

Male-to-female sex reversal und Pseudohermaphroditismus masculinus

Sibylle Jakubiczka und Peter F. Wieacker

Institut für Humangenetik, Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg

Zusammenfassung

Die Kaskade der männlichen Geschlechtsdifferenzierung besteht aus vielen Einzelschritten und verlangt ein komplexes Zusammenspiel der daran beteiligten Gene. Diese Gene und ihre Wechselwirkung sind zum heutigen Zeitpunkt nur teilweise bekannt und werden erst nach und nach identifiziert. In einigen Fällen konnten durch zytogenetisch sichtbare Aberrationen Gene lokalisiert und identifiziert werden. Grundsätzlich können an jedem Schritt der Kaskade Störungen auftreten und in unterschiedlichen Krankheitsbildern resultieren. Inzwischen konnten Mutationen in einer Reihe von Genen nachgewiesen und mit entsprechenden Phänotypen in Verbindung gebracht werden. Der folgende Artikel gibt eine Übersicht über Krankheitsbilder bei denen ein male-to-female sex reversal bzw. ein Pseudohermaphroditismus masculinus entweder isoliert oder als Teil einer übergeordneten Erkrankung beobachtet wird.

Schlüsselwörter

male-to-female sex reversal, Pseudohermaphroditismus masculinus, intersexuelles Genitale, Gonadendysgenese

Summary

The cascade of male sex differentiation consists of numerous steps in which the genes involved have complex interactions. These genes and their interrelations are not all known yet but are identified successively. In some cases,

cytogenetic visible aberrations had led to the localization and identification of such genes. In principle, each step of the cascade of male sexual differentiation can fail and result in various disorders. So far, mutations in a number of genes could be identified and correlated with corresponding phenotypes. This article gives an overview of genetic conditions in which male-to-female sex reversal or male pseudohermaphroditism occurs either isolated or as a syndromic form.

Keywords

male-to-female sex reversal, male pseudohermaphroditism, ambiguous genitalia, gonadal dysgenesis

Einleitung

Störungen der Geschlechtsdifferenzierung zeigen sich entweder bei der Geburt, wenn ein intersexuelles äußeres Genitale vorliegt, oder zum Zeitpunkt der Pubertät, wenn sekundäre Geschlechtsmerkmale ausbleiben oder diskordant zum angenommenen Geschlecht auftreten. Von einem Pseudohermaphroditismus masculinus spricht man, wenn bei männlichem Karyotyp ein intersexuelles Genitale oder ein weiblicher Phänotyp vorliegen. Insofern kann das male-to-female sex reversal, bei dem trotz eines unauffälligen Karyotyps der Phänotyp eindeutig weiblich ist, als eine extreme Form des Pseudohermaphroditismus masculinus angesehen werden. Beim Hermaphroditismus verus liegen unabhängig vom Chromosomensatz so-

wohl testikuläres als auch ovarielles Gewebe vor.

Die Kaskade der männlichen Geschlechtsdeterminierung ist schematisch im Beitrag von G. Scherer wiedergegeben. Aus dem Mesoderm entwickeln sich die bipotenten Gonaden, aus denen sich in Anwesenheit des Y-Chromosoms unter Einfluss des Testis-determinierenden Faktors (TDF) die Testes differenzieren. Das Gen SRY (sex determining region Y), welches vor ca. 10 Jahren entdeckt wurde, kodiert für den TDF. Unter TDF-Einfluss differenzieren die Stützzellen zu Sertoli- und die Zwischenzellen zu Leydig-Zellen. Die Sertoli-Zellen sezernieren AMH (Anti-Müller-Hormon = MIS, Müller inhibiting substance), das die Regression der Müllerschen Strukturen verursacht, während die Leydig-Zellen unter Stimulation von Choriongonadotropin (hCG) Testosteron bilden, das die Differenzierung der Wolffschen Strukturen zu Nebenhoden, Samensträngen und Samenblase bewirkt. Die Entwicklung des äußeren männlichen Genitale wird vor allem durch Dihydrotestosteron reguliert. Im Gegensatz hierzu entwickeln sich in Abwesenheit eines Y-Chromosoms die Gonaden zu Ovarien. Aufgrund der ausbleibenden AMH-Einwirkung differenzieren die Müllerschen Strukturen zu Uterus, Eileitern und dem oberen Teil der Vagina. Der fehlende Androgeneinfluss führt zur Regression der Wolffschen Strukturen und dem Ausbleiben der Virilisierung des äußeren Genitale.

