

## Sinnvolle Diagnostik bei Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung

### Reasonable diagnostic pathways in disorders of sex development

**Olaf Hiort\***

Hormonzentrum für Kinder und Jugendliche, Klinik  
für Kinder- und Jugendmedizin, Universität zu Lübeck,  
Lübeck, Deutschland

#### Zusammenfassung

Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung beschreiben eine sehr heterogene Gruppe angeborener Abweichungen der geschlechtlichen Determinierung und Differenzierung, die auch als „Disorders of Sex Development“ oder DSD bezeichnet werden. Hierzu gehören sowohl chromosomale als auch monogen vererbte Störungen, die entweder primär genetisch oder aber hormonell zu einer Abweichung der normalen Geschlechtsentwicklung führen. Laboruntersuchungen können einen wesentlichen Beitrag zur exakten Diagnosestellung leisten. Dabei ist unbedingt auf besondere Bestimmungsmethoden mit ihren zugehörigen alters- und geschlechtsbezogenen Referenzintervallen zu achten. Daher sollte die Beurteilung in einem spezialisierten Zentrum im Kontext mit den klinischen und bildgebenden Befunden erfolgen. Weiterführend sind dann zielgerichtet molekulargenetische Untersuchungen möglich. Bei einem Großteil der Fälle ist heute noch keine genaue kausale Zuordnung möglich. Deshalb ist sowohl zur Diagnosestellung als auch zur Entscheidungsfindung und damit letztendlich für therapeutische Überlegungen ein hochspezialisiertes Team aus Ärzten verschiedenster Fachrichtungen sowie psychosozialen Experten notwendig, um die Eltern und Betroffenen beraten zu können.

**Schlüsselwörter:** Geschlechtsentwicklung; Hormonwirkungen; Molekulargenetik; Pädiatrisches Labor; Sexualhormone.

#### Abstract

Disorders of sex development or “DSD” describe a heterogeneous group of abnormalities of sexual determination and differentiation. This may be caused by chromosomal as well as monogenic aberrations, which may lead either primarily or through endocrine mechanisms to abnormal sexual development. Laboratory investigations play an important role in the diagnostic process. However, special analytical methods have to be taken into account and the usual reference intervals do not apply. Therefore, laboratory results should be interpreted in a specialized center in context with clinical and imaging findings. Furthermore, molecular genetic analysis can be performed for several entities. In a majority of cases, however, a definitive diagnosis is not possible even today. Therefore, management by a highly specialized multidisciplinary team is necessary for stringent diagnosis, prognosis and overall therapeutic decision making. The team must include physicians from different subspecialties as well as psychosocial experts to counsel patients and their families appropriately.

**Keywords:** hormone action; molecular genetics, pediatric laboratory; sex development; sex steroids.

#### Einleitung

Der Begriff „Besonderheiten“ oder „Störungen der Geschlechtsentwicklung“ [Englisch: Disorders of Sex Development (DSD)] bezeichnet eine Gruppe von seltenen bis sehr seltenen angeborenen Fehlbildungen des Urogenitaltrakts und der Reproduktionsorgane mit einer Diskrepanz des chromosomalen, gonadalen und äußerlichen Geschlechts. Im Jahr 2005 wurde eine neue Nomenklatur und Klassifikation eingeführt, die die früheren Begrifflichkeiten wie „Intersexualität“, „Pseudohermaphroditismus“ oder „Hermaphroditismus“ abgelöst hat [1]. Diese Ausdrücke sind wenig sinnvoll, da sie nicht auf die biologischen Prozesse hinweisen und der klinischen Vielfalt nicht gerecht werden. Stattdessen wird in der neuen Nomenklatur und der Klassifikation von den bislang bekannten biologischen Vorgängen der Geschlechtsentwicklung ausgegangen und so eine Ontologie aufgebaut. Beispielsweise sprechen wir jetzt von 46,XX DSD, wo früher

\*Korrespondenz: Prof. Dr. med. Olaf Hiort, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universität zu Lübeck Ratzeburger Allee 160 23562 Lübeck, Deutschland  
Tel.: +451-500-2596  
E-Mail: hiort@paedia.ukl.mu-luebeck.de

der Begriff weiblicher Pseudohermaphroditismus gebraucht wurde und von 46,XY DSD für die früher verwendete Bezeichnung männlicher Pseudohermaphroditismus. In der weiteren Klassifizierung wird heutzutage auch die Gruppe der chromosomalen Aberrationen zu den Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung dazugezählt, also auch das Klinefelter-Syndrom (47,XXY) und das Ullrich-Turner-Syndrom (45,X und Varianten). Die neue Einteilung ist als Leitfaden für das diagnostische Vorgehen bei DSD wichtig. Tabelle 1 fasst die Klassifikation zusammen.

