

# Genetisch bedingte Entwicklungsstörungen der Genitalwege

Bis zur 8. Woche sind die Genitalwege in beiden Geschlechtern gleich angelegt und bestehen aus den Müller- und den Wolff-Gängen. Der Wolff-Gang ist ursprünglich der exkretorische Kanal der Urniere (Mesonephros) und wird erst in das männliche Genitalsystem einbezogen, wenn die Nierenfunktion durch die endgültige Niere (Metanephros) übernommen wird. Bei der Maus konnten *Emx2*, *Hoxa13*, *Igf1*, *Lhx1* und *Pax2* als Gene identifiziert werden, die bei der Bildung der Wolff-Gänge involviert sind. Aus den Wolff-Gängen entwickeln sich unter der Wirkung

von Androgenen Nebenhoden, Samenstränge und Samenblasen. Im weiblichen Geschlecht bilden sich dementsprechend die Wolff-Gänge zurück, wobei manchmal Residuen als Gartner-Gangzysten bestehen bleiben.

Aus den Müller-Gängen entwickeln sich Tuben, Uterus und oberer Anteil der Vagina. Bei der Maus konnten *Pax2*, *Lhx1*, *Emx2*, *Wnt4*, *Ltap* und *Hoxa13* als Gene, die für die Bildung der Müller-Gänge verantwortlich sind, identifiziert werden. Bei der Ausdifferenzierung der Müller-Gänge sind *Wnt7a*, *Hoxa10*, *Hoxa11*, *Hoxa13* und

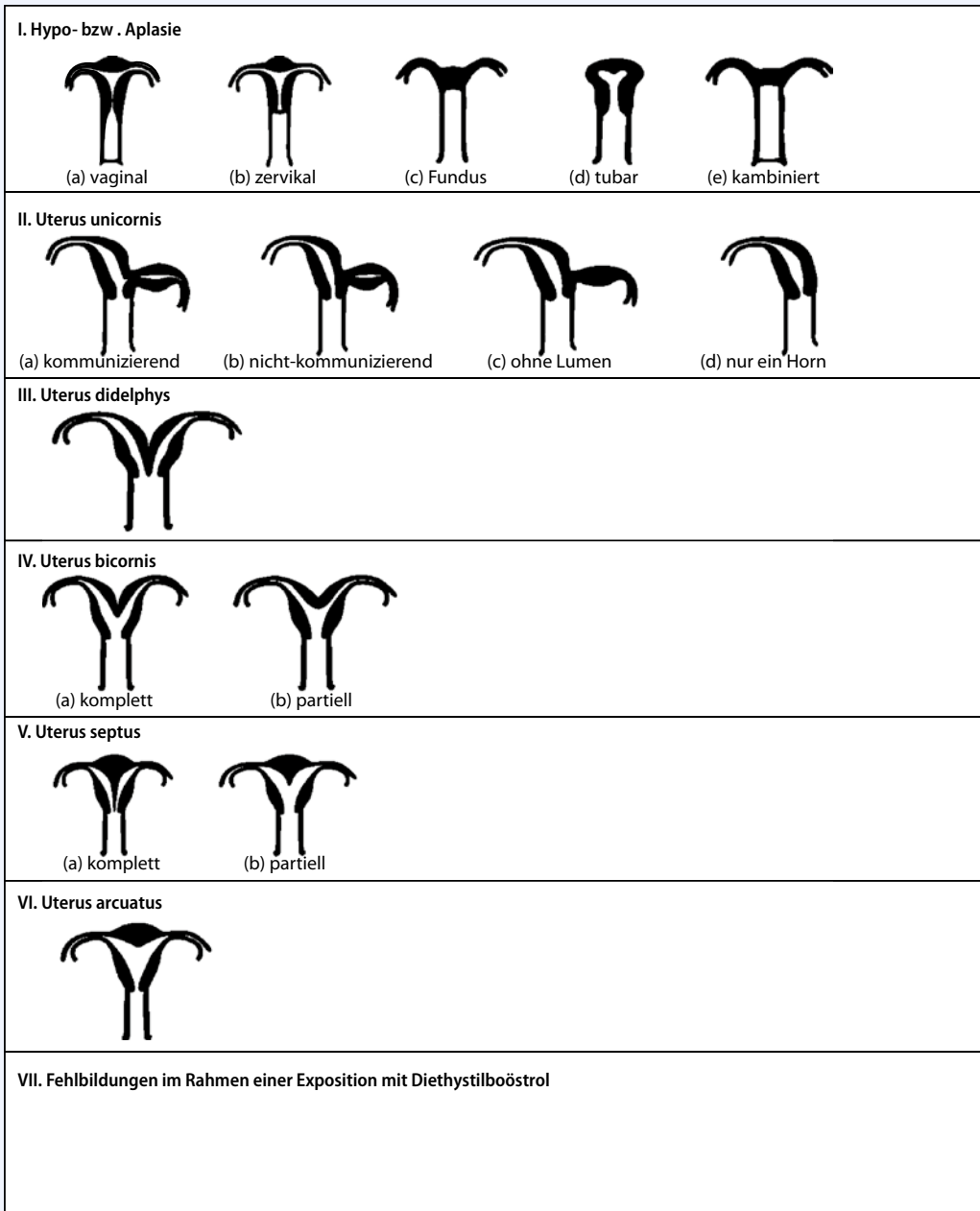
*Ovo1* involviert [1]. Im männlichen Geschlecht kommt es unter der Wirkung des von den Hoden produzierten Anti-Müller-Hormons (AMH) zur Regression der Müller-Strukturen (s. auch Beitrag „Störungen der männlichen Gonadendifferenzierung“).

