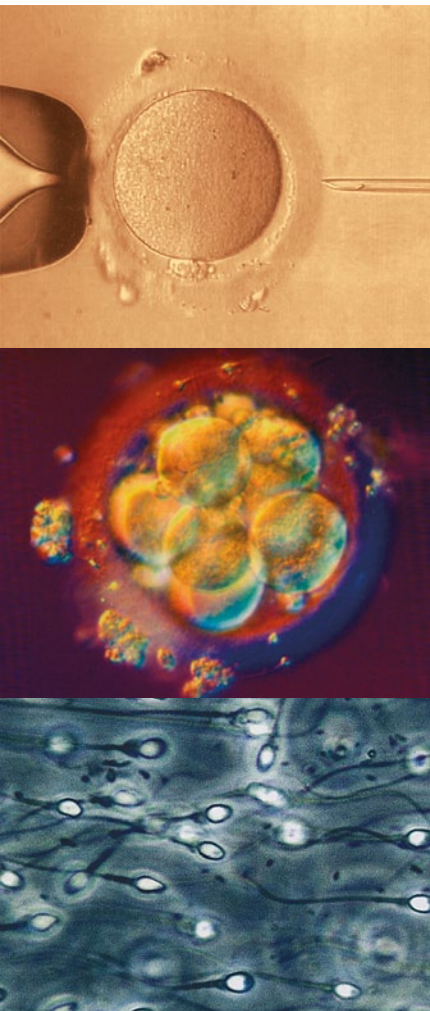


Journal für

# Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



## **DFP: Heterozygote adrenale Enzymdefekte mit Hyperandrogenämie**

Mattle V, Kraus-Kinsky E, Schulze E, Dörr HG

Witsch-Baumgartner M, Wildt L

*J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2006; 3 (5), 319-323

[www.kup.at/repromedizin](http://www.kup.at/repromedizin)

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, DIR, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

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

### **Datenschutz:**

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Pneumologie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

### **Lieferung:**

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Pneumologie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

### **Abbestellen:**

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

### Das e-Journal **Journal für Pneumologie**

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern auch eingebettete Videosequenzen.

# Heterozygote adrenale Enzymdefekte mit Hyperandrogenämie

V. Mattle<sup>1</sup>, E. Kraus-Kinsky<sup>1</sup>, E. Schulze<sup>2</sup>, H. G. Doerr<sup>3</sup>, M. Witsch-Baumgartner<sup>4</sup>, L. Wildt<sup>1</sup>

Die Hyperandrogenämie stellt die häufigste Ursache einer Ovarialinsuffizienz dar und wird unter anderem durch adrenale Enzymdefekte in der Steroidbiosynthese verursacht. Der häufigste Enzymdefekt in diesem Zusammenhang ist der heterozygote C21-Hydroxylasemangel, der durch den ACTH-Test nachgewiesen werden kann. Die Identifikation heterozygoter Träger des C21-Hydroxylasemangels ist unter anderem bei Sterilitätspatientinnen von Bedeutung, da bei Vorliegen eines entsprechenden Defekts das gleichzeitige Vorhandensein eines heterozygoten Enzymdefekts beim Partner ausgeschlossen werden sollte, um gegebenenfalls eine Pränataldiagnostik und -therapie einzuleiten.

**Schlüsselwörter:** Hyperandrogenämie, C21-Hydroxylasemangel, ACTH-Test, heterozygotes AGS, Pränataldiagnostik, Pränataltherapie

**Heterozygosity for Adrenal Enzyme Defects As Causes of Hyperandrogenaemia.** Hyperandrogenaemia is the most frequent cause of ovarian failure. It can be caused by heterozygous and homozygous adrenal enzyme defects. In this context, the most frequent enzyme defect is heterozygous C21 hydroxylase deficiency, which can be screened using the ACTH test, followed by molecular genetic identification of the mutation. The identification of patients with heterozygous C21 hydroxylase deficiency is important in infertile couples. When both partners are affected by a heterozygous C21 hydroxylase deficiency prenatal diagnostic procedures and therapy are necessary. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2006; 3 (5): 319–23.**

**Key words:** hyperandrogenaemia, C21 hydroxylase deficiency, ACTH test, heterozygosity for AGS, prenatal diagnostics, prenatal therapy

Die Hyperandrogenämie stellt die häufigste Ursache einer Ovarialinsuffizienz dar.

