

Störungen der männlichen Gonadendifferenzierung

Auch wenn die Festlegung des Geschlechts bei der Befruchtung durch die Zusammensetzung der Geschlechtschromosomen erfolgt, ist die Sexualentwicklung zunächst bisexuell angelegt. In dieser Phase haben die Gonaden das Potenzial, sich sowohl in Richtung Testes als auch Ovarien zu differenzieren. Ebenfalls lassen sich sowohl Wolff-Gänge, die sich im männlichen Geschlecht zu Nebenhoden und Samenleitern, Samenbläschen und einem Teil der Prostata differenzieren, als auch Müller-Gänge, die sich im weiblichen Geschlecht zu Eileitern, Uterus und dem oberen Anteil der Scheide entwickeln, nachweisen. Die bipotenten Gonaden entwickeln sich aus den Genitalleisten, in welche die primordialen Keimzellen von ihrem Bildungsort, dem Dottersack, in etwa der 5./6. Entwicklungswoche einwandern. Für die spätere Entwicklung der Hoden ist das Vorhandensein von Spermien nicht erforderlich, während das Fehlen von Eizellen zu einer Störung der Ovardifferenzierung führt.

In Anwesenheit eines Y-Chromosoms entwickeln sich aus den bipotenten Gonaden unter der Wirkung des Y-chromosomalen Gens *SRY* in etwa der 6. Schwangerschaftswoche Testes. Dabei kommt es zunächst zur Differenzierung von Sertoli-Zellen, die das Anti-Müller-Hormon (AMH) sezernieren. AMH bewirkt die Rückbildung der Müller-Gänge. In etwa der 8.–9. Schwangerschaftswoche entwickeln sich die Leydig-Zellen, die unter der Wirkung von Choriongonadotropin, das von der Plazenta gebildet wird, Testosteron produzieren. Testosteron bewirkt die Differenzierung der Wolff-Gänge. In der Peripherie wird Testosteron zu Dihydro-

testosteron (DHT) umgewandelt, welches die Entwicklung des männlichen äußeren Genitales hervorruft. Der Genitalhöcker wird zum Penis und die Labioskrotalfalten verschließen sich zum Skrotum.

Die Gonadendysgenesien stellen ein klinisch und genetisch heterogenes Krankheitsbild dar. Eine XY-Gonadendysgenese kann dadurch entstehen, dass bereits die Entwicklung der bipotenten Gonade aus der Urogenitalleiste oder die Entwicklung der bipotenten Gonade zum Testis gestört ist. In beiden Fällen resultiert ein weiblicher Phänotyp, wobei die Gonaden als sog. Stranggonaden imponieren, die im Fall einer kompletten Gonadendysgenese nur aus Bindegewebe bestehen. Aufgrund der fehlenden Sertoli-Zellen unterbleibt die Bildung vom Anti-Müller-Hormon, sodass Eileiter und Uterus vorhanden sind. Aufgrund der fehlenden Leydig-Zellen werden keine gonadalen Androgene produziert, sodass die Wolff-Gänge sich zurückbilden und die Virilisierung des äußeren Genitales ausbleibt. Klinisch bestehen eine primäre Amenorrhö sowie eine fehlende Brustentwicklung, da Östrogene nicht gebildet werden. Bei intraabdominalen dysgenetischen Gonaden besteht ein malignes Entartungsrisiko von 15–35% [1].

Nach pathologischen Gesichtspunkten kann eine komplette Gonadendysgenese, bei der weder Keimzellen noch endokrin aktives Gewebe vorhanden ist, von einer partiellen Gonadendysgenese abgegrenzt werden, bei der Inseln von Sertoli- und Leydig-Zellen noch teilweise vorhanden sind, sodass eine inkomplette Regression der Müller-Gänge und Residuen der Wolff-Gänge mit partieller Virilisierung

des äußeren Genitales vorkommen können. Von einem nosologischen Gesichtspunkt aus kann eine nichtsyndromale von einer syndromalen XY-Gonadendysgenese unterschieden werden. Bei Letzterer finden sich auch nichtgenitale Manifestationen, sodass die Wirkung von pleiotropen Genen oder „Contiguous-Gene-Syn-drome“ infrage kommen.

Gonadendysgenesen können durch Chromosomenaberrationen oder Genmutationen bedingt sein.

