

MOLEKULARE GRUNDLAGEN UND DIAGNOSTIK DES INTERSEX

Christian Radmayr

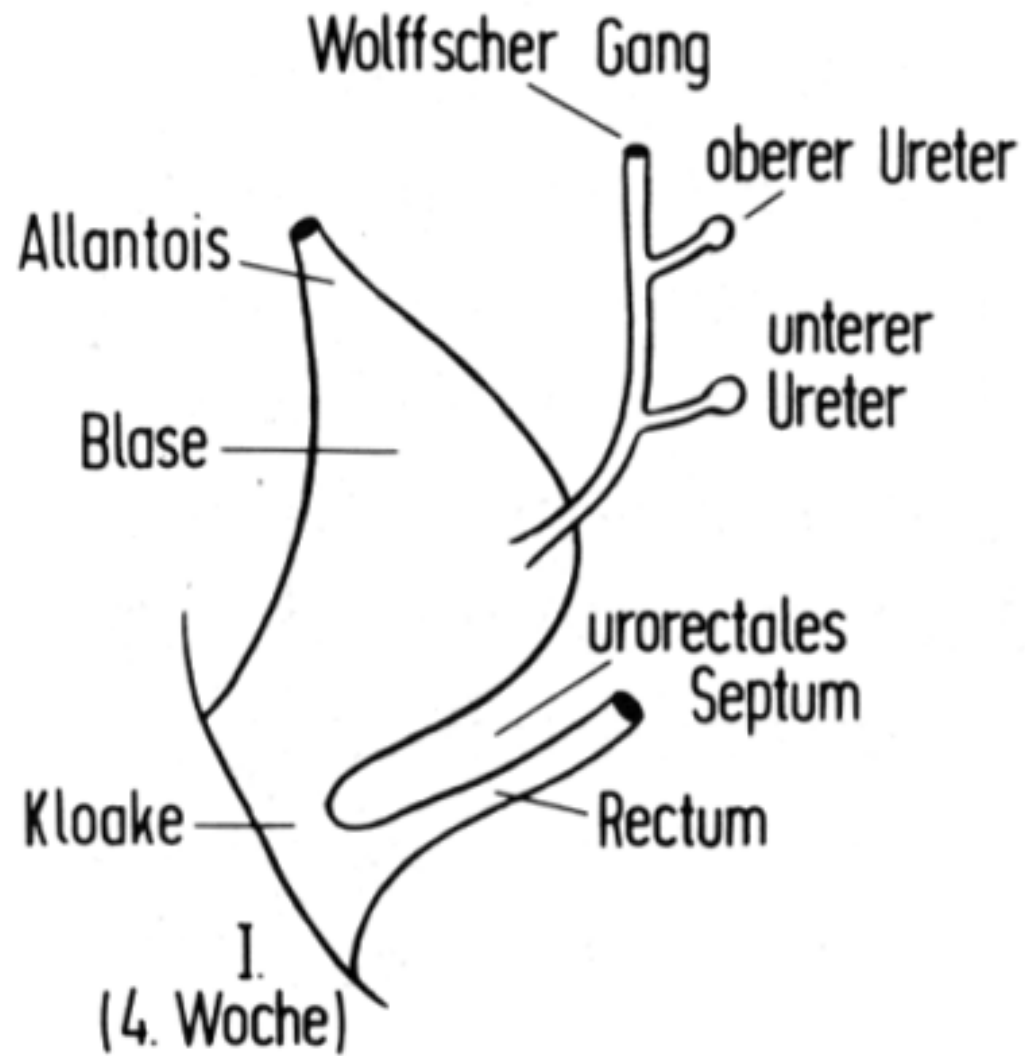
Kinderurologie

Univ. Klinik f. Urologie - Innsbruck



EMBRYOLOGIE

- Mit der Bildung des *Mesoderms* beginnt die Entwicklung des Urogenitalsystems
- Ab der 5. Woche beginnt die Teilung der *Allantois* in einen ventralen (*Sinus urogenitalis*) und dorsalen (*Enddarm*) Anteil



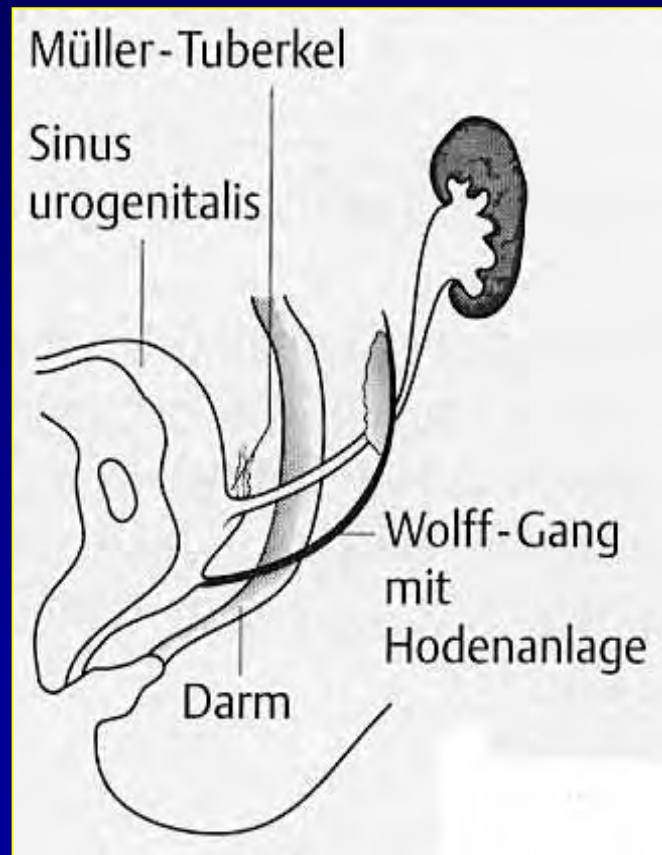
EMBRYOLOGIE

HARNBLASE - URETHRA

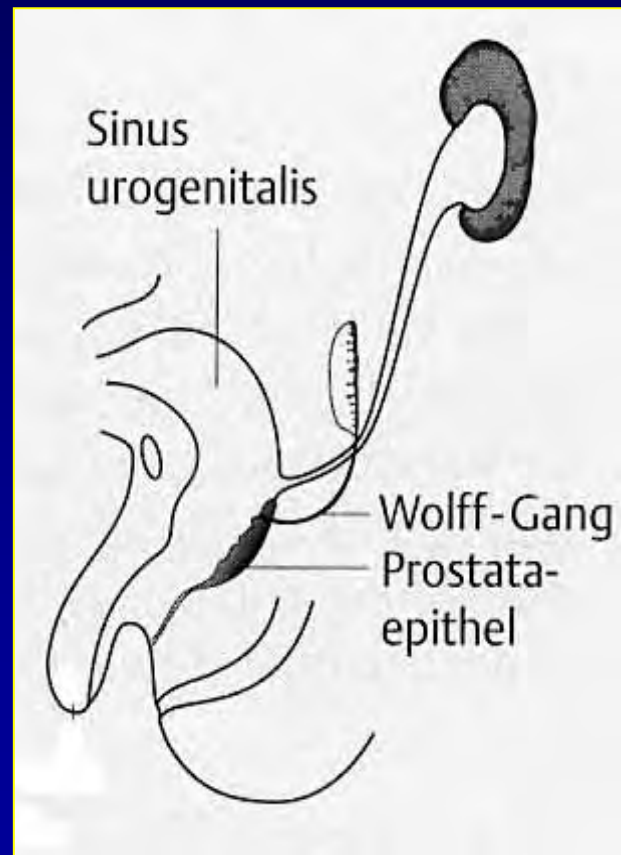
- **MÄNNLICHER FETUS**
- **Sinus urogenitalis** bildet die Harnblase und die Harnröhre mit Ausnahme der Fossa navicularis (Ektoderm)
- Die Prostata entwickelt sich aus Aussprossungen des urethralen Epithels um die Einmündung des **Wolff Ganges** in den Sinus urogenitalis
- Die geschlechtliche Differenzierung aus dem **Genitalhöcker** startet in der 6. Woche und ist testosteronabhängig mit Bildung der Urethralplatte und der Schwellkörper