Für das Verständnis von Ätiologie und Pathogenese der Hyperandrogenämie hat sich das bereits vor vielen Jahren von Hammerstein und Mitarbeitern [1] sowie von Yen [2] beschriebene Modell als nützlich erwiesen (Abb. 1). Nach diesem Modell führt die Erhöhung der Androgenspiegel im Plasma über nur unvollständig aufgeklärte Mechanismen zu einer Steigerung der LH-Sekretion durch die Hypophyse und zu einer Bremsung der FSH-Freisetzung. Daraus resultiert eine Verschiebung des Verhältnisses von LH zu FSH zugunsten von LH. Die erhöhten LH-Spiegel stimulieren die Androgenproduktion durch die Thekazellen. Durch den relativen Mangel an FSH können die Androgene intraovariell nicht in ausreichendem Umfang aromatisiert werden. Sie gehen ins Blut über, wodurch es zu einer Erhöhung der im Blut zirkulierenden Androgene kommt. Demnach triggert der Einstrom von Androgenen in die Zirkulation die Entwicklung einer Hyperandrogenämie, die sich in der Folge durch einen *circulus vitiosus* selbst erhält. Dabei kommt es unabhängig vom Ausgangspunkt der initialen Androgenüberproduktion immer zu einer Mitbeteiligung des Ovars. Die erhöhten intraovariellen Androgenspiegel führen zu einer Arretierung der Follikelreifung im Stadium des antralen Follikels. Dies äußert sich morphologisch in der Ausbildung von polyzystischen Ovarien, funktionell in einem Ungleichgewicht der Östrogen- und Androgenproduktion mit einem Überwiegen der Androgensekretion.

Der Anstieg der Plasmaandrogenkonzentrationen, unabhängig von den zugrundeliegenden Faktoren, setzt – sofern keine Therapie eingeleitet wird – einen *circulus vitiosus* in Gang, der in Abhängigkeit von Dauer und Stärke der Androgeneinwirkung in einem pathophysiologischen Kontinuum resultiert, das sich klinisch in der Ausbildung polyzystischer Ovarien, in einer Progredienz des Hirsutismus und in einer Ovarfunktionsstörung manifestiert [3, 4].

Der initiale Anstieg der Plasmaandrogenkonzentrationen, welcher den *circulus vitiosus* der Hyperandrogenämie auslöst, kann durch hormonproduzierende Tumoren der Ovarien, der Nebennieren, der Hypophyse sowie ovarielle und adrenale Enzymdefekte in der Steroidbiosynthese verursacht sein. Zu den Enzymdefekten gehören der C21-Hydroxylasemangel, der  $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenasemangel sowie der 11 $\beta$ -Hydroxylasemangel, auf die in der Folge intensiver eingegangen wird.

Eingegangen: 04.05.2006; akzeptiert nach Revision: 25.09.2006

Aus der <sup>1</sup>Klinischen Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich, dem <sup>2</sup>Labor für Molekulargenetik, Heidelberg, Deutschland, dem <sup>3</sup>Kinder- und Jugendklinik, Universitätsklinikum Erlangen, Deutschland, dem <sup>4</sup>Department für Medizinische Genetik, Molekulare und Klinische Pharmakologie, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich

**Korrespondenzadresse:** Dr. med. Verena Mattle, Klinische Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Univ.-Klinik für Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: verena.mattle@i-med.ac.at

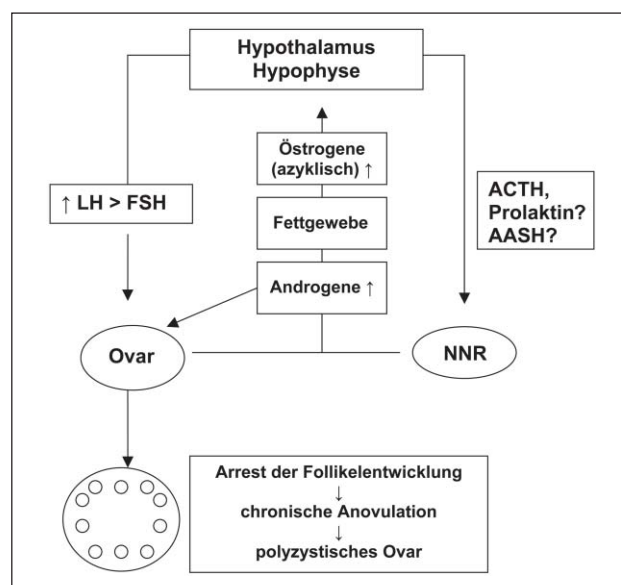


Abbildung 1: Modell zur Pathogenese der Hyperandrogenämie (modifiziert nach [1] und [2])

## C21-Hydroxylasedefekt

Der C21-Hydroxylasedefekt stellt mit einer Prävalenz von 1:5000 bis 1:10.000 die häufigste Ursache des Adrenogenitalen Syndroms dar und ist somit nach der Mukoviszidose in Mitteleuropa die häufigste angeborene Stoffwechselstörung [5]. Aus der Prävalenz des homozygoten C21-Hydroxylasemangels läßt sich die Häufigkeit heterozygoter Carrier errechnen. Diese beträgt 1:30 bis 1:100 in der mitteleuropäischen Bevölkerung. Diese Zahl beruht allerdings auf Schätzungen, da keine epidemiologische Studie dazu existiert.