Chromosomenaberrationen

Aberrationen des Y-Chromosoms, die zu einem Verlust von *SRY*, dem testisdeterminierenden Faktor in *Yp*, führen, sind mit einer XY-Gonadendysgenese assoziiert. Aus diesem Grund ist eine Gonadendysgenese bei einem 46,XdelYp- oder 46,X,iYq-Karyotyp zu erwarten. Mosaik mit einem 46,XY/45,X-Karyotyp sowie entsprechenden Varianten können zu einer kompletten oder partiellen Gonadendysgenese führen, je nach Verteilung der Zelllinien in den Gonaden. In seltenen Fällen kann bei einem 46,XY/45,X-Karyotyp die 45,X-Zelllinie auf die Gonaden beschränkt sein, sodass eine Karyotypisierung in Lymphozyten den Eindruck einer reinen 46,XY-Gonadendysgenese vortäuschen kann [2]. Es gibt zunehmende Hinweise dafür, dass Deletionen im Bereich der Azoospermiefaktoren zu einer Instabilität des Y-Chromosoms und damit zu einem 46,XY/45,X-Karyotyp führen können [3].

Unser Wissen um die Mechanismen der Testisdifferenzierung hat von der Analyse autosomaler Aberrationen, die

Tab. 1 Chromosomenaberrationen, die mit XY-Gonadendysgenese assoziiert sind

Aberrationen	Gene	Referenzen
Deletion 11p11-p13	<i>WT1</i>	Turleau et al. 1984 [31]
Translokationen mit Bruchpunkt in 17q24–q25	<i>SOX9</i>	Tommerup et al. 1993 [32]
Deletion 9p24-pter	<i>DMRT1/2</i>	Benett et al. 1993 [33]
Duplikation 1p22.3–p32.3	<i>WNT4</i>	Wieacker et al. 1996 [34]
Deletion 10q26-qter	?	Wilkie et al. 1993 [35]
Duplikation 22q	?	Aleck et al. 1999 [36]
Deletion 2q31.1–q31.3	?	Slavotinek et al. 1999 [37]
Deletion 12q24.31–q24.33	?	Sathya et al. 1999 [38]
Duplikation Xp21	<i>DAX1</i>	Bardoni et al. 1994 [20]

mit einer Störung der Geschlechtsdifferenzierung einhergehen, profitiert. Die Analyse solcher Aberrationen führte zur Lokalisation und Identifizierung autosomaler Gene, die für die Testisdifferenzierung von Bedeutung sind (■ **Tab. 1**).

Gene der frühen Gonadendifferenzierung

Mutationen in Genen der frühen Gonadendifferenzierung führen entweder zu XX- oder XY-Gonadendysgenese in Abhängigkeit vom vorliegenden Karyotyp.

WT1-Gen

Das *WT1*-Gen (Wilms-Tumor-1-Gen) ist sowohl für die Differenzierung der Urogenitalleiste zu den bipotenten Gonaden als auch für die Nierenentwicklung von Bedeutung. Homozygote *Wt1*-Knockout-Mäuse weisen eine Gonaden- und Nierenagenese sowie eine Zwerchfellhernie und Herzanomalien auf [4]. *WT1* in 11p13 kodiert für einen Zinkfinger-Transkriptionsfaktor. Durch Kombination von alternativem Spleißen, alternativer Translations-Initiation und RNA-Editing sind 24 *WT1*-Isoformen bekannt. Zwei dieser Isoformen entstehen durch alternatives Spleißen am Ende des Exons 9 und gehen mit einer Insertion (+KTS) oder einem Ausschluss (–KTS) von 3 Aminosäuren (Lysin, Threonin und Serin) einher. Die +KTS-Isoform ist beim RNA-Processing, die –KTS-Isoform bei der RNA-Transkription involviert.

WT1-Mutationen sind mit einem breiten Spektrum klinischer Manifestationen assoziiert. Missense- oder Stop-Mutationen führen oft zum Denys-Drash-

Syndrom (DDS), welches typischerweise durch partielle Gonadendysgenese mit intersexuellem Genitale (im Fall eines männlichen Karyotyps) und eine früh einsetzende Niereninsuffizienz aufgrund einer Glomerulopathie charakterisiert ist. Im Gegensatz dazu ist das Frasier-Syndrom (FS) eher mit heterozygoter Intron-9-Spleißmutation assoziiert, welche die Balance von +KTS/–KTS-Isoformen stört [5]. Das Frasier-Syndrom ist typischerweise durch eine Gonadendysgenese und eine später einsetzende Niereninsuffizienz charakterisiert. Das Risiko einer malignen Entartung der Gonaden wurde auf etwa 60% beim Frasier-Syndrom und etwa 40% beim Denys-Drash-Syndrom [1] geschätzt. Allerdings ist eine solche Genotyp-Phänotyp-Korrelation mit gewisser Vorsicht zu betrachten, da *WT1*-Mutationen, die typisch für DDS sind, auch bei FS und umgekehrt festgestellt wurden [6].

