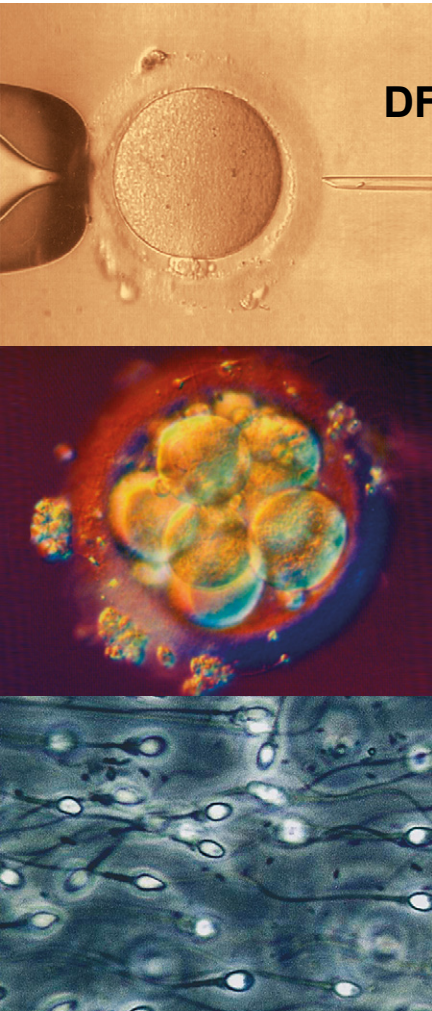


Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



DFP/CME: Das Adrenogenitale Syndrom bei männlichen Jugendlichen und Männern

Mönig H, Jacobeit JW

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2012; 9 (5), 314-319

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 männlichen Jugendlichen und Männern

H. Mönig¹, J. W. Jacobeit²



Beim Adrenogenitalen Syndrom (AGS) kommt es durch einen Defekt der adrenalen Steroidbiosynthese (meist die 21-Hydroxylase betreffend) zu einer unzureichenden Produktion von Kortisol, bei ca. 75 % der Fälle auch von Aldosteron. Die durch den Kortisolmangel ausgelöste chronische Stimulation der Steroidbiosynthese durch ACTH führt zur Hyperplasie der Nebennierenrinde und gesteigerten Produktion adrenaler Androgene. Leitsymptom bei weiblichen Betroffenen ist eine Virilisierung unterschiedlichen Schweregrades; männliche Neugeborene fallen eventuell durch eine vermehrte Pigmentierung des Skrotums und/oder eine Vergrößerung des Penis auf. Neugeborene beiderlei Geschlechts sind bei unzureichender Aldosteron-Produktion durch eine Salzverlustkrise bedroht. Abhängig vom Genotyp kann die Erkrankung sich auch erst im späteren Lebensalter manifestieren („Late-onset“-AGS). Therapeutisch müssen mit Glukokortikoiden und meistens auch Fludrokortison die fehlenden Hormone ersetzt werden. Bei männlichen Jugendlichen und Männern mit AGS kann die Entwicklung von testikulären „adrenal rest“-Tumoren (TARTs) in Verbindung mit anderen Faktoren zu einer beeinträchtigten Fertilität führen. Diese Tumoren sind in der Regel gutartig und dürfen nicht mit Leydig-Zell-Tumoren verwechselt werden. TARTs finden sich oft beidseitig und sprechen auf eine ACTH-suppressive Therapie mit Glukokortikoiden an; eine das gesunde Hodengewebe schonende Operation („testis-sparing surgery“) kann im Einzelfall erwogen werden.

Die Erkrankung wird autosomal-rezessiv vererbt; bei Kinderwunsch sollte vor der Schwangerschaft auch bei der Partnerin eine entsprechende human-genetische Beratung und Diagnostik erfolgen.

Schlüsselwörter: Adrenogenitales Syndrom, AGS, TART, männliche Fertilität

Congenital Adrenal Hyperplasia in Male Adolescents and Adults. Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is characterized by impaired steroid synthesis in the adrenal cortex, most commonly affecting the 21-hydroxylase, with a consecutive deficiency of cortisol and (in 75% of all cases) also of aldosterone. Inefficient cortisol synthesis causes chronic stimulation by ACTH of the adrenal steroid biosynthesis with subsequent hyperplasia of the adrenal cortex and accumulation of adrenal androgens. As a consequence, female newborn suffer from virilisation of external genitalia, whereas male newborns may have an enlarged penis and increased scrotal pigmentation. Newborns of either sex are at risk of developing life-threatening adrenal crises, if aldosterone production is insufficient. Depending on the genotype, symptoms may become apparent later in life („late-onset“-CAH).

