

DSD-Diagnosen – Kurzbeschreibung

Varianten der Geschlechtsentwicklung werden anhand der „Chicago-Klassifikation“ (Hughes IA et al. 2006) folgendermaßen eingeteilt:

1. Varianten der Geschlechtsentwicklung durch Abweichungen der Geschlechtschromosomen („Chromosomale DSD“)

- A. 47,XXY – Klinefelter-Syndrom und Varianten
- B. 45,X – Turner-Syndrom und Varianten
- C. 45,X/46,XY-Mosaik – gemischte Gonadendysgenesien
- D. 46,XX/46,XY – Chimerismus

2. Varianten der Geschlechtsentwicklung mit 46,XY-Karyotyp („46,XY-DSD“)

- A. Varianten der Gonadenentwicklung (z.B. partielle/ komplette Gonadendysgenesien)
- B. Varianten der Androgenbiosynthese oder der Androgenwirkung (z.B. 5-Alpha-Reduktase-Mangel, partielle/ komplette Androgenresistenz)
- C. Andere (z.B. Kloakenfehlbildungen, isolierte proximale/ perineale Hypospadie, konnataler hypogonadotroper Hypogonadismus)

3. Varianten der Geschlechtsentwicklung mit 46,XX-Karyotyp („46,XX-DSD“)

- A. Varianten der Gonadenentwicklung (z.B. partielle/ komplette Gonadendysgenesie)
- B. Androgenexzess (z.B. AGS)
- C. Andere (z.B. Kloakenfehlbildungen, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom)

Im Folgenden findet sich ein kurzer Überblick über einzelne Diagnosen. Dieser kann keineswegs den ganzen Aspekt der Diagnosen widerspiegeln oder eine Behandlungsanleitung bieten.

Neben einem varianten äußeren Genitale sollten auch andere Symptome, wie z.B. eine Diskrepanz zwischen pränatal erhobenem Karyotyp und Genitalbefund oder eine ausbleibende oder anders als erwartet verlaufende Pubertät (z.B. primäre Amenorrhoe, (Hypo-)Virilisierung) an eine Variante der Geschlechtsentwicklung denken lassen.

Eine frühzeitige Geschlechtszuweisung bzw. irreversible Maßnahmen sollten beim Neugeborenen und Säugling mit einem varianten Genitale oder der Diagnose einer Variante der Geschlechtsentwicklung im späteren Alter unbedingt vermieden werden und eine Anbindung an ein DSD-Zentrum erfolgen. Geschlechtsangleichende Operationen sind beim nicht Einwilligungsfähigen nicht mehr erlaubt. Hierfür sind eine Begutachtung durch eine Expert*innenkommission und eine Befürwortung eines Familiengerichts erforderlich.

1. Gonadendysgenesie

Veränderungen in den Geschlechtschromosomen und für die Gonadenentwicklung verantwortlichen Genen können zu einer kompletten oder partiellen Gonadendysgenesie führen.

Bei der **kompletten Gonadendysgenesie** finden sich bindegewebige Stränge ohne Hormonsekretion oder funktionsfähige Keimzellen. Aufgrund der fehlenden Produktion von Anti-Müller-Hormon (AMH) in den Gonaden entwickeln sich intrauterin auch bei einem 46,XY-Karyotyp Eileiter, Gebärmutter und oberer Anteil der Vagina aus den Müller-Gängen, aufgrund der fehlenden Androgenproduktion liegt ein äußerer weiblicher Phänotyp vor. Die Pubertätsentwicklung bleibt aus. Eine Fertilität besteht nicht.

Bei der **partiellen Gonadendysgenese** hängt die Entwicklung der inneren und äußeren Genitale vom Ausmaß der Hormonsekretion der Gonaden ab. Beim 46,XX-Karyotyp entwickelt sich ein inneres und äußeres weibliches Genitale, die Pubertätsentwicklung kann jedoch ausbleiben, nicht fortschreiten oder es kann zu einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz und eingeschränkten Fertilität kommen. Beim 46,XY-Karyotyp hängt die Entwicklung der Genitale von der verbleibenden Androgen- und AMH-Sekretion ab. Es können unterschiedlich ausgeprägte Varianten des inneren und äußeren Genitale resultieren. Müller-Gang-Strukturen können persistieren, d.h. Eileiter, Gebärmutter und proximaler Anteil der Vagina können sich unterschiedlich weit entwickeln. Die Pubertätsentwicklung kann ausbleiben, die Fertilität eingeschränkt sein. Die Hormonanalytik zeigt einen hypergonadotropen Hypogonadismus.

Gemischte Gonadendysgenesien (45,X/46,XY-Mosaik und Varianten) gehören zu den **chromosomalen DSD**. Je nach vorhandener Androgenproduktion zeigt das äußere Genitale alle Varianten von überwiegend männlich bis komplett weiblich. Häufig kommt es aufgrund einer seitendifferenten Gonadenfunktion zu Asymmetrien in der Genitalentwicklung. Müller-Gang-Strukturen können persistieren. Häufig besteht ein Kleinwuchs, und die Pubertätsentwicklung bleibt aus. Die Fertilität ist oft eingeschränkt.