Der durch den Enzymdefekt unterschiedlich stark ausgeprägte Mangel an Kortisol und Mineralokortikoiden führt über den negativen Feedbackmechanismus zu einer Steigerung der ACTH-Sekretion und damit zu einer Hyperstimulation der Nebennierenrinde (adrenale Nebennierenrindenhypertrophie). Durch den enzymatischen Block auf der Stufe der C21-Hydroxylase kommt es zu einem Anstieg der Substrate des Enzyms (17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron, Progesteron) und über einen Shift im Pathway zu einer verstärkten Bildung von Androgenen (DHEA, Androstendion, Testosteron). Wenn die Hyperandrogenämie bereits intrauterin auftritt, kommt es zu schweren Virilisierungen weiblicher Feten und zur Ausbildung eines intersexuellen Genitals [6]. Vom relativ klar definierten Krankheitsbild des Adrenogenitalen Syndroms müssen Patientinnen mit klinischen Symptomen einer Hyperandrogenämie abgegrenzt werden, bei denen nur heterozygote Mutationen des CYP21B-Gens nachweisbar sind. Bei Kindern mit Pseudopubertas praecox bzw. prämaturner Adrenarchie wurden heterozygote bzw. homozygote Mutationen der C21-Hydroxylase mit einer Häufigkeit von 20–35 % nachgewiesen [7, 8]. Es bleibt allerdings bisher unklar, ob diese Mutationen kausal für die Ausbildung der klinischen Symptomatik verantwortlich sind.

Das Gen, das für die C21-Hydroxylase kodiert, besteht aus 10 Exons und liegt in unmittelbarer Nachbarschaft des HLA-Genlokus auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 (p21.3). Im Tandem befindet sich ein sogenanntes „Pseudogen“, das sich von dem C21-Hydroxylasegen lediglich durch Deletion von 8 Basenpaaren sowie Insertion eines Basenpaares unterscheidet. Diese relativ geringfügige Veränderung bewirkt eine Verschiebung des Leserahmens und macht das „Pseudogen“ funktionslos. Pathophysiologische Bedeutung erlangt es aber dadurch, daß während der Meiose ein Transfer von Genmaterial aus dem „Pseudogen“ in das aktive Gen durch ungleiches Crossing-over erfolgen kann. In allen Fällen resultiert die Synthese eines funktionslosen oder weniger aktiven Enzyms [9, 10].

Insgesamt wurden bisher 52 verschiedene Mutationen des CYP21B-Gens beschrieben. Davon sind viele jedoch auf einzelne Familien oder Populationen beschränkt. Die häufigsten Mutationen mit dem resultierenden Phänotyp sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die meisten betroffenen Patienten sind „compound heterozygot“, 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. Dies erklärt die bei Patientinnen mit AGS relativ große Phänotyp-Genotyp-Variabilität.

Die Häufigkeit heterozygoter Trägerinnen ist in einem Kollektiv mit Hyperandrogenämie und Hirsutismus höher

**Tabelle 1:** Die am häufigsten nachgewiesenen Mutationen im CYP21B-Gen. Diese Mutationen können homozygot als auch heterozygot auftreten, dies ist für den klinischen Phänotyp bestimmend. Nach [11].

