vermeiden.
- Eine Pränataldiagnostik kann auch nach **Amniozentese** erfolgen. Auch für diese Untersuchungen ist das Gendiagnostikgesetz relevant. Pränataluntersuchungen setzen immer eine genetische Beratung voraus.

Behandlungsdauer: Die Therapie wird bis zur Chorionbiopsie fortgeführt und bei männlichem Karyotyp sowie bei homozygot gesunden oder heterozygoten Mädchen beendet.

Die Pränataltherapie muss in allen Fällen bis zur Geburt des Kindes fortgeführt werden (Dauertherapie), wenn bei der Pränataldiagnostik ein betroffenes Mäd-

chen mit klassischen Mutationen (vollständiger Funktionsverlust der 21-Hydroxylase oder Restaktivität nach In-vitro-Untersuchungen < 10 %) diagnostiziert wurde.

Dosisanpassungen und Notfallausweise: Adäquat zum Vorgehen bei schwangeren Patientinnen mit primärer Nebennierenrindeninsuffizienz (M. Addison) wird bei schwangeren AGS-Patientinnen empfohlen, die Glukokortikoiddosis im letzten Trimenon um 50 % zu erhöhen und wegen der antimineralokortikoiden Wirkung von Progesteron auch die Fludrokortisondosis entsprechend anzupassen [89, 122]. Darüber hinaus sollte während der Wehen und unter der Geburt sowie peripartal die Hydrokortisondosis entsprechend der bekannten Stressdosis erhöht werden, ebenso bei Hyperemesis gravidarum [89, 123]. Bei der Erstvorstellung und bei jeder folgenden Wiedervorstellung der Patienten sollte das Vorhandensein des Notfallausweises und der entsprechende Vermerk der aktuellen Medikation überprüft werden.

Literaturhinweise:

AGS und Schwangerschaft: [95, 124, 125]; Dexamethasontherapie: [25, 111].

8. Zusammenfassung

Krankheitsbild (im Deutschen AGS = adrenogenitales Syndrom; im Englischen: CAH = congenital adrenal hyperplasia):

- Das adrenogenitale Syndrom (AGS) umfasst eine Gruppe von autosomal rezessiv vererbten Enzymdefekten der adrenalen Kortisol- und Aldosteronbiosynthese. Die erniedrigte Kortisol-synthese bedingt durch die verminderte negative Rückkopplung eine erhöhte CRH/ACTH-Ausschüttung und eine Stimulation der Steroidbiosynthese vor dem Enzymdefekt. Die Enzymdefekte führen zu einer Nebennierenrindeninsuffizienz, die von einem Salzverlust begleitet sein und mit einer Virilisierung von Mädchen oder seltener Untervirilisierung von Jungen (*CYP17A1*, *PORD*) einhergehen können.
- Zur Behandlung müssen die fehlenden Hormone lebenslang ersetzt werden.
- Je nach Schweregrad des Enzymdefekts weisen insbesondere Neugeborene eine unterschiedliche Ausprägung der Virilisierung oder Untervirilisierung auf.

- Zusätzlich kann ein Salzverlustsyndrom bei der klassischen Form des 21-Hydroxylase-Mangels gefunden werden.

Prävalenz:

- Das adrenogenitale Syndrom infolge eines 21-Hydroxylase-Mangels in seiner klassischen Form, das bereits zur Geburt ausgeprägt ist, tritt weltweit etwa bei einem von 10.000–18.000 Menschen auf (Stiftung Gesundheit, 2010; http://www.arzt-auskunft.de/patienten-service/lexika/lexika_s/crtsite.plx?fid=1554&k=2&t=k)
- Jeder 50.–67. Mensch ist heterozygoter Anlagenträger für die Krankheit (heterozygot = eine der beiden vorhandenen Genkopien ist verändert). Bei bestimmten Populationen kommt die Erkrankung wesentlich häufiger vor: in einer Gruppe von Yupic-Eskimos im Südwesten Alaskas 1 auf 280, was eine Heterozygotenhäufigkeit von etwa 1:8 bedeutet.
- Die nicht-klassischen Formen sind wahrscheinlich mit 1 auf 1.000 in der allgemeinen Bevölkerung (Heterozygote 1:17) sehr häufig, bei einigen Populationen, wie bei den Ashkenazi-Juden, beträgt die Häufigkeit sogar 3–4 auf 100; somit ist fast jeder Dritte heterozygoter Anlagenträger.

