

13.6 Gonadendysgenese

R. Stein, T. Nientiedt, N. Younsi

13.6.1 Steckbrief

Bei der Gonadendysgenese (GD) wird zwischen der gemischten GD (45,X/46,XY) mit einem unauffälligen Hoden und einer dysgenetischen Gonade, der partiellen GD mit zwei dysgenetischen Gonaden und der kompletten (reinen) GD mit 46,XY oder 46,XX-Karyotyp ohne funktionsfähigen Gonaden unterschieden. Sämtliche Formen der GD werden den Varianten der Geschlechtsentwicklung zugerechnet, so dass chirurgische Eingriffe vor dem 18. Lebensjahr der Zustimmung des Familiengerichts bedürfen. Die Fertilität kann deutlich eingeschränkt bzw. gar nicht vorhanden sein. Das Risiko, einen Tumor in einer Gonade zu entwickeln, ist u.a. abhängig von den genetischen Befunden – z.B. dem Vorhandensein eines (Teils des) Y-Chromosoms – und bedarf eines individuellen Monitorings der Betroffenen.

13.6.2 Aktuelles

- Seit dem 12. Mai 2021 benötigen chirurgische Eingriffe am inneren und äußeren Genitale bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen mit einer GD der Zustimmung des Familiengerichts (siehe auch Gesetz zum Schutz von Kindern mit Varianten der Geschlechtsentwicklung: http://www.bgbl.de/xaver/bgbl/start.xav?startbk=Bundesanzeiger_BGBl&jumpTo=bgbl121s1082.pdf).

13.6.3 Synonyme

46,XX reine Gonadendysgenese, 46,XY-Gonadendysgenese, Gonadotropinresistenz der Ovarien, FSH-Resistenz der Ovarien, Ullrich-Turner-Syndrom (UTS), mixed Gonadal Dysgenesis, partial Gonadal Dysgenesis, complete Gonadal Dysgenesis, pure Gonadal Dysgenesis

13.6.4 Keywords

Gonadendysgenese, Varianten der Geschlechtsentwicklung, Ullrich-Turner-Syndrom, Streak-Gonaden, Strang-Gonaden, 45,X/46,XY-Mosaik

13.6.5 Definition

- Die GD ist eine Fehlbildung der Gonaden und stellt einen histologischen Befund dar (Dysgenese: genetisch bedingte Fehlentwicklung eines Organs oder Organteils).

- Die Fehlbildung kann ein- oder beidseitig vorhanden sein oder auch nur einen Teil einer oder beider Gonaden betreffen.

13.6.6 Epidemiologie

Häufigkeit

- Für das zu der GD gehörige Ullrich-Turner-Syndrom (UTS) wird eine Inzidenz von 1:2500 angegeben.
- Beim Karyotyp 45X/46,XY wurde über eine Inzidenz von ca. 1:15 000 berichtet [9].
- Für alle anderen Formen gibt es keine verlässlichen Zahlen [13].

Altersgipfel

- Bei der partiellen oder gemischten GD, meist mit einem Mosaik (45,X/46,XY) assoziiert, wird ein Teil der Betroffenen bereits postpartal aufgrund eines uneindeutigen Genitales diagnostiziert, ein Teil jedoch erst im Erwachsenenalter im Rahmen der Abklärung wegen einer Infertilität [7].
- Das Ullrich-Turner-Syndrom kann unter Umständen bereits präpartum (Chromosomenanalyse/sonografische Befunde) vermutet bzw. diagnostiziert werden.
- Die Gonadendysgenese mit 46,XY-Karyotyp (früher als Swyer-Syndrom bezeichnet) wird meist erst im Rahmen der Pubertät evident, da Brustentwicklung und Menarche ausbleiben.
- Gonadendysgenesen mit 46,XX-Karyotyp sind klinisch durch eine ausbleibende weibliche Pubertät oder eine vorzeitige Ovarialinsuffizienz gekennzeichnet und werden ebenso erst um die Pubertät evident.

Geschlechtsverteilung

- Die Geschlechtsverteilung ist u.a. von der entsprechenden Diagnose abhängig, wobei das chromosomale Geschlecht nicht unbedingt der Geschlechtsidentität (S.485) entspricht (z.B. bei der kompletten Gonadendysgenese mit 46,XY-Karyotyp).

Prädisponierende Faktoren

- Prädisponierende Faktoren sind in der Literatur aktuell nicht bekannt.

13.6.7 Ätiologie und Pathogenese

- Die komplette (reine) oder partielle GD kann durch eine Deletion, Mutationen oder Duplikationen von Entwicklungsgenen und Transkriptionsfaktoren bei der Gonadendeterminierung entstehen.