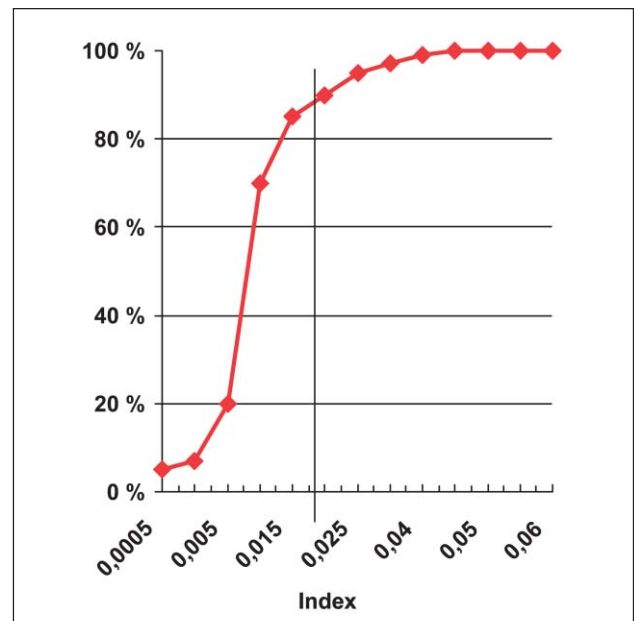
Allel 1	Aktivität	Allel 2	Aktivität	Klinik
Del	0 %	Del	0 %	SW
Ile 172	2–4 %	Ile 172	2–4 %	SW SV (LO)
Val 281	20–50 %	Val 281	20–50 %	SV LO
Del	0 %	Ile 172	2–4 %	SW, SV
Del	0 %	Val 281	20–50 %	SW, SV, LO
Ile 172	2–4 %	Val 281	20–50 %	SV, LO

Häufige Mutationen des CYP21-Gens: SW = Salzverlust; SV = simple virilizing; LO = Late onset. Die Prozentzahlen geben die Restaktivität des C21-Hydroxylase-Enzyms an.

als in der Gesamtbevölkerung. In dem von uns untersuchten Kollektiv hirsuter, hyperandrogenämischer Frauen (n = 1600) wurden (biochemisch) 18 % heterozygote Carrier für den C21-Hydroxylasemangel entdeckt, wobei der Nachweis des Carrierstatus durch den ACTH-Test mit Bestimmung von Kortisol und 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron erfolgte (Abb. 2). Molekulargenetische Untersuchungen an einem kleineren Patientenkollektiv bestätigen diese Befunde und zeigen, daß der ACTH-Test als Screeningmethode eingesetzt werden kann [Mattle et al., in Vorbereitung].

### ACTH-Test als Screeningmethode

Wir verwenden seit 1982 den ACTH-Test in der von Lejeune-Lenain 1980 beschriebenen Form [12]. Der Test sollte in der Follikelphase des Zyklus durchgeführt werden, da zu diesem Zeitpunkt sichergestellt ist, daß das gemessene 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron nicht oder nur zu einem vernachlässigbaren Teil aus dem Corpus luteum bzw. aus dem Ovar stammt. Der Test läuft folgender-

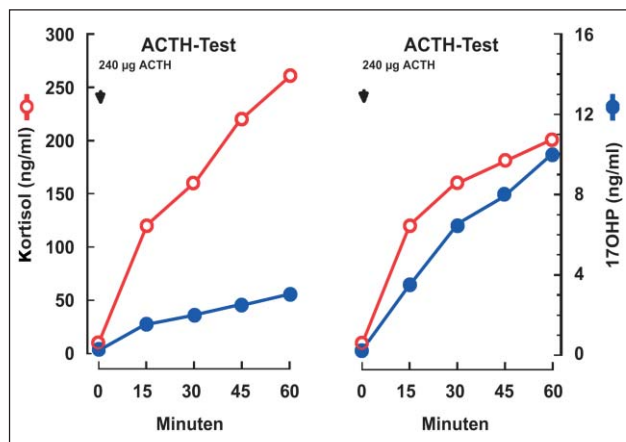


**Abbildung 2:** Häufigkeitsverteilung des Index des ACTH-Tests (Indexberechnung s. Abb. 4); n = 1600. In dem von uns untersuchten Kollektiv hirsuter, hyperandrogenämischer Frauen wurden (biochemisch) 18 % heterozygote Carrier für den CYP21-Hydroxylasemangel entdeckt. Erwartet wurden nur 2 % heterozygote Carrier basierend auf der Häufigkeit des homozygoten AGS mit 1:5000; 1,1 % erwiesen sich als Träger eines Late-onset-AGS.

maßen ab: Die Patientin bekommt am Testtag um 9 Uhr morgens 250 µg Synacthen (ACTH 1–24) intravenös verabreicht, nachdem sie am Vorabend um 23 Uhr 2 mg Dexamethason eingenommen hat. Mit der gewählten Dosis von 250 µg ist sichergestellt, daß unabhängig vom Gewicht der Patientin eine maximale Stimulation der Nebenniere erzielt wird. Unmittelbar vor der ACTH-Injektion sowie nach 15 und 30 Minuten wird zur Bestimmung von Kortisol und 17α-Hydroxyprogesteron Blut abgenommen. Die Bestimmung der Kortisol-Konzentrationen in der vor der ACTH-Gabe entnommenen Blutprobe erlaubt gleichzeitig eine Aussage über die Suppressierbarkeit der Kortisolsekretion durch Glukokortikoide und stellt somit einen Kurzzeit-Dexamethason-Hemmtest dar. Der wesentliche Unterschied dieser Testmethode im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen Testverfahren besteht in der Suppression der Nebenniere durch die vorherige Gabe von Dexamethason und in der Bestimmung von 17α-Hydroxyprogesteron und Kortisol in der Blutprobe [11].