The condition is treated by replacement of the deficient hormones, i. e., glucocorticoids and, in most cases, fludrocortisone. In male adolescents and men with CAH, testicular adrenal rest tumors (TARTs) in combination with additional factors may compromise fertility. These tumors are usually benign and may not be confused with Leydig-cell tumors. TARTs are often bilateral and are responsive to ACTH-suppressive glucocorticoid treatment. Testis-sparing surgery may be an option in non-responsive cases. CAH is an autosomal-recessive inherited disorder; therefore, genetic counselling and testing are recommended also to a woman who wishes to become pregnant from a man with CAH. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2012; 9 (5): 314–9.**

Key words: congenital adrenal hyperplasia, CAH, TART, male fertility

■ Übersicht und Systematik

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS, engl. congenital adrenal hyperplasia, CAH) umfasst eine Gruppe autosomal rezessiv vererbter Erkrankungen, die auf einem enzymatischen Defekt der adrenalen Steroidbiosynthese beruhen und durch eine unzureichende Produktion von Kortisol, bei ca. 75 % der Fälle auch von Aldosteron, gekennzeichnet sind. Die unzureichende Kortisolproduktion führt zu einer Mehrsekretion von Kortikotropin-Releasing-Hormon (CRH) und adrenokortikotropem Hormon (ACTH) mit der Folge einer chronischen Stimulation und Hyperplasie der Nebennierenrinde. In ca. 95 % der Fälle liegt eine Mutation des Gens *CYP21A2* vor, das für die 21-Hydroxylase kodiert, welche die Umwandlung von 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) zu 11-Desoxykortisol sowie von Progesteron zu 11-Desoxykortikosteron katalysiert (Abb. 1).

Deshalb führt ein enzymatischer Defekt auf dieser Ebene zu einer gesteigerten adrenalen Progesteron- und Androgenproduktion, insbesondere von Androstendion, welches außerhalb der Nebenniere weiter zu Testosteron und Dihydrotestosteron, in geringerem Umfang auch zu Östrogenen, metabolisiert wird [1].

Bei weiblichen Betroffenen kommt es als Leitsymptom zu einer Virilisierung in utero, die alle Schweregrade von der einfachen Klitorishypertrophie bis zur Ausbildung einer wie ein Penis imponierenden Klitorisvergrößerung und Fusion der Labioskrotalfalten umfassen kann.

Da die 21-Hydroxylase auch den Biosyntheseschritt von Progesteron zu 11-Desoxykortikosteron katalysiert (Abb. 1) und damit auch für die Aldosteronsynthese wichtig ist, kommt es je nach Restaktivität des Enzyms auch zu einem Al-

dosteronmangel und damit zu einem bei zu später Behandlung u. U. tödlichen Salzverlustsyndrom in der Neugeborenenphase. Deshalb ist das AGS im Neugeborenen-Screening-Programm enthalten.

Männliche Neugeborene mit unkompliziertem AGS (ohne Salzverlust) fallen bei Geburt allenfalls durch eine vermehrte Pigmentierung des Skrotums und/oder eine Vergrößerung des Penis auf [2]; Struktur und Funktion der Gonaden sind jedoch normal. Falls eine Salzverlustvariante vorliegt, sind aber gerade die männlichen Neugeborenen besonders gefährdet, weil sie wegen der fehlenden äußeren Stigmata später als weibliche Betroffene diagnostiziert werden [3].

Die biochemische Diagnose kann aus der drastisch erhöhten Plasmakonzentration von 17-Hydroxyprogesteron, dem Substrat für die 21-Hydroxylase, gestellt

Eingegangen: 6. August 2012; akzeptiert nach Revision: 15. Oktober 2012

Aus dem ¹Hormonzentrum Nord, UKSH/Campus Kiel und dem ²ENDOKRINOLOGIKUM Hamburg

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Heiner Mönig, Klinik für Innere Medizin I, UKSH/Campus Kiel, Arnold-Heller-Straße 3/Haus 6; D-24105 Kiel; E-Mail: heiner.moenig@uk-sh.de

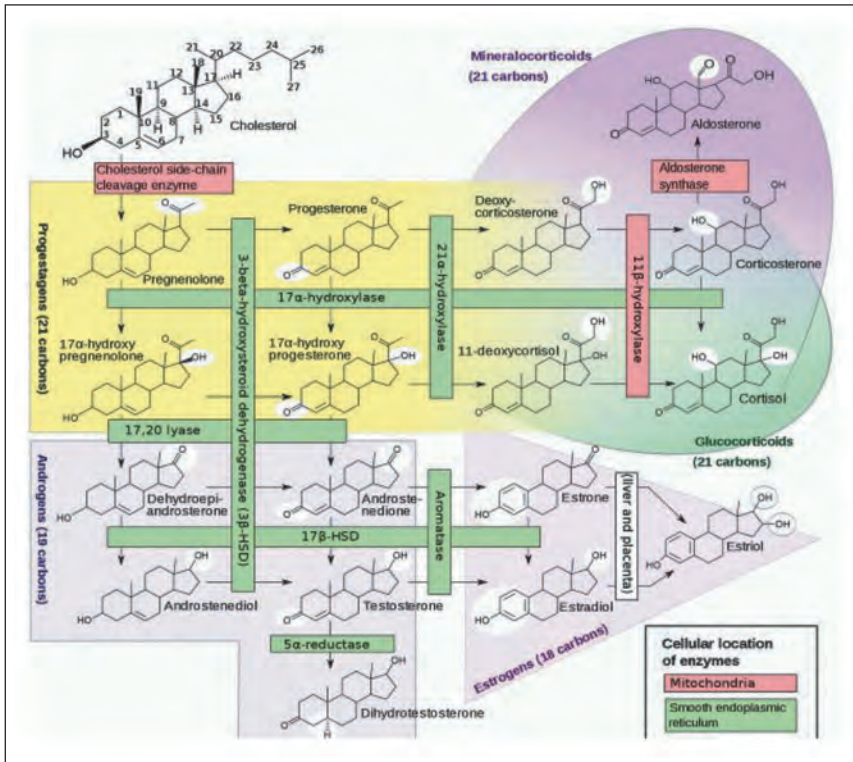


Abbildung 1: Steroidstoffwechsel in der Nebennierenrinde. Aus: [Wikipedia. Die freie Enzyklopädie, GNU-Lizenz für freie Dokumentation].