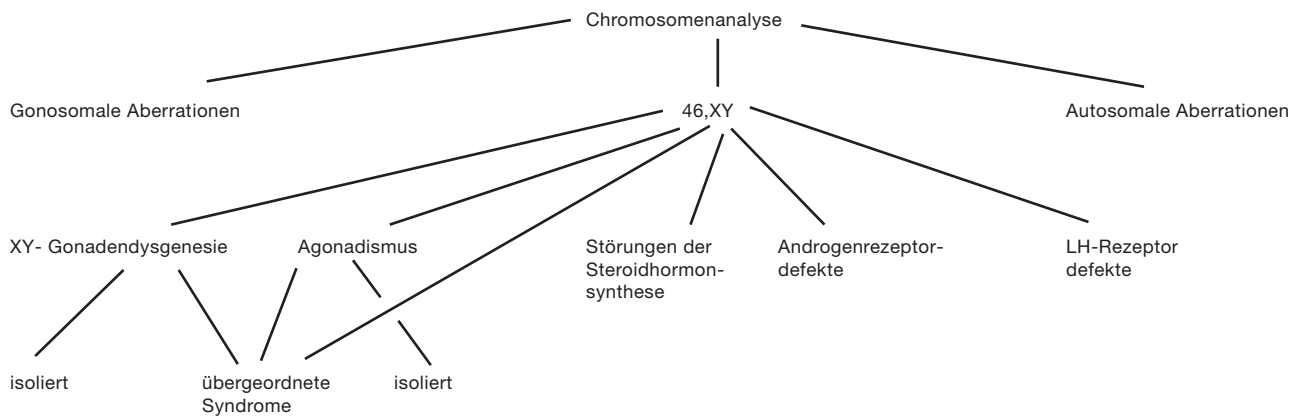


Abb 1 Klinisch-genetische Abklärung eines male-to-female sex-reversal und Pseudohermaphroditismus masculinus

Bei Verdacht auf eine Geschlechtsdifferenzierungsstörung sollte zunächst eine Chromosomenanalyse durchgeführt werden. Als mögliche pathologische Ergebnisse können sich hieraus einerseits gonosomale und andererseits autosomale Aberrationen ergeben. Eine Untersuchung des inneren und äußeren Genitale, Hormonuntersuchungen sowie die Einschätzung von Zusatzsymptomen geben weitere, richtungsweisende diagnostische Hinweise (Abb. 1).

1. Chromosomenstörungen

1.1. Gonosomale Aberrationen

Strukturelle Aberrationen des Y-Chromosoms: In seltenen Fällen werden bei Frauen mit 46,XY-Karyotyp Deletionen des terminalen Abschnitts von Yp unter Einschluss des SRY-Gens gefunden. Der Phänotyp kann je nach Ausmaß der Deletion dem Turner-Syndrom ähnlich sein oder mit normaler Körpergröße einhergehen (Disteche et al., 1986).

Duplikation von Xp21: Duplikationen unter Einschluss der DSS-Region (dose-sensitive sex reversal) in Xp21.2-22.3 führen zum sex reversal. In dieser Region ist das DAX1-Gen (DSS – AHC critical region on the X chromosome 1) lokalisiert (Muscatelli et al., 1994). Als Zusatzsymptom kann eine psychomotorische Retardierung auftreten (Ogata et al., 1992). (S. a. DSS-Duplikation).

45,X/46,XY: Im Falle eines Turner-Mosaiks mit einer Y-Zelllinie lassen sich drei phänotypische Gruppen unterscheiden, die auf unterschiedlichen Verhältnissen der Zelllinien zueinander beruhen. Die erste Gruppe umfasst Individuen mit eindeutig weiblichem Genitale und Turner-Stigmata. Es liegen Stranggonaden vor, die ein Entartungsrisiko von ca. 15-20% aufweisen (Simpson, 1976). In der zweiten Gruppe weisen die Betroffenen ein intersexuelles Genitale auf. Es kann eine asymmetrische oder eine gemischte Gonadendysgenese mit fibrös degeneriertem Gonadengewebe und dysgenetischem Hodengewebe (mit entsprechendem Tumorrisiko) bestehen. Die dritte Gruppe umfasst Personen mit normalen äußerem Genitale, wobei das innere Genitale unauffällig männlich sein kann oder Störungen der Wolffschen Strukturen aufweist.

46,XX/46,XY oder 46,XX/47,XXY: Diese Aberrationen können zum Hermaphroditismus verus führen. Beim Hermaphroditismus verus wird anatomisch zwischen lateraler, unilateraler und bilateraler Form unterschieden. Zytogenetisch werden folgende Chromosomenkonstellationen gefunden:

– 46,XX/46,XY (13%) oder 46,XX/46,XXY (15%): diese Aberrationen sind meistens mit einem intersexuellen äußerem Genitale verbunden. Das innere Genitale weist entweder bilaterale Ovotestes oder eine laterale Gonadenverteilung auf. Ein Uterus ist oft vorhanden, Tuben werden meist auf der Seite eines Ovars oder eines Ovotestis beobachtet. In der

Pubertät kommt es zur Gynäkomastie. Zu beachten ist, dass bei der Chromosomenkonstellation 46,XX/46,XY ein Chimärismus vorliegt, während bei der Konstellation 46XX/46,XXY ein Mosaik sehr wahrscheinlich ist.

– 46,XY (12%): meistens liegt eine laterale, seltener eine unilaterale oder bilaterale Gonadenverteilung vor.

