

Primäre Amenorrhö

Desirée Dunstheimer, Kirsten Salzgeber

Eine primäre Amenorrhö ist das Ausbleiben der Menarche nach dem 16. Geburtstag. Neben einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung, Endokrinopathie und sekundären Entwicklungsstörung im Rahmen einer schweren Erkrankung muss auch an eine anatomische oder genetische Fehlbildung gedacht werden.

Fall 1

Eine 16-jährige Jugendliche stellte sich aufgrund einer primären Amenorrhö und fehlenden Brustentwicklung gynäkologisch vor. Die Labor diagnostik ergab hohe FSH- und LH-Konzentrationen (59 bzw. 19 mU/l) und ein nicht messbares Östradiol. Eine Hyperprolaktinämie konnte, ebenso wie eine Hyperandrogenämie, ausgeschlossen werden. In der Sonographie der inneren Geschlechtsorgane

zeigten sich eine normale Vagina, ein hypoplastischer Uterus und kleine Gonaden. Es wurde eine Hormontherapie mit einem Kombinationspräparat aus Östradiol und Dydrogesteron versucht. Bei weiterem Ausbleiben von Menses und nur minimaler Brustentwicklung erfolgte die Überweisung in unsere kinder- und jugendgynäkologische Sprechstunde.

Zur Vorstellung kam eine schlanke, hochwüchsige Patientin mit einer Körperhöhe von 180,2 cm und einem Gewicht von 61,4 kg mit eindeutig weiblichem Phänotyp. Die genetische Zielgröße nach Tanner entsprach $164,7 \pm 8,5$ cm (Größe der Mutter 156,3 cm, Größe des Vaters 186,0 cm). Die körperliche Untersuchung ergab ein Tannerstadium B1 P2, die Axillarbehaarung war

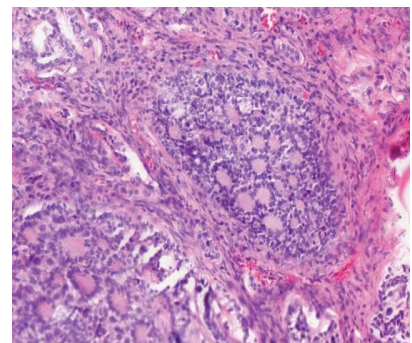


Abb. 1: Intraoperativer und histologischer Befund bei Gonadoblastom

| chromosomale DSD | 46XY DSD | 46XX DSD |
|---|---|---|
| A: 45,X (Turner-Syndrom und Varianten) | A: testikuläre Gonadendysgenese 1: komplette Gonadendysgenese (Swyer-Sondrome) 2: partielle Gonadendysgenese 3: gonadale Regression 4: ovotestikuläre DSD | A: ovarielle Gonadendysgenese 1: ovotestikuläre DSD 2: testikuläre DSD (z. B. SRY+, dup SOX9) 3: Gonadendysgenese |
| B: 47,XXY (Klinefelter-Syndrom und Varianten) | B: Störungen der Androgensynthese oder -wirkung 1: Androgenbiosynthesedefekt (z. B. 17-Hydroxysteroid-De-Hydrogenase Defekt, 5-alpha-Reduktase Defekt, StaR Mutationen) 2: Störungen der Androgenwirkung (z. B. CAIS, PAIS) 3: LH-Rezeptor-Defekt (Leydigzellhypoplasie, -aplasie) 4: Störungen von AMH oder vom AMH Rezeptor (Persistenz von Müllerschen Strukturen) | B: Androgenexzess 1: fetal (z. B. AGS bei 21- oder 11-Hydroxylasedefekt) 2: fetoplazentar (Aromatase-Defekt, POR) 3: maternal (Luteom, exogen) |
| C: 45,X/ 46,XY (gemischte Gonadendysgenese, ovotestikuläre DSD) | C: andere (z. B. schwere Hypospadien, kloakale Exstrophie) | C: andere (z. B. kloakale Exstrophie, Vaginalatresie, MRKH-Syndrom, andere Syndrome) |

DSD-Klassifikation gemäß der Chicago-Konsensuskonferenz 2005 [2]