## Genetische Störungen der weiblichen Genitalwege

Störungen der Müller-Gänge können isoliert oder im Rahmen übergeordneter Erkrankungen vorkommen, wobei die Wie-

**Tab. 1** Auswahl von Syndromen, die mit Störungen der Müller-Gänge einhergehen

Syndrome	Genitalfehlbildungen	Leitsymptome	Gene
„Maturity-onset diabetes of the young, type 5“ (MODY5)	Vaginalaplasie und rudimentärer Uterus	MODY Zystennieren und andere Nierenveränderungen	<i>HNF1β (TCF2)</i>
McKusick-Kaufman-Syndrom	Vaginalatresie	Polydaktylie, Anus imperforatus, M. Hirschsprung, Hydronephrose	<i>MKKS (BBS6)</i>
Hand-Fuß-Genital-Syndrom	Longitudinales Vaginalseptum	Metakarpale und metatarsale Anomalien Daumenanomalien	<i>HOXA13</i>
„Cat eye syndrome“	Vaginalatresie und hypoplastischer Uterus	Kolobome, Nierenagenesie, Herzfehler, Radiusaplasie	Inv dup (22)(q11)
Fryns-Syndrom	Uterus bicornis oder Hypoplasie	Zwerchfellhernie, Anomalien der distalen Extremitäten	?
Winter-Syndrom	Vaginalatresie	Renale Agenesie Mittelohranomalien	?
Fraser-Syndrom	Vaginalatresie, Uterus bicornis	Kryptophthalmus äußere Ohranomalien	<i>FRAS1</i> <i>FREM2</i>
Meckel-Syndrom	Uterus bicornis Fehlbildungen des äußeren Genitales	Polydaktylie, polyzystische Nieren, okzipitale Exenzephalozele Gaumenspalte Augenanomalien	<i>MKS1</i> <i>TMEM67</i> <i>CEP290</i> <i>RPGRIP1L</i> <i>CC2D2A</i>
Rüdiger-Syndrom	Uterus bicornis	Extremitätenhypoplasie Ohrfehlbildungen Neurologische Anomalien	?
Kraniofrontonasales Syndrom	Uterus septus	Koronarsynostose Mittelliniendefekte Körperasymmetrie	<i>EFNB1</i>



**Abb. 1** ◀ Einteilung der Störungen der Müller-Strukturen nach der American Fertility Society [5]

derholungswahrscheinlichkeit von der zugrunde liegenden Ursache abhängt (■ **Tab. 1**). In dieser Übersicht wird nur auf die Fusionsstörungen der Müller-Gänge sowie auf das Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom als eine der häufigeren Entwicklungsstörungen der Müller-Gänge eingegangen.

### Fusionsstörungen der Müller-Gänge

Störungen der Müller-Gänge führen zu unterschiedlichen Anomalien von Uterus und Vagina, wobei Fusionsstörungen

des Uterus im Vordergrund stehen. Angaben zur Prävalenz divergieren erheblich, da die meisten Studien an selektierten Kollektiven durchgeführt wurden. Eine Prävalenz in der Größenordnung von 0,4% scheint realistisch zu sein [2]. Dagegen wurde bei Frauen mit Sterilität oder Infertilität eine Prävalenz von etwa 13% ermittelt [3], was die erhöhte Rate an Fehlgeburten bei Uterusanomalien reflektiert. Fusionsstörungen der Müller-Gänge treten vor allem sporadisch und seltener familiär auf. Eine genaue Angabe zur Wiederholungswahrscheinlichkeit ist schwierig, da meistens nur klinisch rele-

vante Störungen registriert werden. Nach einer Arbeit von Simpson [4] beträgt die Wiederholungswahrscheinlichkeit bei Schwestern ca. 2,7%, was einer minimalen Einschätzung entsprechen dürfte.