Kinder, die mit einem uneindeutigen Genitalbefund geboren werden, sollen einer stringenten und zielführenden Diagnostik zugeführt werden, um sowohl lebensbedrohliche Erkrankungen, wie beim Salzverlust des adrenogenitalen Syndroms, rechtzeitig zu erkennen, als auch die erheblichen Sorgen und Ängste der Eltern bezüglich der Geschlechtszuweisung und des weiteren Vorgehens möglichst adäquat beantworten zu können [2]. Dazu bedarf es eines entsprechenden Zentrums, das sich mit den besonderen Anforderungen und Belangen bei DSD gut auskennt und idealerweise aus einem multidisziplinären Team von Ärzten und Naturwissenschaftlern verschiedener Fachrichtungen (Neonatologie, Endokrinologie, Pädiatrie, Genetik, Laboratoriumsmedizin, gegebenenfalls Gynäkologie, Urologie oder Kinderchirurgie) besteht. Die folgenden Ausführungen sollen daher die Möglichkeiten und Notwendigkeiten der Diagnostik auf den verschiedenen Ebenen der ersten Versorgung und in Spezialzentren aufzeigen. Von besonderer Wichtigkeit ist aber auch, dass den Familien und auch natürlich den Patienten ab dem Kindesalter eine spezielle psychologische Unterstützung angeboten wird, die es ihnen erlaubt, sowohl die Untersuchungen als auch die zu Grunde liegenden Erkenntnisse der Geschlechtsentwicklung besser zu verstehen und sie in die Lage versetzt,

sämtliche therapeutische Entscheidungen einvernehmlich mitzutragen [3]. In diesem Sinne ist auch die Unterstützung durch Patientengruppen sowohl für Eltern als auch für Betroffene von großer Wichtigkeit.

## Klinische Untersuchung

Patienten mit DSD können in sehr unterschiedlichen Altersspektren ärztliche Aufmerksamkeit auf sich ziehen, je nachdem, ob eine offensichtliche Fehlbildung der Genitalstrukturen vorliegt, oder aber ob erst im Verlauf durch eine Fehlfunktion der Keimdrüsen die geschlechtliche Entwicklung zum Beispiel in der Pubertät auffällig erscheint. Die klinische Untersuchung wird sich nach diesen Gegebenheiten richten müssen.

Das Neugeborene mit einer offensichtlichen Fehlbildung der äußeren Genitalstrukturen sollte von einem erfahrenen Pädiater auf das Vorhandensein weiterer Fehlbildungen untersucht werden. In der klinischen Untersuchung ist darauf zu achten, ob die Gonaden tastbar sind, und eine Sonographie sollte Aufschluss darüber geben, ob ein Uterus vorhanden ist und ob Fehlbildungen der harnableitenden Wege vorliegen. Die initial wichtigste Laboruntersuchung ist der Nachweis des Y-Chromosoms mittels FISH, jedoch sollte auch eine vollständige Chromosomenanalyse mit der Bestimmung der Feinstruktur vorgenommen werden [4].

Ältere Kinder kommen oftmals durch sehr unterschiedliche Wege in die ärztliche Diagnostik. Im Kleinkindalter fallen manche Kinder mit 46,XY DSD durch Leistenbrüche auf. Bei der operativen Versorgung lassen sich Gonaden mit Hodenstrukturen bei phänotypisch als Mädchen eingeordneten Kindern nachweisen. Ältere Kinder und Jugendliche