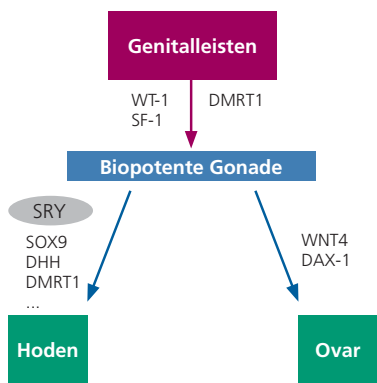


Abb. 2: Embryonale Entwicklung und geschlechtliche Determinierung der Gonaden. Mod. nach [1]

bei Zustand nach Rasur nicht beurteilbar. Bei einem Skeletalter von 13,5 Jahren errechnete sich die prospektive Endgröße nach Bayley und Pinneau auf $184,4 \pm 1$ cm. Die Labor Diagnostik bestätigte das Vorliegen erhöhter FSH- und LH-Konzentrationen (82 bzw. 28 mU/l) im Sinne eines hypergonadotropen Hypogonadismus. Abgesehen von einer weiterhin nicht messbaren Östradiol-Konzentration, zeigten sich laborchemisch keine weiteren Auffälligkeiten. In der abdominellen Sonographie der inneren Geschlechtsorgane ließ sich ein, für das Alter der Patientin, zu kleiner Uterus mit ebenfalls zu kleinen „Ovarien“ darstellen. In der Folge wurde eine Chromosomenanalyse veranlasst, die einen männlichen Chromosomensatz, Karyotyp 46,XY ergab. Bei einer zusätzlich durchgeführten FISH-Analyse mit einer für die SRY-Region spezifischen DNA-Sonde war an 50 beurteilten Metaphasen bzw. Zellkernen ein durchgehend männlicher Karyotyp nachweisbar.

Bei der männlichen sexuellen Differenzierung ist die ungestörte Bildung von Testosteron in den Leydig-Zellen des embryonalen Hodens und dessen Aktivierung zu Dihydrotestosteron in den genitalen Zielgeweben, sowie von Anti-Müller-Hormon in den Sertoli-Zellen entscheidend. Im Gegensatz hierzu spielt für die weibliche sexuelle Differenzierung

| Risiko | Diagnose | Malignitätsrisiko (%) | Empfehlung | Studien | Patientenzahl |
|-------------|--|-----------------------|------------------------------------|---------|---------------|
| hoch | Gonadendysgenese ¹ (Y+) ² intraabdominal | 15–35 | Gonadektomie ³ | 12 | >350 |
| | PAIS nicht-skrotal | 50 | Gonadektomie ³ | 2 | 24 |
| | Frasier | 60 | Gonadektomie ³ | 1 | 15 |
| | Denys-Drash (Y+) | 40 | Gonadektomie ³ | 1 | 5 |
| | Turner (Y+) | 12 | Gonadektomie ³ | 11 | 43 |
| intermediär | 17β-HSD | 28 | Monitor Biopsie ⁴ | 2 | 7 |
| | Gonadendysgenese (Y+) ³ , skrotal | unbekannt | Bestrahlung | 0 | 0 |
| | PAIS skrotale Gonade | unbekannt | Biopsie ⁴ , Bestrahlung | 0 | 0 |
| niedrig | CAIS | 2 | Biopsie ⁴ | 2 | 55 |
| | Ovotestis | 3 | Entfernung des Hodengewebes | 3 | 426 |
| | Turner (Y-) | 1 | keine | 11 | 557 |
| kein | 5-AR | 0 | unklar | 1 | 3 |
| | Leydigzellenhypoplasie | 0 | unklar | 0 | 2 |

¹ einschließlich 46,XY, 46X/46XY, gemischt, partiell, komplett
² GBY-Region positiv, einschließlich TSPY
³ bei Diagnose
⁴ in der Pubertät, mindestens 30 Tubuli seminiferi untersuchbar, vorzugsweise mit OTC3/4 Immunhistochemie