Symptome:

- **Klassische AGS-Formen (aus AWMF-Leitlinie AGS; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-047_S1_Adrenogenitales_Syndrom_01-2010_01-2015.pdf):**
 - Inadäquate Glukokortikoidproduktion: Müdigkeit, Apathie, verminderte Stresstoleranz, Hypoglykämie, erhöhte Infektneigung, Addison-ähnliche Krisen
 - Verminderte Mineralokortikoidproduktion: Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Salzverlustsyndrom, metabolische Azidose, Blutdruckabfall
 - Erhöhte Mineralokortikoidproduktion: Hypokaliämie, Hypertonus (11 β -Hydroxylasemangel, 17-Hydroxylase-/17-20-Lyase-Defekt)
 - Androgenexzess: Störung der sexuellen Differenzierung bei Mädchen (pränatale Virilisierung, disorder of sex development = 46 XX, DSD), postnatal bei beiden Geschlechtern eine Pseudopubertas praecox
 - Verminderte Androgenproduktion: bei Knaben ein weibliches äußeres

Genitale bzw. schwere Hypospadie (46 XY, DSD, StAR-Protein-, 17-Hydroxylase-/17-20-Lyase-, 3 β -HSD-Defekt, PORD); eine verminderte Östrogenproduktion bewirkt bei Mädchen eine Pubertas tarda mit primärer Amenorrhoe (17-Hydroxylase-/17-20-Lyase-Defekt).

- **Nicht-klassische AGS-Formen (aus AWMF-Leitlinie AGS; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-047_S1_Adrenogenitales_Syndrom_01-2010_01-2015.pdf):**

– Die Symptome des AGS variieren je nach Form des AGS (klassisch oder nicht-klassisch) und dem Geschlecht des Patienten, da sie zu einem großen Teil durch eine Überproduktion von männlichen Geschlechtshormonen (Androgenen) hervorgerufen werden. Hierbei können folgende Symptome auftreten:

- **Aufgrund eines Mineralokortikoidmangels:** Erbrechen durch Salzverlust bis zum Tod durch Dehydratation und Elektrolytentgleisung
- **Durch Mineralokortikoidüberschuss:** Hypertonie (11 β -Hydroxylase-Mangel, 17-Hydroxylase-/17-20-Lyase-Defekt)
- **Durch Androgenüberschuss:** (Intersexgenitale) Virilisierung bei einigen Mädchen, so dass es primär schwierig sein kann, das Geschlecht zu bestimmen, früher Beginn der Schambehaarung und schnelles Wachstum in der Kindheit, vorzeitige Pubertät oder Pubertätsstörung (sexueller Infantilismus: fehlend oder verzögerte Pubertät), übermäßige Gesichtsbehaarung, Virilisierung und/oder Menstruationsstörungen in der Adoleszenz. Prämatüre Pubarche/Adrenarche, Großwuchs, akzeleriertes Knochenalter, leichte Klitorishypertrophie bei Mädchen in der Pubertät. Bei erwachsenen Frauen: Hirsutismus, Akne, Seborrhoe, tiefe Stimme, Klitorishypertrophie, temporaler Haarausfall, Stirnglatze, primäre oder sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe sowie Kleinwuchs im Erwachsenenalter.

Klinische Einteilung:

- **Klassisches AGS (engl. CAH = congenital adrenal hyperplasia)** – ohne und mit Salzverlust: Mädchen, die an dieser Störung erkrankt sind, können schon mit einem vermännlich-

ten äußeren Genitale (unterschiedlich stark vergrößerte, phallusartige Klitoris, fusionierte Labia majores, Sinus urogenitalis, Hyperpigmentierung, Pubesbehaarung) zur Welt kommen, da sie schon in utero unter dem Einfluss der vermehrten Androgene standen. Das innere Genitale ist dabei aber weiblich.

- **Nicht-klassisches adrenogenitales Syndrom** (früher „Late-onset-AGS“). Mädchen haben bei Geburt ein normales Genitale. Bei beiden Geschlechtern kann eine Hyperandrogenisierung mit einer vorzeitigen Schambehaarung und Akne auftreten. Frauen können Zyklusstörungen bekommen, bei beiden Geschlechtern kann eine Sub- oder Infertilität vorliegen.

Differenzierung der AGS-Formen nach betroffenem Enzym in 5 Typen:

- > 90 % der Fälle sind auf Mutationen im 21-Hydroxylase-Gen (*CYP21A2*-Gen) zurückzuführen. Andere Defekte umfassen Mutationen im 11 β -Hydroxylase-Gen (*CYP11B1*) und 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Gen (*HSD3B2*), ein Aldosteronsynthase-Mangel (*CYP11B2*), eine Kongenitale Lipoidhyperplasie (Defekt des StAR-Proteins und P450SCC-Mangel), ein 17 α -Hydroxylase/17,20-Lyase-Gen-Defekt (*CYP17A1*; P450c17) sowie ein P450-Oxidoreduktasemangel (PORD).
- Nach dem Gendiagnostikgesetz (GenDG, in Deutschland seit 1. Februar 2010 in Kraft) muss der Patient bei einer diagnostischen genetischen Untersuchung umfangreich aufgeklärt werden und schriftlich sein Einverständnis zu allen Schritten der Untersuchung erklären. Für prädiktive Untersuchungen ist eine genetische Beratung vorab obligatorisch.