– 46,XX (60%): meistens findet man ein intersexuelles, eher männlich geprägtes äußere Genitale. In ca. zwei Dritteln der Fälle ist ein Uterus nachweisbar. In seltenen Fällen sind diese Patienten SRY-positiv.

1.2. Autosomale Aberrationen

Genitale Fehlbildungen werden bei vielen autosomalen Aberrationen beobachtet (Übersicht bei Schinzel, 1984). Bei einigen Veränderungen kommt es bei männlichem Karyotyp zu einem intersexuellem Genitale oder einer Geschlechtsumkehr. In einigen Fällen führte die Analyse der Aberrationen zur Identifizierung entsprechender Gene.

11p13-Deletion (WAGR-Syndrom):

Beim WAGR-Syndrom (Wilms Tumor, Aniridie, Genitalanomalie, mentale Retardierung) handelt es sich um ein contiguous gene syndrome aufgrund einer Deletion in der Region 11p13, wobei mentale Retardierung, Aniridie und Wilms Tumor durch unterschiedliche Gene verursacht werden. Die Genitalanomalien schreibt man der Haploinsuffizienz des WT1-Gens zu. (S. a. Denys-Drash-Syndrom und Frasier-Syndrom).

17q Translokation: Translokationen mit einem Bruchpunkt im Bereich von Chromosom 17q24.3-q25.1, der Lokalisation des SOX9-Gens, können zum Krankheitsbild der kampomelen Dysplasie führen, bei dem ca. zwei Drittel der Patienten mit männlichem Karyotyp ein sex reversal aufweisen. (S. a. Kampomele Dysplasie und Artikel Scherer, in dieser Ausgabe).

Monosomie 9p-Syndrom (MIM 158170):

Eine Deletion des distalen Abschnitts des kurzen Arms von Chromosom 9 wurde sowohl bei Patienten mit kompletter als auch mit partieller XY-Gonadendysgenese beschrieben. Meist sind Müllersche Strukturen und Residuen der Wolffschen Gänge vorhanden. Die Gonaden werden als Stranggonaden oder hypoplastische Testes beschrieben. Viele Patienten weisen variable Zusatzsymptome wie mentale und motorische Retardierung sowie faziale Dismorphien auf. Die kritische Region konnte auf den distalen, 250 kb umfassenden Bereich von Chromosom 9p24.3 eingegrenzt werden, in der die beiden Gene DMRT1 und DMRT2 (doublesex and MAB-3-related transcription factor 1 bzw. 2) lokalisiert sind, die beide im Testis exprimiert werden. DMRT1 und DMRT2 zeigen Sequenzhomologie zu Genen von *C. elegans* und *Drosophila*, die dort an der Regulation der Geschlechtsdeterminierung beteiligt sind (Raymond et al., 1999).

10q Deletion: Terminale Deletionen von 10q mit Bruchpunkten im Bereich von 10q25 und 10q26 können mit Geschlechtsdifferenzierungsstörungen im Sinne eines vollständigen bzw. partiellen sex reversal verbunden sein (Waggoner et al., 1999).

Duplikation 1p: In einzelnen Patienten mit Duplikationen von unterschiedlichen Bereichen von Chromosom 1p22-35 wurden Störungen der Geschlechtsdifferenzierung beobachtet, wobei der Phänotyp von weiblich über ein intersexuelles Krankheitsbild bis hin zu einem männlichen Genitale mit Kryptorchismus variiert (Wieacker et al., 1996).

2q Deletion: Bei einer Patientin mit einer interstitiellen Deletion von Chromosom 2q [Karyotyp: 46,XY,del(2)(q31.1q31.3)] wurde neben Fehlbildungen ein sex reversal mit Hypoplasie von Klitoris und der kleinen Labien beschrieben (Slavotinek et al., 1999).

2. XY-Gonadendysgenesien

Eine XY-Gonadendysgenese kann als isolierte, eigenständige Erkrankung im Sinne einer reinen Gonadendysgenese oder Swyer-Syndrom oder im Rahmen eines übergeordneten Syndroms vorkommen. Nach anatomischen Gesichtspunkten kann man zwischen der kompletten XY-Gonadendysgenese, bei der die Gonaden nur noch aus Stromagewebe bestehen, und der partiellen bzw. inkompletten Form unterscheiden, bei der neben Stromagewebe auch dysgenetisches Hodengewebe vorliegen kann.

2.1. Swyer-Syndrom

Beim Swyer-Syndrom liegt trotz eines unauffälligen, männlichen Karyotyps ein weibliches Genitale vor. Die Gonaden bestehen hauptsächlich aus bindegewebsartigem Stromagewebe. Selten sind noch vereinzelt Follikel nachweisbar. Da kein AMH produziert wird, sind Tuben, Uterus und Vagina vorhanden. Aufgrund der fehlenden gonadalen Produktion von Sexualsteroiden ist das äußere Genitale weiblich. Zum Zeitpunkt der Pubertät bleibt die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale aus, wobei ein hypergonadotroper Hypogonadismus bei primärer Amenorrhoe diagnostiziert wird. Die Therapie der Wahl ist eine Östrogen/Gestagen-Substitution. Es besteht ein ca. 30%iges Entartungsrisiko der Gonaden, so dass eine prophylaktische Gonadektomie zu empfehlen ist.