Abb. 3: Entartungsrisiko der Gonaden bei verschiedenen Formen von DSD [2]

primär die Abwesenheit von Androgenen und Anti-Müller-Hormon eine zentrale Rolle. Übergeordnet können Mutationen, Deletionen oder Duplikationen von Transkriptionsfaktoren und Entwicklungsgenen der Gonadeterminierung zu funktionslosen Hoden bzw. Gonaden führen; man spricht von einer Gonadendysgenese. Bei der kompletten bzw. reinen Gonadendysgenese finden sich anstatt funktionsfähiger Gonaden „streaks“ ohne Restfunktion. Die komplette oder reine Gonadendysgenese mit 46,XY-Karyotyp wird auch als Swyer-Syndrom bezeichnet. In ca. 10–15 % der Fälle eines Swyer-Syndroms ist eine SRY-Mutation ursächlich. SRY kodiert für den Testis determinierenden Faktor (TDF). Die übrigen Fälle dürften auf Veränderungen in anderen autosomalen Differenzierungsgenen, wie dem WT1-, SF1-, SOX9-Gen, zurückzuführen sein (► Abb. 2).

Bei unserer Patientin war nicht von einer isolierten Störung der Androgensynthese oder -wirkung, sondern von einer vollständigen Differenzierungsstörung der undifferenzierten Gonaden zu Hoden auszugehen. Die direkte Sequenzierung des SRY-Gen erbrachte den Nachweis einer Mutation mit Basenaustausch von Cytosin zu Guanin, der zu einer

Aminosäuresubstitution Prolin zu Arginin in Codon 83 führt. Diese Mutation wurde bisher noch nicht beschrieben, jedoch fand man bei Patienten mit kompletter Gonadendysgenese Veränderungen in umliegenden Codons. Bisher sind ca. 50 Mutationen im SRY-Gen identifiziert worden, die meisten Mutationen liegen in der DNA-Bindungsdomäne (HMG box) des SRY-Gens. Darüber hinaus wurde bei unserer Patientin mit 90 %iger Wahrscheinlichkeit eine Mutation im SF1-Gen ausgeschlossen. Somit wurde bei ihr die Diagnose komplette Gonadendysgenese mit 46,XY-Karyotyp bei SRY-Gen-Mutation gestellt.

In Kenntnis des erhöhten Entartungsrisikos von 15–35 % der Gonaden (► Abb. 3) bei Vorliegen einer Gonadendysgenese und Vorhandensein eines Y-Chromosoms mit intraabdomineller Lage der Gonaden, erfolgte nach ausführlicher Befundbesprechung mit den Eltern und der Patientin eine beidseitige Gonadektomie. Histologisch fanden sich sertoliforme, z. T. anuläre Zellstrukturen und eine granulosa-zellähnliche Komponente, dazwischen ovarielles Stroma und dystrophe Verkalkungen im Sinne eines Gonadoblastoms beidseits (► Abb. 1).

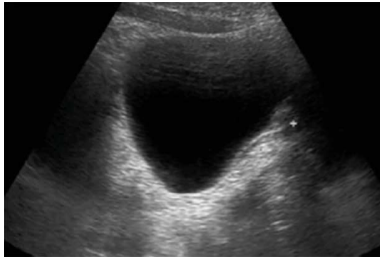


Abb. 4: Abdomensonographie, Längsschnitt, Uterusaplasie

Unter einer zunächst oralen Östrogen-, später zyklischen Östrogen-Gestagen-Substitution zeigte sich nur ein minimales Brustwachstum. Die Umstellung auf eine transcutane kontinuierliche Östrogentherapie führte aufgrund von Mal-Compliance ebenfalls zu keinem zufriedenstellenden Brustwachstum. Unter erneuter Umstellung auf ein Kombinationspräparat aus Östradiol und Norethisteron stellte sich dann eine zufriedenstellende körperliche Entwicklung ein.

Fall 2

Ein 14-jähriges Mädchen stellte sich vor wegen einer seit einem Jahr bestehenden rauhen Stimme. Eine Stimmbandveränderung wurde bereits HNO ärztlich ausgeschlossen. Zudem wird von einer primären Amenorrhö berichtet. Effluvium oder Hirsutismus werden verneint. Im Alter von 6 Jahren habe sie eine beidseitige Leistenhernie gehabt. Die Operation sei komplikationslos verlaufen. Ansonsten wurde über keine Beschwerden oder Auffälligkeiten berichtet, die erweiterte Anamnese und Geburtsanamnese war völlig unauffällig. Bei der klinischen Untersuchung präsentierte sich ein 168 cm großes Mädchen von kräftiger Statur (BMI von 26 kg/m²) ohne Stigmata oder internistische Auffälligkeiten, die pubertäre Entwicklung entsprach Tannerstadium P6 B2, zudem fiel eine Klitorishypertrophie auf. Fluor albus war nicht zu sehen. Die Labien waren unauffällig. Sonographisch waren retrovesikal weder