Generell besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Keimzelltumoren, zum Teil schon im frühen Kindesalter. Dies muss bei der Versorgung beachtet werden, wenn auch eine genaue Risikoabschätzung schwierig ist und daher die Konsequenzen aller therapeutischer Optionen gemeinsam ausführlich mit den Betroffenen und Angehörigen diskutiert werden müssen.

Das *NR5A1*-Gen ist sowohl an der Gonadenentwicklung als auch an der Entwicklung der Nebennierenrinde beteiligt. Eine Mutation kann ursächlich für eine 46,XY-DSD mit einer Gonadendysgenese sein; dabei kann es bereits im Neugeborenenalter zu einer behandlungsbedürftigen Nebennierenrindeninsuffizienz kommen.

Chromosomale DSD

2. 45,X (Turner-Syndrom und Varianten)

3. 47,XXY (Klinefelter-Syndrom und Varianten)

Nach der Chicago-Klassifikation werden auch das Ullrich-Turner-Syndrom und das Klinefelter-Syndrom zu den chromosomalen Varianten der Geschlechtsentwicklung gezählt. Die Geschlechtsidentität der Betroffenen ist dabei in der Regel weiblich (Ullrich-Turner-Syndrom) bzw. männlich (Klinefelter-Syndrom), so dass die Zuordnung zu DSD häufig abgelehnt wird. Die komplexe Versorgung sollte gleichwohl an spezialisierten Zentren in interdisziplinären Teams erfolgen, die DSD-Versorgungsangebote aufweisen.

46,XY-DSD

4. Androgenresistenz (Androgeninsensivitätssyndrom AIS)

Bei Menschen mit einem AIS liegt ein 46,XY-Karyotyp vor, und die Gonaden haben sich zu Hoden entwickelt. Aufgrund der AMH-Sekretion der Gonaden bilden sich die Müller-Strukturen weitgehend zurück und Gebärmutter und Eileiter sind nicht nachweisbar.

Aufgrund eines Defekts im Androgenrezeptor ist die Androgenwirkung jedoch eingeschränkt oder fehlt bei der kompletten Androgenresistenz (cAIS) völlig. So entsteht beim cAIS ein äußerer

weiblicher Phänotyp, die Gonaden sind als Hoden entweder im Bauchraum oder im Leistenkanal lokalisiert. Mit Pubertätsbeginn kommt es zu einer Brustentwicklung; die Pubes- und Axillarbehaarung ist spärlich ausgeprägt oder bleibt aus. Die Geschlechtsidentität ist im Allgemeinen weiblich. Bis zur Pubertät besteht kein erhöhtes Tumorrisiko, so dass die Gonaden belassen werden sollten, um eine endogene Hormonproduktion zu ermöglichen. Das Risiko für die Entwicklung maligner Keimzelltumoren scheint postpubertär erhöht zu sein, so dass regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich sind oder alternativ eine Gonadektomie nach ausführlicher Aufklärung und auf Wunsch der Patientin im Erwachsenenalter oder bei konkretem Tumorverdacht erfolgen sollte.

Bei der partiellen Androgenresistenz (pAIS) hängt die Entwicklung des äußeren Genitale von der verbleibenden Androgenwirkung ab. Es kann ein variantes Genitale unterschiedlicher Ausprägung resultieren. Auch bei einer proximalen Hypospadie oder einer pubertären Gynäkomastie muss ggf. ein pAIS ausgeschlossen werden. Das Tumorrisiko ist höher als beim cAIS, weswegen regelmäßige Kontrolluntersuchungen besonders wichtig sind und die Konsequenzen aller therapeutischer Optionen gemeinsam ausführlich mit den Betroffenen und Angehörigen diskutiert werden müssen.

Eine minimale Androgenresistenz (mAIS) kann Ursache für Fertilitätsprobleme beim Mann sein, der ein strukturell unauffälliges männliches Genitale, jedoch gelegentlich eine spärliche Pubes-, Axillar- und Bartbehaarung und eine persistierende Gynäkomastie aufweisen kann.

5. Varianten der Androgenbiosynthese

Aufgrund von Enzymveränderungen kann es trotz eines 46,XY-Karyotyp und Hodenentwicklung zu einer Beeinträchtigung der Androgenproduktion kommen.