- Bei einer **kompletten (reinen) GD** (46,XX bzw. 46,XY) haben die Betroffenen lediglich bindegewebige Strang-(Streak)-Gonaden ohne Restfunktion. Bei der kompletten GD finden sich häufig Mutationen im SRY-Gen und im NR5A1-Gen, welches den Steroidogenic Factor 1 (SF-1) kodiert (Risiko der Nebenniereninsuffizienz). Ebenso können SOX9-Mutationen vorliegen, beim 46,XX-Karyotyp FSHR- und BMP15-Mutationen.
- Bei der GD mit 46,XY-Karyotyp findet sich aufgrund der fehlenden Androgenproduktion in der Embryonalzeit äußerlich ein komplett weibliches Genitale, ggf. mit einer gering ausgeprägten Klitorishypertrophie. Uterus und Tuben sind unauffällig entwickelt, da sich die Müller-Gang-Strukturen aufgrund der fehlenden Anti-Müller-Hormon-Produktion (AMH: Anti-Müller-Hormon) nicht zurückbilden. Eine Funktionsstörung im SRY-Gen bzw. in der nachfolgenden Signalkaskade führt ebenfalls zur fehlenden Androgenisierung.
- Die GD mit XX-Karyotyp zeichnet sich aufgrund der fehlenden ovariellen Funktion durch eine ausbleibende Pubertät und frühzeitige Ovarialinsuffizienz (POF: premature ovarian failure) aus.
- Beim **Ullrich-Turner-Syndrom (UTS)** liegt eine Monosomie des X-Chromosoms vor. Das 2.X-Chromosom fehlt oder ist strukturell defekt bzw. es besteht bei 20% ein Mosaik (45X/46XX oder 45X/46XY). Die Oozyten verschwinden beim UTS recht schnell, so dass bei Geburt meist nur wenige bis keine mehr vorhanden sind. Die Gonaden haben sich zu Strang-Gonaden entwickelt. Eine Deletion des SHOX-Genes scheint für den assoziierten Kleinwuchs verantwortlich zu sein [13].
- Die **gemischte GD** ist durch einen unilateral vorhandenen Hoden (häufig intraabdominal gelegen) und eine kontralaterale Strang-Gonade gekennzeichnet. Die Persistenz von Müller-Gang-Strukturen ist mit der Ausprägung der Maskulinisierung assoziiert. Die meisten Patienten haben einen 45,X0/46,XY-Karyotyp [13]. Das klinische Spektrum reicht vom Erscheinungsbild eines UTS über ein uneinheitliches äußeres Genitale bis hin zu einem unauffälligen männlichen Genitale.
- Patienten mit einer **partiellen GD** haben im Gegensatz zur gemischten GD zwei dysgenetische Hoden bzw. einen dysgenetischen Hoden und eine Strang-Gonade ohne endokrine Funktion [2]. Ähnlich den Betroffenen mit einer gemischten GD liegt bei der partiellen GD ein 45,X/46,XY- oder auch ein 46,XY-Karyotyp vor. Das weite klinische Spektrum entspricht dem der gemischten GD und ist letztlich vom Grad der Androgenisierung abhängig.

13.6.8 Klassifikation und Risikostratifizierung

- Es wird zwischen der kompletten, der partiellen und der gemischten GD unterschieden. Zudem sollte das UTS aufgrund seiner Strang-Gonaden zu den GD hinzugezählt werden.
- Patienten mit einer GD haben – insbesondere, wenn ein Y-Chromosom (wenn auch nur teilweise) vorhanden ist – ein erhöhtes Risiko für Tumoren in den Gonaden.

13.6.9 Symptomatik

- Bei der kompletten GD mit 46,XY-Karyotyp ist das äußere Genitale komplett weiblich, eine geringe Klitorishypertrophie kann vorhanden sein. Meist liegt zum Zeitpunkt der Diagnose ein gewisser Hochwuchs vor, da die Pubertätsentwicklung ausgeblieben ist. Uterus und Eileiter sind vorhanden. Betroffene Mädchen werden meist aufgrund der fehlenden Brustentwicklung und der ausbleibenden Menarche zu Beginn der erwarteten Pubertät vorgestellt. Der Nachweis des 46,XY-Karyotyps in Kombination mit fehlenden Ovarien in der Sonografie ist nahezu beweisend für eine GD.
- Bei Gonadendysgenesien mit 46,XX-Karyotyp liegt ein normales weibliches äußeres Genitale vor – mit normalen Müller-Gang-Strukturen und fehlenden Wolff-Gang-Strukturen. Die Betroffenen haben eine normale Körpergröße, jedoch beidseitig Strang-Gonaden. Die Pubertät bleibt aus. Im Gegensatz zum UTS weisen die Betroffenen keine weiteren somatischen Stigmata auf.
- Das UTS kann bereits pränatal bei ausgeprägter Nackentransparenz, Aortenisthmusstenose sowie Hygroma colli bzw. dorsonuchalem Ödem vermutet werden. Ein Pterygium colli (flügelartige Hautfalte am Hals), ein flacher schildförmiger Brustkorb, erweiterter Mamilienabstand und ein in den Nacken heruntergezogener Haaransatz, verbunden mit einem Kleinwuchs, sind kennzeichnend. Fehlbildungen von Herz und Aorta (Aortenisthmusstenose), der Nieren (Hufeisenniere, unilaterale Nierenagenesie), des Skeletts und Bandapparats sind ebenfalls überzufällig häufig. Gleiches gilt für gutartige Pigmentnävi, einen Cubitus valgus mit vermehrtem Abweichen des Unterarms gegenüber dem Oberarm, verkürzte Mittelhandknochen sowie Ohren- und Nagelfehlbildungen. Im Kindesalter kommt es häufiger zur Otitis media, im Erwachsenenalter existiert ein erhöhtes Osteoporoserisiko. Es besteht nur eine sehr geringe Scham- und Achselbehaarung. Das UTS ist eine der häufigeren Ursachen einer primären Amenorrhö [13].
- Bei der gemischten GD liegt ein unterschiedlich verändertes äußeres Genitale vor. Teils liegt der normal ent-

wickelte Hoden intraabdominell. Das klinische Spektrum ist hier sehr unterschiedlich: von einer gering bis zu einer stark ausgeprägten Hypospadie, vom Prader I bis Prader V, vom UTS bis hin zum unauffälligen männlichen Genitale kann jeder Befund angetroffen werden.

- Das Spektrum bei der partiellen GD ist dem der gemischten GD ähnlich. Hier liegen jedoch zwei dysgenetische Hoden vor, die unter Umständen auch mit einem Hodenhochstand vergesellschaftet sein können.

13.6.10 Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Die Diagnostik ist abhängig vom Alter bei der ersten Vorstellung bzw. dem Grund der Vorstellung (z. B. uneindeutiges äußeres Genitale oder ausbleibende Pubertät).
- Gerade die GD erfordert eine gründliche, nicht nur auf das Urogenitalsystem beschränkte Diagnostik. Bis zu 1/3 der Patienten mit gemischter GD und 45,X/46,XY-Mosaik weisen kardiale Fehlbildungen auf [7]. Beim UTS finden sich neben kardiovaskulären Fehlbildungen (z. B. bikuspidale Aortenklappe), bei 30–60% Fehlbildungen des oberen Harntrakts (Hufeisenniere, Nierenagenesie, Malrotation, akzessorische Nierengefäße usw.).