Bei der partiellen XY-Gonadendysgenese sind testikuläre Strukturen teilweise noch vorhanden, so dass die Androgenproduktion zur Virilisierung des äußeren Genitales führen kann. In 30% der Fälle von Gonadendysgenese können Deletionen oder andere Mutationen im SRY-Gen nachgewiesen werden (Cameron et al., 1997). Dabei werden SRY-Mutationen bei der kompletten Form häufiger gefunden als bei der partiellen Form.

2.2. XY-Gonadendysgenese im Rahmen einer übergeordneten Störung

SF-1 (MIM 184757): FTZ-F1 (Fushi Tarazu Faktor, *Drosophila*, Homo-log 1), kodiert für SF-1 (steroidogenic factor 1), einen nukleären Rezeptor, der an der Regulation von Genen beteiligt ist, die bei der Entwicklung der Gonaden und Nebennieren, Steroidhormon-Synthese sowie Gonadotropinsekretion von Bedeutung sind. Zu den von SF-1 regulierten Genen gehören z.B. DAX1, CYP11A und StAR. Bei SF-1 knock-out Mäusen bleibt die Entwicklung von Gonaden und Nebennieren aus und es besteht ein hypogonadotroper Hypogonadismus (Luo et al., 1994). Das entsprechende Gen beim Menschen ist auf 9q33 lokalisiert. Bei einer phänotypisch weiblichen Patientin mit adrener Insuffizienz und 46,XY Karyotyp konnte eine heterozygote Missense-Mutation nachgewiesen werden (Acherman et al., 1999). Das innere Genitale wies normale Müllersche Strukturen und eine Gonadendysgenese auf.

Kampomele Dysplasie (MIM 114290):

Kampomele Dysplasie ist ein seltenes und teilweise letales Skelettfehlbildungssyndrom, bei dem bei etwa zwei Drittel der Individuen mit 46,XY Karyotyp ein sex reversal auftritt. Kampomele Dysplasie wird durch Haploinsuffizienz für das auf Chromosom 17q 24.3-25.1 lokalisierte SOX9-Gen verursacht (SRY-related HMG-box 9), das für einen Transkriptionsfaktor kodiert, der bei der Testis- und der Knorpelentwicklung wirksam ist (Foster et al., 1994, Wagner et al., 1994). (S.a. Artikel Scherer).

DSS-Duplikation (MIM 300018): Die Duplikation einer ca. 160 kb umfassenden Region von Xp21.3 führt bei Vorliegen eines männlichen Karyotyps zur Gonadendysgenese und zu einem weiblichen Phänotyp. Dementsprechend wird diese Form der Gonadendysgenese X-chromosomal-rezessiv vererbt. In dem kritischen Bereich für DSS ist das DAX1-Gen lokalisiert, ein Mitglied der Superfamilie der Kernrezeptoren, das als Kandidatengen für

Tab 1 Auswahl von weiteren Syndromen, bei denen ein sex-reversal oder ein intersexuelles Genitale auftreten kann

Syndrom	MIM	Lokalisation	Gen
Smith-Lemli-Opitz Syndrom	270400	11q12-13	7-DHC
Rutledge-Syndrom	268670	11q12-13	7-DHC
Genitopalatokardiales Syndrom	231060	?	?
ATRX-Syndrom	301040	Xq13	XH2
Opitz-Syndrom	300000	Xp22	MID1
Fraser-Syndrom	219000	?	?
Meckel-Syndrom Typ1	249000	17q22-23	?
Ablepharon-Makrostomie Syndrom	200110	?	?
Branchio-Skeleto-Genitales-Syndrom	211380	?	?
SCARF-Syndrom	312830	?	?
Short rib-polydactyly Syndrom Typ 1	263530	?	?
Short rib-polydactyly Syndrom Typ 2	263520	?	?
Short rib-polydactyly Syndrom Typ 3	263510	?	?
Sex reversal mit Spastischer Paraplegie, Opticus-Atrophie und Mikrozephalie	603117	?	?
X-gekoppelte Lissenzephalie mit intersexuellem Genitale	300215	?	?
Robinow Syndrom	180700	?	?
Beemer's letales Fehlbildungssyndrom	209970	?	?
Myotubuläre Myopathie mit abnormaler Geschlechtentwicklung	300219	Xq28	?
Popliteales Pterygium Syndrom	119500	1q32	?
Männlicher Pseudohermaphroditismus, mentale Retardierung, Typ Verloes	600122	?	?

den Dosis abhängigen sex reversal (DSS = dosage sensitive sex reversal) angesehen wird. Bei Mäusen führen multiple Kopien von DAX1 bei gleichzeitigem Vorliegen eines „schwachen“ SRY-Allels zu einem weiblichen Phänotyp (Swain et al., 1998). Fehlen von DAX1 beeinflusst dagegen die Testisentwicklung nicht. Daher nimmt man an, dass DAX1 als „Anti-Testis-Gen“ fungiert und damit ein Antagonist zu SRY ist. Im männlichen Geschlecht (Karyotyp 46,XY) ist der Funktionsverlust von DAX1 mit adrener Hypoplasie und hypogonadotropen Hypogonadismus assoziiert.