Diagnostik des 21-Hydroxylasemangels:

- Bei Neugeborenen gehört die 17-Hydroxyprogesteronbestimmung zum Neugeborenen-Screening; Weiterhin je nach klinischem Befund.
- Bei geschlechtsreifen Frauen ohne Kinderwunsch bei vermehrter Androgenbildung PCO-Ausschluss, bei Kinderwunsch basales Testosteron, SHBG, DHEA, Androstendion, 17-Hydroxyprogesteron, ggfs. ACTH-Test und Gendiagnostik 21-Hydroxylase-Gen. Bei Nachweis eines 21-Hydroxylasendefekts wird bei Kinderwunsch-

patienten eine Partneruntersuchung empfohlen. Siehe auch Kinderwunsch bei nicht-klassischem AGS.

Labordiagnostik von Enzymdefekten:

- Im ACTH-Test (siehe Text) zum Ausschluss bzw. Nachweis eines Enzymdefekts der NNR; weitere Differenzierung durch Gendiagnostik.
- Molekulargenetische Diagnostik zum Nachweis von Mutationen im *CYP21A2*-Gen. Insgesamt wurden bisher mindestens 188 Mutationen des 21-Hydroxylasegens (*CYP21A2*-Gens) beschrieben (HGMD-Datenbank, April 2011).

Klinische Formen des 21-Hydroxylasemangels:

- Klassischer 21-Hydroxylasedefekt mit oder ohne Salzverlust (einfach virilisierend)
- Nicht-klassischer 21-Hydroxylasedefekt („Late-onset“-AGS)
- Heterozygote Überträger. Die klinische Symptomatik einer Hyperandrogenämie kann nicht allein durch eine heterozygote Mutation des *CYP21A2*-Gens hervorgerufen werden. Diese kann aber andere Ursachen (zum Beispiel eine ovarielle Funktionsstörung) verstärken.

Therapie des 21-Hydroxylasemangels:

- Da die Ursache der Erkrankung in einem Gendefekt liegt, ist eine ursächliche Behandlung nicht möglich.
- Die symptomatische Therapie besteht in einer lebenslangen Substitution der fehlenden Hormone (ausreichende Glukokortikoidgabe um die Überproduktion von Androgenen oder Mineralokortikoide zu reduzieren, Mineralokortikoids substitution bei entsprechendem Mangel). Dadurch sinkt die Produktion von ACTH in der Hirnanhangdrüse wieder ab, die Produktion der Androgene nimmt ab, die Nebennierenrinde schrumpft auf normale Größe zurück und die Hormonmangelsymptome verschwinden. Der Ersatz von Kortisol kann in Form von Tabletten erfolgen (Notfallpass erforderlich)
- Da Aldosteron selbst nicht resorbiert wird, erfolgt die Substitution mit dem Mineralokortikoid Fludrokortison.
- Mit der Therapie sollte so früh wie möglich begonnen werden.

- Außerdem muss beachtet werden, dass der Bedarf an Nebennierenrindenhormonen in Stresssituationen deutlich gesteigert ist. Deshalb muss beispielsweise bei akuten Erkrankungen oder Operationen die Dosis der substituierten Hormone auf das 3–5-Fache angehoben werden.
- Substitution mit Mineralokortikoiden und Elektrolyten (1. Lebensjahr) immer bei klassischem 21-Hydroxylasemangel.
- Zusätzliche Behandlungen zur Wachstumsoptimierung durch Verzögerung der Pubertät oder Verzögerung der Knochenreifung.
- Es gibt keine Indikation, die Therapie zu unterbrechen.
- Alle Patienten mit klassischem 21-Hydroxylasemangel müssen einen Notfallausweis erhalten.

Prognose:

- Bei guter Einstellung der Hormonsubstitution ist die Prognose des Adrenogenitalen Syndroms außerordentlich gut.
- Die Symptome verschwinden, die Patienten können ein normales Leben führen und eine normale Fruchtbarkeit erreichen.

Kinderwunsch beim nicht-klassischem AGS:

- Bei Frauen mit Kinderwunsch und erhöhten männlichen Hormonen lässt sich häufig ein heterozygoter oder compound-heterozygoter Defekt (mindestens eine milde Mutation) des *CYP21A2*-Gens (21-Hydroxylase) nachweisen [60].
- Aufgrund der hohen Heterozygotenfrequenz von Mutationen des Gens *CYP21A2* (circa 1:50, in südeuropäischen Populationen bis 1:20) sollten der ACTH-Test und die molekulargenetische Diagnostik auf jeden Fall bei allen hyperandrogenämischen Patientinnen sowie Frauen mit mittelstarkem bis starkem Hirsutismus bei gleichzeitigem Kinderwunsch erfolgen.
- Pränataltherapie kann bei weiblichen Feten mit Risiko an einem klassischen AGS zu erkranken die pränatale Virilisierung verhindern. Bei indizierter Pränataltherapie erfolgt die Behandlung mit Dexamethason (tägliche Richtdosis 20 µg/kg Körpergewicht, aufgeteilt auf 3 gleiche Einzeldosen,

maximal 1,5 mg/d). Einzelheiten siehe Text.