Schließlich kann eine Deletion von *WT1* Teil eines „Contiguous-Gene-Syndroms“ sein, welches durch Wilms-Tumor, Aniridie, genitale Anomalien und geistige Behinderung (WAGR) charakterisiert ist. Bei diesem Syndrom ist die Störung der Gonadendifferenzierung offensichtlich durch Haploinsuffizienz von *WT1* verursacht.

Beim Meacham-Syndrom findet man weibliche oder intersexuelle Genitalien bei chromosomal männlichen Personen, Herzfehler, Zwerchfellhernie, Lungenfehlbildungen wie Hypoplasie (als Folge der Zwerchfellhernie), rhabdomyomatische Dysplasie, Lungensequestration, unilaterale Lungenaplasie, Bronchiektasien sowie Milzanomalien. In den meisten bis jetzt beschriebenen Fällen zeigte die Histologie der Gonaden testikuläre Struktu-

Tab. 2 Leitsymptome bei syndromaler XY-Gonadendysgenese

Symptomatik	Gene
Nephropathie	<i>WT1</i>
Adrenale Insuffizienz	<i>SF1</i> ^a
Kampomele Dysplasie	<i>SOX9</i>
Neuropathie	<i>DHH</i> *
Plötzlicher Kindstod	<i>TSPYL1</i> *
Mentale Retardierung	<i>ATRX, ARX</i>

^a Auch bei nichtsyndromaler Gonadendysgenese.

ren, wobei auch dysgenetische oder ovarielle Strukturen gesehen wurden. Ferner sind Störungen der Müller-Gänge wie Uterus bicornis, Vagina duplex oder eine blind endende Scheide häufig. Bei einem Teil der Patienten mit Meacham-Syndrom wurden Mutationen im *WT1*-Gen festgestellt [7]. Allerdings scheint das Meacham-Syndrom heterogen zu sein. Bei einer Patientin mit XY-Gonadendysgenese, weiblichen inneren und äußeren Genitalien, Zwerchfellhernie und leichter geistiger Behinderung konnten wir keine *WT1*-Mutation feststellen. Ebenfalls konnte keine Mutation in *FOG2* nachgewiesen werden. Bei Patientinnen mit *FOG2*-Mutationen wurden Herzfehler und Zwerchfellhernie beschrieben. *FOG2* interagiert mit *GATA4*, welches wiederum den *AMH*-Promotor aktiviert [8]. XY-Mäuse, die homozygot für ein *Fog2*-Null-Allel sind, zeigen neben Herzfehlbildungen auch Störungen der Gonadendifferenzierung [9].

SF1

Das *SF1*-Gen („steroidogenic factor“, *NR5A1*) in 9q33 ist bei der Entwicklung der Gonaden und Nebennieren involviert. Es ist bereits in den Urogenitalleisten und später in den Gonaden, Nebennieren, Hypothalamus und Hypophyse exprimiert [10]. *SF1* interagiert mit *WT1* und fördert die *AMH*-Produktion. Es reguliert auch die Expression einiger Enzyme der Steroidbiosynthese. *Sf1*-homozygote KO-Mäuse weisen eine Agenesie der Gonaden und Nebennieren, eine Persistenz der Müller-Strukturen sowie Anomalien des Hypothalamus und der Hypophyse auf. Heterozygote *SF1*-Mutationen wurden ursprünglich bei Patienten mit XY-Go-

nadendysgenese und Nebenniereninsuffizienz festgestellt [11]. In der Zwischenzeit wurden *SF1*-Mutationen auch bei Patienten mit isolierter Gonadendysgenese oder Virilisierungsstörungen ohne adrenale Insuffizienz festgestellt [12]. Kürzlich wurden Mutationen dieses Gens auch bei Patientinnen mit prämaturer Ovarialinsuffizienz nachgewiesen.

Gene der Testisdifferenzierung

SRY

SRY („sex-determining region of the Y chromosome“) in Yp11.3 kodiert den einzigen testisdeterminierenden Faktor auf dem Y-Chromosom. Es bewirkt die Differenzierung der Stützzellen zu Sertoli-Zellen, die sich sonst zu Granulosa-Zellen entwickeln. Vor Kurzem konnte gezeigt werden, dass *SRY* zusammen mit *SF1* an einen testisspezifischen Enhancer von *Sox9* bindet (▣ **Abb. 1**; [13]). *SRY*-Mutationen verursachen ein Swyer-Syndrom, einen Begriff, den man für die nichtsyndromale Form der XY-Gonadendysgenese reservieren sollte. Es besteht meistens eine komplette XY-Gonadendysgenese mit Stranggonaden. Da keine Leydig-Zellen vorhanden sind, ist die Androgenproduktion gestört, sodass Wolff-Gänge nicht ausgebildet sind und das äußere Genitale weiblich ist. Da Sertoli-Zellen fehlen und dementsprechend AMH nicht gebildet wird, sind Uterus, Tuben und Vagina angelegt. Aufgrund der fehlenden Östrogenproduktion besteht eine Amenorrhö und die Brustentwicklung bleibt aus.