**Tabelle 1** Neue Klassifikation von Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung nach Hughes et al. [1].

46,XY DSD	46,XX DSD	Numerische Veränderungen der Geschlechtschromosomen
(A) Störungen der Gonaden- bzw. Hodenentwicklung	(A) Störungen der Gonaden- bzw. Ovarienentwicklung	(A) 45,X (Turner-Syndrom und Varianten)
1. komplette Gonadendysgenese (Swyer-Syndrom)	1. Ovotestikuläre DSD	
2. partielle Gonadendysgenese	2. Testikuläre DSD (z.B. SRY+, dup SOX9)	
3. Gonadenregression	3. Gonadendysgenese	
4. Ovotestikuläre DSD		
(B) Störungen der Hormonsynthese oder Hormonwirkung	(B) Androgenüberschuss	(B) 47,XXY Klinefelter-Syndrom und Varianten
1. Störung der Androgenbiosynthese	1. angeboren (Formen des Adrenogenitalen Syndroms)	
2. Störungen der Androgenwirkung	2. fetoplazentar (z.B. Aromatasemangel,)	
3. Störungen des LH-Rezeptors	3. maternal (Luteoma, exogen etc.)	
4. Störungen des Anti-Müller-Hormons und seines Rezeptors		
(C) Andere	(C) Andere	(C) 45,X/46,XY
(z.B. schwere Hypospadien, kloakale Ekstrophie)	(z.B. kloakale Ekstrophie, vaginale Atresie, andere Syndrom wie Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom)	(gemischte Gonadendysgenese, Ovotestikuläre DSD)
		(D) 46,XX/46,XY (Mosaik, Ovotestikuläre DSD)

hingegen werden durch eine abweichende Pubertätsentwicklung auffällig. Bei manchen Kindern mit 46,XX DSD und adrenogenitalem Syndrom fallen eine Beschleunigung der körperlichen Reife, eine frühzeitige Adrenarche und in der Folge eine vorzeitige Pubertätsentwicklung auf. Bei anderen Kindern, bei denen die Keimdrüsen nicht adäquat angelegt sind (Gonadendysgenese), steht eine ausbleibende Pubertätsentwicklung im Vordergrund. Bei Kindern mit speziellen Störungen der Hormonsynthese kann eine inadäquate Vermännlichung während der Pubertät Auslöser für weitergehende Untersuchungen sein. Manche Jugendliche stellen sich trotz einer adäquaten Pubertätsentwicklung auch erst mit einer primären Amenorrhoe durch das Fehlen der inneren weiblichen Genitalstrukturen vor, wie zum Beispiel bei der Androgenresistenz [2].

Die vollständige klinische Untersuchung muss daher immer neben der genauen Beschreibung des genitalen Phänotyps eine Aussage über die Lage und das Aussehen der Gonaden sowie eine Beschreibung des inneren Genitale beinhalten [5]. Dies ist die Voraussetzung für die Initiierung der sinnvollen weiteren Vordiagnostik.

## Labordiagnostik

### Steroidhormone

Die Bestimmung der Steroidhormone ist eine der wichtigsten, aber auch am schwierigsten zu interpretierenden Komponenten der Labordiagnostik bei DSD. Grundsätzlich gilt, dass alle Konzentrationen stark alters- und geschlechtsabhängig sind und Erwachsenen-Referenzintervalle nur in Ausnahmefällen anzuwenden sind. Zur Bestimmung von definierten Enzymdefekten können Quotientenbildungen zwischen verschiedenen Analyten notwendig sein, die allerdings von den absolut bestimmten Konzentrationswerten der einzelnen Parameter abhängig sind. Auch die Quotienten können anscheinend altersspezifisch sein. Daher ist die Bestimmung von Hormonprofilen von besonderer Bedeutung und hat sich vor allem in der Urinanalytik bewährt.

Die Analysen mit direkten Immunoassays sind oftmals unspezifisch und für die Diagnostik bei DSD nicht geeignet, weil diese Assays auf die bei Erwachsenen zu erwartenden Konzentrationen kalibriert sind und die Referenzintervalle im Kindesalter oftmals ungenügend validiert sind. Zudem interferieren im Neugeborenen- und Säuglingsalter oftmals fetale Steroide der Nebenniere mit diesen Bestimmungsmethoden. Daher hat sich in der Steroidbestimmung zur Differentialdiagnostik bei DSD entweder die Bestimmung mit Immunoassays nach Extraktion oder neuerdings per LC-MS/MS bewährt [6, 7]. Im Urin gilt die Bestimmung mittels GC-MS Analyse für sämtliche Formen des adrenogenitalen Syndroms als sinnvoll und spezifisch [6, 8]. Aber auch hier müssen dem Labor altersspezifische Referenzintervalle zu den Profilen vorliegen. Bei der Bestimmung ist darauf zu achten, dass Kinder physiologischerweise in den ersten Lebensmonaten eine „Minipubertät“ durchlaufen, während der es zu einer deutlichen Stimulation der Gonadotropine,