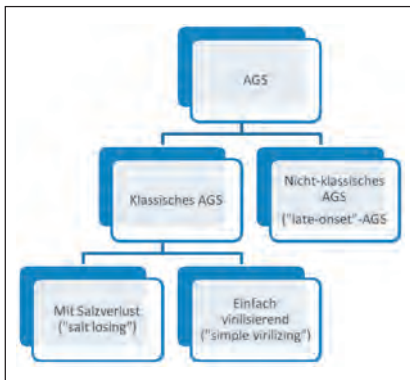


Abbildung 2: Vereinfachte Einteilung der AGS-Formen. © Heiner Mönig.

werden; gleichzeitig wird eine Hyponatriämie, Hyperkaliämie und Hyperreninämie gefunden.

Die unterschiedlichen Manifestationsformen des AGS werden durch den zugrundeliegenden Defekt des CYP21A2-Gens determiniert. Abbildung 2 zeigt die Einteilung des AGS.

Von den oben beschriebenen „klassischen“ Varianten („einfach virilisierendes“ AGS sowie AGS mit Salzverlust) wird eine „nicht-klassische“ oder „Late-onset“-Form unterschieden, die sich im späteren Lebensalter manifestiert und nicht zu „Addison-Krisen“ führt [3].

Typische Symptome des „Late-onset“-AGS bei beiden Geschlechtern sind

- prämatüre Pubarche (Aufreten von Schambehaarung vor dem 8. Lebensjahr bei Mädchen und vor dem 9. Lebensjahr bei Jungen), oft verbunden mit dem Auftreten einer Axillarbehaarung
- Körpergeruch
- frühzeitiger Wachstumsschub und unterdurchschnittliche Endlänge, wobei die Studienlage zur Endlänge heterogen ist
- fettiges Haar, fettige Haut
- schwere Akne
- Stimmungsschwankungen

Junge Frauen mit nicht-klassischem AGS ähneln mit den Symptomen einer Hyperandrogenämie und Oligoamenorrhö dem Erscheinungsbild des Syndroms der polyzystischen Ovarien (PCO-S); somit stellt das „Late-onset“-AGS eine wichtige Differentialdiagnose zum PCO-S dar.

Bei männlichen Betroffenen kann das nicht-klassische AGS ebenfalls durch Akne auffallen; manche Patienten werden auch im Rahmen einer Diagnostik wegen unerfülltem Kinderwunsch mit Nachweis einer Subfertilität oder bei gezielten Familienuntersuchungen ent-

deckt. Es ist anzunehmen, dass die Diagnose bei einer großen Zahl von männlichen Personen mit einer milden Form dieses Syndroms nicht gestellt wird und dass die Fertilität bei dieser Variante nicht immer beeinträchtigt ist [4].

Für die Diagnostik des nicht-klassischen AGS reicht die Bestimmung des (frühmorgendlichen) 17-OHP-Basalwertes nicht aus; sie erfordert einen ACTH-Stimulationstest mit Bestimmung von 17-OHP sowie idealerweise der gesamten adrenalen Steroide vor sowie 30 min nach i.v.-Injektion von 250 µg ACTH (Synacthen®) [5]. Stimulierte Werte > 300 nmol/l (> 10.000 ng/dl bzw. > 100 µg/l) sprechen für ein klassisches AGS. Werte zwischen 31 und 300 nmol/l (1000–10.000 ng/dl bzw. 10–100 µg/l) für ein nicht-klassisches AGS, während bei Werten < 50 nmol/l (< 1666 ng/dl bzw. < 16,6 µg/l) wahrscheinlich kein AGS oder aber ein heterozygoter Genträgerstatus vorliegt [3].

An die biochemische Sicherung der Diagnose sollte sich nach entsprechender Beratung eine molekulargenetische Analyse anschließen [3]. Diese ist auch zum Nachweis bzw. Ausschluss einer heterozygoten Genträgerschaft bei einem Partner/einer Partnerin einer oder eines AGS-Betroffenen geeignet, wenn Kinderwunsch besteht. Eine genetische Beratung des Paares ist vor Schwangerschaft unerlässlich.

Bei beiden Geschlechtern kommt es ohne adäquate Behandlung zu einer Pseudo-Pubertas praecox mit vorzeitigem Längenwachstum und verfrühtem Epiphysenschluss, sodass die betroffenen Personen als Kinder häufig auffallend groß, als Erwachsenen aber unterdurchschnittlich groß sind [4].