Anamnese

- Bei der Vorstellung von Säuglingen mit uneindeutigem Genitale und Verdacht auf eine Variante der Geschlechtsentwicklung sollten u. a. abgefragt werden, ob während der Schwangerschaft Substanzen mit androgenen Wirkungen (Anabolika, androgen wirksame Gestagene, Salben, weitere Medikamente) eingenommen wurden und ob eine Virilisierung der Mutter während der Schwangerschaft (Schwangerschaftsluteom, placentarer Aromatasemangel, hereditärer Aromatasemangel) stattgefunden hat.
- Bei Jugendlichen bzw. Erwachsenen mit GD sollte neben der Sexualanamnese auch die Frage nach der Geschlechtsidentität erfasst werden.

Körperliche Untersuchung

- Die Untersuchung des äußeren Genitales sollte schriftlich und ggf. auch fotografisch dokumentiert werden [3], [4].

Labor

- Zur weiteren Differenzierung sollten bestimmt werden:
 - Basalwerte von Kortisol, Östradiol, Androstendion, Dihydrotestosteron (DHT)

- Inhibin B und AMH als Marker der Sertoli-Zellen-Funktion

- Bei der GD mit XY-Karyotyp sind die Gonadotropine (FSH: follikelstimulierendes Hormon und LH: luteinisierendes Hormon) deutlich erhöht.
- Beim UTS sind die Östrogene und Androgene erniedrigt, FSH und LH erhöht.

Bildgebende Diagnostik

- Die Auswahl der Bildgebung sollte sich an der Invasivität und der Beachtung des Strahlenschutzes orientieren. Hier steht der Ultraschall als Basis- und Verlaufsuntersuchung an erster Stelle.
- Die weitere Diagnostik sollte zielgerichtet in entsprechenden Zentren erfolgen.

Sonografie

- Die Sonografie ist die initiale Basisuntersuchung. Hierbei sollte der gesamte Urogenitaltrakt untersucht werden und eine entsprechende Dokumentation stattfinden.
- Bei der **kompletten GD** mit 46,XY-Karyotyp z. B. können neben den persistierenden Müller-Derivaten (z. B. Uterus) keine Ovarien an typischer Stelle in der Sonografie nachgewiesen werden.
- Im Verlauf können die Gonaden bezüglich der möglichen Entwicklung eines Tumors sonografisch kontrolliert werden, bis eine Entscheidung möglich ist, ob eine Gonadektomie durchgeführt werden sollte.

Röntgen

- Eine Röntgenuntersuchung ist zur Bestimmung des Skeletalters bei spezifischen Fragestellungen (ausbleibende Pubertät) notwendig. Sie erfolgt mit der geeigneten Technik an den je nach Kindesalter aussagekräftigsten Körperregionen (Knie, Fuß, Hand) [4].

MRT

- Die MRT-Untersuchung kann bei Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen mit unklarem Befund zur detaillierten anatomischen Beurteilung und Gewebecharakterisierung sinnvoll sein.

Genitografie

- Die Genitografie ist heutzutage kaum noch notwendig und sollte, wenn überhaupt, präoperativ oder intraoperativ erfolgen. Bei der Diagnostik der GD spielt sie keine Rolle mehr.
- Die **Genitoskopie** – wenn indiziert – erlaubt meist eine bessere Beurteilung des unteren Urogenitaltrakts.

Instrumentelle Diagnostik

Urethrozystoskopie/Genitoskopie

- Diese Untersuchung ist nur indiziert, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergibt bzw. im Rahmen der operativen Versorgung.
- Die Spiegelung sollte nur in Zentren erfolgen, die eine Expertise bei der Therapie von Betroffenen mit einer GD haben. Hier sollte auch die Indikation zur Endoskopie gestellt werden.

Uroflowmetrie

- Diese Untersuchung ist nur bei Patienten mit Verdacht auf eine Miktionsstörung sinnvoll.

Histologie, Zytologie und klinische Pathologie

Molekulargenetische Diagnostik

- Bei der notwendigen genetischen Untersuchung müssen die Bestimmungen des Gendiagnostikgesetzes berücksichtigt werden. Die Bestimmung des Karyotyps ist wichtig, um eine Einordnung der Variation der Geschlechtsentwicklung vornehmen zu können.
- Unter anderem beim UTS ist die exakte Bestimmung der Chromosomen (PCR- oder FISH-basierte Techniken) und Ausschluss eines Mosaiks notwendig, da das Vorhandensein (eines Teils) eines Y-Chromosoms mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Gonadoblastoms/Dysgerminoms assoziiert ist [13].
- Eine weitergehende molekulargenetische Untersuchung sollte nur von Zentren mit entsprechender Expertise initiiert werden, und zwar **zielgerichtet bei entsprechendem Verdacht**, z. B.:
 - CYP21A1-Gen bei Verdacht auf AGS (adrenogenitales Syndrom)
 - Androgenrezeptor-Gen bei Verdacht auf Androgenrezeptor-Defekt

- Screening-Untersuchung:
 - Next-Generation-Sequencing (NGS)
 - Whole-Exom-Sequenzierung (WES)

Intraoperative Diagnostik

- siehe instrumentelle Diagnostik (S. 484)

13.6.11 Differenzialdiagnosen

- Die Differenzialdiagnosen der Gonadendysgenese (GD) sind in ► Tab. 13.8 aufgeführt.

13.6.12 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Die Therapie richtet sich nach der exakten Diagnose, der genitalen Fehlbildung und der klinischen Symptomatik.
- Sind operative Eingriffe geplant, muss hierbei das seit Mai 2021 gültige Gesetz zum Schutz von Kindern mit Varianten der Geschlechtsentwicklung strikt beachtet werden.

Konservative Therapie

- Bei der **kompletten GD mit XY-Karyotyp** besteht die Therapie in der zyklischen Gabe der weiblichen Sexualhormone (Östrogene und Progesteron).
- Bei der **kompletten GD mit XX-Karyotyp** besteht die Therapie in der zyklischen Gabe der weiblichen Sexualhormone (Östrogene und Progesteron).
- Beim **Ullrich-Turner-Syndrom** kann der Kleinwuchs mit der Gabe von Wachstumshormonen korrigiert werden. Der Ersatz der weiblichen Hormone hängt von der Syntheseleistung des verbliebenen ovariellen Gewebes ab und muss individuell angepasst werden.