■ Relevanz für die Praxis

- Bei einer Patientin mit mittelschwerem oder schwerem Hirsutismus evtl. mit zusätzlicher Virilisierung kann nach Ausschluss androgenproduzierender Tumoren differentialdiagnostisch ein adrenogenitales Syndrom (englisch CAH = Congenital Adrenal Hyperplasia) in der klassischen bzw. in der nicht-klassischen Form zugrunde liegen.
- Der häufigste Enzymdefekt ist eine Mutation im 21-Hydroxylase-Gen (90 % der Fälle). Bei der Gendiagnostik ist in Deutschland das Gendiagnostikgesetz zu beachten.
- Bei Verdacht auf ein AGS kann laborchemisch eine Stufendiagnostik mit basaler Bestimmung von Testosteron, DHEA(S), Androstendion und 17-Hydroxyprogesteron als Screening erfolgen. Je nach Laborbefund Durchführung eines ACTH-Tests oder weitere Differenzierung durch molekulargenetische Diagnostik (21-Hydroxylase-Gen).
- Bei Patientinnen mit Kinderwunsch und mittelschwerem bzw. schwerem Hirsutismus sollte in jedem Fall eine Mutation der 21-Hydroxylase ausgeschlossen werden. Bei Mutationsnachweis einer klassischen Mutation des 21-Hydroxylasegens Partneruntersuchung und je nach Befund nach genetischer Beratung evtl. präkonzeptionelle Behandlung mit z.B. Dexamethason während einer Frühschwangerschaft bis zum Geschlechtsnachweis bei einer Chorionzottenbiopsie, um eine Androgenisierung eines weiblichen Feten verhindern zu können.

■ Hinweise

Eine Zusammenstellung der internationalen Leitlinien zum Thema „Congenital adrenal hyperplasia“ findet sich über die Geneva Medical Foundation unter <http://www.gfmer.ch>. Die in dieser Publikation wiedergegebenen Angaben über Medikamente, Dosierungen und Applikationen wurden von den Autoren

mit größter Sorgfalt recherchiert. Dennoch muss der jeweilige Anwender im Einzelfall diese anhand der Fachinformationen überprüfen.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Internet-Links:

- **AWMF-Leitlinie der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ):** http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-047_S1_Adrenogenitales_Syndrom_01-2010_01-2015.pdf
- **Leitlinie der Endocrine Society:** <http://www.endo-society.org/guidelines/upload/FINAL-Standalone-CAH-Guideline.pdf>
- Zusammenfassung: <http://www.hindawi.com/journals/iije/2010/494173/>
- **European Society for Pediatric Endocrinology:** <http://icem.endojournals.org/cgi/reprint/87/9/4048>
- **American Academy of Pediatrics:** <http://icem.endojournals.org/cgi/reprint/87/9/4048>
- **CARES Foundation:** <http://www.hindawi.com/journals/iije/2010/275213/cta/>
- **UpToDate:** <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-treatment-of-nonclassic-late-onset-congenital-adrenal-hyperplasia-due-to-21-hydroxylase-deficiency>
- **Ärztinformation:** http://www.raue-endokrinologie.de/labor/molekul/arztinfo/pdf/AGS_Hyperandrogenaemie.pdf

Internet-Links (Patientenratgeber)

Deutsch:

- http://www.glandula-online.de/broschueren/brosch/b_ags.htm
- <http://www.wunschkinder.net/theorie/therapie-der-sterilitaet/therapie-hormoneller-stoerungen/behandlung-maennliche-hormone/late-onset-ags-therapie/>
- https://www.ags-initiative.de/downloads/allgemeine%20Informationen/ags-faltblatt_11_02.pdf
- www.ags-initiative.ch

Englisch:

- http://www.dundee.ac.uk/medther/tayendoweb/congenital_adrenal_hyperplasia.htm#How%20is%20it%20treated?
- http://en.wikipedia.org/wiki/Congenital_adrenal_hyperplasia_due_to_21-hydroxylase_deficiency
- Übersicht über alle internationalen Leitlinien (c/o Geneva medical foundation): http://www.gfmer.ch/Guidelines/Sex-differentiation-disorders/Congenital_adrenal_hyperplasia.htm

Selbsthilfegruppen:

- <https://www.ags-initiative.de/>
- www.ags-initiative.ch

Literatur:

1. Weinbauer GF, Luetjens CM, Simoni M, Nieschlag E. Biologische Wirkung der Androgene. In: Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (Hrsg) Andrologie. 3. Aufl. Springer Verlag 2009; 51–4.
2. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 1995; 83: 835–9.
3. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002; 77 (Suppl 4): S3–S5.
4. Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 177–91.
5. Hodgson KT, Braunstein GD. Physiological effects of androgens in women. In: Azziz RA, Nestler JE, Dewailly D (eds). *Androgen Excess Disorders in Women*. 2nd ed. Humana press, Totowa NJ, USA, 2006; 49–62.
6. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453–62.

7. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21: 245–91.
8. Diamond M, Watson LA. Androgen insensitivity syndrome and Klinefelter's syndrome: sex and gender considerations. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2004; 13: 623–40.
9. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 776–88.
10. Dörr HG, Riepe FG. Adrenogenitales Syndrom. Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ). AWMF online 01/2010.
11. Nimkarn S, New M. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K (eds). *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2002 [updated 2010 Aug 24]. Available at: <http://www.genetests.org>
12. The Endocrine Society's Clinical Guidelines. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133–60.
13. Auchus RJ, Witchel SF, Leight KR, Aisenberg J, Azziz R, Bachega TA, et al. Guidelines for the development of comprehensive care centers for congenital adrenal hyperplasia: guidance from the CARES Foundation initiative. *Int J Pediatr Endocrinol* 2010; published online January 10, 2011. doi: 10.1155/2010/275213
14. Riepe FG. Nebenniere. In: Hiert O, Danne T, Wabitsch M. *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. Springer, Berlin, 2010; 366–90.
15. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125.
16. Higashi Y, Hiromasa T, Tanai A, Miki T, Nakura J, Kondo T, et al. Effects of individual mutations in the P-450(C21) pseudogene on P-450(C21) activity and their distribution in patient genomes of congenital steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Biochem* 1991; 109: 638–44.
17. Gomes LG, Huang N, Agrawal V, Mendonca BB, Bachega TA, Miller WL. Extraadrenal 21-Hydroxylation by *CYP2C19* and *CYP3A4*: Effect on 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 89–95.
18. Harms E, Olgemöller B. Neonatal screening for metabolic and endocrine disorders. 1. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 11–21.
19. Trakakis E, Basios G, Trompoukis P, Labos G, Grammatikakis I, Kassanos D. An update to 21-hydroxylase deficient congenital adrenal hyperplasia. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 63–71.
20. Silveira EL, dos Santos EP, Bachega TA, van der Linden Nader I, Gross JL, Elneceve RH. The actual incidence of congenital adrenal hyperplasia in Brazil may not be as high as inferred – an estimate based on a public neonatal screening program in the state of Goiás. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21: 455–60.
21. Therrell BL. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001; 30: 15–30.
22. Therrell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, et al. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1998; 101: 583–90.
23. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropoulos JF, Elamin KB, et al. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4161–72.
24. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, 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.
25. Mercè Fernández-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropoulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO, et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (*CYP21A2*) deficiency: a systematic review and meta-analyses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 436–44.
26. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol* 2009; 5: 490–8.
27. Schmidt-Matthiesen H. *Gynäkologie und Geburtshilfe: Ein Kurzlehrbuch für Studium und Praxis*. Schattauer-Verlag, Stuttgart, 1972.
28. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 389–97.
29. Frisén L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, et al. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to *CYP21A2* deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3432–9.
30. <http://www.endo-society.org/guidelines/upload/FINAL-Standalone-CAH-Guideline.pdf>
31. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005; 365: 2125.
32. Heinrich U, Gerhard I. Intersexualität. In: Runnebaum B, Rabe T. *Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin*. Band 1: Gynäkologische Endokrinologie. Springer 1994; 305–40.
33. MacLaughlin DT, Donahoe P. Mechanism of disease: sex determination and differentiation. *NEJM* 2004; 350: 367–78.
34. Wilhelm D, Koopmann P. The marking of maleness: towards an integrated view of male sexual development. *Nat Rev Gen* 2006; 7: 620–31.
35. Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgens and male physiology. The syndrome of 5 α -reductase 2 deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198: 51–9.
36. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family member. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1570–8.
37. Krone N, Arlt W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 181–92.
38. Nimkarn S, New MI. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 96–9.
39. Simard J, Ricketts ML, Gingras S, Soucy P, Feltus FA, Melner MH. Molecular biology of the 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/delta5 delta4 isomerase gene family. *Endocr Rev* 2005; 26: 525–82.
40. Miller WL, Strauss JF 3rd. Molecular pathology and mechanism of action of the steroidogenic acute regulatory protein, STAR. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69: 131–41.
41. Kim CJ, Lin L, Huang N, Quigley CA, Avruskin TW, Achermann JC, Miller WL. Severe combined adrenal and gonadal deficiency caused by novel mutations in the cholesterol side chain cleavage enzyme, P450 scc . *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 696–702.
42. Yanase T, Simpson ET, Watermann MR. 17 α hydroxylase/17,20 lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev* 1991; 12: 91–108.
43. Miller WL. The syndrome of 17,20 lyase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 59–67.
44. Scott RR, Miller WL. Genetic and clinical features of p450 oxidoreductase deficiency. *Horm Res*. 2008; 69: 266–75.
45. Flück CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, et al. Mutant P450 oxidoreductase causes disorder of steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 228–30.
46. Arlt W, Walker EA, Draper N, Iverson HE, Ride JP, Hammer F, et al. Congenital adrenal hyperplasia caused by mutant P450 oxidoreductase and human androgen synthesis: analytical study. *Lancet* 2004; 363: 2128–35.
47. Hirshfeld AJ, Fleschman JK. An unusually high incidence of salt-losing congenital adrenal hyperplasia in the Alaskan eskimo. *Pediatr Res* 1969; 75: 492–4.
48. Muller W, Prader A, Kofler J. Frequency of congenital adrenal hyperplasia. *Paediatr Padol* 1979; 14: 151–5.
49. Prader A. Die Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. *Helv Paed Acta* 1958; 5: 426–31.
50. Mauthe I, Laspe H, Knorr D. Zur Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms (AGS): München 1963–1972. *Klin Pädiat* 1977; 189: 172.
51. Dumont M, Van LT, Dupont E, Pelletier G, Labrie F. Characterization, expression, and immunohistochemical localization of 3 β hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4 isomerase in human skin. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 415–21.
52. Pang S, Lerner AJ, Stoner E, Levine LS, Oberfield SE, Engel I, New MI. Late-onset adrenal steroid 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 428–39.
53. Schram P, Zerah M, Mani P, Jewelewicz R, Jaffe S, New MI. Nonclassical 3 β hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: a review of our experience with 25 female patients. *Fertil Steril* 1992; 58: 129–36.
54. Pang S. The molecular and clinical spectrum of 3 β hydroxysteroid dehydrogenase deficiency disorder. *Trends Endocrinol Metab* 1998; 9: 82–6.
55. Zachmann M, Tassinari D, Prader A. Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency: a study of 25 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 222–9.
56. Sahin Y, Kelestimur F. The frequency of late-onset 21-hydroxylase and 11 β -hydroxylase deficiency in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1997; 137: 670–4.
57. Glickman SP, Rosenfield RL, Bergenstal M, Helke J. Multiple androgenic abnormalities, including elevated free testosterone.