Seltenere Enzymdefekte betreffen die 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase (3β-HSD), die 11β-Hydroxylase sowie die 17α-Hydroxylase. Eine Defizienz der 11β-Hydroxylase, welche für etwa 5 % der Fälle verantwortlich ist, verursacht außer der Virilisierung einen Bluthochdruck [6]. Der Enzymblock führt zu einer vermehrten Synthese der vor dem Block liegenden Metabolite Desoxyzortikosteron (DOC) und 11-Desoxyzortisol (S), welche mineralokortikoide Eigenschaften haben, sodass eine hypokaliämische Hypertonie entsteht. Die Natri-

umretention und Volumenexpansion führen zu einer Suppression des Reninspiegels; dieser zusammen mit der Hypokaliämie bedingt niedrige Aldosteronkonzentrationen, sodass formal ein hyporeninämischer Hypoaldosteronismus vorliegt [7].

Heterozygote Genträger können ebenfalls Zeichen eines Androgenexzesses bieten; dies ist insbesondere bei Müttern von Kindern mit klassischem AGS bekannt [4]. Bezüglich der 17-OHP-Antwort im ACTH-Stimulationstest liegen die heterozygoten Genträger zwischen der Normalbevölkerung und den nicht-klassischen AGS-Patienten [8].

Auf die Möglichkeiten und den gegenwärtigen Stand der Diskussion zur pränatalen Therapie mit Dexamethason zur Vermeidung schwerer Virilisierungen kann hier aus Platzgründen nicht eingegangen werden; wir verweisen auf die entsprechende Spezialliteratur [3, 9].

■ Behandlung erwachsener AGS-Patienten

Zur Therapie Neugeborener mit AGS und zum schwierigen Thema der oft notwendigen genitalen Korrekturoperationen bei weiblichen Betroffenen sei auf die einschlägige Literatur verwiesen; an dieser Stelle wird nur auf die Therapie der erwachsenen Patienten eingegangen.

Entsprechend dem Defizit in der adrenalen Steroidbiosynthese wird die Substitution mit Glukokortikoiden und – im Fall der Salzverlustvarianten – auch mit Mineralokortikoiden durchgeführt. Gelegentlich wird auch bei Nicht-Salzverlierern ein Mineralokortikoid eingesetzt, weil es einen Glukokortikoid-sparenden Effekt hat. Typische Dosierungen in der Erwachsenenmedizin bei klassischem AGS sind Hydrokortison 10–15 mg/m²/Tag, aufgeteilt auf 2 oder 3 Dosen [10] analog der Einstellung bei einem M. Addison, sowie Fludrokortison 0,05–0,2 mg/Tag.

Zur Therapiekontrolle der Glukokortikoid-Dosis dienen neben der Anamnese und dem klinischen Befund das 17-OHP-Tagesprofil im Speichel sowie die Serumspiegel von Testosteron und Androstendion [4]. Zusätzlich kann die Bestimmung von Pregnantriol im 24-Stunden-Urin, einem Abbauprodukt von 17-

OHP, zur Therapieführung herangezogen werden. Eine vollständige 17-OHP-Normalisierung ist nicht zwingend erforderlich, 17-OHP-Spiegel bis ca. 15 nmol/l (500 ng/dl bzw. 5 µg/l) können akzeptiert werden.

Eine Übertherapie mit kompletter Suppression der adrenalen Androgene sollte vermieden werden, es besteht die Gefahr einer Cushing-Symptomatik. Um die Fludrokortison-Dosis zu überprüfen, ist die Bestimmung des Reninspiegels hilfreich; eine arterielle Hypertonie und ein supprimierter Reninspiegel sind Zeichen einer Übertherapie mit Fludrokortison.

Bei nicht-klassischem AGS wird ein orales Kontrazeptivum mit antiandrogener Komponente oder, im Fall von Kinderwunsch oder Kontraindikationen gegen orale Kontrazeptiva, ein langwirksames Glukokortikoid eingesetzt (z. B. Dexamethason 0,25 mg zur Nacht). Anders als beim klassischen AGS sind bei den nicht-klassischen Varianten keine Nebennierenkrisen zu befürchten, eine Glukokortikoid-Substitution in besonderen Belastungssituationen ist nicht erforderlich. Werden allerdings Patienten mit nicht-klassischen Varianten über längere Zeit mit Glukokortikoiden behandelt, kann die Nebennierenrindenfunktion durch diese exogene Glukokortikoid-Zufuhr beeinträchtigt und somit auch bei diesen Patienten eine Substitution mit Hydrokortison erforderlich sein.

■ Spezielle Aspekte des AGS bei männlichen Betroffenen im Erwachsenenalter

Fertilität

Die Fertilität von Männern mit AGS wird insgesamt als reduziert berichtet. In einer kürzlich publizierten Studie aus Schweden war sie auf etwa die Hälfte im Vergleich zur Normalbevölkerung reduziert [11]. Bei Männern mit AGS finden sich im Vergleich zur deutschen männlichen Normalbevölkerung leicht erniedrigte Testosteron-Spiegel und ein reduziertes Volumen der Samenflüssigkeit (Parvisemie) [12].