Abbildung 3 zeigt die Ergebnisse des ACTH-Tests bei einer gesunden Frau und bei einer Frau mit Verdacht auf ein heterozygoten AGS. Heterozygote Carrier des C21-Hydroxylasemangels sezernieren bei Stimulation der Nebenniere vermehrt 17α-Hydroxyprogesteron und Androgene. Dies läßt sich im ACTH-Test gut nachweisen [12, 13].

Aus dem Verhältnis des molaren Anstiegs von Kortisol zu 17α-Hydroxyprogesteron kann ein Index berechnet werden (Abb. 4). Mit Hilfe dieses Index können heterozygote



**Abbildung 3:** Ergebnisse des ACTH-Tests bei einer gesunden Frau (links) und bei einer Frau mit Verdacht auf ein heterozygoten AGS (rechts). Es fällt auf, daß der Kortisolanstieg bei beiden Frauen vergleichbar ist, während der Anstieg von 17-OHP bei der Patientin mit Verdacht auf ein heterozygoten AGS wesentlich verstärkt ist.

#### 1. Berechnung von $\Delta 17\text{OHP}$ :

$$\Delta 1 = [17\text{OHP}_{15}] - [17\text{OHP}_0]$$

$$\Delta 2 = [17\text{OHP}_{30}] - [17\text{OHP}_0]$$

$$\Sigma \Delta 1 + \Delta 2$$

#### 2. Berechnung von $\Delta F$ :

$$\Delta 1 = [F_{15}] - [F_0]$$

$$\Delta 2 = [F_{30}] - [F_0]$$

$$\Sigma \Delta 1 + \Delta 2$$

#### 3. Berechnung des Index:

$$\frac{\Sigma \Delta 17\text{OHP}}{\Sigma \Delta F} \times 1,096$$

**Abbildung 4:** Darstellung der Indexberechnung aus dem Verhältnis des molaren Anstiegs von 17-OHP zu Kortisol. Die in die Formel einzusetzenden Werte sind sowohl für Kortisol als auch für 17-OHP in ng/ml anzugeben. Mit Hilfe dieses Index können heterozygote Träger des CYP21-Hydroxylasemangels identifiziert werden.

Carrier des C21-Hydroxylasemangels identifiziert werden. Eigene Untersuchungen an Patientinnen, bei denen ein heterozygoter Enzymdefekt molekulargenetisch nachgewiesen wurde, zeigten, daß ein Index  $> 0,017$  mit 95%iger Wahrscheinlichkeit auf das Vorliegen eines heterozygoten Enzymdefekts hinweist. Der Unterschied zum homozygoten oder Late-onset-AGS ist ohne Schwierigkeiten möglich, da hier um eine Größenordnung höhere 17α-Hydroxyprogesteron-Spiegel erreicht werden.

## 11β-Hydroxylasemangel

Der 11β-Hydroxylasemangel ist die zweithäufigste Ursache eines kongenitalen AGS und führt zum Anstieg von 11-Desoxykortisol und Desoxykortikosteron und damit zum Hypertonus, der neben dem Hirsutismus charakteristisch für das Krankheitsbild bei Frauen ist. Dem Enzymdefekt liegen Punktmutationen oder die Deletion einzelner Basenpaare aus dem Strukturgen für die 11β-Hydroxylase auf Chromosom 8q22 zugrunde. Über die Häufigkeit heterozygoter Carrier im Zusammenhang mit Hyperandrogenämie liegen keine genauen Daten vor [14, 15].

