

# Nichts ist, wie es scheint


Claudia Kathan<sup>a</sup>, Urs Lüthi<sup>b</sup>, Beat Müller<sup>a</sup>

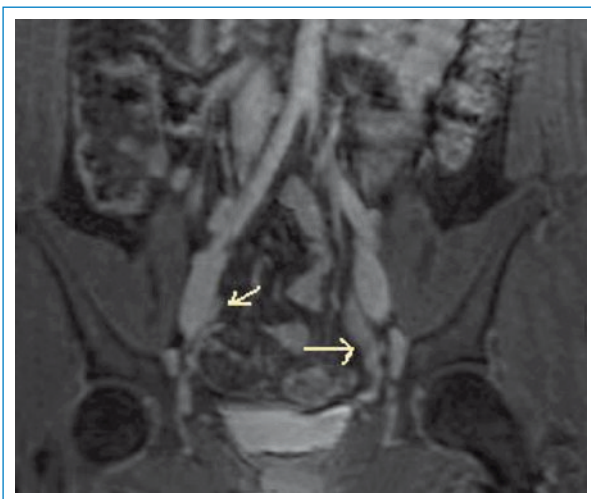
Kantonsspital Aarau

<sup>a</sup> Innere Medizin/Endokrinologie, <sup>b</sup> Pathologie

## Fallbeschreibung

Bei einer heute 19-jährigen Frau wurde im Alter von 2 Jahren im Rahmen einer Leistenhernienoperation links Hodengewebe nachgewiesen. Ein Karyogramm ergab den Genotyp XY. In späteren Jahren wurde im Rahmen gynäkologischer Untersuchungen bei primärer Amenorrhoe und fehlendem Uterus die Verdachtsdiagnose einer testikulären Feminisierung gestellt. Eine Hormonersatztherapie wurde kurzzeitig installiert. Das Mädchen entwickelte einen weiblichen Phänotyp mit normal entwickelten Mammae, jedoch ohne Scham- und Axillabehaarung, entsprechend dem Bild einer «hairless woman». Es erreichte eine Körpergrösse von 1,74 m, war adipös mit einem BMI von 33,7 kg/m<sup>2</sup> und definierte sich dezidiert als Frau mit heterosexueller Orientierung.


Im Alter von 19 Jahren war eine Gonadenentfernung beidseits geplant. Es liessen sich jedoch weder im Bereich der Labia majora Testes palpieren, noch liessen sich diese im präoperativen MRI des Abdomens und Beckens klar abgrenzen. Am Übergang der Arteria iliaca externa zur Arteria femoralis communis, unmittelbar vor dem Leistenband gelegen, zeigten sich beidseits rund 2 × 1,3 cm grosse tropfenförmige Strukturen, welche möglicherweise den Testes entsprachen (Abb. 1 ). Zur Bestätigung wurde eine sonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion des Gewebes, welche durch die Adipositas der Patientin und der tiefen Lage der Befunde



**Abbildung 1**

MRI Abdomen koronar: beidseits unmittelbar vor dem Leistenband gelegene tropfenförmige Strukturen, rund 2 × 1,3 cm (Pfeile).

erschwert war, beidseits zweimalig durchgeführt. Histologisch konnte kein Hodengewebe nachgewiesen werden. Daraufhin präoperativ Zuweisung ins Endokrinologische Ambulatorium zur Abklärung des Hormonstatus.