EMBRYOLOGIE

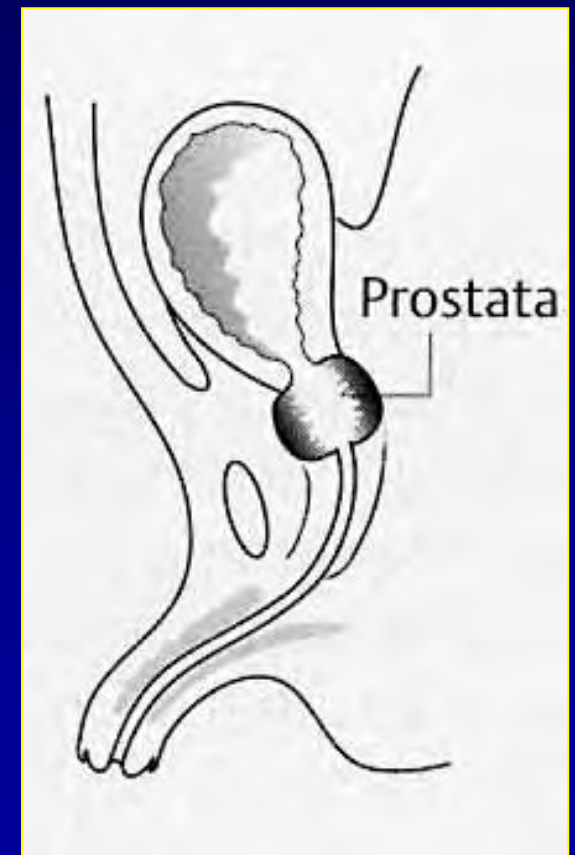
MÄNNLICHER FETUS



9 Wochen



12 Wochen



6 Monate

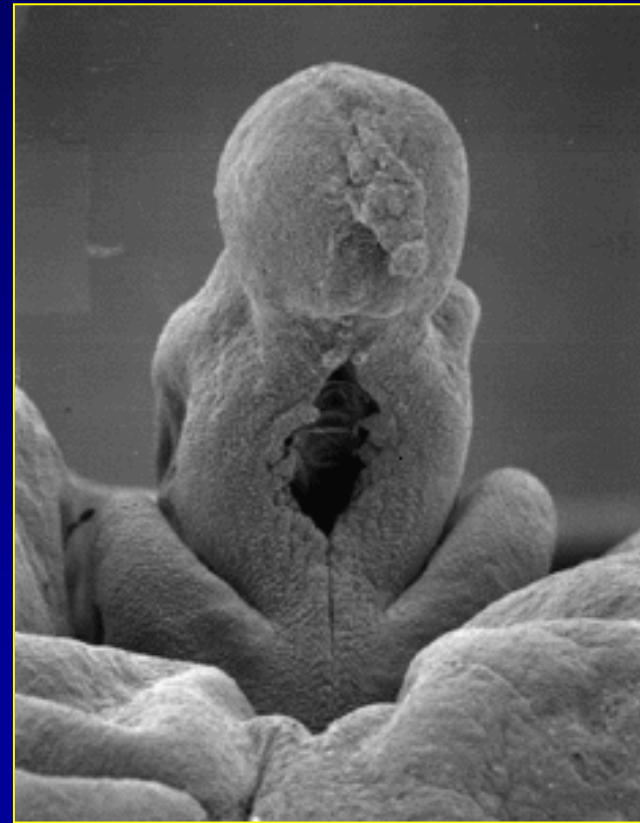
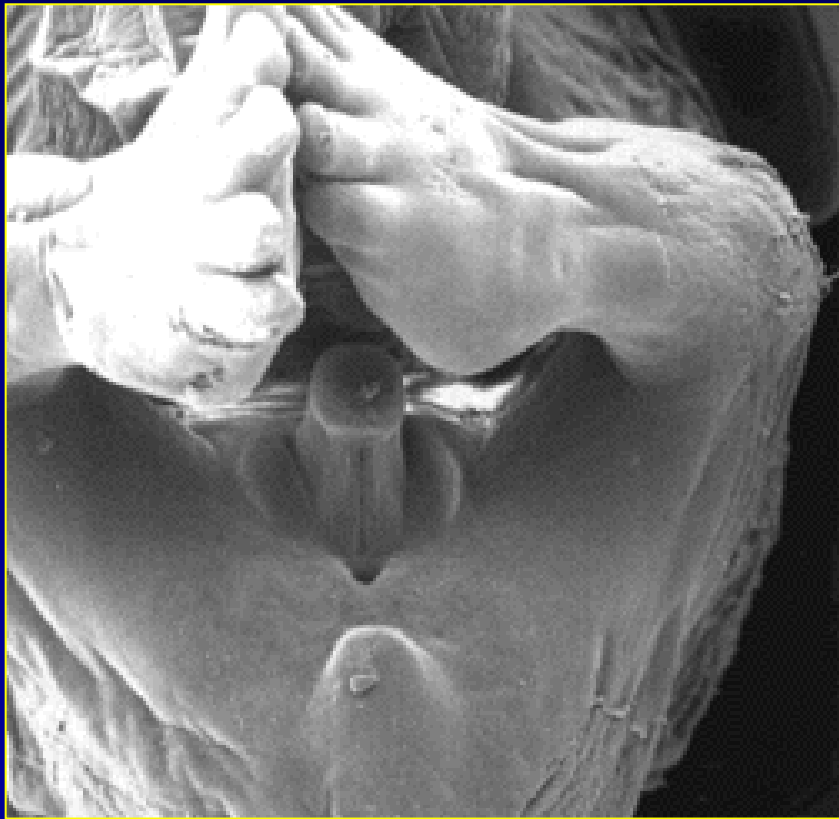
EMBRYOLOGIE

GENITALENTWICKLUNG

- In der 7. Woche beginnt die Differenzierung der **Gonade** und nimmt die Strukturen des Ovars bzw. Hodens an
- Der **Wolff Gang** bildet die inneren männlichen Geschlechtsorgane
- Die Strukturen des weiblichen Genitale werden durch den **Müller Gang** definiert
- Beim männlichen Feten bleibt als **Müller Rest** der Utriculus und die Appendix testis