Die Einteilung der Fehlbildungen des inneren Genitales nach der American Fertility Society [5] hat sich aufgrund ihrer Übersichtlichkeit durchgesetzt (■ **Abb. 1**). Beim Uterus septus und subseptus wurde nach einer Studie aus dem Jahr 1997 eine Abortrate von etwa 34% ermittelt [6]. In früheren Arbeiten wurden noch höhere Fehlgeburtsraten ermittelt. Ferner ist das Risiko für Frühgeburten,

Wachstumsretardierung und Dystokie erhöht. Der Uterus arcuatus kann als die geringste Ausprägung des Uterus subseptus angesehen werden. Inwieweit ein Uterus arcuatus sich ungünstig auf die Fertilität auswirkt, wird kontrovers diskutiert [6]. Beim Uterus unicornis beträgt die Abortrate 43,8%, wobei v. a. frühe Fehlgeburten auftreten. Das Risiko einer Frühgeburt ist mit 25% auch deutlich erhöht. Der Uterus didelphys ist durch 2 Hemiuteri mit 2 Cervices charakterisiert. Eine Vagina duplex kann vergesellschaftet sein. Fehlgeburts- und Frühgeburtsrate sind vergleichbar zu denen des Uterus unicornis [6]. Beim Uterus bicornis beträgt die Frühabortalrate bis zu 47% [7]. Über die therapeutischen Möglichkeiten sei auf die Leitlinie „Weibliche genitale Fehlbildungen“ der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe verwiesen (<http://www.dggg.de/leitlinien/aktuelle-leitlinien/>).

### Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom

Beim Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser-Syndrom (MRKH) fehlen Uterus und der obere Teil der Vagina. Die Tuben sind vorhanden und in den meisten Fällen sind die Ovarien unauffällig, sodass die Brustentwicklung ungestört ist. Der Karyotyp ist unauffällig weiblich. Die Prävalenz beträgt etwa 1:4300 Frauen [8]. Das MRKH kann als isolierte Störung (Typ 1) oder zusammen mit anderen Fehlbildungen (Typ 2) wie Nierenfehlbildungen (unilaterale Nierenagenesie, Hufeisennieren), Skelettanomalien (Klippel-Feil-Anomalie, Wirbelblockbildung, Skoliose, Poly- oder Syndaktylie), Hörstörungen oder Herzfehler auftreten. Die MURCS-Assoziation („Mullerian hypoplasia/aplasia, renal agenesis, and cervicothoracic somite dysplasia“) ist die seltenste und schwerste MRKH2-Manifestation. Selten wurde eine Assoziation mit Situs inversus, Dandy-Walker-Manifestation, Meckel-Gruber-Syndrom, Bardet-Biedl-Syndrom oder McKusick-Kaufman-Syndrom beobachtet. Dies lässt vermuten, dass zumindest eine Untergruppe von MRKH als Ziliopathie anzusehen ist [9].

Meistens tritt ein MRKH sporadisch auf. Familiäre Fälle lassen sich durch ei-

ne autosomal-dominante Vererbung mit verminderter Penetranz und variabler Expressivität deuten. Die Ätiologie ist größtenteils unklar. Bei einer Untergruppe von Patientinnen, die zusätzlich Androgenisierungserscheinungen aufweisen, wurden heterozygote *WNT4*-Mutationen festgestellt [10]. Dieser Befund passt zu dem Phänotyp von weiblichen *Wnt4*<sup>-/-</sup>-Mäusen, die testikuläre Residualstrukturen und eine verminderte Anzahl von Keimzellen aufweisen [11].

Durch Array-CGH-Analyse konnten wir an einem großen Kollektiv von MRKH-Patientinnen drei rekurrende Deletionen in 1q21.1, 17q12 und 22q11.21 nachweisen. Kandidatengene aus der Region 17q12 könnten das *LHX1*- und *HNF1β*-Gen sein [9]. Die deletierte Region in 1q21.1 überlappt mit den beim TAR-Syndrom („thrombozytopenia, absent radius“) beschriebenen Deletionen, bei dem ebenfalls Störungen der Müller-Gänge festgestellt wurden [12]. Die Region in 22q11.21 überschneidet sich mit der CATCH-Region, die in gewissen Fällen mit Störungen des inneren weiblichen Genitals assoziiert ist.