Tab. 13.8 Differenzialdiagnosen der Gonadendysgenese (GD).

Differenzialdiagnose	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung u./o. Befunde	Sicherung der Diagnose
Ullrich-Turner-Syndrom und Varianten 45,X	ca. 1:2500	typisches klinisches Erscheinungsbild	Genetik
gemischte GD 45,X/46XY-Mosaik	deutlich seltener	sehr variabel	Genetik
komplette GD 46,XY	sehr selten	äußeres weibliches Genitale	Genetik und Hormondiagnostik
partielle GD 46,XY	sehr selten	sehr variabel	Genetik und Hormondiagnostik
komplette GD 46,XX	sehr selten	äußeres weibliches Genitale	Genetik und Hormondiagnostik

- Bei der **partiellen/gemischten GD** kann einem Kleinwuchs ebenfalls erfolgreich mit der Gabe von Wachstumshormonen gegengesteuert werden. Bei Betroffenen mit GD und Karyotyp 45,X/46,XY kommt es bei ca. 80% zum spontanen Einsetzen der Pubertät. Allerdings benötigten 40% im weiteren Verlauf eine Testosteron-Substitution [7].

Operative Therapie

- Bei Patienten mit Hodenhochstand sollte dieser entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie *Hodenhochstand – Maldeszensus testis* bis Ende des 1. Lebensjahrs behandelt sein (z. B. mittels inguinaler/laparoskopisch assistierter Orchidopexie) [8].
- Bei männlichen Patienten mit einer sehr ausgeprägten Hypospadie und einer GD sollte eine operative Versorgung der Hypospadie gemäß der Leitlinie zur Korrektur einer Hypospadie zeitnah erfolgen [5]. Die Beurteilung des Sachverhalts durch eine interdisziplinäre Kommission und die Zustimmung des Familiengerichts ist hierbei unabdingbar. Bei Patienten mit einer gering ausgeprägten Hypospadie ohne funktionelle Beeinträchtigung kann die operative Korrektur, wenn durch den Betroffenen gewünscht, erst im Erwachsenenalter erfolgen.
- Eine frühzeitige Gonadektomie beim UTS mit Strang-Gonaden und einem Y-Chromosom wird von vielen Autoren aufgrund des deutlich erhöhten und auch frühzeitigen Auftretens von Gonadoblastomen empfohlen [1].
- Bei Patienten mit einer kompletten GD mit Karyotyp 46,XY muss aufgrund des deutlich erhöhten Risikos für einen gonadalen Tumor eine beidseitige Entfernung der funktionslosen Gonaden frühzeitig diskutiert werden [13].

13.6.13 Nachsorge

- Betroffene mit einer GD bedürfen einer lebenslangen interdisziplinären Nachsorge, u. a. bezüglich dieser Aspekte [13]:
 - Hormonersatztherapie
 - Vorsorge wegen des erhöhten Tumorrisikos
 - Vorsorge wegen assoziierter Fehlbildungen (z. B. kardiovaskuläre bzw. urogenitale Probleme/Komplikationen)
 - psychologische Begleitung

13.6.14 Verlauf und Prognose

Geschlechtsidentität

- Betroffene mit gemischter oder partieller GD identifizieren sich größtenteils mit ihrem zugeordneten/angenommenen Geschlecht bzw. ihrer Geschlechtsrolle. So zeigte eine Studie, dass 10 von 10 Männern sich mit der ihnen zugewordnen Geschlechterrolle identifizierten, während dies nur bei 7 von 9 Frauen der Fall war [11].
- Patienten mit einer kompletten GD fühlen sich in der Regel aufgrund der fehlenden Androgenisierung dem weiblichen Geschlecht zugewiesen [13].

Fertilität

- Betroffene mit einer kompletten GD sind in der Regel primär infertil.
- Die meisten Frauen mit einem UTS sind ebenfalls infertil. Circa 10% haben jedoch eine spontane Pubertät, und es wird vermutet, dass 2–5% schwanger werden könnten – meist die mit einem Mosaik [12]. Eine frühzeitige Kryokonservierung von Oozyten ist möglich, muss aber aktuell als experimentell betrachtet werden [13].
- Mehr als 80% der Patienten mit einer gemischten GD bei Karyotyp 45,X/46,XY haben eine Azoospermie. Histologisch zeigt sich bei einem Teil eine fokale Spermatogenese in der Gonade, so dass theoretisch die Option einer Spermienasservierung und einer In-vitro-Befruchtung besteht. Dies muss mit den Betroffenen ausführlich – auch unter ethischen Gesichtspunkten – diskutiert werden, da formal ein Übertragungsrisiko für den Gendefekt besteht. Ähnliches gilt für die partielle GD.

Risiko für gonadale Tumoren

- Bei Patienten mit einer GD wird das Risiko für eine Tumorentstehung in der/den Gonaden mit bis zu 35% in der älteren Literatur angegeben [6]. Dies muss heutzutage deutlich differenzierter betrachtet werden. So zeigte sich in einer europäischen Multicenter-Studie, dass das Risiko bei kompletter GD bei etwa 33% (6 von 18 Patienten) liegt, bei partieller GD bei 23,5% (12 von 51 Patienten) und bei gemischter GD bei 8,1% (3 von 37 Patienten). Als einziger Risikofaktor wurde das Vorhandensein eines Y-Chromosoms festgestellt [10].
- Bei Patienten mit einer **gemischten GD** bei Karyotyp 45,X/46,XY liegt ein erhöhtes Risiko für Neoplasien in den Gonaden vor. In einer der größten publizierten Serien bei Patienten mit einer gemischten GD bei Karyotyp 45,X/46,XY zeigten 5 von 44 Patienten (11,4%) eine Neoplasie in den Gonaden – 1-mal ein Gondoblastom und 4-mal eine intertubuläre Neoplasie [7].