## 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Mangel

Der 3β-Hydroxysteroiddehydrogenase-Mangel betrifft die Anfangsstufen der Steroidbiosynthese: Die Umwandlung der  $\Delta 5$ -Steroide zu den  $\Delta 4$ -Steroiden ist blockiert. Es finden sich deshalb erhöhte Werte für Androstendion, DHEA und DHEAS sowie für 17β-Hydroxypregnenolon. Im ACTH-Test kommt es zu einem überschießenden Anstieg von 17β-Hydroxypregnenolon im Vergleich zu 17β-Hydroxyprogesteron und Kortisol. Dies kann diagnostisch ausgenutzt werden [16, 17]. Der homozygote 3β-HSD-Defekt ist sehr selten. Bis heute sind zwei für die 3β-HSD kodierende Gene bekannt, die beide auf Chromosom 1 (p11–13) lokalisiert sind. Das Typ-2-Gen wird ausschließlich in den Gonaden und in der Nebennierenrinde exprimiert, während das Typ-1-Gen in Haut, Plazenta und Nieren vorkommt. Als molekulare Ursache eines Enzymdefekts konnten auch hier Punktmutationen im Typ-2-Gen identifiziert werden [18]. Aufgrund der Daten der biochemischen Tests postulierte Bongiovanni, daß der 3β-HSD-Defekt den häufigsten zu einer Hyperandrogenämie führenden Enzymdefekt darstellt. Molekulargenetische Untersuchungen haben dies allerdings nicht bestätigt [19, 20]. Daher ist anzunehmen, daß möglicherweise funktionelle Hemmungen der 3β-HSD z. B. durch Umwelt- oder Nahrungseinflüsse für die abnormalen Ergebnisse der biochemischen Tests verantwortlich sind und einen heterozygoten Enzymdefekt vortäuschen.

## Klinische Bedeutung in der Reproduktionsmedizin

Die Abgrenzung eines sich postpuberal manifestierenden Adrenogenitalen Syndroms, auch bei milder Ausprägung, von „einfachen“ Androgenisierungserscheinungen ist aus zwei Gründen von Bedeutung. Zum einen benötigen Patientinnen mit einem nicht klassischen postpuberalen AGS unter Umständen eine Substitution mit Glukokortikoiden, zum anderen ist die Identifikation von Sterilitätspatientinnen mit einem heterozygoten AGS von Bedeutung, da bei Vorliegen eines entsprechenden Defekts das gleichzeitige Vorhandensein eines heterozygoten Enzym-

**Tabelle 2:** Indikationen zur molekulargenetischen Diagnostik

- Patienten mit Verdacht auf ein klassisches AGS (intersexuelles Genitale, positives Neugeborenencreening)
- Familienmitglieder von AGS-Patienten (besonders Geschwister, Eltern, evtl. auch Geschwister der Eltern)
- Partner(innen) von Patient(innen) mit klassischem AGS und Kinderwunsch
- Partner(innen) von Patient(innen) mit heterozygoter (klassischer) Mutation des CYP21B-Gens
- Patientinnen mit klinischen Symptomen einer Hyperandrogenämie und auffälligem ACTH-Test

defekts beim Partner ausgeschlossen werden sollte. Die Wahrscheinlichkeit, daß bei Heterozygotie beider Partner das Kind homozygot erkrankt, liegt bei 25 %. Durch die vorhergehende Untersuchung beider Partner kann das Risiko für ein klassisches AGS abgeschätzt werden und gegebenenfalls eine Pränataldiagnostik und -therapie eingeleitet werden. Tabelle 2 zeigt die Indikationen für eine molekulargenetische Diagnostik. Die Pränataltherapie ist auch fast 20 Jahre nach ihrer Einführung eine experimentelle Therapie, die nur nach ausführlicher Aufklärung der Patientin und unter Berücksichtigung der spezifischen Indikationen in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt werden sollte. Eine Pränataltherapie des AGS sollte nur dann durchgeführt werden, wenn aus Voruntersuchungen Mutationen beider Allele des CYP21B-Gens abgeleitet werden können, die zu einem weitgehenden Funktionsverlust der 21-Hydroxylase und damit zu einem klassischen AGS führen [21].

Bei der Indikationsstellung zur Pränataltherapie müssen folgende Möglichkeiten beachtet werden:

1. Sind beide Eltern heterozygote Träger der Anlage für ein klassisches AGS (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 die Therapie statistisch nur in 12,5 % der Fälle bis zur Geburt des Kindes erfolgen muß. Dies unterstreicht die Notwendigkeit der molekulargenetischen Untersuchung und der CVS.
2. Wenn einer der Partner selbst an einem AGS erkrankt und der andere Partner heterozygoter Überträger für eine klassische Mutation ist, ergibt sich ein Risiko von 50 %, daß das Kind an einem homozygoten AGS erkrankt (25 % für betroffene Mädchen).
3. Bei einer compound-heterozygoten Kombination einer klassischen Mutation (vollständiger Funktionsverlust des Enzyms) mit einer milden Mutation (z. B. Deletion und Val281Leu) ist bisher kein Fall bekannt, bei dem es zu einer intrauterinen Virilisierung gekommen ist, die über eine leichte Klitorishypertrophie hinausgeht. Diese Patienten entwickeln später Symptome eines Late-onset-AGS. Diese milden AGS-Formen stellen nach gegenwärtigem Kenntnisstand keine Indikation für eine Pränataltherapie dar.
4. Ein Late-onset-AGS, die Kombination von zwei Mutationen, die nur zu geringer Funktionseinschränkung der 21-Hydroxylase mit relativ hoher Restaktivität des Enzyms (z. B. 40 % für die Val281Leu-Mutation) führt, stellt keine Indikation für eine Pränataltherapie dar. Es tritt keine intrauterine Virilisierung auf. Klinische Symptome entwickeln sich erst in der Pubertät (z. B. prämatüre Adrenarche) oder postpubertär (Zyklusstörungen, Infertilität).

Die Pränataltherapie erfolgt mit Dexamethason (tägliche Richtdosis 20 µg/kg KG, aufgeteilt auf drei gleiche Einzeldosen) [22–26]. Der Therapiebeginn muß frühzeitig in der 4.–5. Schwangerschaftswoche liegen, denn nach der 13. Schwangerschaftswoche ist die Differenzierung des äußeren Genitals abgeschlossen. Daher ist die frühzeitige Diagnose einer Schwangerschaft bei diesen Patientinnen sehr wichtig. Wir behandeln zur Zeit intermittierend in der 2. Zyklushälfte mit Dexamethason. Bei Eintreten einer Schwangerschaft wird die Therapie fortgesetzt; wenn keine Schwangerschaft eintritt, wird Dexamethason abgesetzt. Größere Erfahrungen mit dieser Therapie liegen allerdings nicht vor. Durch die Dexamethasongabe wird bei weiblichen Feten die pränatale Virilisierung des äußeren Genitals in 85 % der Fälle verhindert. Die Pränataltherapie muß in allen Fällen bis zur Geburt des Kindes fortgeführt werden, wenn bei der Pränataldiagnostik ein betroffenes Mädchen mit klassischen Mutationen (vollständiger Funktionsverlust der C21-Hydroxylase oder Restaktivität nach *In-vitro*-Untersuchungen < 10 %) diagnostiziert wurde. Regelmäßig kontrolliert werden sollten die Suppression der Kortisol- und Östriolwerte (alle 2–3 Wochen), Gewichtszunahme, Blutdruck und Glukosestoffwechsel. Relative Kontraindikationen für eine Pränataltherapie stellen Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperinsulinämie und Adipositas dar [27, 28]. Für mögliche kindliche Nebenwirkungen der Pränataltherapie existieren nur wenige Literaturdaten aus Langzeitbeobachtungen. Erste psychologische Langzeituntersuchungen zeigten keine Auffälligkeiten [29]. Es sollte aber beachtet werden, daß die Kinder in einer wichtigen Phase der Entwicklung und Reifung des ZNS mit einer relativ hohen Dosierung von Dexamethason behandelt werden. Deshalb ist die frühzeitige Pränataldiagnostik, die eine Beendigung der Therapie bei Jungen und nicht betroffenen Mädchen ermöglicht, ein wichtiger Bestandteil des Therapiekonzepts.

Für eine Patientin mit Hyperandrogenämie aufgrund einer heterozygoten Mutation der C21-Hydroxylase, bei deren Partner eine Mutation des CYP21-Gens ausgeschlossen wurde, besteht keine Gefahr, daß die erhöhten Androgene zu einer intrauterinen Vermännlichung des äußeren Genitals bei einem weiblichen Fetus führen. Die Androgene werden durch die hohe Aromatase-Aktivität der Plazenta inaktiviert. Eine kindliche Gefährdung besteht lediglich bei extrem hohen Androgenspiegeln (z. B. bei androgenproduzierenden Tumoren).

Beim heterozygoten AGS entspricht die Therapie der Androgenisierungserscheinungen und der Sterilität der Therapie einer ovariellen Hyperandrogenämie. Die klassische Therapie besteht aus einer antiandrogenen Pille, im Falle von Kinderwunsch kombiniert mit Prednisolon (5 mg abends zur Hemmung der ACTH-Ausschüttung). Nach der Normalisierung der Androgenwerte kann die Pille bei Kinderwunsch abgesetzt werden, während die Therapie mit Prednisolon fortgeführt werden sollte. Eine zusätzliche Therapieoption ist die Gabe von Metformin, das in vielen Studien eine Besserung der Hyperandrogenämie und der Ovulationsrate bewirkte.