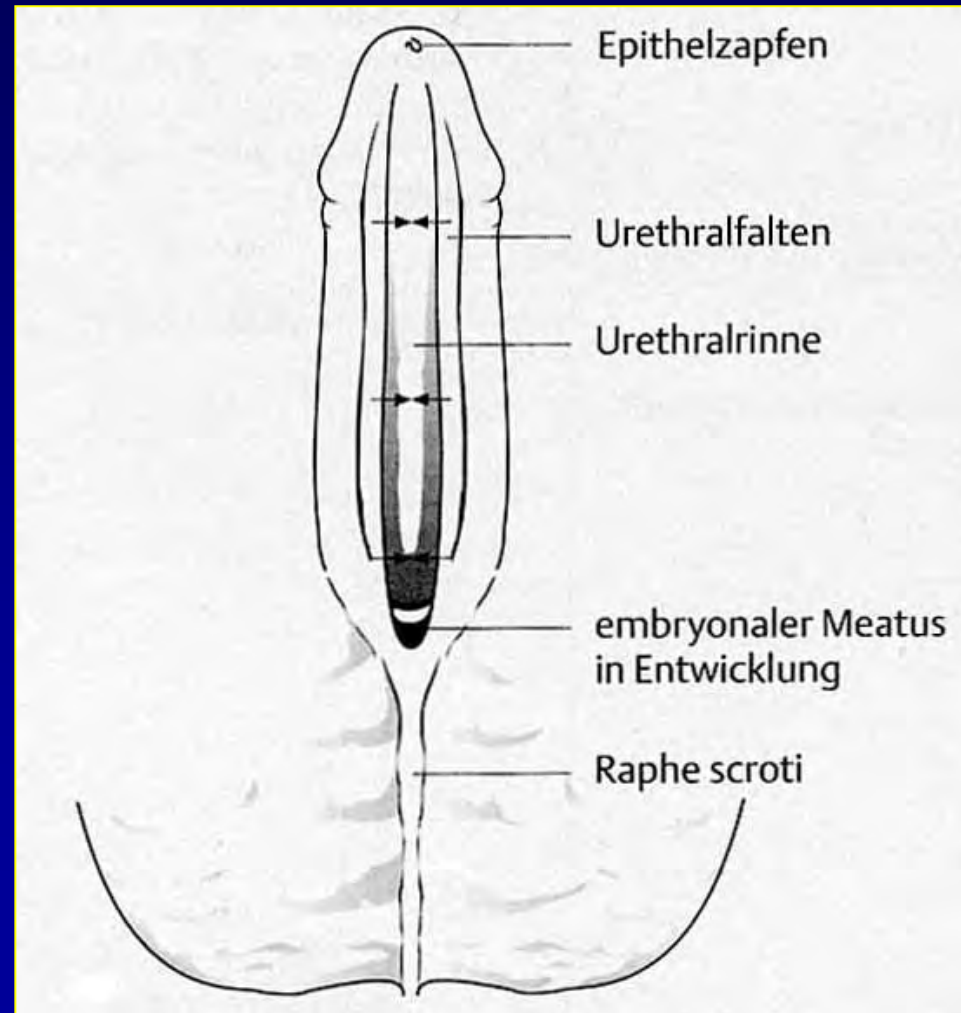
EMBRYOLOGIE

GENITALENTWICKLUNG



EMBRYOLOGIE

HARNRÖHRE



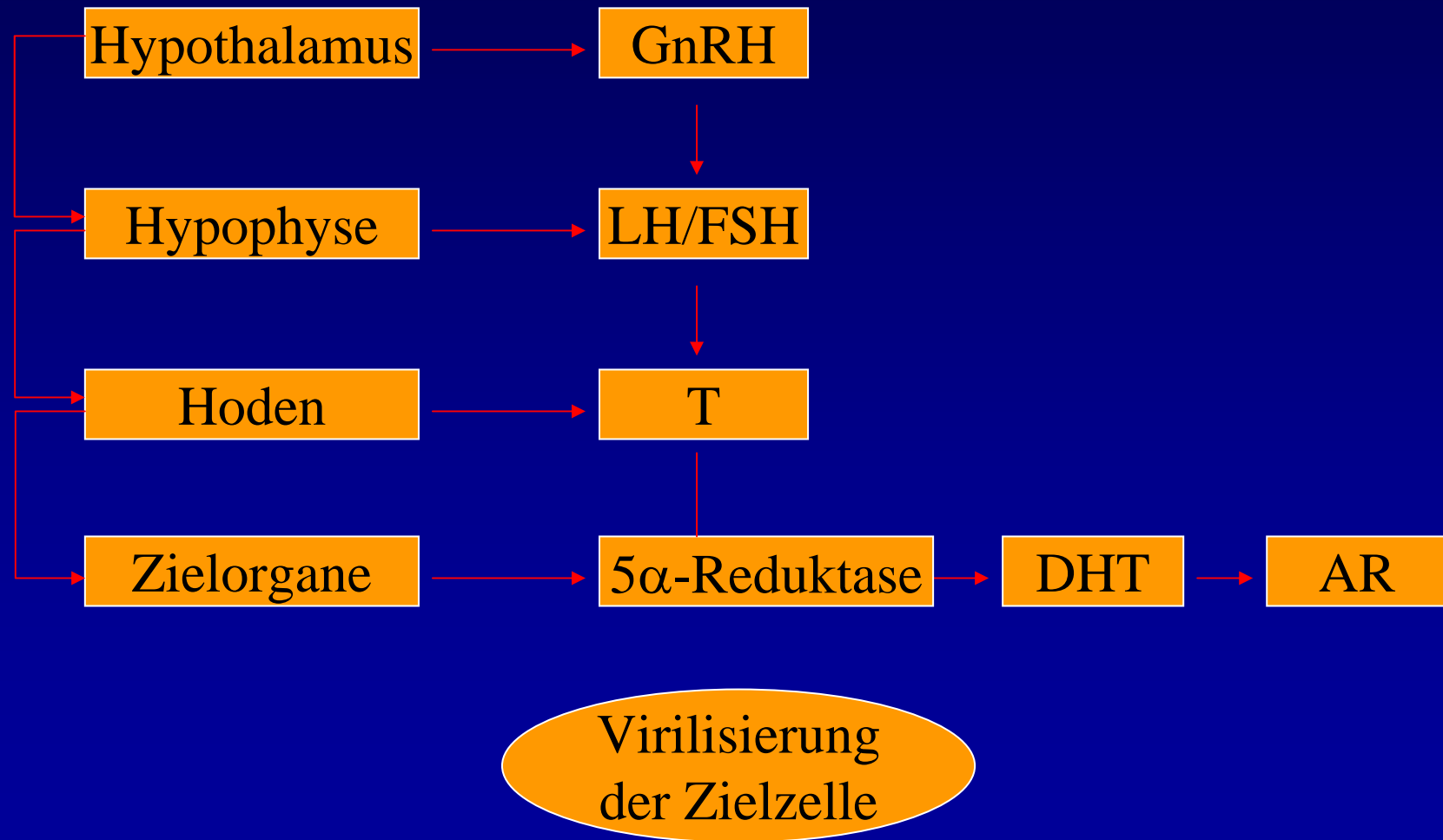
MÜLLERGANGREST



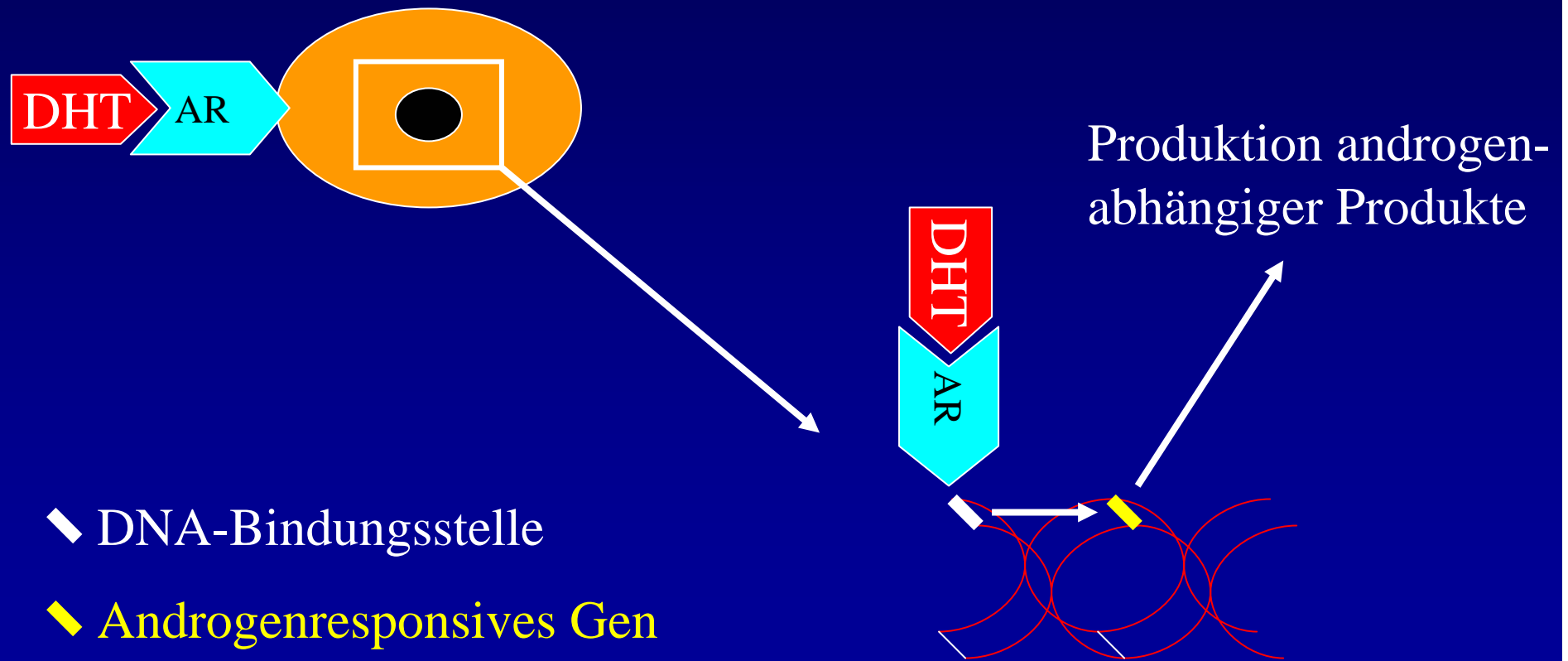
SEXUELLE DIFFERENZIERUNGSSTÖRUNG

- Zu jedem Zeitpunkt der sexuellen Differenzierung
- Auf allen Stufen der sexuellen Differenzierung
- Je nach Zeitpunkt, Art und Ausmaß breites Spektrum der Abweichungen möglich
 - Abweichungen ohne Krankheitswert
 - Intersexuelle Differenzierung
 - Vollständige Umkehr des Phänotyps gegenüber dem Genotyp

ANDROGENE SIGNALKETTE



ANDROGENE SIGNALKETTE



PSEUDOHERMAPHRODITISMUS MASCULINUS

- Ursächlich liegt eine Störung der androgenen Signalkette zugrunde
- Diese Störungen sind auf allen Stufen der androgenen Signalkette möglich

PSEUDOHERMAPHRODITISMUS MASCULINUS



Phäntypisch normal **männlich** (Infertilität
Manifestation erst im Erwachsenenalter)

Alle Ausprägungen der **Intersexualität** (kurzer
Penis, Hypospadie, Scrotum bifidum,
Pseudovagina, Kryptorchismus)

Phänotypisch normal **weiblich** (blind endigende
Vagina, Manifestation meist im Kindesalter)

PSEUDOHERMAPHRODITISMUS MASCULINUS

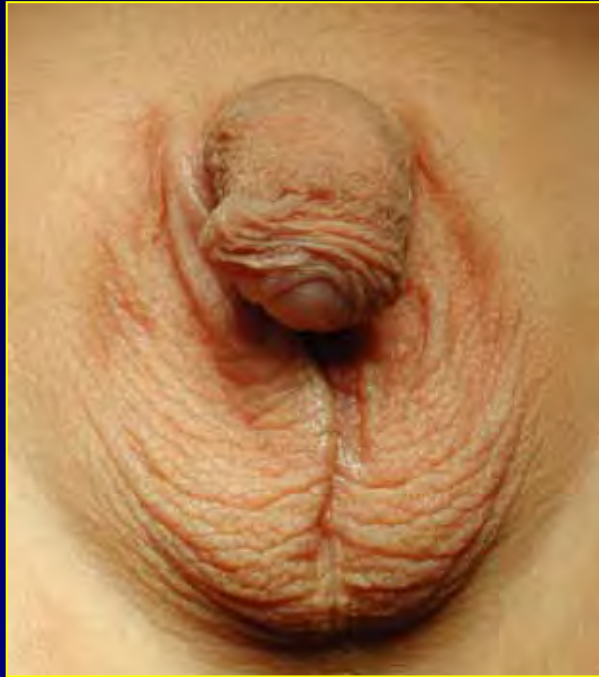
- **FORMEN**
- **Gonadendysgenese**
 - Reine Gonadendysgenese (Chromosomen normal männl. od. weibl., Phänotyp weibl.)
 - Gemischte Gonadendysgenese (Chromosomen variieren, Phänotyp überwiegend weibl. aber auch Intersexformen möglich)
- **Androgeninsensivitätssyndrom**
 - Normale od. erhöhte Androgenspiegel
 - Unzureichende Wirkung in den Zielorganen
 - Spektrum vom komplett weibl. Phänotyp bis zu männl. Phänotyp mit Infertilität

PSEUDOHERMAPHRODITISMUS FEMININUS

- Karyotyp, Gonaden und inneres Genitale weiblich
- Virilisierung in utero durch Überproduktion androgener Hormone bedingt durch Enzymdefekt (AGS)
- Virilisierung in utero durch transplazentare Androgenwirkung

ADRENOGENITALES SYNDROM

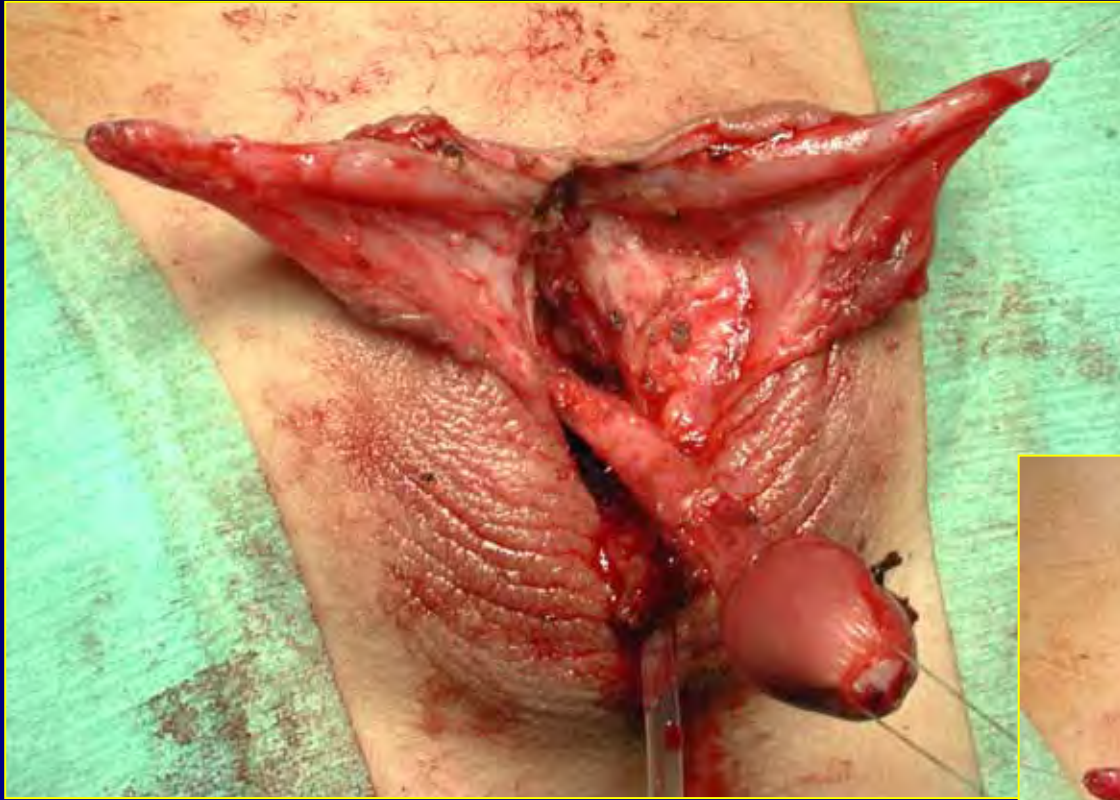
- Enzymdefekt der Kortisolsynthese
- Autosomal-rezessiv (Chromosom 6)
- Kortisolvorstufen vor dem Enzymdefekt vermehrt
- Vermehrte Androgenproduktion mit Virilisierung
- Salzverlust
- 21-Hydroxylasedefekt am häufigsten (85%)
- Inzidenz 1:5000
- 11 β -Hydroxylasedefekt, 3 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenasedefekt













ANDROGEN- INSENSITIVITÄTSSYNDROM



ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- **BISHERIGE DIAGNOSTIK**

- Bestimmung des chromosomalen und gonadalen Geschlechts
- Hormonwerte, ev. Stimulationstest
- Fibroblastenkultur zur biochemischen Analyse des Androgenrezeptors (Bindung androgener Hormone \longrightarrow erster Schritt der androgenen Signalkette in der Zielzelle)
- 5α -Reductase Aktivität (T \longrightarrow DHT)

ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- BISHERIGE DIAGNOSTIK BEI PATIENT N.
 - Karyotyp 46XY
 - Hormonwerte und Tests unauffällig männlich
 - Fibroblastenkultur und 5 α -Reductase

	Max. Bindung (fmol/mg Protein)	5 α -Reductase (pmol/mg.h)
Patient N.	61	29
Normwerte	21 – 138	24 - 235

ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- THERAPIE BEI PATIENT N.
 - Penisaufrichtung
 - Orchidopexie
 - Harnröhrenrekonstruktion

 - Erfolgreiche chirurgische Rekonstruktion in die männliche Richtung

ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- ERGEBNIS BEI PATIENT N.



ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

ABSOLUT UNBE-
FRIEDIGENDES
SPÄTERGEBNIS
BEI PATIENT N.



ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- FRAGESTELLUNGEN

- Gibt es im Androgenrezeptorgen strukturelle Änderungen, die den Aufbau des Androgenrezeptors beeinträchtigen?
- Sind mögliche Punktmutationen nachweisbar?
- Wie beeinträchtigt eine derartige Mutation die Funktion des Androgenrezeptors?

ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- FRAGESTELLUNGEN

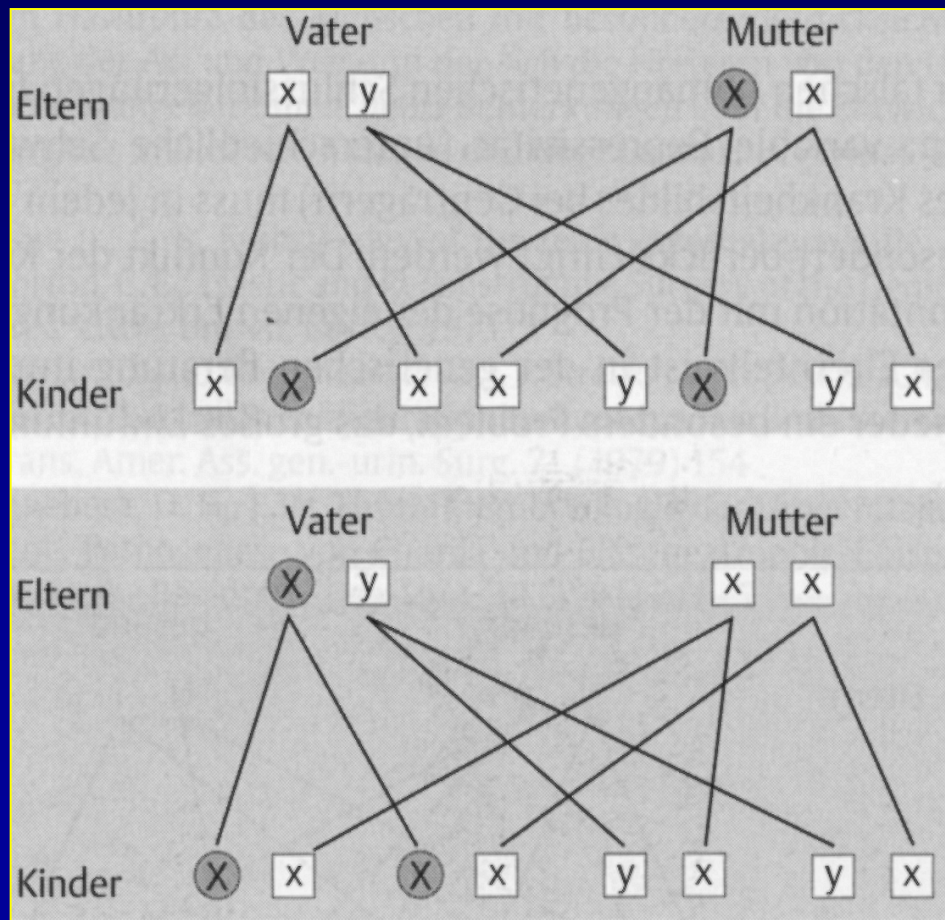
- Ist es möglich, den mutierten Rezeptor durch erhöhte Androgenkonzentrationen zu aktivieren?
- Kann eine derartige Stimulationstherapie im Kindesalter durchgeführt werden?
- Ist es dadurch möglich, in der chirurgischen Strategie eine einzeitige Rekonstruktion zu erleichtern?

ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- Androgenrezeptor lokalisiert am langen Arm des X-Chromosoms
- Mütter heterozygote Trägerinnen
- Söhne haben 50% Erkrankungsrisiko
- 50% der Töchter sind wieder Trägerinnen
- Weites Spektrum von Infertilität (Manifestation erst im Erwachsenenalter) über alle Intersexstufen (männlicher Pseudohermaphroditismus) bis hin zum Vollbild der testikulären Feminisierung

FORMALE GENETIK

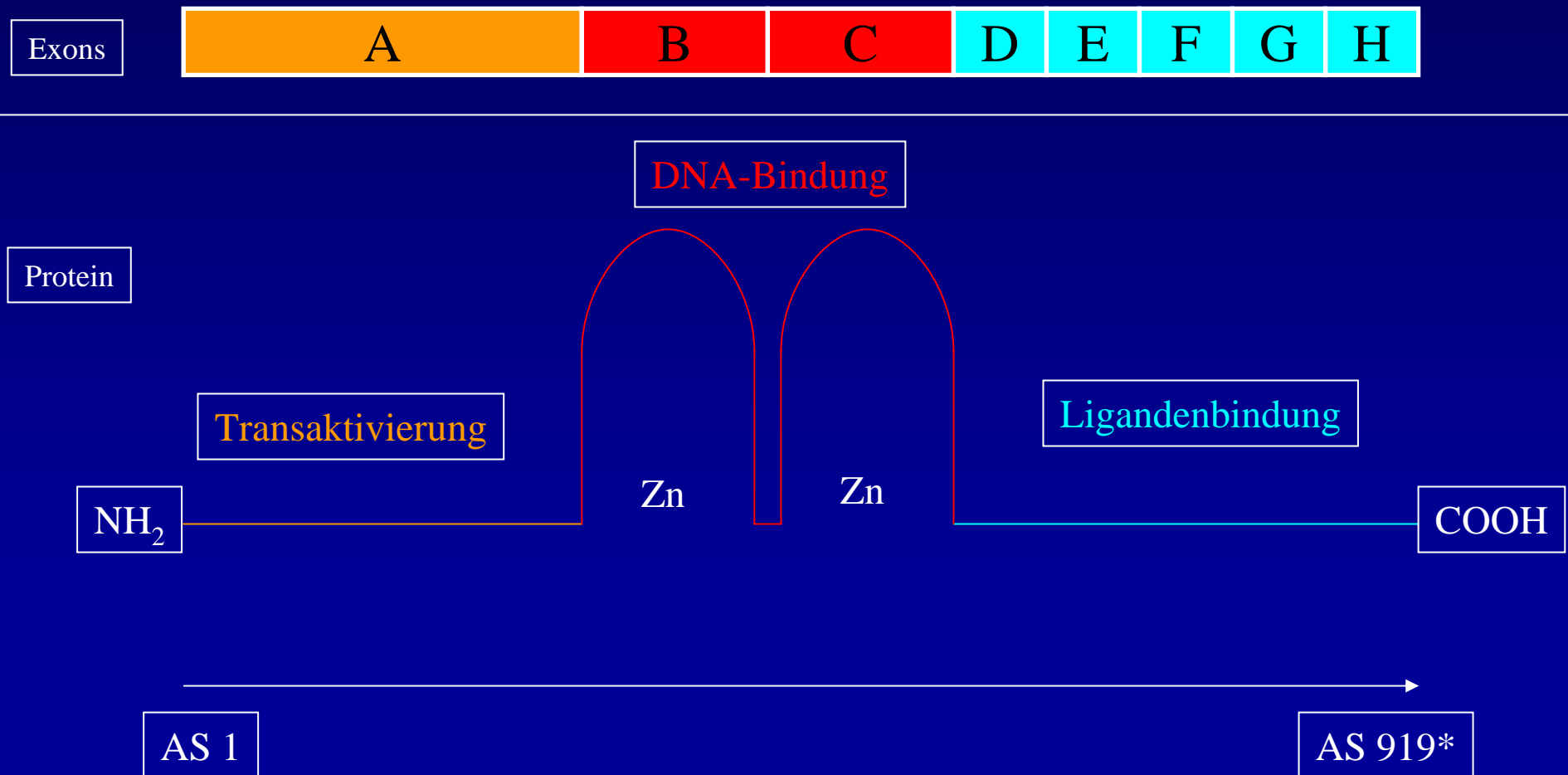
- X-CHROMOSOMAL REZESSIVER ERBGANG



- Hier sind ausschließlich Männer betroffen

- Mütter erkrankter Söhne sind stille Überträgerinnen (Konduktorinnen)

ANDROGENREZEPTOR

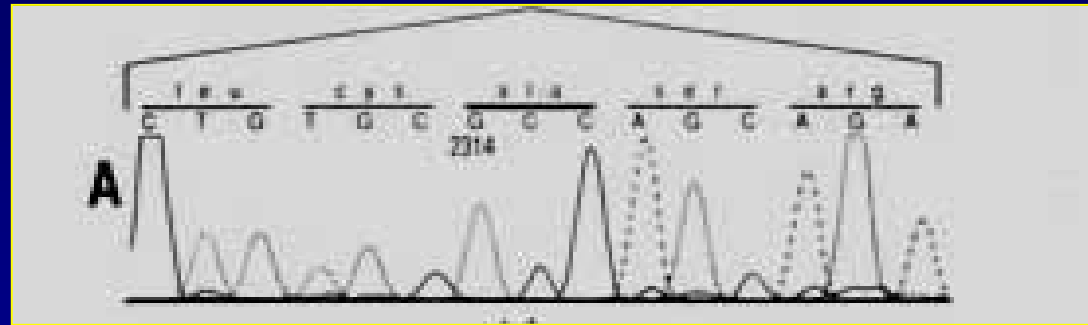


AR – MUTATION PATIENT N.