Verschiedene pathophysiologische Mechanismen werden als Erklärung für diesen Befund herangezogen:

- Bei Vorliegen von testikulären „adrenal rest“-Tumoren (TARTs, s. u.) wird

die gestörte Spermatogenese auf die Verdrängung normalen Hodengewebes durch die Tumoren und/oder den Effekt lokal sezernierter Steroidhormone zurückgeführt [13]; außerdem kann die Lokalisation im Rete testis zur Obstruktion der Tubuli seminiferi führen (s. u.).

- Störung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse mit Suppression der Gonadotropin-Sekretion durch Östrogene, die bei unzureichender Therapie aus adrenalen Androgenen (Androstendion) gebildet werden.
- Übertherapie mit Glukokortikoiden, ebenfalls mit der Folge einer Suppression der Gonadotropine [11, 12].

In einer aktuellen Untersuchung an 30 Patienten mit AGS wurde diese Kombination aus dem ungünstigen Effekt von TARTs mit hormonellen Störungen als wesentliche Faktoren für die herabgesetzte Fertilität gefunden; hinzu kommen offenbar psychosoziale und psychosexuelle Probleme [11]. TARTs wurden in dieser Studie auch bei Patienten mit nicht-klassischem AGS gefunden.

Hodentumoren (testicular adrenal rest tumors, TARTs)

Gonaden und Nebennieren entwickeln sich aus einer gemeinsamen primordialen Anlage [14–16]; auf diese Weise kann ACTH-stimulierbares Gewebe in den Hoden verbleiben, welches tumorös wachsen kann. Die Entwicklung solcher Hodentumoren wird gelegentlich als Zeichen schlechter Compliance angesehen, weil eine gesteigerte ACTH-Sekretion als Folge unzuverlässiger Glukokortikoid-Einnahme verantwortlich gemacht wird. Die Abbildungen 3 und 4 zeigen einen typischen sonographischen Befund eines solchen Patienten.

„Adrenal-rest“-Tumoren werden aber auch bei Patienten mit guter und sogar mit sehr „straffer“ Einstellung gefunden [13], insbesondere bei Patienten mit der Salzverlust-Variante des AGS.

TARTs sind, wie oben erwähnt, typischerweise im Bereich des Rete testis lokalisiert und können deshalb zur Obstruktion der Samenkanälchen und zu bleibender Hodenschädigung führen [17].

Da diese Tumoren palpatorisch sehr hart und somit malignitätsverdächtig imponieren und weil Hodenmalignome typi-

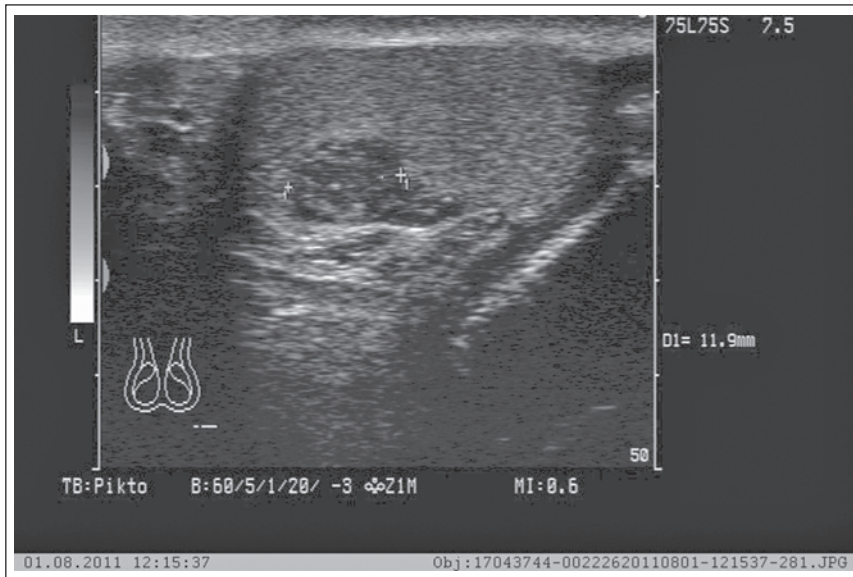


Abbildung 3: Sonographie Hoden links, 7,5 MHz Schallkopf Siemens Sonoline Adara. 22-jähriger Patient, AGS mit Salzverlust (IVS-13, A/C $\geq$ G homozygot). Therapie mit Hydrokortison und Fludrokortison. Aufgrund von Non-Compliance unzureichende Einstellung des AGS (17-OHP 45,9 µg/l; Referenz 0,5–2,4 µg/l). © Jens Jacobeit.