Aufgrund der hohen Heterozygotenfrequenz von Mutationen des CYP21B-Gens sollte der ACTH-Test und gegebenenfalls die molekulargenetische Diagnostik auf jeden Fall bei allen hyperandrogenämischen und hirsuten Frauen mit Kinderwunsch erfolgen. Die molekulargenetische Untersuchung ist vor allem bei Verdacht auf ein Late-onset-AGS von Bedeutung.

## Literatur:

1. Schwartz U, Moltz L, Hammerstein J. Die hyperandrogenämische Ovarialinsuffizienz. *Gynäkologe* 1981; 14: 119–30.
2. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12: 177–207.
3. Dunaif A. Adrenal disorders and polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 1992; 37 (Suppl 3): 39–44.
4. Dunaif A, Thomas A. Current concepts in the polycystic ovary syndrome. *Annu Rev Med* 2005; 52: 401–19.
5. Prader A. Die Häufigkeit des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms. *Helv Paed Acta* 1958; 5: 426–31.
6. New MI, Newfield RS. Congenital adrenal hyperplasia. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1997; 6: 179–87.
7. Dacou-Voutetakis C, Karidis N. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRH-agonist analogue. *Ann NY Acad Sci* 1993; 687: 250–4.
8. Witchel SF, Lee PA, Suda Hartman M, Hoffmann EP. Hyperandrogenism and manifesting heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency. *Biochem Mol Med* 1997; 62: 151–8.
9. Fauser BCJM, Hsueh AJW. Genetic basis of human reproductive endocrine disorders. *Hum Reprod* 1995; 10: 826–46.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. New MI, Speiser PW. Genetics of adrenal steroid 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 1986; 7: 331–49.
14. White PC, Obeid J, Agarwal AK, Tannin GM, Nikkila H. Genetic analysis of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *Steroids* 1994; 59: 111–5.
15. Mello MP, Penachioni JY, Amaral FC, Castro M. 11beta-hydroxylase deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48: 713–23.
16. Bongiovanni AM. Acquired adrenal hyperplasia: with special reference to 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *Fertil Steril* 1981; 35: 599–608.
17. Haberkamp M, Bähr M, Neuerburg J, Wildt L. Adrenal response to ACTH challenge in hirsute women. *Human Reproduction* 1986; 1 (Suppl 2): 75.
18. Simard J, Rheume E, Sanchez R, Laflamme N, de Launoit Y, Luu-The V, van Seters AP, Gordon RD, Bettendorf M, Heinrich U. Molecular basis of congenital adrenal hyperplasia due to 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 716–28.
19. Tajima T, Nishi Y, Takase A, Nakae J, Murashita M, Fujieda K. No genetic mutation in type II 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase gene in patients with biochemical evidence of enzyme deficiency. *Horm Res* 1997; 47: 49–53.
20. Pang S. Congenital adrenal hyperplasia owing to 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 81–99.
21. Passarge E. Prenatal diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. *Indian J Pediatr* 2005; 55: 472–5.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Doerr HG, Sippell WG, Willig RP. [Prenatal diagnosis and therapy of adrenogenital syndrome with 21-hydroxylase deficiency]. *Geburtsh Frauenheilk* 1992; 52: 586–8.
26. Doerr 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.
27. Pang S, Clark AT, Freeman LC, Dolan LM, Immken L, Mueller OT, Stiff D, Shulman DI. Maternal side effects of prenatal dexamethasone therapy for fetal congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 249–53.
28. 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.
29. 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.

### Lecture Board:

Dr. med. Maximilian 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 sollen in Zukunft approbierte Fachartikel zur Erlangung von DFP- (Diplom-Fortbildungsprogramm-) Punkten (Österreich) der „Akademie der Ärzte“ publiziert werden.

Das DFP online Literaturstudium ermöglicht die qualitätsgesicherte Fortbildung bequem von zu Hause aus. Zeit- und ortsungebunden bestimmt der Leser die Fortbildung nach ganz persönlichen Schwerpunkten.

Neben dem Reviewprozeß erfahren die Beiträge des JRE eine inhaltliche und didaktische Prüfung durch ein Lecture Board, das von der „Österreichischen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie“ als DFP akkreditierter Veranstalter genannt wird.

Vorliegender ist der erste unter diesen Gesichtspunkten im JRE publizierte Fachartikel. Den Test zur Erlangung von 2 DFP-Punkten finden Sie in unter:

<http://www.dfponline.at/dfponline/index.html>

# Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

## [Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD 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](#)