ein Uterus noch Ovarien zu dedektieren (► Abb. 4). In der daraufhin initiierten Labordiagnostik fiel eine Erhöhung der Gonadotropine (LH 17 U/l, FSH 36 U/l) und eine Hyperandrogenämie (Androstendion 9,6 µg/l, DHEAS 201 µg/l, Testosteron 163 ng/dl) bei normalem Östradiol (37 ng/l) auf. Die Tumormarker AFP und HCG waren negativ. Die restlichen Parameter wiesen keine Pathologie auf. Bei hochgradigem Verdacht auf eine Störung der Geschlechtsdifferenzierung erfolgte eine Chromosomenanalyse, die einen unauffälligen männlichen Chromosomensatz 46 XY erbrachte. Aufgrund der Hormonkonstellation bestand der dringende Verdacht einer Mutation im 17β-Hydroxysteroiddehydrogenase Gen (► Abb. 5). Es konnte eine compound heterozygote Mutation (Exon 3 und 9) gefunden werden, die zu einem deutlichen Funktionsverlust der 17βHSD Typ III führt. Dadurch fehlt das Testosteron während der embryonalen Differenzierung des äußeren männlichen Genitales und es kommt zu einer Hypovirilisierung. Je nach Ausprägung der Testosteronbiosynthese-Störung kann sich bei Geburt ein unauffälliges weibliches oder ein intersexuelles Genitale zeigen. Auffallend ist aber der fehlende typische

Neugeborenenfluor auf Grund der Uterusaplasie. Das innere Genitale ist männlich, da die normal angelegten Hoden über die Sertolizellen Anti-Müller-Hormon (AMH) bilden und es so zur Regression der Müllerschen Strukturen (Uterus, Adnexe, obere Vagina) kommt. Auch die beidseitigen Leistenhernien sind für diese Erkrankung typisch. Es stellt den Versuch der Hoden zu einem Deszensus dar. In der Pubertät kommt es jedoch zur Virilisierung des bis dahin weiblichen Körpers, durch das erhöhte Androstendion. Therapeutisch muss neben der geschlechtsspezifischen Hormonsubstitution mit Patient und Eltern die Indikation zur Gonadentfernung bei erhöhtem Gonadoblastomrisiko diskutiert werden.

Die Therapie besteht neben der Behandlung der kausalen Ursache in der täglichen Substitution von Östrogenen (bevorzugt Östradiolvalerat oder konjugierte Östrogene). Da kein Uterus angelegt ist, müssen Gestagene nicht gegeben werden.

Zusammenfassung

Bei Erstvorstellung von Mädchen mit primärer Amenorrhö sollte eine ausführliche Anamnese (aktuelle Beschwerden, frühere Erkrankungen, Medikamente), einschließlich der