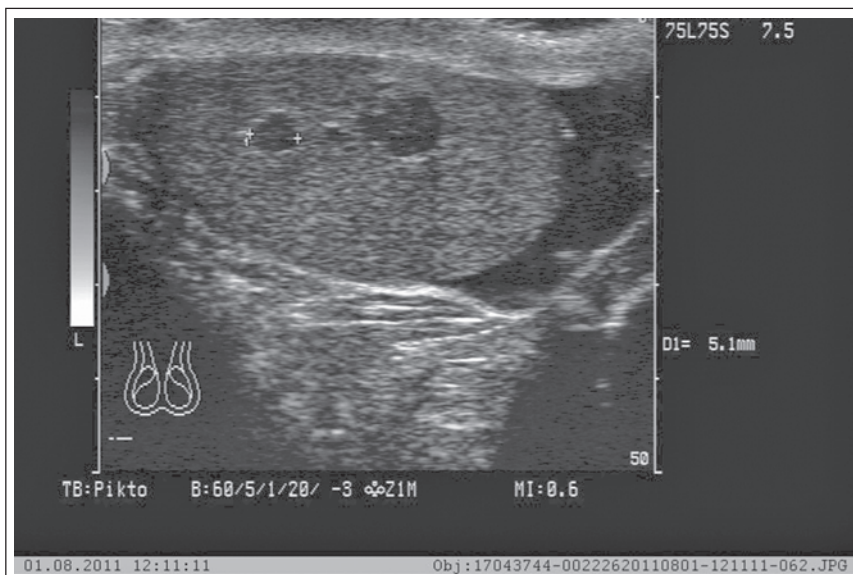


Abbildung 4: Sonographie Hoden rechts, 7,5 MHz Schallkopf Siemens Sonoline Adara. Selber Patient wie in Abb. 3. © Jens Jacobeit.

sche Krebserkrankungen in dieser Altersgruppe sind, werden TARTs gelegentlich biopsiert oder die Patienten werden einer Orchiektomie zugeführt [16]. Die wesentliche Differentialdiagnose sind Leydig-Zell-Tumoren, die jedoch sehr selten beidseitig auftreten. Auch Leydig-Zell-Tumoren können 17-OHP sezernieren; diese 17-OHP-Sekretion ist jedoch im Gegensatz zum AGS weder durch ACTH stimulierbar noch durch Dexamethason suppressierbar. TARTs hingegen sprechen auf eine

ACTH-suppressive Therapie mit Glukokortikoiden an (z. B. Dexamethason 0,5–1,0 mg/d); ein solcher Therapieversuch ist immer angezeigt. Die Akzeptanz der Therapie durch den Patienten wegen möglicher Nebenwirkungen kann ein Problem sein [11].

Falls unter einer solchen Behandlung keine Rückbildung der Hodentumoren eintritt, kann eine das gesunde Hodengewebe schonende Operation („testis-sparing surgery“) erwogen werden.

Die Kasuistik zeigt beispielhaft die Normalisierung der Fertilität unter einer solchen Therapie.

Wegen der hohen Prävalenz von Hodentumoren bei männlichen AGS-Patienten empfehlen wir immer eine Hodensonographie zum Zeitpunkt der Übernahme von betroffenen Patienten in die Erwachsenenendokrinologie [18]. Bei Nachweis von TARTs muss der sonographische Befund weiter kontrolliert und ggf. die Einstellung des AGS überprüft werden.

Nebennierentumoren

AGS-Patienten und heterozygote Gen-träger haben eine höhere Inzidenz an Nebennierentumoren als die Normalbevölkerung [19]. Darunter finden sich Nebennierenrindenadenome, Myelolipome und Hämangiome. Gelegentlich fallen Menschen ohne vorherige Diagnose eines AGS mit hyperplastischen Nebennierenknoten auf, welche steroidresponsiv sind und mit Androgenproduzierenden Nebennierenrindentumoren verwechselt werden können [4]. Diese Tumoren sind unter einer Glukokortikoid-Therapie regredient; allerdings sind sehr selten auch Androgenproduzierende Nebennierenrindenkarzinome [20, 21] sowie Kortisolproduzierende NNR-Adenome [22] bei AGS-Patienten beschrieben worden. Vorsicht ist geboten bei der operativen Resektion solcher Adenome, da die Rest-Nebennierenrinde supprimiert sein kann und somit postoperativ eine akute Nebennierenrindeninsuffizienz möglich ist [4]. Aufgrund der höheren Inzidenz sollte bei der Erst-diagnose eines AGS im Erwachsenenalter bzw. bei längerer inadäquater Einstellung des AGS z. B. bei Complianceproblemen die Indikation zum Spiral-CT der Nebenniere eher großzügig gestellt werden.

■ Behandlung männlicher Patienten mit nicht-klassischem AGS

Eine Behandlungsindikation für Männer mit nicht-klassischem AGS kann sich aus Fertilitätsproblemen mit niedriger Spermienzahl im Ejakulat oder aus dem Vorhandensein von Adrenal-rest-Tumoren ergeben, die allerdings bei dieser Patientengruppe sehr selten sind [23–25].

Kasuistik

33-jähriger Patient, 6 Jahre unerfüllter Kinderwunsch mit gynäkologisch unauffälliger 28-jähriger Partnerin (primäre Sterilität); Größe: 172 cm; Gewicht: 96,4 kg; BMI 32,4 kg/m².