In etwa 15% der Fälle von Swyer-Syndrom werden Deletionen und in etwa weiteren 15% Punktmutationen sowie Insertionen und Deletionen weniger Nukleotide festgestellt [14]. Die Mutationen treten v. a. in der HMG-Domäne („high mobility group“) auf. Es ist zu bemerken, dass eine verminderte Penetranz und Keimzellmosaik beobachtet wurden.

SOX9

SOX9 in 17q24.3–q25.1 ist wie *SRY* ein Mitglied der HMG-Proteine kodierenden Genfamilie und ist sowohl für die Testis als auch die Knochenentwicklung von Bedeutung. Heterozygote *SOX9*-Mutatio-

medgen 2011 · 23:231–236 DOI 10.1007/s11825-011-0279-7
© Springer-Verlag 2011

P. Wieacker · S. Ledig

Störungen der männlichen Gonadendifferenzierung

Zusammenfassung

Die XY-Gonadendysgenese ist ein heterogenes Krankheitsbild und kann durch eine Entwicklungsstörung der Urogenitalleiste zur bipotenten Gonade oder durch eine Störung der bipotenten Gonade zum Hoden bedingt sein. Dementsprechend können Gene der frühen Gonadendifferenzierung wie *WT1* und *SF1* von solchen der Testis-Differenzierung wie *SRY*, *SOX9*, *DMRT*, *DAX1*, *WNT4*, *DHH*, *CBX2*, *TSPYL1*, *ATRX* und *ARX* unterschieden werden. Bei der kompletten XY-Gonadendysgenese sind die Müller-Strukturen, aber keine Wolff-Strukturen vorhanden, und es besteht ein hypergonadotroper Hypogonadismus. Bei der partiellen XY-Gonadendysgenese können Residuen von Müller- und Wolff-Strukturen sowie eine Virilisierung des äußeren

Genitales vorhanden sein. In ungefähr einem Drittel der Fälle von XY-Gonadendysgenese besteht eine syndromale Form, wobei Leitsymptome auf die zugrunde liegende Ursache hinweisen. Mutationen in Genen, die typischerweise zu syndromalen Formen der XY-Gonadendysgenese führen, können allerdings auch eine nichtsyndromale Form hervorrufen.

Schlüsselwörter

XY-Gonadendysgenese · Testisdifferenzierung · 46,XY-Geschlechtsentwicklungsstörung · Virilisierung · Hypergonadotroper Hypogonadismus

Disorders of male gonad differentiation

Abstract

XY gonadal dysgenesis is characterized by a failure of testis differentiation and can be caused either by disturbed development of the urogenital ridge to the bipotential gonad or by impaired differentiation of the bipotential gonad to testis. Genes responsible for early gonadal development like *WT1* and *SF1* can be distinguished from genes involved in testis differentiation such as *SRY*, *SOX9*, *DMRT*, *DAX1*, *WNT4*, *DHH*, *CBX2*, *TSPYL1*, *ATRX* and *ARX*. In complete XY gonadal dysgenesis, Müllerian but no Wolffian structures are present. In partial XY gonadal dysgenesis, remnants of Müllerian and Wolffian ducts

can be present and virilization of the external genitalia can take place. In about a third of cases, XY gonadal dysgenesis occurs in a syndromic form. In these syndromic forms, the extragenital phenotypes can indicate the causative genes, but these genes can also cause non-syndromic forms of XY gonadal dysgenesis.

Keywords

XY gonadal dysgenesis · Testis differentiation · 46,XY disorders of sex development · Virilization · Hypergonadotropic hypogonadism

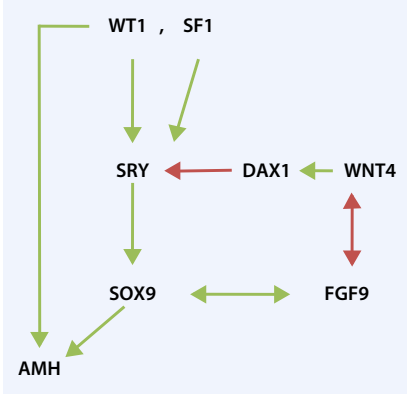


Abb. 1 ▲ Signalkaskade der Testisdifferenzierung. Grüne Pfeile stimulierende Effekte; rote Pfeile inhibierende Effekte. SRY bewirkt die Differenzierung der Stützzellen zu Sertoli-Zellen, die AMH produzieren. Dabei bindet SRY zusammen mit SF1, der mit WT1 interagiert, an einen testisspezifischen Enhancer von SOX9. Es wird angenommen, dass DAX1 ein Antagonist von SRY ist, wobei WNT4 die DAX1-Expression stimuliert. Es wird ferner angenommen, dass FGF9 und SOX9 sich gegenseitig stimulieren, während FGF9 und WNT4 sich gegenseitig hemmen