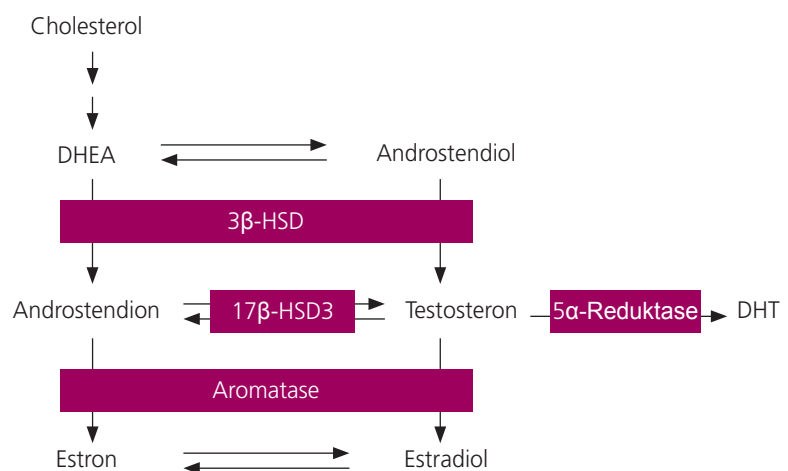


Abb. 5: Ausschnitt aus der Steroidbiosynthese

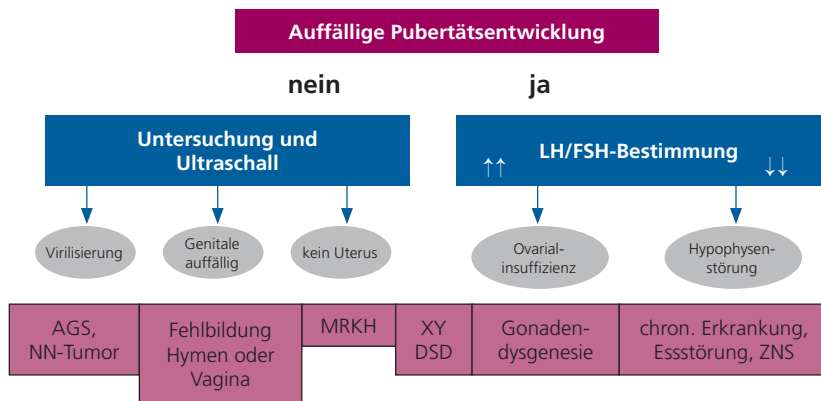


Abb. 6: Algorithmus primäre Amenorrhö

Familienanamnese (verzögerte pubertäre Entwicklung der Eltern), erhoben werden. Einen großen Stellenwert haben die auxologischen Daten zur Differenzierung einer Störung der Pubertätsentwicklung von einer konstitutionellen Entwicklungsverzögerung, die eine nicht therapiebedürftige Normvariante darstellt. Beim Untersuchungsbefund sind, neben den Tannerstadien und Auffälligkeiten im Bereich des äußeren Genitales, auf Stigmata und andere körperliche Auffälligkeiten zu achten, um Syndrome (Ulrich Turner Syndrom) und Fehlbildungen (Mayer Rokitansky Küster Hauser Syndrom (MRKH), Hymenalatriese) auszuschließen. Virilisierungszeichen, wie eine Klitorishypertrophie oder Hirsutismus, deuten auf eine Hyperandrogenämie (Adrenogenitales Syndrom, Nebennierentumore) hin. Bei erhöhten Gonadotropinen ist eine Chromosomenanalyse und ggf. eine molekulargenetische Untersuchung indiziert, um eine Gonadendysgenese oder Störung der Geschlechtsentwicklung nicht zu übersehen. Erniedrigte Gonadotropine weisen auf eine zentrale Funktionsstörung hin, wie sie bei Essstörungen, Leistungssport, Tumoren, Trau-

mata oder Fehlbildungen im Bereich von Hypothalamus und Hypophyse zu finden sind. Neben der Bestimmung der Sexualhormone empfiehlt sich auch eine Bestimmung von Blutbild, Leber- und Nierenwerten, sowie Schilddrüsen- und Nebennierenrindenparametern, um chronische Krankheiten oder Endokrinopathien zu erkennen. Zum Ausschluss von Anlagestörungen sollte im abdominalen Ultraschall durch die volle Blase der Nachweis von Uterus, Ovarien und Vagina gelingen. ► Abbildung 6 soll helfen, anhand eines Algorithmus diese seltenen Erkrankungen zu differenzieren.

Die therapeutische Seite ist komplex und abhängig von der zugrundeliegenden Erkrankung. Bei Hypogonadismus sollte eine Substitution mit Geschlechtshormonen erfolgen. Das Angebot einer psychologischen Betreuung bei Erkrankungen aus dem Formenkreis der sexuellen Differenzierungsstörungen ist obligat. Über Pro und Contra einer Gonadenentfernung muss ausführlich gesprochen werden; übereilte nicht reversible Schritte sind zu vermeiden.

Literatur:

1. Holterhus PM. Grundlagen und Klinik der Geschlechtsentwicklung. Monatsschr Kinderheilkd 2008; 156: 217–225.
2. Krege S, Eckholdt F, Richter-Unruh A. (federführend für die DGU e.V., DGKCH e.V. und DGKED e.V.) et al. „S2k-Leitlinie: Varianten der Geschlechtsentwicklung“ (AWMF-Nr. 174-001). Version Juli 2016.