Fertilitätsabklärung:

- nicht-obstruktive Azoospermie (entspr. WHO 5. Auflage 2010)
- AZF negativ
- Karyotyp 46 XY

Hodensonographie:

Beidseits sehr echoarmes Muster, z. T. inhomogene Struktur. Kein sicherer Tumornachweis.
Volumen rechts 4 ml, Volumen links 7 ml. Keine Varikozele

Endokrines Labor zum Zeitpunkt der Diagnose (Zeitpunkt 1) sowie bei den Verlaufskontrollen nach 3 bzw. 6 Monaten (Zeitpunkt 2 bzw. Zeitpunkt 3)

	Zeitpunkt 1*	Zeitpunkt 2**	Zeitpunkt 3***	Referenzbereich
ACTH (ng/l)	97,90	267,10	22,20	4,7–48,80
CORTB (ng/ml)	112,50	144,80	141,40	23–194
ANDR (ng/ml)	≥ 11,40	≥ 13,00	2,13	0,4–2,60
DHEAS (µg/ml)	9,90	4,20	0,80	0,8–5,60
SHBG (nmol/l)	26,60	21,90	16,60	10–57
FAI (Index)	61,57	45,00	35,33	15–95
E1 (ng/l)	283,00	240,00	68,70	< 90
E2 (pg/ml)	46,60	33,60	15,00	< 45
OHP (µg/l)	359,00	461,00	16,10	0,5–2,40
INHIB (ng/l)	39,80	–	25,20	> 130
FSH (mIE/ml)	0,10	1,90	16,10	1,4–6
LH (mIE/ml)	< 0,10	0,90	17,00	1,4–9,20
PROL (ng/ml)	10,90	16,90	14,00	4–15,20
TEST (ng/ml)	4,72	2,84	1,69	1,93–8,36

* Molekularbiologische Abklärung CYP21 (Steroid-21-Hydroxylasedefekt):

Diagnosen: Compound-heterozygoter AGS mit heterozygoter CYP21A2-Gendeletion und IVS2-13 A/C > G -Deletion! Azoospermie: Hodenatrophie beidseits, bedingt durch konsekutive Suppression von FSH und LH

Therapie: Hydrokortison 10–10–5 mg/d

** Therapieanpassung:

Zusätzliche Gabe von 0,25 mg Dexamethason zur Nacht aufgrund der unzureichenden Normalisierung der extrem ausgelenkten adrenalen Androgene.

*** Kontrollspermiogramm (entspr. WHO 5. Auflage 2010) nach 6 Monaten:

- Oligozoospermie
- Hypergonadotroper Hypogonadismus!
- Spermienkonzentration: 11 Millionen/ml
- Spermiengesamtzahl: 33 Millionen/ml
- Progressivmotilität [PR] (a+b) 41 %
- Morphologie 6 % normal geformte Spermien

Reproduktionsmedizinische Empfehlung:

Mindestens weitere 6 Monate Versuch einer Spontankonzeption bei zyklusoptimiertem Verkehr.

Kommentar:

Auffällig sind der Abfall von Gesamttestosteron und der Abfall des freien Androgenindex (FAI) sowie der deutliche Anstieg der Gonadotropine unter der Substitution mit Hydrokortison und Dexamethason.

Ursache ist, dass die adrenalen Androgene durch die zusätzliche Dexamethason-Therapie abgeschaltet werden und die testikulären Androgene noch nicht ausreichend gebildet werden können. Gelegentlich kann sich dadurch vorübergehend eine hypogonadale Symptomatik bei den Patienten einstellen. Aufgrund des Kinderwunsches und dem Ziel einer Spermatogenese ist aber eine auch nur vorübergehende Therapie mit Testosteron absolut kontraindiziert.

Bei stärkerer hypogonadaler Symptomatik ist eine Therapie mit HCG für kurze Zeit möglich. In der Regel normalisiert sich aber die vorübergehende hypogonadale Situation langfristig unter der verbesserten Einstellung des AGS. Das Ziel der Induktion einer Spermiogenese ist erreicht.

■ Relevanz für die Praxis

Infolge der Verbesserungen in der Früherkennung und Therapie des adrenogenitalen Syndroms betrifft das AGS inzwischen Patienten aller Altersgruppen [26]. Als genetisch determinierte chronische Erkrankung, die derzeit noch nicht kausal behandelt werden kann, ist eine lebenslange Behandlung erforderlich [27, 28]. Dabei ergeben sich je nach Lebensalter und persönlicher Lebenssituation unterschiedliche Fragestellungen, sodass die wesentlichen Charakteristika dieser Erkrankung nicht nur den primär zuständigen pädiatrischen Endokrinologen, sondern ebenso Internisten, Gynäkologen, Andrologen und Urologen bekannt sein sollten. Nur durch Kenntnis der spezifischen Komplikationsmöglichkeiten, z. B. des Auftretens von Adrenal-rest-Tumoren, können unnötige und schädliche operative Eingriffe vermeiden werden.

Das AGS ist eine relevante Differentialdiagnose auch bei Raumforderungen der Nebennieren und bei Patienten mit Fertilitätsproblemen.

Hinweis:

Bei Männern mit einem AGS oder einem Heterozygotenstatus und Kinderwunsch muss vor der Schwangerschaft bei der Partnerin eine entsprechende molekularbiologische Abklärung (Aufklärung der Partnerin entsprechend Gendiagnostikgesetz* für eine Partneruntersuchung) und eine adäquate humangenetische Beratung des Paares veranlasst werden.