- osterone, in hyper-prolactinaemic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 251–7.
58. Lucky AW, Rosenfield RL, McGuire J, Rudy S, Helke J. Adrenal androgen hyperresponsiveness to adrenocorticotropin in women with acne and/or hirsutism: adrenal enzyme defects and exaggerated adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 840–8.
59. Grunwald K, Rabe T, Kanakas N, Kiesel L, Münch O, Vecsei P. The ACTH-Stimulation test before and after suppression with buserelin and dexamethason in patients with hyperandrogenism. *Rec Res Gynecol Endocrinol* 1988; 1: 560–9.
60. Pang S, Lerner AJ, Stoner E, Levine LS, Oberfield SE, Engel I, New MI. Late-onset adrenal steroid 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. I. A cause of hirsutism in pubertal and postpubertal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 428–39.
61. Grunwald K, Rabe T, Kanakas N, Kiesel L, Münch O, Vecsei P. The ACTH-Stimulation test before and after suppression with buserelin and dexamethason in patients with hyperandrogenism. *Rec Res Gynecol Endocrinol* 1988; 1: 560–9.
62. Rosler A, Leiberman E, Cohen T. High frequency of congenital adrenal hyperplasia (classic 11 β -hydroxylase deficiency) among Jews from Morocco. *Am J Med Gen* 1992; 42: 827–34.
63. Rabe T, Grunwald K, Runnebaum B. Androgenisierungserscheinungen bei der Frau. In: Runnebaum B, Rabe T (Hrsg). *Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin*. Bd 1. Gynäkologische Endokrinologie. Springer, Heidelberg, 1994; 589–665.
64. Graybeal ML, Fang VS. Physiology dosing of exogenous ACTH. *Acta Endocrinol* 1985; 108: 401–6.
65. Karck U. Störungen des Androgenhaushalts. In: Leidenberger F, Strowitzki T, Ortmann O (Hrsg). *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. Springer, Heidelberg, 2005; 343–89.
66. Lejeune-Lenain C, Cantraine F, Dufresnes M, Prevot F, Wolter R, Franckson JR. An improved method for the detection of heterozygosity of congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12: 525–35.
67. Nimkarn S, New M. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. *Gene Reviews* 2010. <http://www.gene-tests.org/query?dz=cah>.
68. Concolino P, Mello E, Zuppi C, Capoluongo E. 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.
69. Fauser BJC, Hsueh AJW. Genetic basis of human reproductive endocrine disorders. *Hum Reprod* 1995; 10: 826–46.
70. Speiser PW, White PC, Dupont J, Zhu D, Mercado A, New MI. Molecular genetic prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency by allele-specific hybridization. *Recent Prog Horm Res* 1994; 49: 367–71.
71. Oelkers W, Dörr HG, Fehm HL, Müller OA. Nebennierenrinde. In: Ziegler R, Pickardt CR, Willig RP (Hrsg). *Rationelle Diagnostik in der Endokrinologie*. Thieme, Stuttgart, 1993; 137.
72. Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 810–5.
73. Soelder E, Kapelari E, Moeller KT, Hadziomerovic D, Wildt L. Die adrenogenitalen Syndrome – ihre Bedeutung für die gynäkologische Endokrinologie. *Geburtsh Frauenheilk* 2004; 64: 987–90.
74. Nimkarn S, New M. 21-Hydroxylase-Deficient Congenital Adrenal Hyperplasia. *Gene Reviews* 2009. <http://www.gene-tests.org/query?dz=cah>.
75. Payne AH, Hales DB. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine Reviews* 2004; 25: 947–70.
76. Joehrer K, Geley S, Strasser Wozak EMC, Azziz R, Wollmann HR, Schmitt K, et al. *CYP11B1* mutations causing non classical adrenal hyperplasia due to 11 β hydroxylase deficiency. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1829–34.
77. Seckl JR. 11 β -Hydroxysteroid dehydrogenase in the brain: a novel regulator of glucocorticoid action? *Front Neuroendocrinol* 1997; 18: 49–99.
78. Seckl JR, Walker BR. Minireview: 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 – a tissue-specific amplifier of glucocorticoid action. *Endocrinology* 2001; 142: 1371–6.
79. White PC. Steroid 11 β -hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2001; 30: 61–79.
80. Carvajal CA, Gonzalez AA, Romero DG, González A, Mosso LM, Lagos ET, et al. Two homozygous mutations in the 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene in a case of apparent mineralocorticoid excess. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2501.