- Vor einer Gonadektomie muss heutzutage die Möglichkeit der Gewinnung von Spermien durch eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) diskutiert und angeboten werden, da auch nur eine fokale Spermatogenese vorhanden sein kann, die mit einer einzelnen Biopsie nicht erfasst wird [7]. Patienten mit einem Denys-Drash- oder Frasier-Syndrom und einer GD habe ein um 40–60% erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Gonadoblastomen [13].
- Beim UTS mit dem Karyotyp 45,X/0 und reinen Streak-Gonaden wird das Risiko für eine Tumorentstehung als nicht erhöht eingeschätzt, bei Vorhandensein eines Y-Chromosoms jedoch mit ca. 12%. Ansonsten besteht bei Frauen in ca. 7–30% der Fälle das Risiko, ein Dysgerminom zu entwickeln.

Literatur

Quellenangaben

- [1] Coyle D, Kutasy B, Han Suyin K et al. Gonadoblastoma in patients with 45,X/46,XY mosaicism: A 16-year experience. *J Pediatr Urol* 2016; 12(5): 283e1–283e7
- [2] Federman DD. Disorders of sexual development. *N Engl J Med* 1967; 277(7): 351–360
- [3] Krege S, Eckoldt F, Richter-Unruh A et al. Variations of sex development: The first German interdisciplinary consensus paper. *J Pediatr Urol* 2019; 15(2): 114–123
- [4] Krege S, Eckoldt F, Richter-Unruh A. S2k-Leitlinie Varianten der Geschlechtsentwicklung. AWMF 2021; Registernummer 174–001. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/174-001.html>
- [5] Kröpfl D, Stein R, Stehr M et al. S2k Leitlinie zur operativen Behandlung der distalen, mittleren und proximalen Hypospadie 2021. AWMF-Register Nr. 006–026. https://register.awmf.org/assets/guidelines/006-026l_S2k_Operative-Behandlung-distale-mittlere-proximale-Hypospadie_2021-09.pdf
- [6] Lee PA, Houk CP, Ahmed SF et al. International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine S, the European Society for Paediatric E. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics* 2006; 118(2): e488–e500
- [7] Ljubicic ML, Jorgensen A, Acerini C et al. Clinical but not histological outcomes in males with 45,X/46,XY mosaicism vary depending on reason for diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(10): 4366–4381
- [8] Ludwikowski B, Becker K, Stein R et al. S2k Hodenhochstand – Maldescensus testis 2016. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/006-022l_S2k_Hodenhochstand_Maldescensus-testis_2018-08.pdf
- [9] Nielsen J, Wohler M. Chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 1991; 87(1): 81–83
- [10] Slowikowska-Hilczner J, Szarras-Czapnik M, Duranteau L et al. Risk of gonadal neoplasia in patients with disorders/differences of sex development. *Cancer Epidemiol* 2020; 69: 101–108
- [11] Szarras-Czapnik M, Lew-Starowicz Z, Zucker KJ. A psychosexual follow-up study of patients with mixed or partial gonadal dysgenesis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007; 20(6): 333–338
- [12] Van Batavia JP, Kolon TF. Fertility in disorders of sex development: A review. *J Pediatr Urol* 2016; 12(6): 418–425
- [13] Yu RN, Diamond DA. Disorders of sexual Development: Etiology, Evaluation, and medical Management. In: Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA, eds. *Campbell Walsh Urology*. Philadelphia: Elsevier; 2021: 990–1018

Literatur zur weiteren Vertiefung

- [14] AWMF online. S2k-Leitlinie Varianten der Geschlechtsdifferenzierung. Registernummer 174–001. 2021: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/174-001.html>

Wichtige Internetadressen

- DSDCare. Verbesserung der Versorgung für Menschen mit Varianten der Geschlechtsentwicklung (DSD): <https://dsdcare.de/de/>
- Intergeschlechtliche Menschen e.V. Bundesverband: <https://im-ev.de/>

13.7 Sinus urogenitalis

R. Stein, T. Nientiedt, N. Younsi

13.7.1 Steckbrief

Der Sinus urogenitalis stellt die Persistenz eines gemeinsamen Kanals von Urethra und Vagina mit einer vestibulär gelegenen Öffnung dar. Der Sinus urogenitalis kann isoliert oder bei Varianten der Geschlechtsentwicklung auftreten sowie mit anorektalen Fehlbildungen assoziiert sein. Die genaue Inzidenz ist nicht bekannt. Durch eine Obstruktion bzw. Abflussstörung kann es zu einem Hydro (metro)kolpus mit oder ohne Obstruktion im Bereich des Blasenaustrittes mit konsekutiver Harntransportstörung kommen. Die Behandlung dieser komplexen Fehlbildung bedarf einer genauen Kenntnis der Embryologie und Anatomie sowie einer interdisziplinären Betreuung.

13.7.2 Aktuelles

- In der am 1. April 2020 veröffentlichten AWMF-Leitlinie zu den weiblichen genitalen Fehlbildungen wird im Kapitel 11.1 ausführlich auf den Sinus urogenitalis eingegangen. Es werden konsensusbasierte Empfehlungen abgegeben [3].

13.7.3 Synonyme

Urogenitalkanal (selten), Urogenital Sinus Anomalies

13.7.4 Keywords

Sinus urogenitalis, adrenogenitales Syndrom (AGS), hohe Konfluenz, tiefe Konfluenz, anorektale Malformationen (ARM), Varianten der Geschlechtsentwicklung

13.7.5 Definition

- Als persistierender Sinus urogenitalis wird ein gemeinsamer Kanal von Vagina und Urethra mit einer daraus resultierenden gemeinsamen Öffnung perineal bezeichnet.
- Ursächlich ist eine inkomplette Trennung im Rahmen der Embryogenese, welche durch verschiedene Auslöser bedingt sein kann [3].

