

Disorders of sex development (DSD)

Siegfried Zabransky, Homburg

Während der Embryonalphase (1.-12. SSW) findet die Geschlechtsdeterminierung, in der Fetalphase (12.-40. SSW) die Geschlechtsdifferenzierung statt.

Genetik

Die Determinierung und Differenzierung der *Testes* wird durch die Interaktion zahlreicher Gene reguliert (WT1, SF1, SRY, SOX9, DMRT1/2, ATRX, DHH, MAMLD1 und DAX1).

Bei der Entwicklung des *Ovars* sind dagegen nur 3 Gene beteiligt (WNT4, SOX9, RSP01).

Störungen der Geschlechtsentwicklung (disorders of sexual development, DSD) liegen definitionsgemäß dann vor, wenn chromosomales, gonadales oder phänotypisches Geschlecht nicht übereinstimmen.

Man unterscheidet 3 Gruppen von DSD

1. DSD mit Aberrationen der Geschlechtschromosomen
2. 46,XYDSD und
3. 46,XXDSD

DSD mit Aberrationen der Geschlechtschromosomen

- A) 45,X Turner-Syndrom und Varianten
- B) 47,XXY Klinefelter-Syndrom und Varianten
- C) 45,X/46,XY
gemischte Gonadendysgenese, ovotestikuläre DSD
- D) 46,XX/46,XY
Chimerismus, ovotestikuläre DSD

Bei **DSD mit Aberrationen der Geschlechtschromosomen** führen nur die gemischte Gonadendysgenese (45,X0/46,XY) oder Chimerismus aufgrund der Störung der Gonadenentwicklung zur Virilisierungsstörung des Genitales und Störung der psychosexuellen Entwicklung.

46,XY-DSD

(früher: männlicher Pseudohermaphroditismus) beinhaltet

- Störungen der testikulären Entwicklung,
- Störungen der Androgensynthese oder -wirkung,
- Störungen der Synthese oder Wirkung des Anti-Müller'schen Hormons (AMH),
- schwere Hypospadie und kloakale Ekstrophie.

Ursachen von 46,XY-DSD

A) Störungen der testikulären Entwicklung

1. komplette Gonadendysgenese
2. Partielle Gonadendysgenese
3. Gonadale Regression
4. Ovotestikuläre DSD

B) Störungen der Androgensynthese oder -wirkung

1. Störungen der Androgensynthese,
z. B. LH-Rezeptor-, SF1-, Star-Defekte,
3-HSD-II, 17- HSD-III-, 5 α -Reduktase-II-Mangel
2. Störungen der Androgenwirkung
(CAIS, PAIS) Androgenrezeptordefekte
3. Störungen des AMH/AMH-Rezeptors persistierende Müller'sche Strukturen

C) andere: z. B. schwere Hypospadie, kloakale Ekstrophie

46,XYDSD: Phänotyp

Bei 46,XY DSD resultieren eine testikuläre Entwicklungsstörung, verminderte Testosteronproduktion oder -wirkung in einer kompletten oder partiellen pränatalen Untervirilisierung des männlichen Genitales.

Liegen komplette Defekte vor, so ist das äußere Genitale aufgrund der fehlenden Testosteronwirkung komplett weiblich. Da Testes mit normaler AMH-Produktion vorhanden sind, ist kein Uterus nachweisbar.

Bei partiellen Defekten liegt ein intersexuelles äußeres Genitale mit hypoplastischem Phallus, Hypospadie und Testes vor. Manchmal ist ein Uterus- oder Vaginalrest aufgrund der ebenfalls nur partiellen AMH-Sekretion nachweisbar.

46,XX-DSD

(früher: weiblicher Pseudohermaphroditismus)

Dazu gehören

- Störungen der ovariellen Entwicklung,
 - Androgenexzess (V.a. adrenogenitales Syndrom, AGS)
 - kloakale Ekstrophie, Vaginalatresie und andere Syndrome
-
- A) Störungen der ovariellen Entwicklung
 1. Gonadendysgenese
 2. Ovotestikuläre DSD
 3. Testikuläre DSD
 - B) Androgenexzess
 1. Fetal: Adrenogenitales Syndrom:
21-, 11-OH -, 3-HSD-Mangel
 2. Fetoplazentär:

Aromatasemangel, P450-Oxidoreduktase-Mangel
3. Mütterlich (z. B. Luteom, exogen)

- C) andere:
z. B. kloakale Ekstrophie, Vaginalatresie, MURCS, andere Syndrome

46,XX-DSD: Phänotyp

46,XX-DSD mit *Störung der ovariellen Entwicklung* zeigen eine normale Entwicklung des äußeren und inneren weiblichen Genitales.