aber auch der Sexualsteroiden kommt. So erreichen die Konzentrationen von Testosteron beim Jungen vom zweiten bis sechsten Lebensmonat fast das Erwachsenen-Referenzintervall, bevor sie in den präpubertären Bereich absinken. Daher ist nach dem sechsten Lebensmonat oftmals eine Testung mit Stimulation der Gonaden notwendig, um eine Synthese der gonadalen Sexualsteroiden nachzuweisen und entsprechend zu interpretieren.

Hierzu eignet sich bei einem Kind mit vermutetem Hodengewebe der Stimulationstest mit humanem Choriongonadotropin (HCG), der sowohl die Funktionsfähigkeit der Hoden insgesamt als auch verschiedene Biosynthesedefekte erkennen lassen soll [9]. Es existieren verschiedenste Protokolle, deren Ergebnisse für die verschiedenen Formen von DSD bislang nicht endgültig validiert sind. Sinnvoll ist daher, nach einer HCG-Stimulation sowohl eine Konzentrationsbestimmung der Steroide im Plasma mittels LC-MS/MS vorzunehmen (alternativ Bestimmung mittels Immunoassay nach Extraktion) und gleichzeitig eine Bestimmung der Urinsteroide mittels GC-MS. So können definierte Störungen wie der 5 $\alpha$ -Reduktase-Mangel in der Differentialdiagnostik der Androgenresistenz nachgewiesen werden. Anscheinend lässt die Urinsteroidanalyse den Nachweis eines 5 $\alpha$ -Reduktase Mangels auch nach Entfernung der Gonaden zu. Zudem sollte bei der Durchführung der Stimulation eine Bestimmung vor und nach Testbeginn zur weiteren Interpretation vorliegen. Grundsätzlich ist für die Bewertung der testikulären Funktion die Analyse von Androstendion, Testosteron und Dihydrotestosteron sinnvoll. Wenn ovarielles Gewebe nachgewiesen werden soll, so hat sich die Durchführung eines Stimulationstests mit humanem Menopausen gonadotropin (hMG) bewährt. hMG führt zu einer Stimulation der Thekazellen und damit normalerweise zu einem deutlichen Anstieg der Konzentrationen von Inhibin-A und Estradiol [10].

Hingegen ist die Durchführung eines ACTH-Stimulationstest zum Nachweis eines adrenogenitalen Syndroms zumindest im Neugeborenen- und Säuglingsalter nicht unbedingt notwendig. In dieser Altersspanne reicht meist die Bestimmung der basalen Konzentrationen mittels LC-MS/MS oder eben insbesondere die Bestimmung der Urinanalyte im 24-Stunden-Sammelurin oder aber, je nach Rücksprache mit dem Labor, auch im Spontanurin. Der ACTH-Stimulationstest ist den nicht-klassischen Formen des AGS im späteren Lebensalter vorbehalten, sollte dann aber auch regelhaft durchgeführt werden, bevor kostenintensive molekulargenetische Untersuchungen initiiert werden.

### Peptidhormone

Neben der Bestimmung der Sexualsteroiden ist die Bestimmung der Gonadotropine gerade im Neugeborenen- und frühen Säuglingsalter und natürlich auch im Rahmen der Abklärung von DSD während der Pubertät sinnvoll. Nur so kann nachgewiesen werden, ob eine zentrale Stimulation oder ein hypogonadotroper Hypogonadismus vorliegt. Diese Konstellation sollte bekannt werden, bevor ein Stimulationstest vorgenommen wird. In den letzten Jahren hat die Bestimmung

der Sertolizellmarker Inhibin-B und Anti-Müller-Hormon (AMH) eine zunehmende Bedeutung in der Labordiagnostik bei DSD bekommen [11, 12]. AMH wird von den Sertolizellen normalerweise von der Neugeborenenperiode bis zur Pubertät in größeren Mengen synthetisiert. Somit dient der Nachweis des AMH dem Nachweis von testikulärem Gewebe. Bei der Gonadendysgenese sind sowohl die Konzentration des AMH als auch die der Steroidhormone vermindert. Bei spezifischen Enzymdefekten hingegen finden sich im Altersreferenzintervall liegende Konzentrationen für das AMH, während die Endprodukte der Steroidsynthese vermindert sein können. Bei der Androgenresistenz, bei der eine unauffällige testikuläre Funktion vorliegt, sind ab der Pubertät sowohl die Testosteronkonzentration als auch die des Anti-Müller-Hormons erhöht. Tabelle 2 fasst definierte Formen von DSD zusammen und zeigt die typischen Laborkonstellationen. Zur Interpretation seien einige Gruppen zusammengefasst.