13.7.6 Epidemiologie

- Die Inzidenz des isolierten persistierenden Sinus urogenitalis ist unbekannt.
- Das AGS ist die häufigste Ursache einer Sinuspersistenz. Sie hat eine Inzidenz von ca. 1:15 000 Lebendgeborenen [5].
- Die Prävalenz der anorektalen Malformationen beträgt ca. 4 auf 10 000 Geburten [1].
- Die persistierende Kloake mit gemeinsamem Kanal von Urethra, Vagina und Rektum ist extrem selten (1:50 000–1:100 000). Sie ist häufig mit weiteren Fehlbildungen des Urogenitaltrakts, der Wirbelsäule, der Extremitäten und des kardiovaskulären Systems assoziiert, wie z. B. bei der VACTERL-Assoziation.
- VACTERL ist ein Akronym für die Fehlbildungssequenz:
 - V: vertebral
 - A: anorektal
 - C: kardial
 - TE: tracheoösophageal
 - R: renal
 - L: Limb (Extremität)

Häufigkeit

- Die Häufigkeit dieser Erkrankung ist nicht bekannt.

Altersgipfel

- Aufgrund der zunehmenden Frequenz pränataler sonografischer Untersuchungen sowie der verbesserten Technik wird ein Sinus urogenitalis bzw. eine kloakale Fehlbildung häufig bereits intrauterin vermutet.
- Ein klinisch relevanter Sinus urogenitalis wird in der Regel postpartum bzw. im Säuglingsalter diagnostiziert.
- Sehr selten wird die Diagnose erst im Rahmen der Abklärung einer ausbleibenden Menarche gestellt.

Geschlechtsverteilung

- Der persistierende Sinus urogenitalis tritt meist isoliert und bei den anorektalen Malformationen nur bei Mädchen auf. Darüber hinaus kommt er im Rahmen von Variationen der Geschlechtsentwicklung vor – hier vornehmlich beim AGS.

Prädisponierende Faktoren

- Prädisponierende Faktoren dieser Erkrankung sind bisher nicht bekannt.

13.7.7 Ätiologie und Pathogenese

- Der Sinus urogenitalis bzw. die Kloake ist ein vorübergehendes Merkmal der normalen Embryonalentwicklung.
- In der 4. Schwangerschaftswoche sind der primitive Hinterdarm und die kaudale Komponente des Allantois zu einer gemeinsamen Höhle verschmolzen, die die Kloake bildet. Die Trennung erfolgt zwischen der 4. und 7. Woche, um einen separaten anorektalen Kanal auf der dorsalen Seite und einen Urogenitalsinus auf der ventralen Seite zu schaffen.
- Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass es sich bei der Unterteilung der Kloake nicht, wie bisher angenommen, um ein aktives Einwachsen des Septum urorectale, sondern um einen überwiegend passiven Prozess durch differenziertes Wachstum und eine räumliche Neuausrichtung des umgebenden Gewebes handelt. Der Sonic-Hedgehog-Signalweg (Shh-Signalweg) spielt eine wichtige Rolle in der Regulation dieser Prozesse.
- Das Septum urorectale gelangt durch Rotation und Faltung des Embryos an die Kloakenmembran, verschmilzt mit dieser und bildet so die Urogenitalmembran. Zwischen dem 43. und 48. Gestationstag erfolgt durch Apoptose die Öffnung der Urogenitalmembran, so dass der Sinus urogenitalis eine Verbindung nach außen zum Perineum erhält.
- Die Müller-Gänge verschmelzen an ihren distalen Enden und bilden den ureterovaginalen Kanal. Dieser hat ein einzelnes Lumen und entwickelt den Uterus und Teile der Vagina. In der 10. Schwangerschaftswoche schließt sich der ureterovaginale Kanal an den Sinus urogenitalis an. Unter dem Einfluss des Wachstumsfaktors BMP4 wird der distale Anteil der Vaginalanlage entlang der Wand des Sinus urogenitalis weiter nach distal bis zum Perineum geführt.
- Durch Störungen bzw. Stillstand der embryologischen Entwicklung kann es zur unvollständigen Trennung von Vagina und Urethra, ggf. auch des Darmes kommen. Hierdurch bildet sich ein gemeinsamer Kanal unterschiedlicher Länge aus. Zusätzlich können assoziierte Fehlbildungen des Uterus, der Nieren sowie der Wirbelsäule auftreten.
- Bei den Varianten der Geschlechtsentwicklung (AGS) kann es aufgrund einer überschießenden Androgenisierung zu einer Persistenz des Sinus urogenitalis kommen [3], [4].

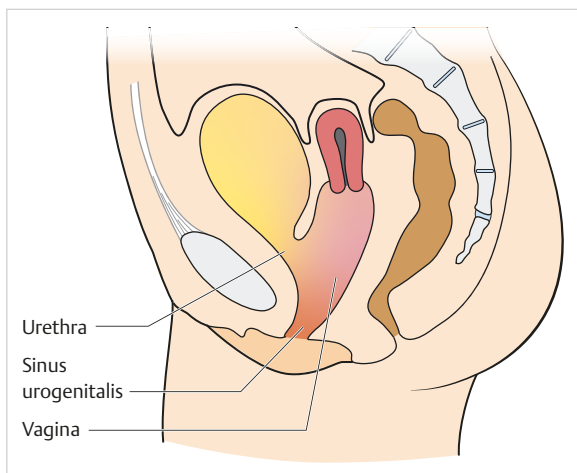


Abb. 13.13 Hohe Konfluenz beim Sinus urogenitalis mit fehlendem Blasenhal.

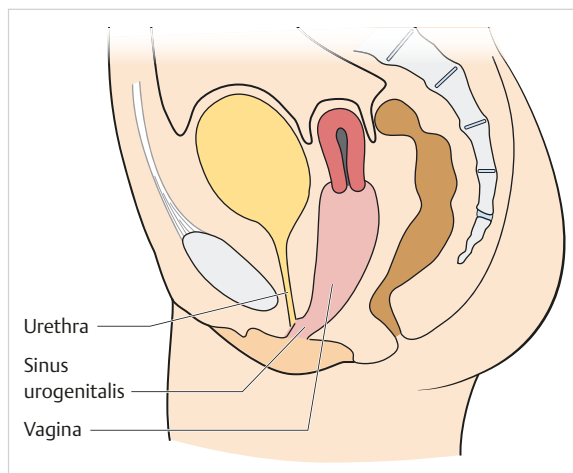


Abb. 13.14 Tiefe Konfluenz des Sinus.