Denys-Drash-Syndrom (MIM 194080) und Frasier-Syndrom (MIM 136680): Denys-Drash-Syndrom ist eine autosomal-dominant vererbte Erkrankung, die durch Fehlbildungen der Gonaden und eine fortschreitende Glomerulopathie bereits im frühen Kindesalter charakterisiert ist. Bei männlichem Karyotyp besteht meist eine partielle Gonadendysgenese mit intersexuellem Genitale, während bei weiblichem Chromosomensatz eine Ovarialinsuffizienz vorliegt. Beim Frasier-Syndrom bestehen typischerweise eine vor der dritten Dekade auftretende Niereninsuffizienz und eine komplette Gonadendysgenese mit weiblichem Genitale bei Patienten mit männlichem Chromosomensatz. Bei Denys-Drash-Patienten besteht ein Risiko von über 50% für die Entwicklung eines Wilms Tumors. Im Gegensatz hierzu sind Patienten mit Frasier-Syndrom häufig von Gonadoblastomen betroffen, während das Risiko eines Wilms-Tumors eher gering zu sein scheint.

Beide Erkrankungen lassen sich auf dominant-negative Mutationen im WT1-Gen (Wilms Tumor 1) zurückführen, das auf Chromosom 11p15 lokalisiert ist. WT1 kodiert für ein Protein mit vier Zink-Finger-Motiven, das als Transkriptions-Regulator mit Tumorsuppressor-Aktivität fungiert. Das Genprodukt hat in beiden Geschlechtern Funktion bei der Entwicklung der bipotenten Gonadenanlage. Aufgrund von alternativem splicing, RNA editing und der Verwendung von alternativen Translations-Startpunkten findet man diverse Isoformen. Die meisten Patienten mit Denys-Drash-Syndrom weisen Mutationen auf, die trunkierte Proteine, Verlust von Liganden-Bindungsstellen oder Defekte in der DNA-Bindung verursachen. Im Gegensatz hierzu wurde das Frasier-Syndrom zunächst auf Mutationen zurückgeführt, die zu einem Verlust einer der WT1-Isoformen (+KTS-Isoform) führen. Neuerdings wurden allerdings auch bei Patienten mit Frasier-Syndrom Mutationen nachgewiesen, die keinen Einfluss auf die KTS splice-Formen haben. Daher ist es möglich, dass das Frasier-Syndrom als untypische Ausprägung des Denys-Drash-Syndroms angesehen werden kann (Kohsaka et al., 1999), so dass bei der prognostischen Abschätzung dieser Krankheitsbilder Vorsicht geboten ist.

In einigen Fällen findet man beim Denys-Drash-Syndrom über die urogenitalen Anomalien hinaus zusätzliche Fehlbildungen wie z.B. eine Zwerchfellhernie, wie sie auch bei WT1-knock-out Mäusen beschrieben wurde.

Gonadendysgenese mit Minifaszikulärer Neuropathie: DHH (desert hedgehog; MIM 605423) gehört zu der bei Drosophila charakterisierten hedgehog-Genfamilie, deren Mitglieder für Signal-Moleküle kodieren. Hedgehog-Gene spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Morphogenese. Das desert hedgehog-Gen der Maus wird während der Entwicklung fast ausschließlich in den sich entwickelnden Testes und in den Schwannschen Zellen der peripheren Nerven exprimiert. Im menschlichen, auf Chromosom 12q13.1 lokalisierten DHH-Gen konnte bei einem Patienten mit einer mit Polyneuropathie assoziierten 46,XY partiellen Gonadendysgenese eine homozygote Mutation nachgewiesen werden, die ein Fehlen der Translation verursacht. Im Endoneurium des Nervus suralis konnte eine extensive Formation von Minifaszikeln gesehen werden. Die äußeren Genitalien waren weiblich mit einer blind endenden Vagina, einem hypoplastischen Uterus sowie einem Testis auf der einen Seite und Stranggonade auf der anderen Seite (Umehara et al., 2000).

Weitere Syndrome: Eine Auswahl von weiteren Syndromen, die mit sex reversal oder intersexuellem Genitale bei männlichem Karyotyp einhergehen können, sind Tabelle 1 zu entnehmen.

3. Störungen der Steroidsynthese
Störungen der Steroidhormonsynthese können je nach Enzymdefekt und vorliegendem Karyotyp zu einem

Pseudohermaphroditismus masculinus oder femininus sowie einem Hypogonadismus führen. Der Artikel von Hiort in diesem Heft gibt einen Überblick über diese verschiedenen Störungen.