Ala⁵⁶⁹ – Thre



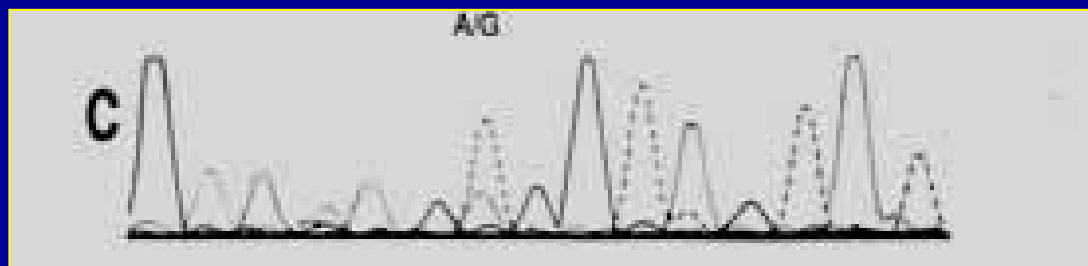
Normal



Patient

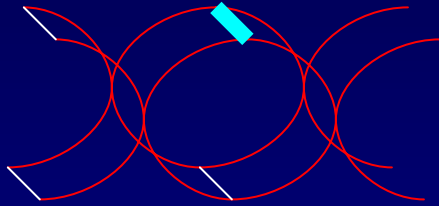


Mutter

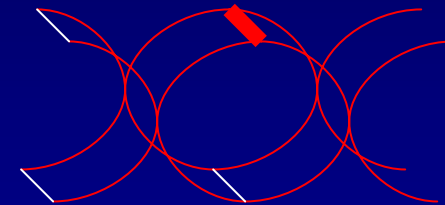


KOTRANSFEKTIONSEXPERIMENT

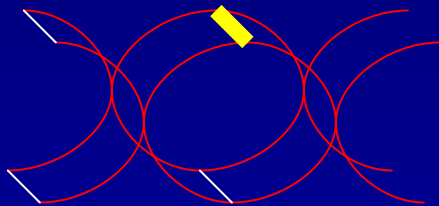
Androgenrezeptorgen **normal**



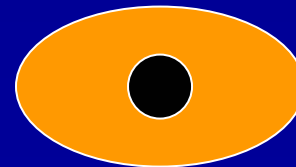
Reportergen (**CAT-Gen**)



Androgenrezeptorgen **mutiert**



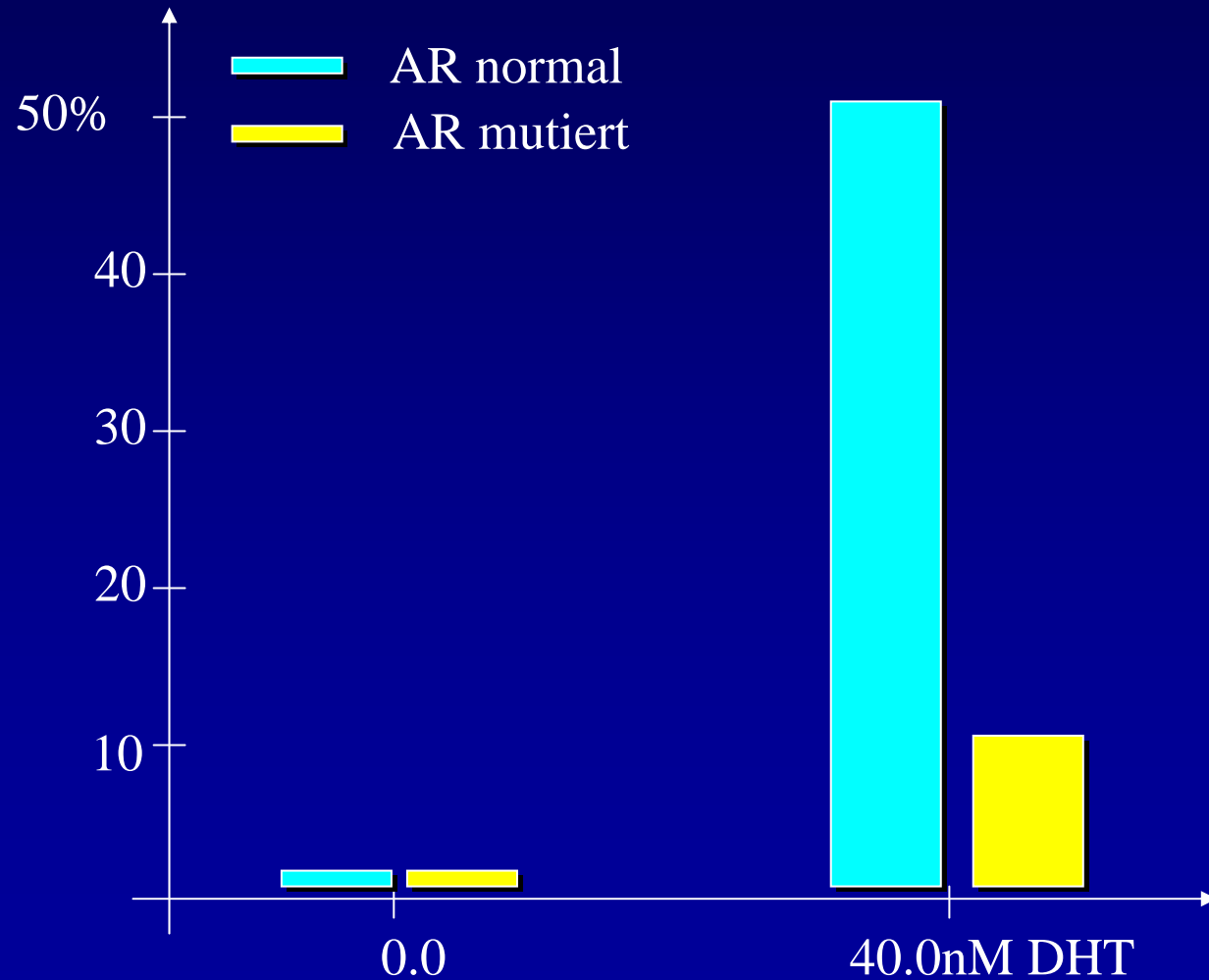
+



CV-1 Zelle

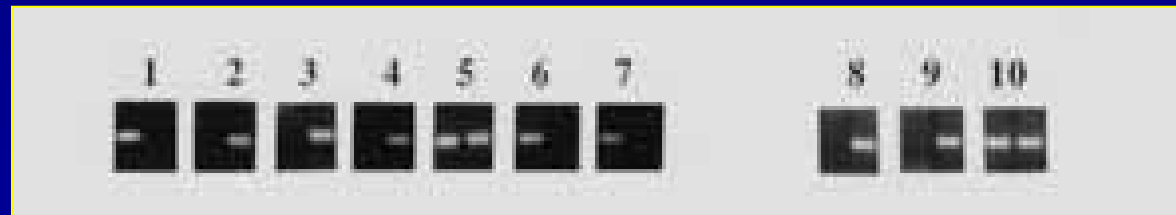
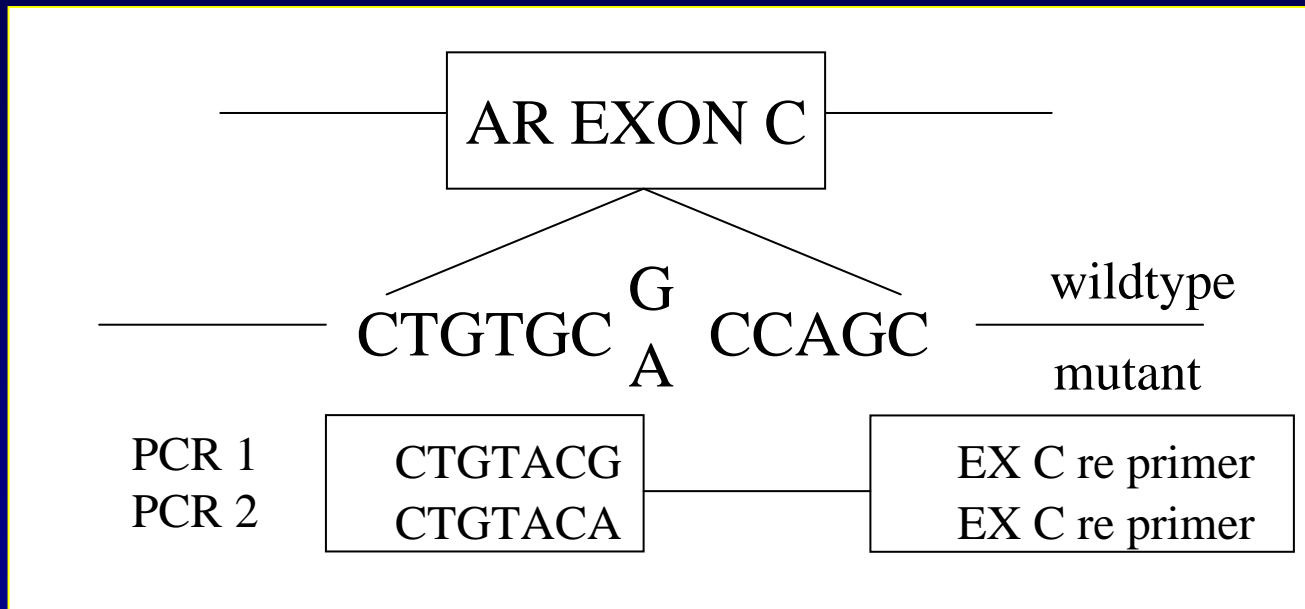
AR – MUTATION Ala⁵⁶⁹ – Thre

- FUNKTIONELLE ERGEBNISSE



AR MUTATION – FAMILIENANALYSE

allel-spezifische PCR



1 Normal männlich
 2,3,4 3 Brüder Familie N.
 5 Mutter Familie N.
 6 Mutters Schwester Familie N.
 7 Mutters Bruder Familie N.

8,9 2 Brüder Familie U.
 10 Mutter Familie U.

ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- PATIENT W.
 - Tiefe Hypospadie
 - Pseudovagina
 - Kryptorchismus
 - 46XY

- Was tun?



ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- PATIENT W.
 - Endokrinologische Tests unauffällig männlich
 - Fibroblastenkultur und 5 α -Reductase

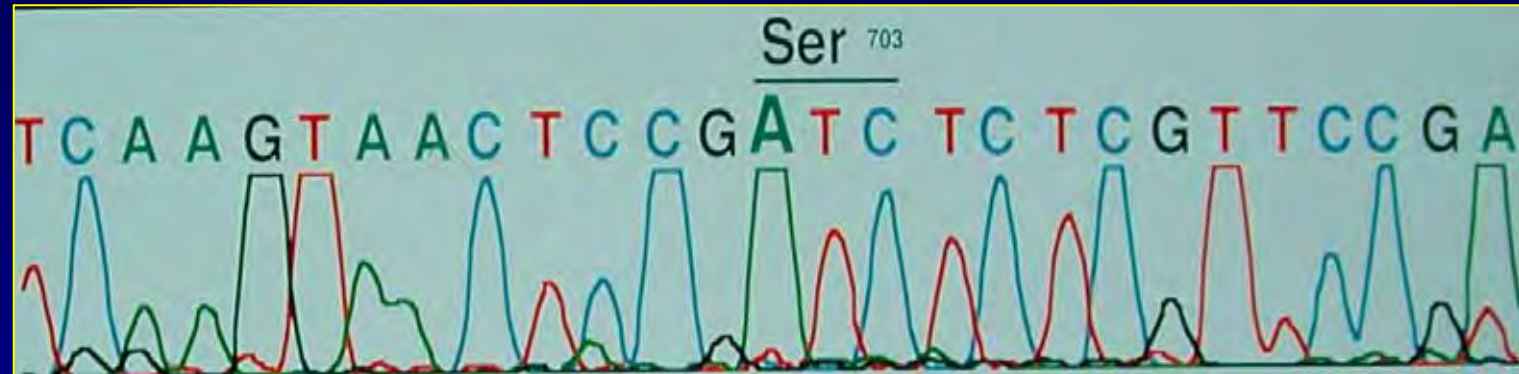
	Max. Bindung (fmol/mg Protein)	5 α -Reductase (pmol/mg.h)
Patient W.	15	26
Normwerte	21 – 138	24 - 235

AR – MUTATION Ser⁷⁰³ – Gly

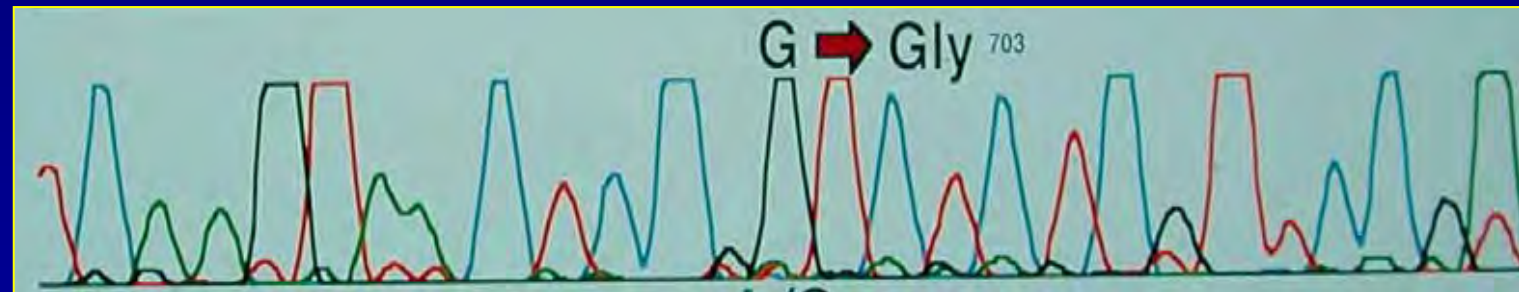
Exons



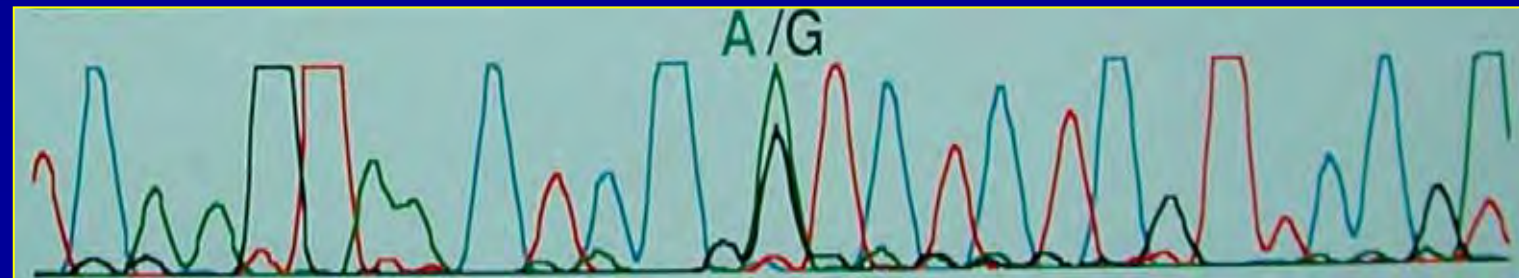
Normal



Patient

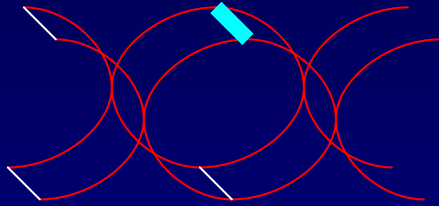


Mutter

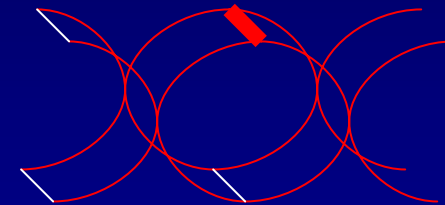


KOTRANSFEKTIONSEXPERIMENTE

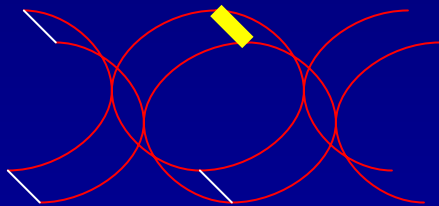
Androgenrezeptorgen **normal**



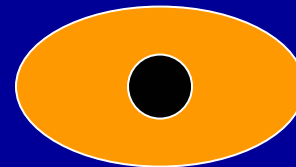
Reportergen (**CAT-Gen**)