46,XX-DSD mit *vermehrter Testosteronproduktion* führen bei Mädchen zur pränatalen Virilisierung des äußeren weiblichen Genitales mit Klitorishypertrophie sowie Sinus urogenitalis durch Fusion der Labioskrotalfalten (46,XX-DSD).

46,XX-DSD mit intersexuellem Genitale

Die häufigste Störung der Geschlechtsentwicklung ist das AGS als 46,XX-DSD.

Es kann ein inkompletter bis kompletter Defekt der Kortisol- und Aldosteronsynthese vorliegen. Die kompensatorisch erhöhte ACTH-Sekretion führt insbesondere zu einer Erhöhung der Androgene. Bei den betroffenen Mädchen liegt bei Geburt eine ausgeprägte genitale Virilisierung mit Klitorishypertrophie und Sinus urogenitalis vor.

Ursache des AGS ist in Mitteleuropa in über 90 Prozent der Fälle der *21-Hydroxylasemangel*. Diagnostisch wegweisend ist beim 21-Hydroxylasemangel das vor dem Enzymdefekt liegende Hormon 17-Hydroxyprogesteron (*17-OHP*).

Beim kompletten 21-Hydroxylasemangel versterben die Kinder in den ersten Lebenswochen an einer Salzverlustkrise,

sofern nicht rasch eine Substitutionsbehandlung mit Kortisol und dem mineralokortikoidwirksamen Fludrokortison eingeleitet wird.

Komplette 46,XY-Gonadendysgenese: Swyer Syndrom

Eine weitere häufige Ursache von 46,XY-DSD ohne äußerliche Virilisierung ist die komplette 46,XY-Gonadendysgenese (Swyer-Syndrom). Betroffene Patientinnen stellen sich in der Regel im Pubertätsalter wegen fehlender Brustentwicklung oder primärer Amenorrhö vor.

Die klinische Untersuchung zeigt eine fehlende Brustentwicklung bei normalen Pubes (Tanner- Stadium IV-V). Ein Uterus ist vorhanden. Gonaden sind nicht nachweisbar. Die Vagina ist normal weiblich entwickelt.

Die häufigste Ursache sind in etwa zehn Prozent der Fälle SRY-Mutationen. Auch SF1- Mutationen können ursächlich vorliegen. In den meisten Fällen kompletter 46,XY-Gonadendysgenese ist die genetische Ursache jedoch noch unklar.

Das Entartungsrisiko ist hoch, und es sollte frühzeitig eine Gonadektomie erfolgen.

Differenzialdiagnose: 46,XX primäre Ovarinsuffizienz, welche durch eine Chromosomenanalyse abgegrenzt werden kann, sowie ein Ullrich-Turner- Syndrom. Auch Mädchen mit 17-Hydroxylase/17,20- Lyasemangel zeigen eine ausbleibende Pubertätsentwicklung

Diagnostik beim Neugeborenen mit intersexuellem Genitale

Bei intersexuellem Genitale des Neugeborenen sollte sofort ein Ultraschall des inneren Genitales erfolgen. Sind Uterus und Ovarien vorhanden, handelt es sich um ein virilisiertes Mädchen

und in fast allen Fällen um ein AGS aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels.

Zusätzlich zum Neugeborenen- Screening sollten Testosteron und Androstendion laborchemisch bestimmt werden.

Ob ein klassisches AGS mit Salzverlust vorliegt, kann durch die genetische Analyse des 21-Hydroxylasegens in den meisten Fällen festgestellt werden.

Sind Testes palpabel oder sonografisch nachweisbar und ist kein Uterus oder nur ein Uterusrest nachweisbar, liegt ein 46,XYDSD vor.