4. Androgenrezeptordefekte (MIM 300068)

Der Androgenrezeptor, ein Mitglied der Steroidrezeptor-Familie, bindet die beiden Androgene Testosteron und Dihydrotestosteron und transduziert die Signale auf nachgeschaltete Gene. Das entsprechende Gen ist in Xq12-13 lokalisiert. Funktionell unterscheidet man, wie auch bei anderen Steroid-Rezeptoren, drei Domänen: die Transaktivierungsdomäne, die DNA-Bindungsdomäne sowie die Liganden- oder Hormonbindungsdomäne.

Das klinische Spektrum der Androgeninsensitivität reicht von Frauen mit weiblichem äußeren Genitale bei der kompletten Androgeninsensitivität (CAI = complete androgen insensitivity) über Patienten mit intersexuellem Genitale (PAI = partial androgen insensitivity) bis hin zu Männern mit unauffälligem Genitale und Infertilität (MAI = minimal androgen insensitivity). Nach Quigley et al. (1995) werden 7 Stadien unterschieden, wobei Grad 1 einem männlichen Genitale mit Azoospermie oder Oligozoospermie und Grad 7 einem weiblichen Genitale entspricht. Die Androgeninsensitivität wird X-chromosomal-rezessiv vererbt.

Durch Androgenbindungsstudien in Genitalfibroblasten können bei Androgeninsensitivität quantitative und qualitative Anomalien festgestellt werden können. Die Korrelation zwischen klinischem und biochemischen Phänotyp ist allerdings begrenzt. So findet man bei Mutationen in der DNA-Bindungsdomäne des AR-Gens erwartungsgemäß eine unauffällige Bindungsaffinität von Androgenen an den Androgenrezeptor (sogenannter Post-rezeptor-Defekt). Die im AR-Gen nachgewiesenen Mutationen sind größtenteils missense-Mutationen, wobei bei dem weit überwiegenden Teil der Patienten „private“ Mutationen gefunden werden. Eine Zusammenfassung über die bis jetzt bei Androgeneinsensitivitätssyndromen nachgewiesenen Mutatio-

nen findet sich bei Gottlieb et al. (1999).

Das hochpolymorphe CAG-Repeat in Exon 1 kann in familiären Fällen als indirekter Marker eingesetzt werden, um Auskunft darüber zu erhalten, ob ein Androgenrezeptordefekt in Frage kommt oder nicht.

CAI: Die komplette Androgeninsensitivität (CAIS), früher als testikuläre Feminisierung bezeichnet, kommt bei chromosomal männlichen Individuen mit einer Häufigkeit von ca. 1 : 20 000 vor. Die Gonaden sind zu Testes differenziert, die intraabdominal, im Leistenkanal oder in den Labien lokalisiert sind. Infolge der ungestörten AMH-Produktion sind weder Uterus noch Tuben vorhanden, so dass eine blind endende Vagina mit primärer Amenorrhoe resultiert. Die Axillar- und Pubesbehaarung ist spärlich ausgeprägt oder fehlt, was zu dem Begriff „hairless women“ führte. Die gemessenen Testosteron- und Dihydrotestosteron-Werte liegen im normal männlichen Bereich, können aber aufgrund des defekten Androgen-Rezeptors ihre Wirkung nicht entfalten, so dass eine regelrechte Entwicklung der Wolffschen Strukturen unterbleibt und das äußere Genitale weiblich ist. In ca. einem Drittel der Fälle findet man allerdings noch Residuen der Wolffschen Strukturen. In der Pubertät kommt es durch die Umwandlung von Testosteron zu Östradiol durch die Wirkung der Aromatase zur Brustentwicklung. Die CAI entspricht den Graden 6 und 7 der Einteilung nach Quigley, wobei es bei Grad 6 nach der Pubertät zu Pubes- und Axillarbehaarung kommt, während diese bei Grad 7 ausbleibt.

PAI: Das Spektrum der PAI ist sehr breit. Inkomplette testikuläre Feminisierung, Reifenstein-Syndrom, Lubs-Syndrom, Gilbert-Dreyfus-Syndrom und Rosewater-Syndrom beschreiben unterschiedliche Ausprägungsgrade der PAI. Der Grad 5 ist durch einen weiblichen Phänotyp mit leichter Klitoromegalie und geringer posteriorer Fusion der Labien charakterisiert. Bei Grad 4 bestehen eine deutliche Klitoromegalie, Urogenitalsinus und eine labioscrotale Fusion. Der Grad 3 ist durch einen männlich geprägten Phä-

notyp mit perinealer Hypospadie, kleinem Penis und Kryptorchismus mit Scrotum bifidum charakterisiert. Beim Grad 2 findet man eine nur leicht gestörte Virilisierung des äußeren Genitale wie eine Hypospadie.

Nach der Pubertät ist LH sowohl bei der CAI als auch bei PAI erhöht, während FSH im Normbereich liegt. Testosteron ist im normal männlichen Bereich, während Östrogene im hochnormalen männlichen Bereich liegen oder höhere Konzentrationen aufweisen. Bei Kindern vor der Pubertät sind die Testosteron- und LH-Konzentrationen meistens unauffällig. Bei der Diagnostik der PAI im Neugeborenenalter kann der SHBG-Suppressionstest mit Stanazol hilfreich sein (Sinnecker und Köhler, 1989).