**46,XX DSD** 46,XX DSD können durch Störungen der ovariellen Entwicklung, Konstellationen mit Androgenexzess und besondere Syndrome verursacht sein (Tabelle 1). Dabei ist das adrenogenitale Syndrom die häufigste Form von 46,XX-DSD, wenn die Kinder mit einem auffälligen Genitalbefund in der Neonatalperiode entdeckt werden. Zu diesem Zeitpunkt lassen sich dann oftmals ein Androgenexzess und gegebenenfalls eine Verminderung der Glukokortikoid-Konzentrationen sowie eine Störung der Mineralkortikoidfunktion nachweisen. Die entsprechenden Profile identifizieren die Untergruppen, wobei der 21-Hydroxylase-Mangel bei weitem am häufigsten entdeckt wird. Seltener kommen der 11- $\beta$ -Hydroxylase-Mangel sowie der P450-Oxidoreduktase-Mangel vor, andere Formen sind noch viel seltener. Von besonderer Bedeutung wurde in den

letzten Jahren der P450-Oxidoreduktase-Defekt, weil er letztendlich aus einem scheinbar kombinierten Defekt in den Enzymen CYP17A1 und CYP21A2 besteht, oder auch als CYP19A1 (Aromatase)-Defizienz imponieren kann. Zu Grunde liegt dieser Störung aber eine gesteigerte Androgenproduktion nur während der pränatalen und frühen neonatalen Phase, danach liegt ein Mangel an Geschlechtshormonen vor. Letztendlich handelt es sich um einen Kofaktor-Mangel für die beiden oben genannten Enzymsysteme.

46,XX DSD kann auch als Besonderheit der Geschlechtsentwicklung manifestieren, bei der beide Formen von Gonaden, also ovarielles und testikuläres Gewebe vorliegen, oder aber auch als sogenannte 46,XX testikuläre DSD, bei der oftmals durch eine Translokation des SRY-Gens eine testikuläre Differenzierung der Gonaden erfolgt ist. Bei beiden Formen lässt sich anhand der Sertolizellmarker und der Testosteronkonzentrationen sowie letztendlich histologisch testikuläres Gewebe nachweisen.

**46,XY DSD mit erniedrigtem Testosteron und niedrigen Vorläufern** Die Differentialdiagnose von 46,XY DSD ist viel komplexer. Bei niedrigen Konzentrationen von Testosteron und seinen Vorläufer-Steroiden ist differentialdiagnostisch an eine frühe Störung der Steroidbiosynthese, an einen LH-Rezeptordefekt oder aber an eine Gonadendysgenese zu denken. In diesen einzelnen Gruppierungen sind wiederum sehr unterschiedliche Entitäten bekannt, die zum Teil auch mit einer Nebenniereninsuffizienz einhergehen. Daher ist eine genaue Konzentrationsbestimmung der verschiedenen Vorläufer notwendig. Postpubertär liegt bei allen Formen häufig das Bild eines hypergonadotropen Hypogonadismus vor, wobei die FSH-Konzentration bei der Gonadendysgenese deutlicher erhöht sein kann. Hilfreich ist in der Differentialdiagnose zwischen einem Steroidbiosynthesedefekt und einer

**Tabelle 2** Häufigere Differenzialdiagnose von 46,XX DSD und 46,XY DSD in Abhängigkeit von klinischem Befund und Laborwerten. Die Laborbefunde beziehen sich auf die üblichen Referenzintervalle für das Kerngeschlecht, nicht für das klinische Geschlecht, da dieses zu variabel ist.