nen sind mit einer karpomelen Dysplasie (CD) assoziiert, welche u.a. mit einer Verbiegung der langen Röhrenknochen, hypoplastischen Scapulae, Deformationen von Becken und Wirbelsäule, 11 Rippenpaaren sowie kraniofazialen Auffälligkeiten wie Gaumenspalte, flaches Gesicht und Hypertelorismus charakterisiert ist [15]. Viele Patienten versterben in der Neonatalperiode aufgrund respiratorischer Insuffizienz. In etwa zwei Dritteln der Fälle mit männlichem Karyotyp liegt ein weibliches oder intersexuelles Genitale vor. Die Gonaden bestehen aus dysgenetischem Testis-Gewebe oder Ovarialstroma. Mutationen sind über das gesamte Gen verteilt, wobei Missense-Mutationen fast ausschließlich in der DNA-bindenden HMG-Domäne lokalisiert sind.

Die akampomele karpomele Dysplasie (ACD), bei der die Biegung der langen Röhrenknochen fehlt, wird in etwa 10% der Fälle beobachtet und ist bei Betroffenen, die die Neonatalperiode überleben, häufiger.

Ferner wurden Chromosomentranslokationen mit dem einen Bruchpunkt in der Nähe von SOX9 oder Mikrodeletionen beobachtet, die durch einen Positionseffekt oder den Verlust regulatorischer Sequenzen zur CD oder ACD führen [16].

DMRT1

Die Analyse von Patienten mit terminalen Deletionen von Chromosom 9p führte zur Identifizierung von *DMRT1/2* („doublesex- und Mab-3 related transcription factors 1 and 2“) in 9p24.3 [17]. Das *DMRT*-homologe Gen auf dem Z-Chromosom ist das testisdeterminierende Gen bei Vögeln, welches dosisabhängig wirkt. Weibchen mit einer WZ-Konstitution verfügen nur über eine Kopie, während Männchen mit 2 Z-Chromosomen eine doppelte Dosis aufweisen.

Patienten mit einem männlichen Karyotyp und *DMRT1*-Deletionen weisen weibliche oder intersexuelle Genitalien auf. Die Gonaden zeigen ein Spektrum, das von hypoplastischen Testes bis hin zu Stranggonaden reicht. Die partielle Monosomie 9p ist ein gut bekanntes Syndrom, das u. a. durch geistige Retardierung, Trigonozephalie, Choanalatresie und Pterygium colli charakterisiert ist. Allerdings werden Genitalanomalien nur bei einem Teil der Betroffenen beobachtet. Die genaue Analyse zeigt, dass die Deletionen, die auf eine elterliche Translokation oder ein Ringchromosom zurückzuführen sind, stets mit Genitalfehlbildungen einhergehen, während es bei De-novo-Deletionen nur teilweise der Fall ist. Dies kann dadurch erklärt werden, dass viele scheinbar terminale Deletionen in der Tat interstitielle Deletionen sind, sodass die subtelomerisch lokalisierten *DMRT1/2*-Gene bei einer De-novo-9p-Deletion nicht immer involviert sind [18].

Während Punktmutationen sehr selten zu sein scheinen, konnten wir nachweisen, dass *DMRT1/2*-Deletionen in etwa 4,6% der Fälle von syndromaler und nichtsyndromaler XY-Gonadendysgenese vorkommen (■ Tab. 2; [3]). Ferner konnten wir zeigen, dass eine Deletion von *DMRT1* für die Entstehung einer Gonadendysgenese ausreichend ist.

Kürzlich wurde gezeigt, dass *DMRT1* nicht nur für die Testisdifferenzierung, sondern auch für die Proliferation von männlichen primordialen Keimzellen von Bedeutung ist [19].