Dieser ergab folgendes Profil: Testosteron 13,8 nmol/l (Norm Frau: <2,6 nmol/l, Mann: 10–30 nmol/l), LH 8,9 IU/l (Norm Frau zyklusadaptiert: 1,1–14 IU/l, Mann: 0,8–7,6 IU/l), FSH 5,75 IU/l (Norm Frau zyklusadaptiert: 2–12 IU/l, Mann: 0,7–11,1 IU/l), Östradiol 164 pmol/l (Norm Frau zyklusadaptiert: 100–900 pmol/l, Mann: <206 pmol/l), Dihydrotestosteron 0,5 nmol/l (Norm Frau: 0,1–0,6 nmol/l, Mann: 0,1–2 nmol/l). Dies entspricht dem Hormonstatus eines gesunden Mannes mit leicht erhöhtem LH. Somit war auch bewiesen, dass Hodengewebe vorliegen musste. Die Adipositas hat zudem zu einer Erhöhung der Östrogene beigetragen. Es erfolgte die laparoskopische Gonadektomie beidseits, die Gonaden lagen den Iliacalgefässen auf. Angrenzend an die Gonaden fanden sich derbe weisse Knoten. Histologisch konnten in den Hodenkanälchen keine Keimzellen und daher auch keine Spermio-genese nachgewiesen werden, es fand sich eine Leydigzellhyperplasie (Abb. 2 ). Die angrenzenden Knoten entsprachen histologisch Proliferaten aus glatter Muskulatur.

Postoperativ ist eine physiologische Östrogensubstitution bis zur antizipierten Menopause indiziert, nicht zuletzt zur Osteoporoseprophylaxe. Eine Substitution mit Gestagenen ist nicht notwendig, da diese primär dem Endometriumschutz dienen, die Patientin jedoch keinen Uterus hat.

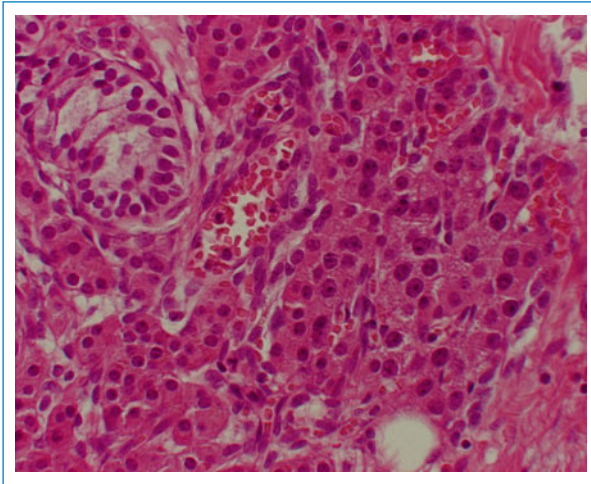
Zur Krankheitsverarbeitung haben wir unsere Patientin bereits präoperativ einer Psychologin zugewiesen, mit dem Ziel, ihre geschlechtliche Identität zu stärken.

## Kommentar

Bei dieser Patientin liegt ein «Complete Androgen Insensitivity Syndrome» (CAIS) vor, welches früher als testikuläre Feminisierung bezeichnet wurde. In der Literatur findet man Angaben über die Prävalenz, welche von 1:20 400 bis 1:99 000 bei Menschen mit XY-Genotyp reicht [1].

Die Vererbung ist X-chromosomal rezessiv, bei einem Drittel der Patientinnen liegt jedoch wahrscheinlich eine De-novo-Mutation vor.

Bei dieser Erkrankung ist meistens das Gen für den Androgenrezeptor mutiert. Die spezifischen Androgenwirkungen kommen durch Bindung an den intrazellulären



**Abbildung 2**

Unreifes Hodengewebe, nur Sertolizellen in den Tubuli, keine Keimzellen und daher auch keine Spermiogenese. Im Interstitium vermehrt Gruppen von Leydigzellen mit granulärem eosinophilem Zytoplasma. HE, 400x.

Androgenrezeptor zustande, welcher als ein ligand-abhängiger Transkriptionsfaktor fungiert. Bei Veränderungen der «ligand-binding domain» des Androgenrezeptors kommt es zur Unwirksamkeit von Androgenen. In der Literatur werden auch seltene Fälle von CAIS beschrieben, denen keine Mutation des Androgenrezeptorgens zugrunde liegt, sondern ein Defekt von Androgenrezeptor-Coaktivator-Proteinen, was ebenfalls eine Androgenresistenz erklärt [2].