Das Entartungsrisiko bei CAI und PAI beträgt ca. 9% (Rutgers und Scully, 1991). Bei PAI besteht ferner ein erhöhtes Risiko für Brustkrebs (Wooster et al., 1992).

Die Androgenresistenz sollte prinzipiell von der 5 α -Reduktase-Defizienz unterschieden werden, bei der die Umwandlung von Testosteron zu Dihydrotestosteron aufgrund eines Enzymdefekts blockiert ist. Bei der 5 α -Reduktase-Defizienz kommen im Gegensatz zu den AR-Defekten Testosteron-vermittelte Effekte zur Wirkung, so dass es zum Stimmbruch und zum typischen männlichen Muskelhabitus kommt. Richtunggebend ist die endokrinologische Diagnostik der 5 α -Reduktase-Defizienz, bei der ein erhöhter Testosteron/Dihydrotestosteron-Quotient nach hCG-Stimulation gefunden wird (s.a. Hiort – dieses Heft).

5. LH-Rezeptor (LHCGR = Luteinisierendes Hormon/Choriogonadotropin-Rezeptor) (MIM 152790)

Beim LH-Rezeptor-Gen, das auf Chromosom 2p21 lokalisiert ist, sind sowohl inaktivierende Mutationen als auch aktivierende Mutationen bekannt. Inaktivierende Mutationen, die autosomal-rezessiv vererbt werden, führen bei männlichem Karyotyp zu einem weiblichen äußeren Genitale oder einer schwach ausgeprägten Virilisierung aufgrund einer Leydigzell-Aplasie oder

–Hypoplasie (Kremer et al., 1995). Erwartungsgemäß fehlen Müllersche Strukturen. LH ist erhöht, wobei Testosteron auch nach hCG-Gabe niedrig bleibt. FSH ist normal. Dagegen rufen aktivierende Mutationen, die autosomal-dominant vererbt werden, eine Pubertas praecox im männlichen Geschlecht hervor.

6. Agonadismus

Unter Agonadismus und testikulärem Regressionssyndrom (vanishing testes) (MIM 273250) werden Störungen zusammengefasst, bei denen die Testes nicht ausgebildet bzw. zurückgebildet sind. Je nachdem, wann die Störung eingetreten ist, findet man bei diesen Patienten mit einem unauffälligen männlichen Karyotyp unterschiedliche Störungsgrade der männlichen Geschlechtsdifferenzierung. Endokrinologisch findet man stark erniedrigte Testosteron-Werte, die auch nach hCG-Stimulation nicht ansteigen. Die Gonadotropine sind aufgrund der fehlenden Rückkopplung erhöht. Es sind familiäre Fälle beschrieben, bei denen sowohl chromosomal männliche als auch chromosomal weibliche Geschwister betroffen sind, was einen autosomal-rezessiven Erbgang wahrscheinlich macht. Agonadismus kann als isolierte Störung oder im Rahmen einer übergeordneten Erkrankung vorkommen.

Ein Agonadismus kann z.B. mit Herzfehler, Zwerchfellhernie und Omphalocele (MIM 202660; Kennerknecht, 1993) oder mit geistiger Retardierung, Kleinwuchs, Verzögerung des Knochenalters und multiplen Fehlbildungen (MIM 600908; Kennerknecht et al., 1995) assoziiert sein. In einem Fall wurde Agonadismus in Verbindung mit CHARGE-Assoziation beschrieben (Kushnick et al., 1992). Außerdem wurde eine Assoziation von Agonadismus mit bilateraler oberer Amelie beobachtet (Ohro et al., 1998).

Literatur

Acherman JC, Ito M, Ito M, Hindmarsh PC, Jameson JL (1999) A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 22: 125-126.

Cameron FJ, Sinclair AH (1997) Mutations in SRY and SOX9: Testis-determining genes. *Hum Mut* 9: 388-395.

Disteche CM, Casanova M, Saal H, Friedman C, Sybert V, Graham J, Thuline H, Page DC, Fellous M (1986) Small deletions of the short arm of the Y chromosome in 46,XY females. *Proc Natl Acad Sci USA* 83: 7841-7844.

Foster JW, Dominguez-Steglich MA, Guioli S, Kwok C, Weller PA, Stevanovic M, Weissenbach J, Mansour S, Young ID, Goodfellow PN, Brook JD, Schafer AJ (1994) Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutations in an SRY-related gene. *Nature* 372: 525-530.

Gottlieb B, Beitel LK, Lumbroso R, Pinsky L, Trifiro M (1999) Update of the androgen receptor gene mutation database. *Hum Mutat* 14: 103-114. (<http://www2.mcgill.ca/androgendb/>)

Kennerknecht I, Sorgo W, Oberhoffer R, Teller WM, Mattfeldt T, Negri G, Vogel W (1993) Familial occurrence of agonadism and multiple internal malformations in phenotypically normal girls with 46,XY and 46,XX karyotypes, respectively: a new autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 47: 1166-1170.