Karyotyp	Inneres Genitale	Laborbefunde		Mögliche Diagnose	Differenzialdiagnose
		Sexualsteroid	Peptidhormon		
46,XX	Ovarien, Uterus	T ↑, 17-OHP ↑ T ↑, 17-OHP ↔	LH ↔, AMH ↔ LH ↔, AMH ↔	21-Hydroxylase-Mangel Seltene Form des AGS	Andere Form des AGS Feto-plazentare Hyperandrogenämie Feto-plazentare Hyperandrogenämie
		T ↔, 17-OHP ↔	LH ↔, AMH ↔	P450 Oxidoreduktase-Mangel	
		T ↔	LH ↔, AMH ↔	Testikuläre 46,XX DSD	
46,XY	Uterus, keine Ovarien	T ↓, A ↓ T ↓, A ↓	LH ↑, FSH ↑↑, AMH ↓ LH ↑, FSH ↔, AMH ↔	Gonadendysgenese LH-Rezeptor-Defekt	Frühe Störungen der Steroidbiosynthese
		T ↓, A ↑ T ↔-↑, A ↔, DHT ↓ T ↔-↑, A ↔, DHT ↓-↔	LH ↑, FSH ↔, AMH ↔ LH ↔, FSH ↔, AMH ↔ LH ↔-↑, FSH ↔, AMH ↔	17 $\beta$ -HSD-Mangel 5 $\alpha$ -Reduktase, Mangel Androgenresistenz	
	Kein Uterus				Androgenresistenz 5 $\alpha$ -Reduktase-Mangel

T, Testosteron; 17-OHP, 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesteron; A, Androstendion; DHT, Dihydrotestosteron; LH, Luteinisierendes Hormon; FSH, Follikelstimulierendes Hormon; AMH, Anti-Müller Hormon.



Gonadendysgenese die Bestimmung der Konzentrationen von AMH oder Inhibin-B zur Beurteilung der Sertolizellfunktion (siehe oben, [12]). Klinisch sind bei LH-Rezeptor-Defekt oder Steroidbiosynthesedefekt keine Müllerschen Strukturen nachweisbar, das Anti-Müller-Hormon ist meistens im Referenzbereich zu finden. Bei der Gonadendysgenese lassen sich häufig bildmorphologisch Rudimente Müllerscher Strukturen nachweisen und AMH oder Inhibin-B sind in ihren Konzentrationen erniedrigt oder nicht nachweisbar. Schwierig ist die Abgrenzung der partiellen Gonadendysgenese, da die Müllerschen Strukturen oftmals schwer nachzuweisen sind und das Inhibin-B, bzw. AMH nur gering erniedrigt sein können.

**46,XY DSD mit niedrigem Testosteron und hohen Vorläufern** Diese Gruppe bezeichnet definierte Enzymdefekte, insbesondere den  $17\alpha$ -Hydroxylase(CYP17A1)-Defekt, P450-Oxidoreduktase-Defekt und den  $3\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase-2-Mangel-, die auch mit einer adrenalen Dysfunktion einhergehen, sowie den  $17\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase-Typ-3-Mangel, der durch eine Umwandlungsdefizienz von Androstendion zu Testosteron bedingt ist. Der Phänotyp kann sehr ähnlich sein; immer sind keine Müllerschen Strukturen nachweisbar, die Hoden oftmals tastbar oder aber mittels Bildgebung nachweisbar [13]. Das Anti-Müller-Hormon oder das Inhibin-B sind jeweils im altersgemäßen männlichen Referenzintervall zu finden [12]. Die endgültige Diagnose wird durch die Quotienten der Vorläufersteroiden und des dem Defekt nachgeschalteten Metaboliten gestellt. Je nach Diagnose kann die Durchführung eines ACTH-Tests oder eines HCG-Tests sinnvoll sein.

**46,XY DSD mit normalem Testosteron und normalen Vorläufern** Hier sind im Wesentlichen zwei Störungsbilder zu bedenken. Zum einen der  $5\alpha$ -Reduktase-Typ-2-Mangel, bei dem die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron in der peripheren Zielzelle gestört ist. Somit ist oftmals der Testosteron/Dihydrotestosteron-Quotient nach hCG-Stimulation erhöht [9]. Da jedoch Isoenzyme der  $5\alpha$ -Reduktase an der DHT-Synthese beteiligt sind, können die Quotienten auch falsch „normal“ sein. Zur Diagnostik besser geeignet ist das Urinsteroidprofil, das die Exkretion von  $5\alpha$ - zu  $5\beta$ -Androgenen beurteilt.