13.7.8 Klassifikation und Risikostratifizierung

- Es wurden bisher verschiedene Klassifikationen eingeführt, u. a. von Hendren und Crawford, Powel, Peña, Jenak bzw. Rink.
- Bewährt hat sich in der Praxis jedoch vornehmlich die Unterteilung des Sinus urogenitalis in einen Sinus mit hoher (>3 cm, ► Abb. 13.13) oder tiefer Konfluenz (<3 cm, ► Abb. 13.14) [3], [4].

13.7.9 Symptomatik

- Bereits intrauterin kann unter Umständen eine flüssigkeitsgefüllte Struktur dorsal der Blase, ein Hydrometrokolpos, mit ggf. konsekutiv dilatiertem Harntrakt auf einen Sinus urogenitalis bzw. eine kloakale Fehlbildung hinweisen.
- Beim Neugeborenen kann eine Resistenz im Unterbauch getastet werden (Hydrometrokolpos/gefüllte Blase).
- Bei einem weiblichen Neugeborenen mit einer einzigen vestibulären Öffnung, normal positioniertem Anus und einem eindeutig weiblichen Genitale sollte ein Sinus urogenitalis vermutet werden. Im Falle eines nicht eindeutig weiblichen Genitales sollte gezielt das Vorliegen eines Sinus urogenitalis abgeklärt werden.
- Ein Hydrometrokolpos kann durch die Obstruktion im Bereich der einmündenden Vagina bedingt sein.
- Eine Obstruktion durch einen Hydrometrokolpos bzw. durch den Sinus urogenitalis kann zu einer Behinderung der Blasenentleerung und zu einer konsekutiven Dilatation der oberen Harnwege führen.

13.7.10 Diagnostik

Diagnostisches Vorgehen

- Bei bereits pränatalem Verdacht auf das Vorliegen eines Sinus urogenitalis oder einer kloakalen Fehlbildung sollte das Kind an einem Zentrum mit entsprechender kinderchirurgisch-kinderurologischer und ggf. endokrinologischer Expertise geboren werden. Dies ist essenziell, um postpartal zeitnah die richtigen diagnostischen und therapeutischen Schritte einleiten zu können.
- Nach einer genauen körperlichen Untersuchung erfolgt ein Ultraschall des Urogenitaltrakts. Im Regelfall ist die Abklärung mittels Abdominalsonografie ausreichend. Grundsätzlich sollte eine invasive Diagnostik oder eine Strahlenbelastung im Rahmen der Abklärung im Kindes- und Jugendalter möglichst vermieden werden. Zeigt sich im Rahmen der Sonografie ein Flüssigkeitsverhalt – Hydro(metro)kolpos bzw. ein Harnverhalt –, so sollte dieser zur Entlastung des Harntrakts und aus infektiologischen Gründen zeitnah drainiert werden.
- Ein AGS mit Salzverlust sollte zeitnah laborchemisch ausgeschlossen bzw. bestätigt werden. Die weitere Diagnostik und Therapie richten sich nach den initialen Befunden und sollten ebenfalls in einem Zentrum mit entsprechender Expertise erfolgen.

Anamnese

- Bei der Anamnese werden Auffälligkeiten im Rahmen der Schwangerschaftsuntersuchungen oder eine familiäre Prädisposition abgefragt.
- Bei älteren Kindern und Jugendlichen sollte auf das Miktions- und Sexualverhalten eingegangen werden.

Körperliche Untersuchung

- Neben dem Palpieren des Abdomens (Resistenzen), der Untersuchung des Rückens (z. B. Hinweise auf eine spinale Dysraphie) sollte bei der körperlichen Untersuchung auf die Lage der vestibulären Öffnung geachtet werden.
- Zudem sollte die (orthotope) Lage des Anus sowie das äußere Genitale exakt beschrieben werden. Eine weitergehende Untersuchung des Genitales sollte nur in Sedierung oder Narkose erfolgen.

Labor

- Seit Beginn dieses Jahrtausends wird postpartal im Neugeborenen-Screening das 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) bestimmt. Bei einer Erhöhung sollte dringend eine weitere Abklärung zum Ausschluss eines AGS erfolgen (17-OHP, Testosteron, LH, FSH, Na⁺, K⁺, Blutzucker und Blutgase). Dies dient in erster Linie der Diagnose eines AGS mit Salzverlust und sollte nach Möglichkeit in einer Klinik mit Schwerpunkt für pädiatrische Endokrinologie vorgenommen werden.
- Bei weiter bestehendem Verdacht sollte neben der Mutationsanalytik im CYP21A2-Gen und der Bestimmung der Sexualsteroiden auch die Erfassung der Nebenniereninsuffizienz erfolgen, damit eine entsprechende Therapie mit Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden eingeleitet werden kann.
- Bei Verdacht auf eine Variante der Geschlechtsentwicklung ist weiterhin eine Bestimmung des Karyotyps angezeigt. In vielen humangenetischen Laboren sind ergänzend Multigen-Panels zur Erfassung der häufigsten Mutationen bei Varianten der Geschlechtsentwicklung etabliert [2], [3].

Mikrobiologie und Virologie

Kulturen

- Eine Urinkultur sollte nur bei Verdacht auf eine fieberhafte Harnwegsinfektion gewonnen werden.
- Bei Säuglingen/Kleinkindern sollte dies mittels Katheterurin, bei Jugendlichen/Erwachsenen nach guter Reinigung des Genitales mittels Mittelstrahlurin erfolgen. Damit soll eine Kontamination vermieden werden, die gerade beim Sinus urogenitalis sehr wahrscheinlich ist.

Molekularbiologie

- Eine genetische Abklärung ist je nach klinischem Verdacht und Befund sinnvoll (z. B. beim AGS).

Bildgebende Diagnostik

Sonografie

- Bei intrauterinem bzw. postpartalem klinischen Verdacht auf einen persistierenden Sinus urogenitalis erfolgt zunächst die Sonografie des Urogenitaltraktes (Ausschluss weiterer Fehlbildungen bzw. eines Flüssigkeitsverhalts).
- Postoperativ sollte die Entleerung von Vagina und Blase sonografisch dokumentiert werden.