Kennerknecht I, von Saurma P, Brenner R, Just W, Barbi G, Sorgo W, Heinze W, Wolf AS, Schneider V, Gunther K-P, Teller WM, Vogel W (1995) Agonadism in two sisters with XY gonosomal constitution, mental retardation, short stature, severely retarded bone age, and multiple extragenital malformations: a new autosomal recessive syndrome. *Am J Med Genet* 59: 62-67.

Kohsaka T, Tagawa M, Takekoshi Y, Yanagisawa H, Tadokoro K, Yamady M (1999) Exon 9 mutations in the WT1 gene, without influencing KTS splice isoforms, are also responsible for Frasier syndrome. *Hum Mutat* 14: 466-470.

Kremer H, Kraj R, Toledo SPA, Post M, Fridman JB, Hayshida CY, van Reen M, Milgrom E, Ropers HH, Marinam E, Themmen APN, Brunner HG (1995) Male pseudohermaphroditism due to a homozygous mutation of the luteinizing hormone receptor gene. *Nat Genet* 9: 160-164.

Kushnick T, Wiley JE, Palmer SM (1992) Agonadism in a 46,XY patient with CHARGE association. *Am J Med Genet* 42: 96-99.

Luo X, Ikeda Y, Parker KL (1994) A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell* 77: 481-490.

Muscattelli F, Strom TM, Walker AP, Zanaria E, Recan D, Meindl A, Bardoni B, Guioli S, Zehetner G, Rabl W, Schwarz HP, Kaplans J-C, Camerino G, Meitinger T, Monaco AP (1994) Mutations in the DAX1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature* 372: 672-676.

Ogata T, Hawkins JR, Taylor A, Matsuo N, Hata, J-I, Goodfellow PN (1992) Sex reversal in a child with 46,X,Yp+ karyotype: support for the existence of a gene(s) located in distal Xp, involved in testis formation. *J Med Genet* 29: 226-230.

Ohro Y, Suzuki Y, Tsutsumi Y, Ogata T (1998) Female genitalia, absent uterus, and probable agonadism in a 46,XY infant with bilateral upper amelia. *Clin Genet* 54: 52-55.

Quigley CA, DeBellis A, Marschke KB, El-Awady MK, Wilson EM, French FS (1995) Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *Endocr Rev* 16: 271-321.

Raymond CS, Parker ED, Kettlewell J R, Brown LG, Page DC, Kusz K, Jaruzelska J, Reinberg Y, Fletjer WL, Bardwell VJ, Hirsch B, Zarkower D (1999) A region of human chromosome 9p required for testis development contains two genes related to known sexual regulators. *Hum Molec Genet* 8: 989-996.

Rutgers JL, Scully RE (1991) The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathological study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol* 10: 126-144.

Schinzel A (1984) Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man. Walter de Gruyter, Berlin, New York.

Simpson JL (1976) Disorders of sexual differentiation. Etiology and clinical delineation. Academic Press, New York.

Sinnecker G, Köhler S (1989) Sex hormone-binding globulin response to the anabolic steroid stanozolol: evidence for its suitability as a biological androgen sensitivity test. *J Clin Endocrinol Metab* 68: 1195-1200.

Slavotinek A, Schwarz C, Getty JF, Stecko O, Goodman F, Kingston H (1999) Two cases with interstitial deletions of chromosome 2 and sex reversal in one. *Am J Med Genet* 86: 75-81.

Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R (1998) Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. *Nature* 391: 761-767.

Umehara F, Tate G, Itoh K, Yamaguchi N, Douchi T, Mitsuya T, Osame M (2000) A novel mutation of desert hedgehog in a patient with 46,XY partial gonadal dysgenesis accompanied by minifascicular neuropathy. *Am J Hum Genet* 67: 1302-1305.

Waggoner DJ, Chow CR, Dowton SB, Watson MS (1999) Partial Monosomy of distal 10q: Three new cases and a review. *Am J Med Genet* 86: 1-5.

Wagner T, Wirth J, Meyer J, Zabel B, Held M, Zimmer J, Pasantes J, Bricarelli FD, Keutel J, Huster E, Wolf U, Tommerup N, Schempp W, Scherrer G (1994) Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. *Cell* 79: 1111-1120.

Wieacker P, Missbach D, Jakubiczka S, Borgmann S, Albers N (1996) Sex reversal in a child with the karyotype 46,XY,dup(1)(p22.3p32.3). *Clin Genet* 49: 271-273.

Wooster R, Mangion J, Eeles R, Smith S, Dowsett M, Averil D, Barrett-Lee P, Easton DF, Ponder BAJ, Stratton MR (1992) A germ-line mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenstein syndrome. *Nature Genet* 2: 132-134.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Peter F. Wieacker
Institut für Humangenetik
Otto-von-Guericke-Universität
Leipziger Str. 44
39120 Magdeburg
Tel 0391 – 67 15062
Fax 0391 – 67 15066
Peter.Wieacker@medizin.uni-magdeburg.de