Die klinische Präsentation des CAIS ist ein weiblicher Phänotyp mit normal entwickelten Brüsten, weiblichen äusseren Genitalien, einer blind endenden Vagina und fehlender Behaarung in den androgensensitiven Zonen. Während der Entwicklung produzieren die Sertoli-Zellen der fetalen Testes Anti-Müller-Hormone (AMH), was zu einer Rückbildung der Müllergänge und den damit assoziierten Organen führt. Deshalb fehlen die inneren Strukturen, die von den Müllergängen abgeleitet sind (Uterus, Cervix, Eileiter). Selten sind noch Uterusreste vorhanden. Die Testes finden sich häufig im Abdomen, Leistenkanal oder in den Labia majora. Oft führt das Auftreten von bilateralen labialen oder inguinalen Schwellungen im Kleinkindesalter zur Diagnosestellung. Bei unserer Patientin wurde im Alter von zwei Jahren eine Leistenhernienoperation links durchgeführt und histologisch Hodengewebe nachgewiesen. Besonders bei beidseitigen Leistenhernien bei Mädchen muss man an das Vorliegen eines CAIS denken, da diese sehr selten sind. Es wird angenommen, dass rund 1% dieser

Patientinnen eine komplette Androgenresistenz haben [3]. Häufig fällt jedoch als erstes Symptom eine primäre Amenorrhoe auf.

Histologisch ist die Anzahl der Leydigzellen normal oder erhöht, es finden sich jedoch keine Zeichen einer Spermatogenese. Das typische Hormonprofil von postpubertären Patientinnen mit CAIS und intakten Gonaden beinhaltet einen Testosteronspiegel, welcher innerhalb oder über der Spannbreite eines erwachsenen Mannes und über dem einer normalen Frau liegt, sowie erhöhtes LH und normales oder leicht erhöhtes FSH. Östradiol ist oft auch erhöht, einerseits durch direkte Produktion der Testes, andererseits durch periphere Aromatisierung.

Da bei Patientinnen mit CAIS ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Keimzelle neoplasien besteht, besonders bei intraabdominell gelegenen Testes, wird die Gonadektomie im frühen Erwachsenenalter empfohlen. In einer histologischen Untersuchung des Gonadengewebes von 44 Patientinnen mit CAIS wurde bei zwei Fällen ein Carcinoma in situ gefunden, was 4,5% entspricht. Beide Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Gonadektomie postpubertär [4]. Die Gonadektomien werden meist laparoskopisch durchgeführt, manchmal werden zusätzlich Vaginoplastien gemacht, da die Vagina bei Betroffenen oft verkürzt ist. Die regelmässige Anwendung von vaginalen Dilatatoren während der Adoleszenz ist jedoch meist erfolgreich, so dass nur wenige Patientinnen eine Vaginoplastie benötigen. Nach der Gonadektomie ist eine physiologische Östrogensubstitution bis zur antizipierten Menopause notwendig, eine Gestagenverabreichung ist bei fehlendem Uterus nicht indiziert. Abschliessend muss noch auf die wichtige Bedeutung einer begleitenden psychologischen Betreuung der Betroffenen und deren Eltern hingewiesen werden.

## Dank

Wir bedanken uns bei den Kollegen der Radiologie des Kantonsspitals Aarau, insbesondere bei Herrn Dr. med. O. Zagralliglu, für die Bereitstellung der MRI-Bilder und Durchführung der sonographisch gesteuerten FNP.

## Korrespondenz:

Dr. med. Claudia Kathan  
Assistenzärztin  
Medizinische Klinik  
Kantonsspital  
CH-5001 Aarau  
[claudia.kathan@ksa.ch](mailto:claudia.kathan@ksa.ch)

## Literatur

- Boehmer AL, Brüggewirth H, Van Assendelft C, Otten BJ, Verleun-Mooijman MC, Niermeijer MF et al. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:4151–60.
- Adachi M, Takayanagi R, Tomura A, Imasaki K, Kato S, Goto K et al. Androgen-insensitivity syndrome as a possible coactivator disease. *N Engl J Med.* 2000;343:856–62.
- Sarpel U, Palmer SK, Dolgin SE. The incidence of complete androgen insensitivity in girls with inguinal hernias and assessment of screening by vaginal length measurement. *J Pediatr Surg.* 2005;40:133–7.
- Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Coleman N, Hughes IA. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol.* 2006;208:518–27.