81. Migeon CJ. Over 50 years of progress in the treatment of the hypertensive form of congenital adrenal hyperplasia due to steroid 11 β -hydroxylase deficiency. Commentary on Simm PJ and Zacharin MR: Successful pregnancy in a patient with severe 11 β -hydroxylase deficiency and novel mutations in *CYP11B1* gene (*Horm Res* 2007; 68: 294–7). *Horm Res* 2007; 68: 298–9.
82. Krone N, Grötzing J, Holterhus PM, Sippell WG, Schwarz HP, Riepe FG. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-hydroxylase deficiency – insights from two novel *CYP11B1* mutations (p.M92X, p.R453Q). *Horm Res* 2009; 72: 281–6.
83. Ross RJM, Rostami-Hodjegan A. Timing and type of glucocorticoid replacement in adult congenital adrenal hyperplasia. *Horm Res* 2005; 64 (Suppl 2): 67–70.
84. Ten S, New M, Maclaren N. Addison's disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2909–22.
85. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 1990; 117: 892–6.
86. Kraan GP, Dullaart RP, Pratt JJ, Wolthers BG, Drayer NM, De Bruin R. The daily cortisol production reinvestigated in healthy men. The serum and urinary cortisol production rates are not significantly different. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1247–52.
87. Esteban EV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 39–45.
88. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1505–10.
89. Mönig H, Kruse B, Sippell WG. Die Übergangssprechstunde für Patienten mit AGS. In: VII. Intensivkurs Klinische Endokrinologie, Dresden, 2003. Syllabus: 223–32. In: VII. Intensivkurs Klinische Endokrinologie Dresden, 2003.
90. Bettendorf M. Adrenogenitales Syndrom lebenslang behandeln. *Ärztliche Praxis Gynäkologie* 2007; 2: 32–6.
91. Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3882–8.
92. Gröschl M, Rauh M, Dörr HG. Cortisol and 17-Hydroxyprogesterone Kinetics in Saliva after oral administration of Hydrocortisone in Children and young Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1200–4.
93. Claahsen van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Sweep CG, Hermus AR, Otten BJ. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 677.
94. Hagenfeldt K, Janson PO, Holmdahl G, Falhammar H, Filipsson H, Frisén L, et al. Fertility and pregnancy outcome in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hum Reprod* 2008; 23: 1607–13.
95. Casteràs A, De Silva P, Rumsby G, Conway GS. Reassessing fecundity in women with classical congenital adrenal hyperplasia (CAH): normal pregnancy rate but reduced fertility rate. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 70: 833–7.
96. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, et al. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1182–90.
97. Tiosano D, Vlodavsky E, Filmar S, Weiner Z, Goldsher D, Bar-Shalom R. Ovarian adrenal rest tumor in a congenital adrenal hyperplasia patient with adrenocorticotropin hypersecretion following adrenalectomy. *Horm Res Paediatr* 2010; 74: 223–8.
98. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Schouten D, Suliman HM, Jager GJ, Braat DD, Otten BJ. Prevalence of ovarian adrenal rest tumours and polycystic ovaries in females with congenital adrenal hyperplasia: results of ultrasonography and MR imaging. *Eur Radiol* 2004; 14: 1802–6.
99. Claahsen-van der Grinten HL, Hulsbergen-van de Kaa CA, Otten BJ. Ovarian adrenal rest tissue in congenital adrenal hyperplasia – a patient report. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 177–82.
100. Motlik K, Starka L. Adrenocortical tumour of the ovary. (A case report with particular stress upon morphological and biochemical findings). *Neoplasma* 1973; 20: 97–110.
101. Russo G, Paesano P, Taccagni G, Del Maschio A, Chiumello G. Ovarian adrenal-like tissue in congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1998; 339: 853–4.
102. Al-Ahmadie HA, Stanek J, Liu J, Mangu PN, Niemann T, Young RH. Ovarian 'tumor' of the adrenogenital syndrome: the first reported case. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1443–50.
103. Lutton JP, Clerc J, Paoli V, Bonnin A, Dumez Y, Vacher-Lavenu MC. [Bilateral Leydig cell tumor of the ovary in a woman with congenital adrenal hyperplasia. The first reported case]. *Presse Med* 1991; 20: 109–12.