Röntgen

- Zur weiteren Abklärung des Sinus urogenitalis bzw. einer Operationsvorbereitung eignet sich das Miktionszystourethrogramm (MCU).
- Die Miktionsurosonografie (MUS) inklusive perinealen Schalles kann bei entsprechender Expertise das MCU unter Umständen in Zukunft ersetzen.
- Aktuell stellt das MCU noch den Goldstandard zur Darstellung der Blase, Urethra und ggf. Vagina dar.

MRT

- Kann mittels Sonografie und MCU/MUS die Anatomie nicht klar dargestellt werden und ist die Zysto-/Vaginoskopie in Narkose nicht möglich oder indiziert, kann die MRT in spezifischen Fällen zu einem besseren Verständnis der Anatomie beitragen.
- Eine Indikation zur MRT-Untersuchung besteht nur, wenn sie eine klinische Relevanz für die akute weitere Versorgung des Kindes hat. Sie sollte in Zentren mit entsprechender Expertise eingesetzt bzw. durchgeführt werden.

Szintigrafie

- Nur bei persistierender, ausgeprägter Dilatation des oberen Harntrakts (Erweiterung der Kelche und des Nierenbeckens > 1,2 cm im a.-p. Durchmesser) sollte eine dynamische Szintigrafie mit ^{99m}Tc-Mercaptoacetyltriglycin (MAG-III-Clearance) erfolgen. Hierdurch können Informationen über die seitengetrennte Funktion, die Relevanz und die Lokalisation einer Harnabflussbehinderung des oberen Harntrakts gewonnen werden.
- Die statische Nierenszintigrafie mit ^{99m}Tc-DMSA (2,3-Dimercaptosuccinsäure) ist nur indiziert, wenn die Dokumentation einer Parenchymnarbe nach einer Pyelonephritis eine therapeutische Relevanz (z. B. Antirefluxplastik) hat.

Instrumentelle Diagnostik

Ureterozystoskopie/Vaginoskopie

- Eine Spiegelung von Urethra, Blase und Vagina sollte in Narkose bzw. Sedierung erfolgen und nur durchgeführt werden, wenn sich daraus eine therapeutische Konsequenz ergibt. Ansonsten erfolgt sie im Rahmen der Korrekturoperation, wenn diese indiziert ist.

Uroflowmetrie/Urodynamik

- Diese Untersuchungen sind bei älteren Kindern und Jugendlichen angezeigt, wenn eine Störung der Blasenfunktion vermutet wird. Zuvor sollte immer ein Miktions- und Stuhltagebuch geführt werden.
- Die Urodynamik dient zum Ausschluss bzw. zur Bestätigung einer neurogenen Blasenentleerungsstörung.

Intraoperative Diagnostik

- siehe Ureterozystoskopie (S.490)

13.7.11 Differenzialdiagnosen

- Die Differenzialdiagnosen des Sinus urogenitalis sind in ► Tab. 13.9 aufgeführt.

13.7.12 Therapie

Therapeutisches Vorgehen

- Wird pränatal ein Sinus urogenitalis vermutet, sollten die Kinder in oder in der Nähe eines Zentrums mit entsprechender Expertise geboren werden. Postnatal ist primär in der Regel keine Intervention indiziert.
- Zeigt sich postpartum eine ausgeprägte Obstruktion der Vagina mit Hydrometrokolpos mit oder ohne Ab-

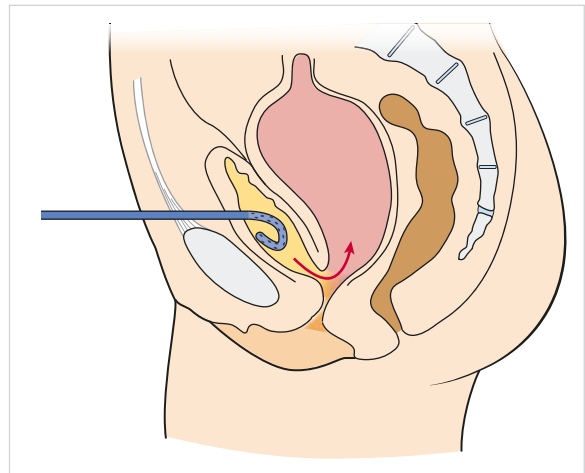


Abb. 13.15 Drainage der Blase bei obstruiertem Sinus urogenitalis.

flussstörung im Bereich der ableitenden Harnwege und konsekutiver Harntraktdilatation, so ist eine sehr zeitnahe Drainage durchzuführen (► Abb. 13.15). Ist eine Kathetereinlage in die Blase/Vagina nicht möglich, ist eine passagere, perkutane Drainage bis zu einer definitiven Lösung indiziert. In seltenen Fällen ist die Anlage einer Vesikostomie bzw. Vaginostomie notwendig.

- Bei Patienten mit Komplikationen bzw. Symptomen (z. B. Verhalt in der Blase/Vagina, Miktionsbeschwerden, rezidivierende fieberhafte Harnwegsinfektionen etc.) sollte zeitnah eine operative Korrektur angestrebt werden.
- Beim beschwerdefreien Säugling ohne Dilatation der ableitenden Harnwege gibt es aktuell keine Evidenz für den optimalen Zeitpunkt einer operativen Korrektur.

Tab. 13.9 Differenzialdiagnosen des Sinus urogenitalis.

Differenzialdiagnose	Häufigkeit der Differenzialdiagnose im Hinblick auf das Krankheitsbild	wesentliche diagnostisch richtungsweisende Anamnese, Untersuchung u./o. Befunde	Sicherung der Diagnose
labiale Fusion	häufig	Anamnese/Blickdiagnose	–
Hymenalatresie	häufig	Anamnese/Blickdiagnose	–
Vaginalstenose	selten bei komplexen Fehlbildungen	Voroperationen? ggf. MRT	–
Vaginalatresie	selten	Sonografie, ggf. MRT	–
Vaginalhypoplasie	selten	Sonografie, ggf. MRT	–
obstruierendes Vaginalseptum	sehr selten	Endoskopie, ggf. MRT	–
kloakale Fehlbildung	sehr selten	Sonografie, MRT, ggf. Endoskopie	–