Findet man auf einer Seite einen Hemiuterus mit Streak-Gonade und auf der anderen Seite einen Testis, so handelt es sich um eine gemischte Gonadendysgenese (45,X0/46,XY).

Eine Chromosomenanalyse und umfassende hormonelle Diagnostik sind erforderlich

Geschlechtsentscheidung und Therapie beim Neugeborenen mit intersexuellem Genitale

Bei Neugeborenen mit intersexuellem Genitale handelt es sich zu etwa 90 Prozent um Mädchen mit AGS (46,XXDSD), bei den restlichen zehn Prozent um 46,XY-DSD oder gemischte Gonadendysgenese (45,X/46,XY).

Bei 46,XX-DSD aufgrund von 21-Hydroxylasemangel ist die Geschlechtsentscheidung einfach. Es handelt sich um virilisierte und später fertile Mädchen. Durch die pränatale Androgen-erhöhung liegen eine angeborene Klitorishypertrophie und ein Sinus urogenitalis vor. Die Klitorishypertrophie bildet sich unter einer adäquaten Kortisonsubstitution immer zurück. Oft bleibt eine etwas vergrößerte Klitoris, die eine normale weibliche

Entwicklung nicht stört. Eine Klitorisreduktionsplastik ist in fast allen Fällen nicht indiziert und nur bei einem Prader-Stadium 5 (männlicher Phänotyp) zu erwägen.

Empfehlungen von ESPE/LWPES

Bei AGS und Sinus urogenitalis wird eine eine frühe Vaginoplastik während der ersten sechs Monate empfohlen, da die kosmetischen und funktionellen Ergebnisse deutlich besser sind als bei einer Vaginoplastik im Pubertätsalter. Leider liegen hierzu noch keine Langzeitergebnisse vor.

Zwischen dem ersten Lebensjahr und dem Pubertätsalter sollten keine vaginalen Rekonstruktionsoperationen erfolgen.

Von einigen Ärzten (und Elterninitiativen) wird empfohlen, die Entscheidungsfähigkeit der Mädchen abzuwarten und die Vaginoplastik in der Adoleszenz durchzuführen.

Bei 46,XY-DSD, gemischter Gonadendysgenese (45,X0/46,XY) oder ovotestikulärem DSD ist eine Geschlechtsentscheidung im Neugeborenenalter schwieriger.

Sind Hoden und ein ausreichend großer Phallus, gegebenenfalls nach Testosteronbehandlung, vorhanden, sollte primär zugunsten des männlichen Geschlechtes und einer frühen Maskulinisierungsoperation entschieden werden.

Bei Entscheidung für das weibliche Geschlecht sollte möglichst keine genitale Rekonstruktionsoperation im Säuglingsalter durchgeführt, sondern vielmehr die Entscheidungsfähigkeit des Kindes abgewartet werden

Manifestation, Erkennung

- In den meisten Fällen besteht bereits in der Neonatalperiode der Verdacht auf DSD
- *Hinweise auf eine DSD bei älteren Kindern und jungen Erwachsenen sind u.a.:*

früher unerkannte Genitalanomalie;
Leistenhernie bei Mädchen;
verzögerte oder ausbleibende Pubertät;
Virilisierung bei Mädchen/Frauen;
primäre Amenorrhoe
Brustentwicklung bei Jungen
Makro- und gelegentliche zyklische Hämaturie bei Jungen

Alte Nomenklatur	Neue Nomenklatur
Intersex	DSD Disorders of sexual Development
Male pseudohermaphrodite Undervirilisation of an XY male	46,XY DSD
Female pseudohermaphrodite Overvirilisation or Masculinisation of an XX female	46,XX DSD
True hermaphrodite	Ovotesticular DSD
XX male or XY sex reversal	46,XX testicular DSD
XY sex reversal	46,XY complete gonadal dysgenesis

Literatur:

Consensus statement on management of intersex disorders
I A Hughes, C Houk, S F Ahmed, P A Lee and LWPES/ESPE
Consensus Group
Arch. Dis. Child. 2006;91;554-563;

Deutsche Übersicht, die sich an diesem Statement orientiert:
Dr. med. Birgit Köhler (Berlin)
Junge oder Mädchen? Störungen der Geschlechtsentwicklung
(DSD)
korasion Nr. 1, Februar 2010