(CAVE: Die molekularbiologische Diagnostik bei der Partnerin ist dann eine prädiktive genetische Untersuchung entsprechend Gendiagnostikgesetz*).

* Gesetz über genetische Untersuchungen beim Menschen vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, ber. 3672)

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Bachelot A, Chakhtoura Z, Rouxel A, Dulon J, Touraine P. Hormonal treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Endocrinol (Paris)* 2007; 68: 274–80.
- Dörr HG. Das adrenogenitale Syndrom (AGS). Klinische Formen, Diagnostik und medikamentöse Therapie. *Gynäkologe* 1998; 31: 539–48.
- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4133–60.
- White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Rev* 2000; 21: 245–91.
- Kulle AE, Welzel M, Holterhus PM, Riepe FG. Principles and clinical applications of liquid chromatography – tandem mass spectrometry for the determination of adrenal and gonadal steroid hormones. *J Endocrinol Invest* 2011; 34: 702–8.
- Nimkarn S, New MI. Steroid 11beta-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends Endocrinol Metab* 2008; 19: 96–9.
- New MI. Hypertension in congenital adrenal hyperplasia and apparent mineralocorticoid excess. *Ann NY Acad Sci* 2002; 970: 145–54.
- New MI, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS. Genotyping steroid 21 hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 320–6.
- Mercé 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.
- Lin-Su K, Nimkarn S, New MI. Congenital adrenal hyperplasia in adolescents. Diagnosis and management. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1135: 95–8.
- Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Stikkelbroeck MM, Sweep FC, Hermus AR. Testicular adrenal rest tumours in congenital adrenal hyperplasia. Best Practice and Research. *Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 209–20.
- Reisch N, Flade L, Scherr M, Rottenkolber M, Pedrosa Gil F, Bidlingmaier M, et al. High prevalence of reduced fecundity in men with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1665–70.
- Stikkelbroeck NM, Otten BJ, Pasic A, Jager GJ, Sweep CG, Noordam K, Hermus AR. High prevalence of testicular adrenal rest tumors, impaired spermatogenesis, and Leydig cell failure in adolescent and adult males with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5721–8.
- Barwick TD, Malhotra A, Webb JA, Savage MO, Reznick RH. Embryology of the adrenal glands and its relevance to diagnostic imaging. *Clin Radiol* 2005; 60: 953–9.
- Morohashi K. The ontogenesis of the steroidogenic tissues. *Genes Cells* 1997; 2: 95–106.
- Chaturvedi A, Verma S. Testicular tumours of adrenogenital syndrome. *Diag Histopathol* 2009; 15: 409–12.
- Falhammer H, Filipsson Nyström H, Ekström U, Granberg S, Wedell A, Thorén M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2012; 166: 441–9.
- Kruse B, Riepe FG, Krone N, Bosinski HA, Kloehn S, Partsch CJ, Sippell WG, Mönig H. Congenital adrenal hyperplasia – how to improve the transition from adolescence to adult life. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 343–55.
- Jaresch S, Kornely E, Kley HK, Schlaghecke R. Adrenal incidentaloma and patients with homozygous or heterozygous congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 685–9.
- Dubey GK, Dotiwalla HH, Choubey BS, Kher A. A case report of virilizing adrenal cortical carcinoma. *J Assoc Physicians India* 1981; 29: 491–3.
- Bauman A, Bauman CG. Virilizing adrenocortical carcinoma. Development in a patient with salt-losing congenital adrenal hyperplasia. *JAMA* 1982; 248: 3140–41.
- Terzolo M, Osella G, Ali A, Borretta G, Magro GP, Termine A, Paccotti P, Angeli A. 1996 Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 740–4.
- Jacobeit JW et al. Improvement of fertility in men with adrenal enzyme deficiencies. 49. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, Münster, 9.–12. März 2005.
- Claahsen-van der Grinten HL, Otten BJ, Sweep FC, Hermus AR. Repeated successful induction of fertility after replacing hydrocortisone with dexamethasone in a patient with congenital adrenal hyperplasia and testicular adrenal rest tumors. *Fertil Steril* 2007; 88 (3): 705.e5–8.
- Collet TH, Pralong FP. Reversal of primary male infertility and testicular adrenal rest tumors in salt-wasting congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2013–4.
- Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 73–85.
- Mönig H, Sippell W. Congenital adrenal hyperplasia in adulthood: do men need to continue treatment? *Horm Res* 2005; 64 (Suppl 2): 71–3.
- Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia: transition from childhood to adulthood. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 681–91.

Akkreditierter ärztlicher Herausgeber

Österreichische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie (OEGRM)

Lecture Board

Dr. med. Max Murtinger (Bregenz), Univ.-Doz. Dr. Dietmar Spitzer (Salzburg), Univ.-Prof. Dr. Herbert Zech (Bregenz)

DFP online Literaturstudium

Entsprechend dem Fortbildungsgedanken des JOURNALS FÜR REPRODUKTIONSMEDIZIN UND ENDOKRINOLOGIE werden approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungsprogramm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert.

CME/DFP

Teilnehmer aus Deutschland können sich die erworbenen DFP-Punkte aus Österreich 1:1 anrechnen lassen.

Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in Kürze unter:

<http://www.meindfp.at>



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