Androgenrezeptorgen **mutiert**



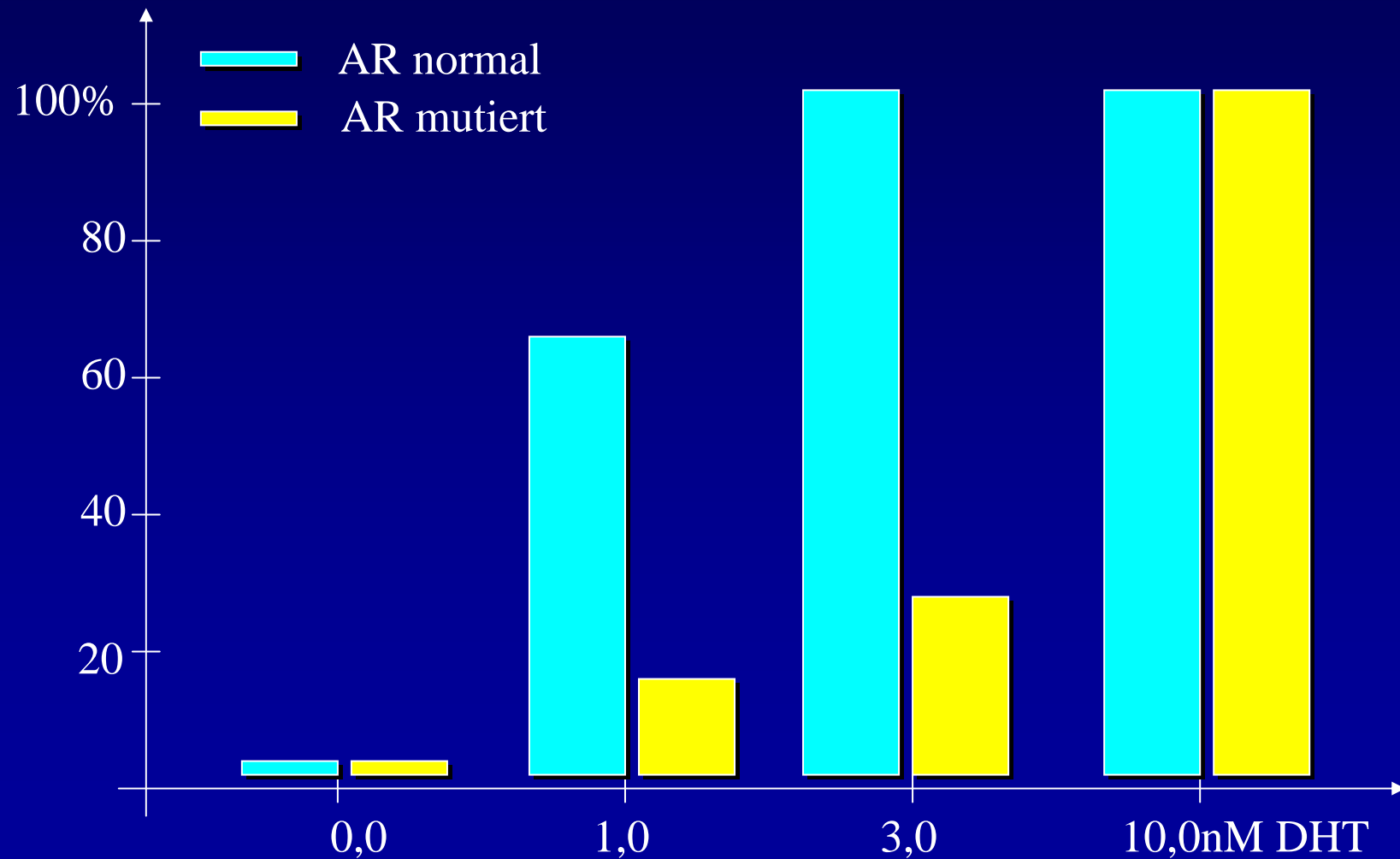
+



CV-1 Zelle

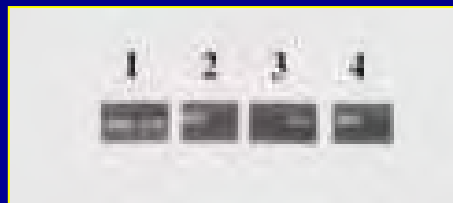
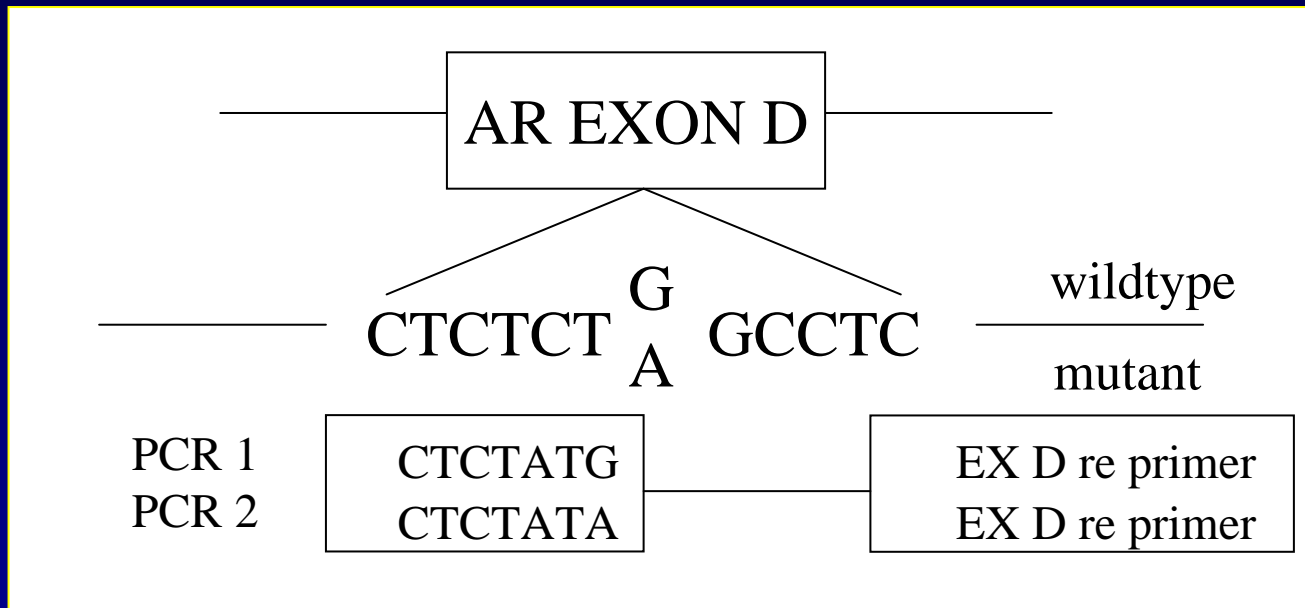
AR – MUTATION Ser⁷⁰³ – Gly

- FUNKTIONELLE ERGEBNISSE



AR MUTATION - FAMILIENANALYSE

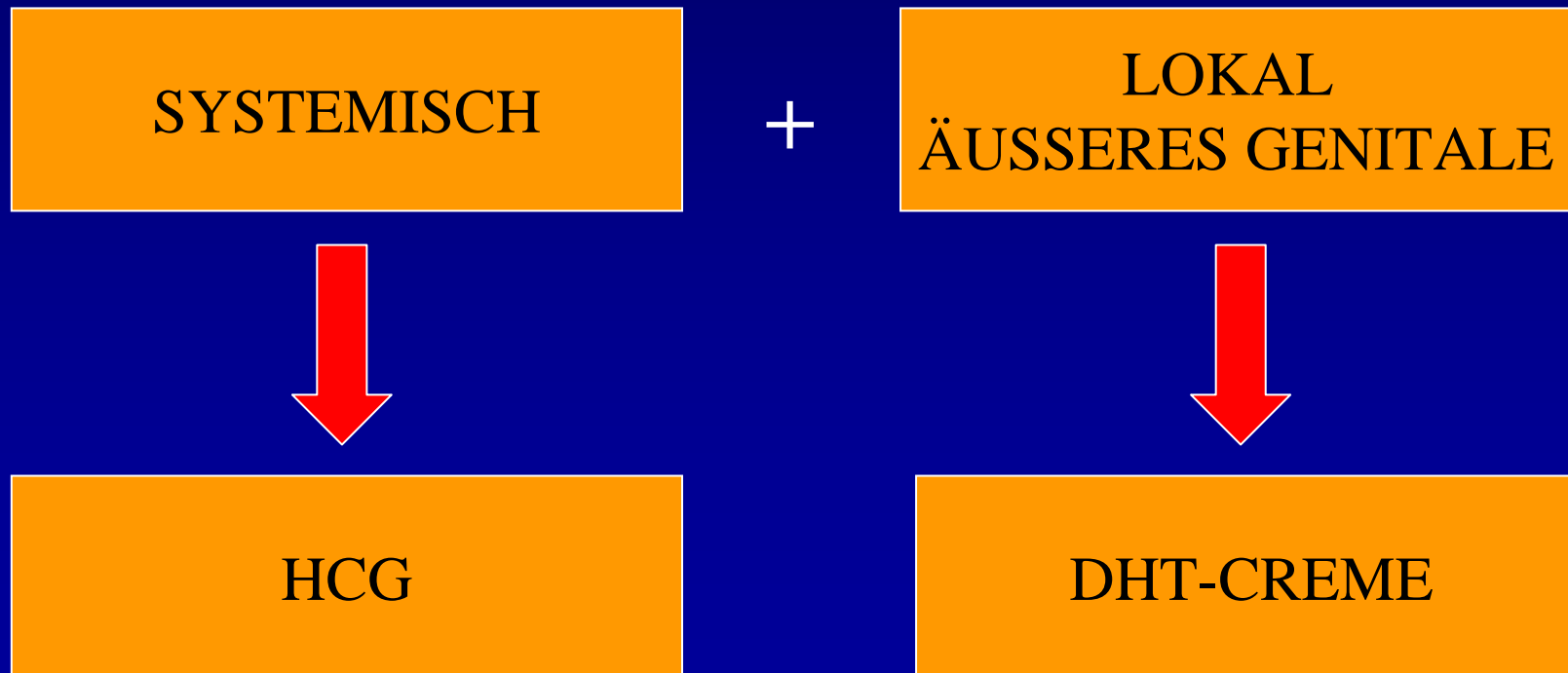
allel-spezifische PCR



- 1 Mutter Familie W.
- 2 Vater Familie W.
- 3 Patient W.
- 4 Patientenbruder

ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- ANDROGENE STIMULATIONSTHERAPIE









ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- Patient T. – anderes Ende des Spektrums
 - Erzogen als Mädchen
 - Hernienop mit 8 Jahren irgendwo
 - „Tumor“ in der Leiste intraoperativ
 - Biopsie ergab Hodengewebe
 - Karyotyp 46XY
 - Kompletter Wechsel von Genotyp – Phenotyp
 - Testikuläre Feminisierung

ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- PATIENT T.

- Normal männliche endokrinologische Tests
- Fibroblastenkultur und 5 α -Reduktase

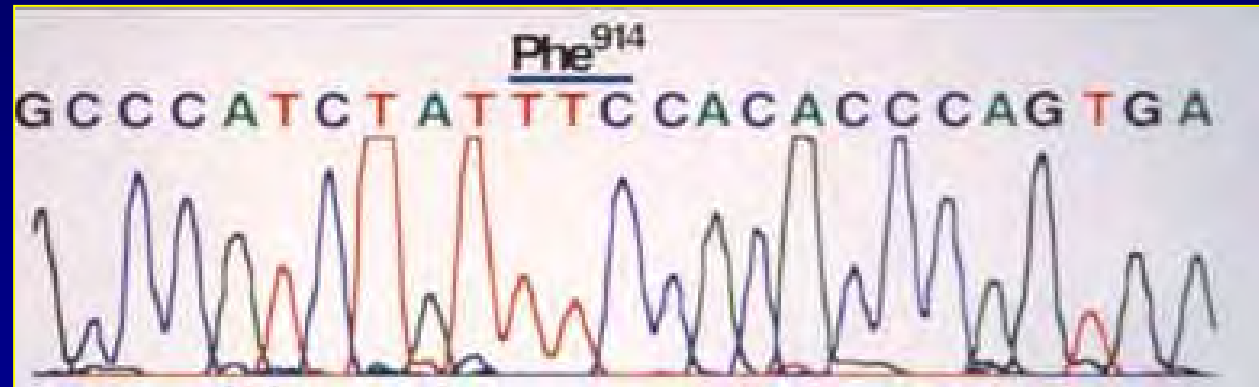
	Max. Binding (fmol/mg Protein)	5 α -Reductase (pmol/mg.h)
Patient T.	20	31
Control	21 – 138	24 - 235