104. Bas F, Saka N, Darendeliler F, Tuzlali S, Ilhan R, Bundak R, Gunoz H. Bilateral ovarian steroid cell tumor in congenital adrenal hyperplasia due to classic 11 β -hydroxylase deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 663–7.
105. Witchel SF, Smith R, Tomboc M, Aston CE. Candidate gene analysis in premature pubarche and adolescent hyperandrogenism. *Fertil Steril* 2001; 75: 724–30.
106. Lo JC, Grumbach MM. Pregnancy outcomes in women with congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Endocrinol Metabol Clin North America* 2001; 30: 207–22.
107. Ezquieta B, Santomé L, Barrio R, Barrionuevo JL, López-Siguero JP, Oliver A, et al. Carrier detection and prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia must identify "apparently mild" *CYP21A2* alleles which associate neonatal salt-wasting disease. *Prenatal Diagnosis* 2010; 30: 758–76.
108. Pang S, Clark AT, Freeman LC, Dolan LM, Immken L, Mueller OT, et al. Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 249–53.
109. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW; ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology. *Horm Res* 2002; 58: 188–95.
110. Trautman PD, Meyer-Bahlburg HF, Postelnek J, New MI. Effects of early prenatal dexamethasone on cognitive and behavioral development of young children: results of a pilot study. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20: 439–49.
111. Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal dexamethasone treatment of 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Dev* 2011; 20: 96–105.
112. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén EM, Lajic S. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? *Eur J Endocrinol* 2008; 159: 309–16.
113. Lajic S, Nordenström A, Hirvikoski T. Long-term outcome of prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. *Endocr Dev* 2008; 13: 82–98.
114. Hirvikoski T, Lindholm T, Lajic S, Nordenström A. Gender role behaviour in prenatally dexamethasone-treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia – a pilot study. *Acta Paediatr* 2011; 100: e112–e119.
115. Dörr HG. Adrenogenitales Syndrom infolge 21-Hydroxylase-Defektes: Hat die pränatale Therapie in Deutschland eine Zukunft? Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V. www.kinder-gynaekologie.de/html/kora62.html
116. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5651–7.
117. Schwab KO, Kruse K, Doerr HG, Horwitz AE, Spingler H. [The effect of maternal dexamethasone treatment after the 12th week of pregnancy on fetal genital development in adrenogenital syndrome with 21-hydroxylase deficiency]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1989; 137: 293–6.
118. Pang SY, Pollack MS, Marshall RN, Immken L. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N Engl J Med* 1990; 322: 111–5.
119. Speiser PW, Laforgia N, Kato K, Pareira J, Khan R, Yang SY, Whorwood C, White PC, Elias S, Schriock E. First trimester prenatal treatment and molecular genetic diagnosis of congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 838–48.
120. Dörr HG, Sippell WG, Willig RP. Prenatal diagnosis and therapy of adrenogenital syndrome with 21-hydroxylase deficiency. *Geburtsh Frauenheilk* 1992; 52: 586–8.
121. Dörr HG, Sippell WG. Prenatal dexamethasone treatment in pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: effect on midgestational amniotic fluid steroid levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 117–20.
122. Lehnert H, Allolio B, Buhr HJ, Hahn K, Mann B, Mohnike K, Weiss M. Nenniere. In: Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie. Thieme, Stuttgart, 2003; 137–77.
123. Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrinol Metab Clinics North America* 2001; 30: 31–59.
124. Kulshreshtha B, Marcumudi E, Khurana ML, Kriplani A, Kindra G, Gupta DK, et al. Adrenal Hyperplasia. Fertility among women with classical congenital adrenal hyperplasia: Report of seven cases where treatment was started after 9 years of age. *Gynecol Endocrinol* 2008; 24: 267–72.
125. Nimkarn S, New MI. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. Mini Review. *Horm Res* 2007; 67: 53–60.

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