Andererseits gehört in diese Kategorie auch die Androgenresistenz, bei der eine unauffällige testikuläre Funktion besteht und als Grundlage der Störung Mutationen im Androgenrezeptor der Zielzellen vorliegen [14]. Bei der kompletten Androgenresistenz findet sich allerdings oftmals keine wesentliche Ausprägung der „Minipubertät“, so dass die Testosteronkonzentrationen im Neugeborenen- und Säuglingsalter auch niedrig sein können [15, 16]. Die Diagnose wird erst offensichtlich, wenn die Pubertätsentwicklung einsetzt und die Kinder eine normale weibliche Pubertät durchlaufen, obwohl die im Plasma oder Serum bestimmten Testosteronkonzentrationen sogar über dem männlichen adulten Referenzintervall liegen können [17, 18]. Im Kindesalter zeigt sich oftmals ein überschießender Anstieg des Testosterons nach HCG-Stimulation [16]. Auch in dieser Gruppe ist das AMH oder das Inhibin-B im üblichen

altersgemäßen männlichen Referenzintervall oder sogar erhöht zu finden [12].

## Qualitätssicherung

Der Einsatz qualitätssichernder Maßnahmen bei allen Bestimmungsmethoden und deren Beurteilung ist unbedingt zu befürworten. Gerade bei seltenen Erkrankungen, zu denen DSD gehört, werden regelhafte Zertifizierungen jedoch oftmals nicht angeboten. Hier sind Organisationsstrukturen zu definieren, die qualitätssichernde Maßnahmen erlauben und kontrollieren. Dies wird für die zukünftige Einrichtung von designierten Zentren für Seltene Erkrankungen auf nationaler und internationaler Ebene und deren Kooperationspartner auch von der Europäischen Kommission gefordert.

## Einsatz Molekulargenetischer Untersuchungen

In der Gesamtgruppe von Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung lassen sich viele Formen genetischer Störungen und Vererbungswege nachweisen. Es sind sowohl autosomal-dominant als auch autosomal-rezessiv und X-chromosomal-rezessiv Störungen bekannt. Generell gilt, dass bei den spezifischen Enzymdefekten, die oftmals autosomal-rezessiv vererbt werden, und bei der Androgenresistenz, die einem X-chromosomal-rezessivem Erbgang folgt, die genetische Grundlage oftmals durch den Nachweis einer spezifischen Mutation detektiert werden kann. In diesem Fall sollte daher auch eine molekulargenetische Untersuchung zum letztendlichen Beweis der bereits klinisch und laborchemisch gestellten Diagnose durchgeführt werden. Schwieriger ist der Einsatz der molekulargenetischen Diagnostik bei den Formen der Gonadendysgenese oder auch bei unspezifischen Formen von urogenitalen Fehlbildungen. Hier sollte die Indikation zur molekulargenetischen Untersuchung nur anhand einer ausführlichen klinischen Evaluation und Interpretation der Laborkonstellation durch einen pädiatrischen Endokrinologen eingeleitet werden. Mit der Erweiterung der technischen Möglichkeiten zur molekulargenetischen Diagnostik sollte die Möglichkeit der Differenzierung der Gonadendysgenesen in Erwägung gezogen werden, da zum Beispiel der Nachweis einer *WT-1*-Genmutation von enormer Wichtigkeit für die weitere Prognose der betroffenen Patienten sein kann, denn diese Mutationen sind bei einem Denys-Drash-Syndrom mit der Entwicklung von Wilms-Tumoren assoziiert [19]. Jeder molekulargenetische Befund stellt neben der Verifizierung der Diagnose auch die Grundlage der genetischen Beratung betroffener Familien dar.

## Fazit

Besonderheiten der Geschlechtsentwicklung [Englisch: Disorders of Sexual Development (DSD)] stellen eine sehr heterogene Gruppe von Fehlbildungen der Urogenitalorgane dar. Die klinische Differentialdiagnostik und das Management sollten durch ein Expertenteam verschiedener Fachrichtungen

in einem speziell dafür ausgerichteten Referenzzentrum erfolgen. Auch die Durchführung und Interpretation von Laborbefunden bedarf der besonderen Expertise und kann meist nicht mit Routine-Labormethoden durchgeführt werden. In Abhängigkeit der klinischen und laborchemischen Diagnose kann zielgerichtet eine molekulargenetische Diagnostik sinnvoll sein. Bestenfalls sollte die gesamte Diagnostik in dem dafür geeigneten Zentrum stattfinden.