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Desirée Dunstheimer
I. Kinderklinik, Kinderendokrinologie und -diabetologie, Klinikum Augsburg, Stenglinstr.2, 86156 Augsburg
E-Mail: desiree.dunstheimer@klinikum-augsburg.de

Dr. med. Desirée Dunstheimer



K. Salzgeber, Endokrinologikum Ulm, Kinderendokrinologie, Keltergasse 1, 89075 Ulm
E-Mail: kirsten.salzgeber@endokrinologikum.com

Kirsten Salzgeber



Mitgliederversammlung der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.

Einladung und Tagesordnung zur ordentlichen Mitgliederversammlung der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e.V. am Freitag, den 28. April 2017 in Berlin

Liebe Mitglieder,
zu unserer ordentlichen Mitgliederversammlung laden wir Sie herzlich ein. Diese findet im Rahmen des 10. Berliner Symposiums für Kinder- und Jugendgynäkologie vom 27.–29. April 2017 in Berlin statt.

Datum: Freitag, der 28. April 2017
Uhrzeit: 17:00–18:30 Uhr
Ort: dbb forum berlin
Friedrichstraße 169,
10117 Berlin
Raum: Saal Atrium I + II
Bitte folgen Sie der
Ausschilderung vor Ort.

Tagesordnung:

TOP 1

Begrüßung und Eröffnung der Mitgliederversammlung

TOP 2

Feststellung der ordnungsgemäßen Einberufung und Beschlussfähigkeit

TOP 3

Genehmigung der Tagesordnung

TOP 4

Beschlussfassung über die eingebrachten Anträge

TOP 5

Benennung des Protokollführers und des Protokollprüfers

TOP 6

Bericht des Vorstands

TOP 7

Rechnungslegungsbericht 2015–2016

TOP 8

Beschlussfassung über den Vorstands- und Rechnungslegungsbericht

sowie die Entlastung des Vorstands

TOP 9

Wahl von zwei ehrenamtlichen Rechnungsprüfern für die Jahre 2017–2018

TOP 10

Verabschiedung des Budgets für die

kommenden Geschäftsjahre 2017–2018

TOP 11

Wahl des Vorstands

TOP 12

Verabschiedungen von Mitgliedern aus dem Vorstand

TOP 13

Verschiedenes/Schlusswort

Wir freuen uns, Sie zu unserer ordentlichen Mitgliederversammlung in Berlin begrüßen zu dürfen!

Mit kollegialen Grüßen
Ihre

PD Dr. med. Patricia G. Oppelt
1. Vorsitzende der AG Kinder- und Jugendgynäkologie e.V.

korasion-Impressum

Schriftleitung: P. Oppelt, Prof. Dr. med. Helmuth-Günther Dörr (Erlangen, www.kindergynaekologie.de)

Redaktion: I. Bedei (Frankfurt), D. Mackert (Kulmbach)

Bezug: korasion erscheint 4-mal im Jahr (Bezug für Mitglieder der Arbeitsgemeinschaft Kinder- und Jugendgynäkologie e. V. kostenlos – kann aus technisch/wirtschaftlichen Gründen nur zusammen mit der gyne bezogen werden);

Jahresbezugspreis für alle 8 Fachzeitungen gyne: 118,- Euro inkl. Porto und MwSt.

Herausgeber und Verleger: Mediengruppe Oberfranken – Fachverlage GmbH & Co. KG, E.-C.-Baumann-Str. 5, 95326 Kulmbach.

Geschäftsführer: Walter Schweinsberg, Bernd Müller

Druck: creo Druck & Medienservice GmbH, 96050 Bamberg

Bei Einsendung von Manuskripten wird das Einverständnis zur vollen/teilweisen Veröffentlichung vorausgesetzt. Für veröffentlichte Beiträge behält sich der Verlag das ausschließliche Recht der Verbreitung/Vervielfältigung/Übersetzung (auch v. Auszügen) vor. Nachdruck (auch auszugsweise) nur mit Genehmigung des Verlages.

ISSN 0179 9185