Beim **17-Beta-Hydroxysteroiddehydrogenase-Mangel** ist die Umwandlung von Androstendion zu Testosteron beeinträchtigt. Aufgrund der eingeschränkten Testosteronproduktion zeigt sich bei Geburt ein überwiegend oder komplett weibliches Genitale; die Hoden sind nicht vollständig deszendiert. Müller-Gang-Strukturen sind aufgrund der AMH-Produktion der Gonaden nicht vorhanden. In der Pubertät kommt es oft zu einer Virilisierung und Entwicklung einer männlichen Geschlechtsidentität. Frühzeitige Geschlechtszuweisungen bzw. irreversible Maßnahmen sind daher unbedingt zu vermeiden und die Jugendlichen in die Entscheidungsfindung einzubeziehen. Um Zeit zu gewinnen, kann die Pubertät mit einem GnRH-Analagon angehalten werden. Das Tumorrisiko wird als „intermediär“ eingeschätzt und aktuell werden regelmäßige Untersuchungen der Gonaden empfohlen.

Beim **5-Alpha-Reduktase-Mangel** ist die Umwandlung von Testosteron in das aktivere Dihydrotestosteron (DHT) beeinträchtigt. Der Phänotyp gleicht dem beim 17-Beta-HSD-Mangel, das äußere Genitale zeigt aufgrund der Testosteronwirkung bei der Geburt jedoch alle Varianten von komplett weiblich bis überwiegend männlich. In der Pubertät kommt es zu einer deutlichen Virilisierung. Es gibt Einzelberichte zu erhaltener Fertilität, ein erhöhtes Tumorrisiko ist nicht bekannt. Die klinische Versorgung gleicht der beim 17-Beta-HSD-Mangel.

Bei Enzymveränderungen in den ersten Schritten der adrenalen Steroidbiosynthese (z.B. **StAR-Defekt**) kommt es zu einer **46,XY-DSD mit Nebenniereninsuffizienz**.

6. Konnataler hypogonadotroper Hypogonadismus

Der konnatale hypogonadotrope Hypogonadismus wird durch den isolierten Ausfall der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse definiert mit einer Einschränkung der Gonadenfunktion

aufgrund eines Mangels an Gonadotropinen. Er kann bereits beim männlichen Neugeborenen durch einen Kryptorchismus und/ oder Mikropenis auffallen. Die Pubertätsentwicklung bleibt aus, und die Fertilität ist beeinträchtigt. Zusätzlich kann eine Anosmie bestehen (Kallmann-Syndrom).

7. Proximale Hypospadien

Auch isolierte schwere Hypospadien können Symptome einer Variante der Geschlechtsentwicklung sein. Der Verdacht erhärtet sich in Kombination mit anderen Besonderheiten wie einem Hodenhochstand und/ oder Mikropenis. Entsprechend sollte Kontakt mit einem Zentrum aufgenommen und eine weitere spezialisierte Diagnostik veranlasst werden.

46,XX-DSD

8. Adrenogenitales Syndrom (AGS)

Beim AGS liegt eine Störung der Cortisolbiosynthese aufgrund eines Enzymdefekts in der Nebennierenrinde vor. Stattdessen kommt es zur vermehrten Androgen-Produktion, die bei Mädchen (46,XX-Karyotyp) trotz funktionsfähiger Ovarien und innerem weiblichen Genitale bereits intrauterin eine unterschiedlich ausgeprägte Virilisierung des äußeren Genitale bewirkt. Der 21-Hydroxylase-Mangel wird im Neugeborenen-Screening durch ein erhöhtes 17-Hydroxy-Progesteron erfasst. Entscheidend ist eine frühzeitige und lebenslange Therapie mit Hydrocortison und ggf. Mineralocorticoiden, falls zusätzlich ein Salzverlust vorliegt. In Stresssituationen (Krankheit, Fieber, OP...) ist eine Erhöhung der Hydrocortison-Dosis und evtl. parenterale Gabe erforderlich, da es sonst zu lebensbedrohlichen Stoffwechselkrisen kommen kann. Die Geschlechtsidentität ist in der Regel weiblich, weshalb die Betroffenen eine Zuordnung in die „Kategorie DSD“ ablehnen. Viele Betroffene und Angehörige befürworten eine frühzeitige Genitaloperation, die nach der aktuellen Gesetzeslage nur nach Einwilligung eines Familiengerichtes möglich ist. Die Versorgung ist in einem endokrinologisch ausgerichteten Zentrum sinnvoll, idealerweise in Zusammenarbeit mit einem DSD-Zentrum.

9. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom (MRKHS)

Beim MRKHS liegt eine Hypo- oder Aplasie der Vagina und Müller-Strukturen einschließlich des Uterus vor, weshalb es zu einer primären Amenorrhoe kommt. Die Ovarien sind funktionsfähig, die Brustentwicklung daher normal. Begleitend können Hörstörungen oder Fehlbildungen der ableitenden Harnwege vorhanden sein. Operative Maßnahmen sind erst im einwilligungsfähigen Alter und nach Beginn der Pubertät sinnvoll.

Literatur:

Holterhus PM., Hiort O. (2020) Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung. In: Hiort O., Danne T., Wabitsch M. (eds) Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie. Springer Reference Medizin. Springer, Berlin, Heidelberg. doi.org/10.1007/978-3-662-57309-9_37

Hughes IA et al. (2006): Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 91:554–562. doi: 10.1136/adc.2006.098319