### Genetische Störungen der männlichen Genitalwege

#### Persistenz von Müller-Strukturen

Ab der 8. Entwicklungswoche sezernieren die Sertoli-Zellen AMH, ein Mitglied der TGFβ-Familie, welches die Regression der Müller-Strukturen steuert. Physiologische Residuen von Müller-Strukturen sind die Appendix testis und der Utrculus prostaticus. Bei einem Fall von Blutchimerismus aufgrund einer fetofetalen Transfusion zwischen einem männlichen (Donator) und einem weiblichen (Akzeptor) Zwilling konnten wir nachweisen, dass bei dem Mädchen keine Müller-Strukturen vorhanden waren. Dies kann durch die Wirkung des vom Zwillingenbruder produzierten AMH erklärt werden, welches über die Anastomosen zum weiblichen Zwilling gelangt [13]. Ein solches Phänomen ist bei Kälbern bekannt und wird als „freemartin“ bezeichnet. Eine Persistenz der Müller-Strukturen im männlichen Geschlecht wird autosomal-rezessiv vererbt und kann durch Mutationen

medgen 2011 · 23:267–270  
DOI 10.1007/s11825-011-0269-9  
© Springer-Verlag 2011

### P. Wieacker · S. Ledig · N. Bogdanova Genetisch bedingte Entwicklungsstörungen der Genitalwege

#### Zusammenfassung

Anomalien der Genitalwege können zu Sterilität und Infertilität führen. In dieser Übersicht werden Störungen der Müller- und Wolff-Strukturen, die für die Entwicklung der weiblichen und männlichen Genitalwege verantwortlich sind, diskutiert.

#### Schlüsselwörter

Uterusanomalien · Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrom · Persistenz von Müller-Strukturen · Kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD) · Wolff-Gang

### Genetic developmental disorders of the genital tract

#### Abstract

Anomalies of the female and male genital tracts can be the cause of sterility and infertility. In this review disorders of the Mullerian and Wolffian structures which are responsible for the development of male and female genital tracts will be discussed.

#### Keywords

Uterine anomalies · Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome · Persistence of Mullerian structures · Congenital bilateral aplasia of vas deferens (CBAVD) · Wolffian duct

im *AMH*-Gen oder im *AMHR2*-Gen, das für einen der *AMH*-Rezeptoren kodiert, verursacht werden. Diese Patienten weisen eine normale Virilisierung auf. Meistens wird die Diagnose zufällig im Rahmen einer Leistenhernie gestellt, wobei chirurgisch für den Erhalt der Fertilität zu beachten ist, dass die Samenstränge in der Uteruswand verlaufen. Ein Kryptorchismus oder eine transverse Hodenektopie (beide Hoden auf der gleichen Seite im Skrotum) können auftreten.

### Kongenitale Aplasie der Vasa deferentia

Eine kongenitale beidseitige Aplasie der Samenstränge (CBAVD) wird bei etwa 1–2% aller infertilen Männer festgestellt. Über 95% der Patienten mit zystischer Fibrose (CF) weisen eine obstruktive Azoospermie auf, wobei der Ductus deferens im intraskrotalen Verlauf nicht vorhanden oder zu einer strangförmigen Struktur ohne Lumen verändert ist. Corpus und Cauda epididymidis sowie Samenblasen sind meistens aplastisch oder hypoplastisch, was die Parvisemie erklärt. Die CBAVD kann als genitale Manifestation der CF betrachtet werden.

Wichtige Kriterien für die Diagnose einer CBAVD sind:

- Azoospermie,
- niedriges Ejakulatvolumen (<2,0 ml),
- typische biochemische Parameter: pH <7,2, stark erniedrigte Konzentration von Fruktose und  $\alpha$ 1–4-Glukosidase,
- nichttastbarer Samenstrang,
- bei der transrektalen Ultraschalluntersuchung sind der intraabdominale Teil des Vas deferens sowie der Globus major nicht darstellbar,
- normale FSH- und LH-Konzentrationen.