## Danksagung

Der Autor bekommt Unterstützung durch das 7. Forschungsrahmenprogramm der EU für das Projekt EuroDSD (Fördernummer 201444).

## Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass keine wirtschaftlichen oder persönlichen Interessenkonflikte bestehen. Die Unterstützung des Autors hat auf die Entscheidung, den vorliegenden Artikel zu schreiben und zur Publikation einzureichen, keinen Einfluss genommen.

## Literatur

- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Grp LE. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006;91:554–63.
- Ahmed SF, Achermann JC, Arl W, Balen AH, Conway G, Edwards ZL, et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clin Endocrinol* 2011;75:12–26.
- Jurgensen M, Kleinemeier E, Lux A, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Hiort O, et al. Psychosexual development in children with disorder of sex development (DSD) – results from the German Clinical Evaluation Study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:565–78.
- Hiort O, Gillissen-Kaesbach G. Disorders of sex development in developmental syndromes. *Endocr Dev* 2009;14:174–80.
- Sinnecker GH, Hiort O, Nitsche EM, Holterhus PM, Kruse K. Functional assessment and clinical classification of androgen sensitivity in patients with mutations of the androgen receptor gene. German Collaborative Intersex Study Group. *Eur J Pediatr* 1997;156:7–14.
- Krone N, Hughes BA, Lavery GG, Stewart PM, Arlt W, Shackleton CH. Gas chromatography/mass spectrometry (GC/MS) remains a pre-eminent discovery tool in clinical steroid investigations even in the era of fast liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC/MS/MS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:496–504.
- Kulle AE, Riepe FG, Melchior D, Hiort O, Holterhus PM. A novel ultra pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone in pediatric blood samples: age- and sex-specific reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2399–409.
- Wudy SA, Hartmann M, Homoki J. Hormonal diagnosis of 21-hydroxylase deficiency in plasma and urine of neonates using benchtop gas chromatography-mass spectrometry. *J Endocrinol* 2000;165:679–83.
- Hiort O, Willenbring H, Albers N, Hecker W, Engert J, Dibbelt L, et al. Molecular genetic analysis and human chorionic gonadotropin stimulation tests in the diagnosis of prepubertal patients with partial 5 alpha-reductase deficiency. *Eur J Pediatr* 1996;155:445–51.
- Steinmetz L, Rocha MN, Longui CA, Damiani D, Dichtchekian V, Setian N. Inhibin A production after gonadotropin stimulus: a new method to detect ovarian tissue in ovotesticular disorder of sex development. *Hormone Research* 2009;71:94–9.
- Kubini K, Zachmann M, Albers N, Hiort O, Bettendorf M, Wolffe J, et al. Basal inhibin B and the testosterone response to human chorionic gonadotropin correlate in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:134–8.
- Rey RA, Belville C, Nihoul-Fekete C, Michel-Calemard L, Forest MG, Lahlou N, et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:627–31.
- Lee YS, Kirk JM, Stanhope RG, Johnston DI, Harland S, Auchus RJ, et al. Phenotypic variability in 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency and diagnostic pitfalls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:20–8.
- Werner R, Grottsch H, Hiort O. 46,XY disorders of sex development – the undermasculinised male with disorders of androgen action. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:263–77.
- Ahmed SF, Cheng A, Hughes IA. Assessment of the gonadotrophin-gonadal axis in androgen insensitivity syndrome. *Arch Dis Child* 1999;80:324–9.
- Bouvattier C, Carel JC, Lecointre C, David A, Sultan C, Bertrand AM, et al. Postnatal changes of T, LH, and FSH in 46,XY infants with mutations in the AR gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:29–32.
- Papadimitriou DT, Linglart A, Morel Y, Chaussain JL. Puberty in subjects with complete androgen insensitivity syndrome. *Hormone Research* 2006;65:126–31.
- Doehnert U, Bertelloni S, Richter-Unruh A, Werner R, Hiort O. Hormone profiles in adolescents and adults with complete androgen insensitivity syndrome. In: Hiort O, editor. 3rd International Symposium on Disorders of Sex Development. Luebeck; 2011:57.
- Cools M, Wolffenbuttel KP, Drop SL, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Gonadal development and tumor formation at the crossroads of male and female sex determination. *Sex Dev* 2011;5:167–80.