DAX1

Eine XY-Gonadendysgenese kann auch durch eine Duplikation der „dosage-sensitive sex reversal region“ (DSS) inklusive *DAX1* (*NROB1*) in Xp21 verursacht werden [20]. Diese Entität wird dementsprechend X-chromosomal-rezessiv vererbt. Während Deletionen oder Punktmutationen von *DAX1* mit kongenitaler adrener Hypoplasie, hypogonadotropem Hypogonadismus und Azoospermie oder schwerer Oligozoospermie assoziiert sind, bewirken Duplikationen eine Störung der Testisdifferenzierung. In Abhängigkeit von der Histologie der Gonaden, die aus Ovarialstroma bestehen oder testikuläre Residualstrukturen aufweisen können, findet man unterschiedliche Ausprägungen der Müller- und Wolff-Gänge sowie ein weibliches oder intersexuelles äußeres Genitale. Je nach Größe der Duplikation liegt eine nichtsyndromale oder syndromale XY-Gonadendysgenese vor, die mit geistiger Behinderung und Fehlbildungen einhergehen kann [3].

Es wird angenommen, dass *DAX1* ein dosisabhängiger Antagonist der Testisentwicklung ist. Allerdings zeigen *Dax1*-KO-Mäuse, dass *DAX1* auch einen Einfluss auf die Hodenentwicklung hat [21].

WNT4

In 2 Fällen mit intersexuellem Genitale bei männlichem Karyotyp wurde eine partielle 1p-Duplikation inklusive *WNT4* festgestellt [22]. Experimentelle Evidenzen wurden dafür präsentiert, dass *WNT4* ein Agonist von *DAX1* in Sertoli- und Leydig-Zellen sein könnte. Allerdings konnten wir nachweisen, dass in einem Fall von syndromaler XY-Gonadendysgenese aufgrund einer großen Duplikation in Chromosom 1p *WNT4* nicht dupliziert war [23].

DHH

DHH („desert hedgehog“) in 12q13 ist ein Mitglied der Hedgehog-Signalkaskade, die eine wesentliche Rolle bei der Embryonalentwicklung spielt. Zunächst wurde eine homozygote Mutation bei einer Patientin mit partieller XY-Gonadendysgenese und minifaszikulärer Neuropathie

festgestellt [24]. Später wurden auch bei Patientinnen mit nichtsyndromaler XY-Gonadendysgenese homozygote oder compound heterozygote *DHH*-Mutationen nachgewiesen [25]. Bei den Patienten wurden Stranggonaden, Uterus, Tuben und teilweise Epididymisstrukturen beobachtet. Man nimmt an, dass *DHH* die Entwicklung peritubulärer Zellen, die Interaktion zwischen Sertoli- und Leydig-Zellen sowie die Entwicklung männlicher Urkeimzellen reguliert.

CBX2

Kürzlich wurde bei einer Patientin mit 46,XY-Karyotyp und weiblichem inneren und äußeren Genitale eine heterozygote Mutation in *CBX2* („chromobox homolog 2“) in 17q25 nachgewiesen. Es ist bemerkenswert, dass die Gonaden sich histologisch als normale Ovarien mit Follikeln herausstellten [26]. *CBX2* ist homolog zum *M33*-Gen bei der Maus. *M33*-KO-Mäuse weisen bei männlichem Karyotyp ein weibliches Genitale auf.

TSPYL1

In einer Familie mit mehrfachem plötzlichem Kindstod und testikulärer Dysgenese bei Kindern mit männlichem Karyotyp wurde eine homozygote Mutation im *TSPYL1*-Gen („testis specific protein like 1“) in 6q22–q23 identifiziert [27]. Infolge der partiellen Gonadendysgenese mit testikulären Strukturen waren die Genitalien intersexuell angelegt. Die zum plötzlichen Kindstod führende viszeroautonominische Dysfunktion ging mit Bradykardie, Hypothermie, Laryngospasmus, Bronchospasmus und gastroösophagealem Reflux einher. Kürzlich wurde bei einer Patientin mit nichtsyndromaler XY-Gonadendysgenese eine heterozygote Missense-Mutation festgestellt. Bei einem Patient mit Azoospermie wurde eine weitere heterozygote Missense-Mutation nachgewiesen [28].

ATRX

ATRX („alpha-thalassaemia/mental retardation, X-linked“) in Xq13 kodiert ein Protein, welches das „chromatin remodelling“ kontrolliert und daher die Ex-

pression unterschiedlicher Gene reguliert. *ATRX*-Mutationen gehen typischerweise mit einer verminderten Expression der α -Globin-Gene und nachfolgender Häufung von HbH-Einschlusskörperchen einher. Weitere, noch nicht identifizierte Zielgene sind für kognitive Funktionen und männliche Geschlechtsdifferenzierung bedeutsam. Typische Symptome des *ATRX*-Syndroms sind geistige Behinderung, faziale Auffälligkeiten, Skelettanomalien, Muskelhypotonie, Mikrozephalie, Kleinwuchs, Krampfanfälle sowie kardiale und urogenitale Fehlbildungen. Das Spektrum genitaler Auffälligkeiten (bei etwa 80% der Patienten) reicht von Hypospadie und nicht deszendierten Testes bis hin zur Entwicklung eines weiblichen Phänotyps [29].