Umfangreiche Studien haben gezeigt, dass ca. 80% der Patienten mit isolierter CBAVD eine Homozygotie oder meistens Compound-Heterozygotie für CFTR-Mutationen, einschließlich des 5T-Allels im Exon 8, aufweisen [14, 15]. Dabei unterscheidet sich das Mutationsspektrum von demjenigen der typischen Mukoviszidose. Bei deutschen CBAVD-Patienten (ohne Nierenbeteiligung) findet man am häu-

figsten die Genotypen F508del/R117H (ca. 21,5%) und F508del/T5-Allel (ca. 8,6%).

Bei etwa 20% der CBAVD-Patienten findet man entweder nur eine CFTR-Mutation oder es lässt sich keine Mutation nachweisen.

Bei Patienten mit kongenitaler unilateraler Aplasie des Vas deferens (CUAVD) besteht in etwa 30% eine ausgeprägte Oligozoospermie. CFTR-Mutationen wurden beschrieben. Es ist allerdings kontrovers, ob ein erhöhtes Risiko für CFTR-Mutationen besteht [16].

Differenzialdiagnostisch ist zu erwähnen, dass eine CBAVD in Kombination mit Fehlbildungen der harnableitenden Wege, insbesondere eine einseitige Nierenagenesie, als eigenständige Erkrankung auftreten kann.

Eine weitere Differenzialdiagnose ist das Young-Syndrom, das durch eine obstruktive Azoospermie und eine chronische sinubronchiale Symptomatik charakterisiert ist. Die Obstruktion ist durch eine eingedickte Sekretmasse im Nebenhoden bedingt, die sich offensichtlich erst mit zunehmendem Alter entwickelt, da eine Fertilität davor dokumentiert wurde. Diese Erkrankung kann von der CBAVD dadurch abgegrenzt werden, dass keine anatomischen Anomalien vorliegen und Volumen sowie Fruktosegehalt des Ejakulats normal sind. Eine eingeschränkte Zilienfunktion wird als Ursache angenommen [17].

### Korrespondenzadresse

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

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### Literatur

1. Kobayashi A, Behringer RR (2003) Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nat Rev Genet* 4:969–978
2. Byrne J, Nussbaum-Blask A, Taylor WS et al (2000) Prevalence of Müllerian duct anomalies detected at ultrasound. *Am J Med Genet* 94:9–12
3. Rozewicki S, Bielewicz W, Iwanicki M, Puchalski A (1992) Developmental anomalies of the uterus in a population of 3000 women with various causes of infertility. *Ginekol Pol* 63:515–517

4. Simpson JL (1999) Genetics of the female reproductive ducts. *Am J Med Genet* 89:224–239
5. American Fertility Society (1988) The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion secondary due to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 49:944–955
6. Raga F, Bauset C, Remohi J et al (1997) Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. *Hum Reprod* 12:2277–2281
7. Acien P (1993) Reproductive performance of women with uterine malformations. *Hum Reprod* 8:122–126
8. Folch M, Pigem I, Konje JC (2000) Müllerian agenesis: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol Surv* 55:644–649
9. Ledig S, Schippert C, Strick R et al (2010) Array-CGH analysis in MRKH patients. *Fertil Steril*, im Druck
10. Biason-Lauber A, Konrad D, Navratil F, Schoenle EJ (2004) A WNT4 mutation associated with Müllerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. *New Engl J Med* 351:792–798
11. Vainio et al (1999) 1999 Vainio S, Heikkilä M, Kispert A, Chin N, and McMahon AP Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signaling. *Nature* 397:405–409
12. Klopocki Klopocki E, Schulze H, Strauss G et al (2007) Complex inheritance pattern resembling autosomal recessive inheritance involving a microdeletion in thrombocytopenia-absent radius syndrome. *Am J Hum Genet* 80:232–240
13. Bogdanova Bogdanova N, Siebers U, Kelsch R et al (2010) Blood chimerism in a girl with Down syndrome and possible freemartin effect leading to aplasia of the Müllerian derivatives. *Hum Reprod* 25:1339–1343, Epub 2010
14. Dörk T, Dworniczak B, Aulela-Scholz C et al (1997) Distinct spectrum of CFTR gene mutations in congenital absence of vas deferens. *Hum Genet* 100:365–377
15. Claustres M, Guittard C, Bozon D et al (2000) Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. *Hum Mutat* 16:143–156
16. Dequecker E, Stuhmann M, Morris MA et al (2008). Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders – updated European recommendations. *Eur J Hum Genet* 1–15
17. Wilton LJ, Teichtahl H, Temple-Smith PD et al (1991) Young's syndrome (obstructive azoospermia and chronic sinobronchial infection): a quantitative study of axonemal ultrastructure and function. *Fertil Steril* 55:144–151