AR – MUTATION Phe⁹¹⁴ – Leu

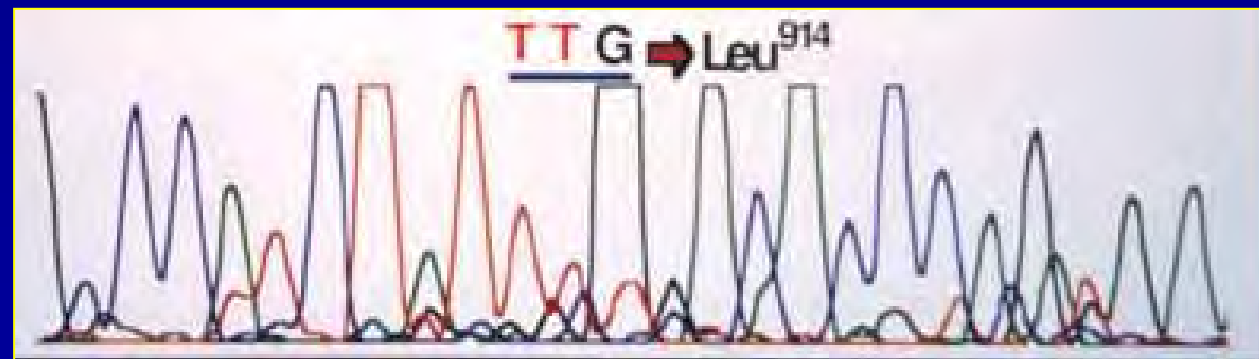
Exons



Normal

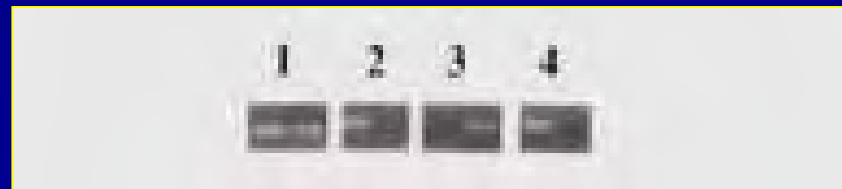
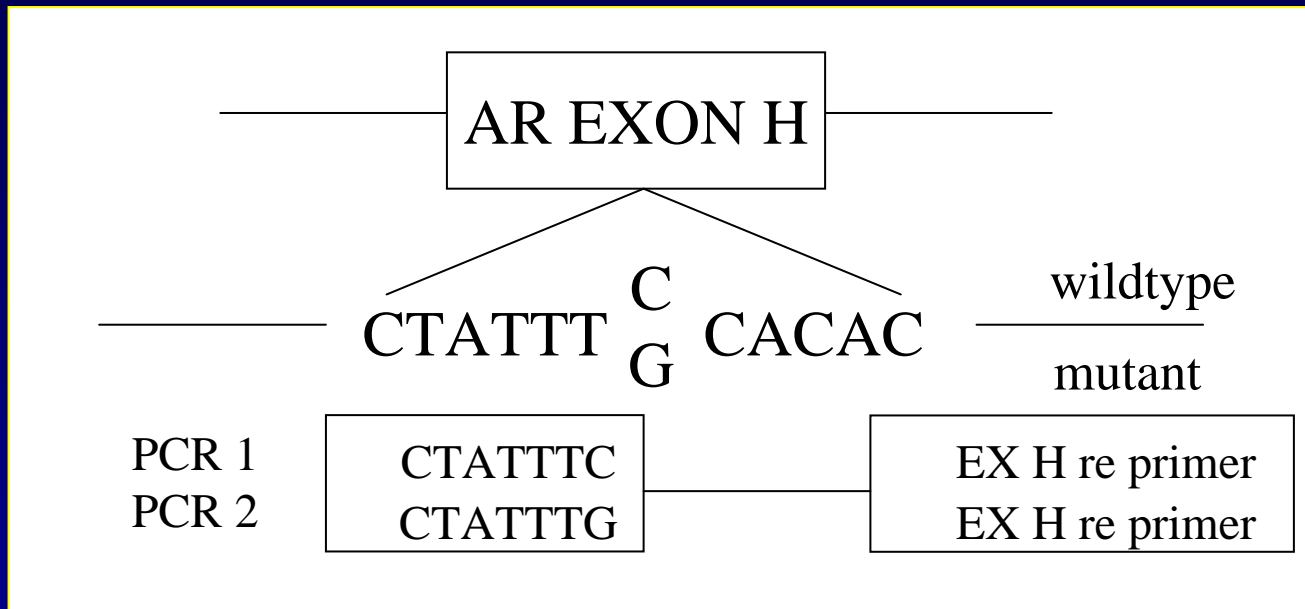


Patient T.



AR MUTATION - FAMILIENANALYSE

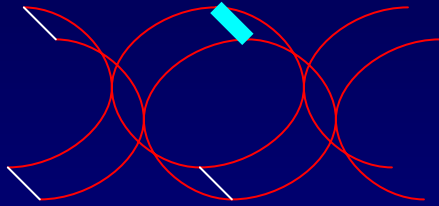
allel-spezifische PCR



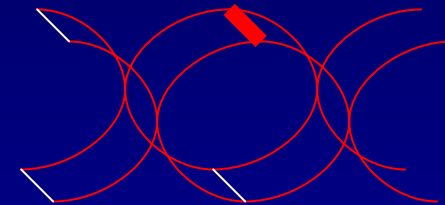
- 1 Mutter Familie T.
- 2 Vater Familie T.
- 3 Patient T.
- 4 Kontrolle normal männlich

KOTRANSFEKTIONSEXPERIMENTE

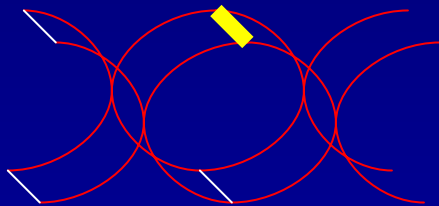
Androgenrezeptorgen **normal**



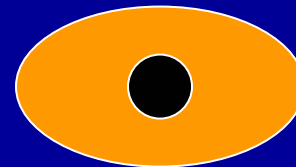
Reportergen (**CAT-Gen**)



Androgenrezeptorgen **mutiert**



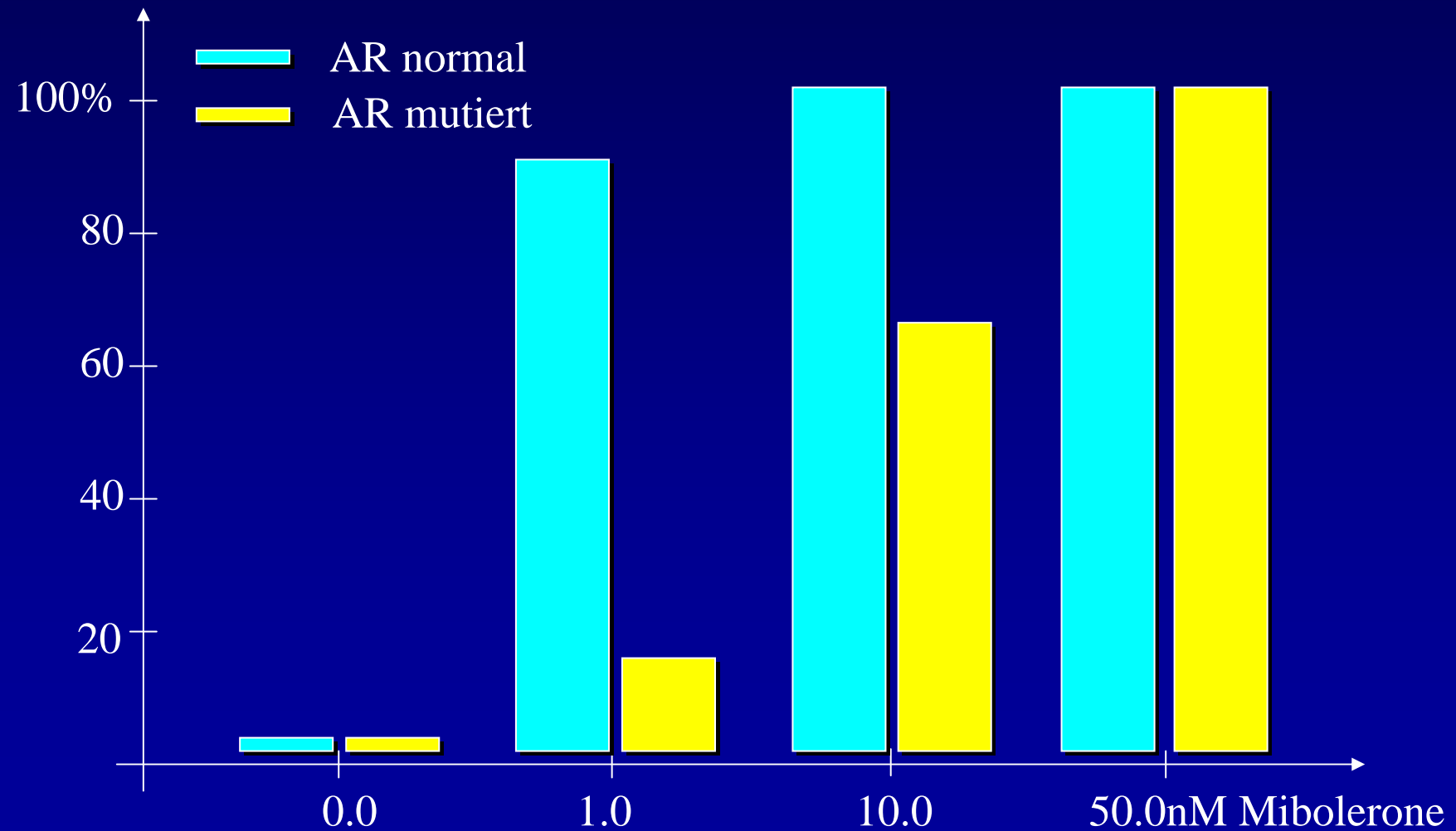
+



CV-1 Zelle

AR – MUTATION Phe⁹¹⁴ – Leu

- FUNKTIONELLE ERGEBNISSE



ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- FRAGESTELLUNGEN

- Gibt es im Androgenrezeptorgen strukturelle Änderungen, die den Aufbau des Androgenrezeptors beeinträchtigen? ✓ JA
- Sind mögliche Punktmutationen nachweisbar? ✓ JA
- Beeinträchtigt eine derartige Mutation die Funktion des Androgenrezeptors? ✓ JA

ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- FRAGESTELLUNGEN

- Ist es möglich, den mutierten Rezeptor durch erhöhte Androgenkonzentrationen zu aktivieren? ✓ JA
- Kann eine derartige Stimulationstherapie im Kindesalter durchgeführt werden? ✓ JA
- Ist es dadurch möglich, in der chirurgischen Strategie eine einzeitige Rekonstruktion zu erleichtern? ✓ JA

ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- **EMPFOHLENE DIAGNOSTIK**
 - Klinische Untersuchung
 - Chromosomales und gonadales Geschlecht
 - Endokrinologische Untersuchungen
 - Fibroblastenkultur und 5α -Reductase
 - Suche nach Mutationen
 - Funktionelle Charakterisierung
 - Screening und genetische Beratung

Geschlechtsfestlegung

ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- **EMPFOHLENE THERAPIE**

- Geschlechtsfestlegung männlich

- Androgene Stimulationstherapie (lokal DHT, systemisch HCG)

- Einzeitige operative Korrektur in die männliche Richtung

- Geschlechtsfestlegung weiblich

- Frühzeitige operative Korrektur in die weibliche Richtung

ANDROGEN- INSENSIVITÄTSSYNDROM

- **GESCHLECHTSFESTLEGUNG**
 - Um eine normale psychosexuelle Orientierung und Entwicklung zu ermöglichen
 - So bald als möglich nach der Geburt
 - Rasche Screeningtechniken (allel-spezifische PCR) erlauben frühzeitige Erkennung von betroffenen Familienmitgliedern
 - Dies erleichtert sowohl die Diagnostik als auch die genetische Beratung betroffener Familien

INTERSEX - PERSPEKTIVEN