Das Juberg-Marsidi-Syndrom und das Smith-Fineman-Myers-Syndrom sind allelische *ATRX*-Erkrankungen, die ebenfalls mit genitalen Anomalien einhergehen.

ARX

Mutationen im *ARX*-Gen („aristaless-related homeobox, X-linked“) in Xp22.3–p21.1 sind mit Hirnfehlbildungen wie Lissenzephalie, Epilepsie, Agenesie des Corpus callosum, hypothalamischer Dysfunktion mit Störung der Temperaturregulation, Lungenhypoplasie, Megakolon und geistiger Behinderung assoziiert. Auch eine nichtspezifische geistige Behinderung ist möglich. In gewissen Fällen wurde eine testikuläre Dysgenese festgestellt [30].

Fazit für die Praxis

- Für eine XY-Gonadendysgenese sprechen ein hypergonadotroper Hypogonadismus, das Vorliegen von Müller-Strukturen (Uterus, Tuben) und ein weibliches oder intersexuelles äußeres Genitale.
- Bei der kompletten XY-Gonadendysgenese sind *SRY*-Mutationen die häufigste Ursache. Deletionen von *DMRT1* sind nach unseren Untersuchungen die nächsthäufigste Ursache.
- Bei syndromalen Formen weisen Leitsymptome auf die zugrunde liegende Ursache hin (■ Tab. 2).

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

- Mutationen in Genen, die typischerweise zu syndromalen Formen der XY-Gonadendysgenese führen, können auch eine nichtsyndromale Form hervorrufen.
- Das Risiko maligner gonadaler Tumoren ist erhöht.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Wieacker
 Institut für Humangenetik,
 Universitätsklinikum Münster,
 Westfälische Wilhelms-Universität
 Vesaliusweg 12–14, 48149 Münster
 Wieacker@uni-muenster.de

Danksagung. Diese Arbeit wurde finanziell unterstützt von der Europäischen Gemeinschaft (Euro DSD, 201444).

Interessenkonflikt. Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Hughes IA, Houk C, Ahmed SF et al (2006) Consensus statement on management of intersex disorders. *J Ped Urol* 2:148–162
- Röpke A, Pelz AF, Volleth M et al (2004) Sex chromosomal mosaicism in the gonads of patients with gonadal dysgenesis, but normal female or male karyotypes in lymphocytes. *Am J Obstet Gynecol* 190:1059–1062
- Ledig S, Hiort O, Scherer G et al (2010) Array-CGH analysis in patients with syndromic and non-syndromic XY gonadal dysgenesis: evaluation of array CGH as diagnostic tool and search for new candidate loci. *Hum Reprod* 25:2637–2646
- Kreidberg JA, Sariola H, Lornig JM et al (1993) WT1 is required for early kidney development. *Cell* 74:679–691
- Barboux S, Niaudet P, Gubler MC et al (1997) Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 17:467–470
- McTaggart SJ, Algar E, Chow CW et al (2001) Clinical spectrum of Denys-Drash and Frasier syndrome. *Pediatr Nephrol* 16:335–339
- Suri M, Kelehan P, O'Neill D et al (2007) WT1 mutations in Meacham syndrome suggest a coelomic mesothelial origin of the cardiac and diaphragmatic malformations. *Am J Med Genet A* 143A:2312–2320
- Viger RS, Mertineit C, Trasler JM, Nemer (1998) Transcription factor GATA-4 is expressed in sexually dimorphic pattern during mouse gonadal development and is a potent activator of the Müllerian inhibiting substance promoter. *Development* 125:2665–2675
- Tevosian SG, Albrecht KH, Crispino JD et al (2002) Gonadal differentiation, sex determination and normal Sry expression in mice requires direct interaction between transcription partners GATA4 and FOG2. *Development* 129:4627–4634
- Hanley NA, Ball SG, Clement-Jones M et al (1999) Expression of steroidogenic factor 1 and Wilm's tumour 1 during early human gonadal development and sex determination. *Mech Dev* 87:175–180
- Achermann JC, Ito M, Ito M et al (1999) A mutation in the gene encoding steroidogenic factor causes sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 22:125–126
- Köhler B, Lin L, Ferraz-Souza B de et al (2008) Five novel mutations in steroidogenic factor 1 (SF1, NR5A1) in 46, XY patients with severe underandrogenization but without adrenal insufficiency. *Hum Mutat* 29:59–64
- Sekido R, Lovell-Badge R (2008) Sex determination involves synergistic action of SRY and SF1 on a specific Sox9 enhancer. *Nature* 453:930–934
- Cameron FJ, Sinclair AH (1997) Mutations in SRY and SOX9: testis-determining genes. *Hum Mutat* 9:388–395
- Wagner T, Wirth J, Meyer J et al (1994) Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9. *Cell* 79:1111–1120
- Jakubiczka S, Schröder C, Ullmann R et al (2010) Translocation and deletion around SOX9 in a patient with acampomelic campomelic dysplasia and sex reversal. *Sex Dev* 4:143–149
- Raymond CS, Shamu CE, Shen MM et al (1998) Evidence for evolutionary conservation of sex-determining genes. *Nature* 391:691–695
- Stumm M, Wieacker P, Kessel-Weiner E et al (2000) Deletion of the DM-domain gene cluster in a fetus with ring chromosome 9 and sex reversal. *Ped Pathol Mol Med* 19:415–423
- Krentz AD, Murphy MW, Kim S et al (2009) The DM domain protein DMRT1 is a dose-sensitive regulator of fetal germ cell proliferation and pluripotency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:22323–22328
- Bardoni B, Zanaria E, Guioli S et al (1994) A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. *Nat Genet* 7:497–501
- Meeks JJ, Weiss J, Jameson JL (2003) DAX1 is required for testis determination. *Nat Genet* 34:32–33
- Jordan BK, Mohammed M, Ching ST et al (2001) Up-regulation of WNT4 signaling and dosage-sensitive sex-reversal in humans. *Am J Hum Genet* 68:1102–1109
- Wieacker P, Volleth M (2007) WNT4 and RSPO1 are not involved in a case of male-to-female sex reversal and partial duplication of 1p. *Sex Dev* 1:111–113
- Umehara F, Tate G, Itoh K et al (2000) A novel mutation of desert hedgehog in a patient with partial gonadal dysgenesis accompanied by minifascicular neuropathy. *Am J Hum Genet* 67:1302–1305
- Canto P, Soderlund D, Reyes E, Mendez JP (2004) Mutations in the Desert hedgehog (DHH) gene in patients with 46, XY complete pure gonadal dysgenesis. *J Clin Endocr Metab* 89:4480–4483
- Biason-Lauber A, Konrad D, Meyer M et al (2009) Ovaries and female phenotype in a girl with 46, XY karyotype and mutations in the CBX2 gene. *Am J Hum Genet* 84:658–663
- Puffenberger EG, Hu-Lince D, Parod JM et al (2004) Mapping of sudden infant death with dysgenesis of the testes syndrome (SIDDT) by a SNP genome scan and identification of TSPYL loss of function. *Proc Natl Acad Sci* 101:11689–11694
- Vinci G, Brauner R, Tar A et al (2009) Mutations in the TSPYL1 gene associated with 46, XY DSD and male infertility. *Fertil Steril* 92:1347–1350
- Gibbons RJ, Higgs DR (2000) Molecular-clinical spectrum of the ATR-X syndrome. *Am J Med Genet A* 97:204–212
- Kato M, Das S, Petras K et al (2004) Mutations of ARX are associated with striking pleiotropy and consistent genotype-phenotype correlation. *Hum Mutat* 23:147–159
- Turleau C, DeGrouchy J, Tournade MF et al (1984) Del11p/aniridia complex. Report of three patients and review of 37 observations from the literature. *Clin Genet* 26:356–362
- Tommer N, Schempp W, Meinecke P et al (1993) Assignment of an autosomal sex reversal locus (SRA1) and campomelic dysplasia (CPMD1) to 17q24.3–q25.1. *Nat Genet* 4:170–174
- Benett CP, Docherty Z, Robbs SA et al (1993) Deletion 9p and sex reversal. *J Med Genet* 30:518–520
- Wieacker P, Missbach D, Jakubiczka S et al (1994) Sex reversal in a child with the karyotype 46,XY,dup(1)(p22.3p32.3). *Clin Genet* 49:271–273
- Wilkie AOM, Campbell FM, Daubeney P et al (1993) Complete and partial sex reversal associated with terminal deletions of 10q. Reports of two cases and literature review. *Am J Med Genet A* 46:597–600
- Aleck KA, Argueso L, Stone J et al (1999) True hermaphroditism with partial duplication of chromosome 22 and without SRY. *Am J Med Genet A* 85:2–4
- Slavotinek A, Schwarz G, Getty GF et al (1999) Two cases with interstitial deletions of chromosome 2 and sex reversal in one. *Am J Med Genet A* 86:75–81
- Sathya P, Tomkins DJ, Freeman V et al (1999) De novo deletion 12q: report on a patient with 12q24.31–q24.33 deletion. *Am J Med Genet A* 84:116–119