

## Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie (APE) als Sektion der  
der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ)  
sowie der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)  
Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie

AWMF-Leitlinien-Register Nr. 027/047 Entwicklungsstufe: 1 + IDA

# Adrenogenitales Syndrom

(kombinierte angeborene Störungen der adrenalen Steroidbiosynthese und der Geschlechtsdifferenzierung)

## Definition und Basisinformation

Unter dem kongenitalen adrenogenitalen Syndrom (AGS) werden mehrere autosomal-rezessiv vererbte Defekte der Kortisolbiosynthese der Nebenniere zusammengefasst. Man unterscheidet klassische und nicht-klassische AGS-Formen. Bei den klassischen AGS-Formen ist in über 95% der Fälle die 21-Hydroxylase betroffen. Bei den nicht-klassischen (late-onset) AGS-Formen sind Defekte der 17-Hydroxylase-, 11 $\beta$ -Hydroxylase- und 3 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase (3 $\beta$ -HSD) beschrieben. Diese late-onset Formen sind wesentlich häufiger als die klassischen AGS-Formen und werden vor allem bei Mädchen mit prämaturner Pubarche, bzw. Frauen mit Zyklusstörungen und Hirsutismus diagnostiziert.

## Pathophysiologische Grundlagen

Grundsatz der adrenalen Steroidbiosynthese ist Cholesterin. Mit Hilfe des StAR-Proteins passiert Cholesterin die äußere und innere Mitochondrienmembran. Unter Abspaltung der Cholesterinseitenkette durch das Cytochrom-P450-Enzym 20,22-Desmolase (P450SCC) entsteht Pregnenolon, welches Vorstufe der Mineralocorticoidsynthese ist. Über die Hydroxylierungen und Oxidierungen durch die 3 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ II (3 $\beta$ HSD2), die 21-Hydroxylase (P450C21) und die Aldosteronsynthase (P450AS) entsteht das Endprodukt Aldosteron. Die Mineralocorticoidbiosynthese läuft in der Zona glomerulosa der Nebenniere ab.

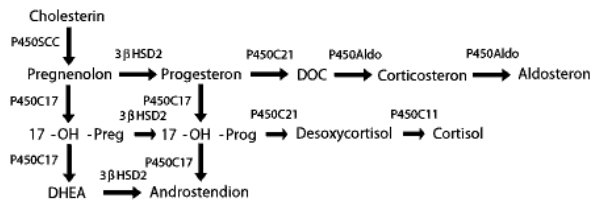


Abb. 1. Steroidbiosynthese der Nebennierenrinde. Steroide: DOC = 11-Desoxycorticosteron, 17-OH-Preg = 17-Hydroxypregnenolon, 17-OH-Prog = 17-Hydroxyprogesteron, DHEA = Dehydroepiandrosteron. Trivialnamen der Enzyme: P450SCC = 20,22-Desmolase, 3 $\beta$ HSD2 = 3 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 2, P450C17 = 17-Hydroxylase/17,20-Lyase, P450C21 = 21-Hydroxylase, P450Aldo = Aldosteronsynthase, P450C11 = 11-Hydroxylase.

Pregnenolon wird durch die 17-Hydroxylase (P450C17) am Kohlenstoffatom 17 hydroxyliert und ist als 17-Hydroxypregnenolon Ausgangssubstanz der Glukokortikoidsynthese. Über die Aktivität der 3 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ II (3 $\beta$ HSD2) entsteht 17-Hydroxyprogesteron, welches durch die 21-Hydroxylase (P450C21) weiter zu 11-Desoxycortisol katalysiert wird. 11-Desoxycortisol wird durch die 11 $\beta$ -Hydroxylase (P450C11) zu Cortisol als aktivstem Glukokortikoid hydroxyliert. Cortisol kann durch die 11 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ II lokal in der Zielzelle in Cortison inaktiviert werden. Glukokortikoide werden in der Zona fasciculata synthetisiert.

Eine 17,20-Lyase-Reaktion (P450C17) erzeugt aus 17-Hydroxypregnenolon Dehydroepiandrosteron (DHEA) als Grundsatz der adrenalen Androgensynthese. Über die 3 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase (3 $\beta$ HSD2) entsteht Androstendion, welches durch die 17 $\beta$ -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 3 (17 $\beta$ HSD3) vor allem gonadal in Testosteron verstoffwechselt wird. Syntheseort der adrenalen Androgene ist die Zona reticularis.

Die unterschiedlichen Formen des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms (AGS) werden durch genetische Störungen der an der Biosynthese beteiligten Enzyme verursacht.

## Leitsymptome

### Klassische AGS-Formen:

- o Inadäquate Glukokortikoidproduktion: Müdigkeit, Apathie, verminderte Stresstoleranz, Hypoglykämie, erhöhte Infektneigung, Addison-ähnliche Krisen
- o Verminderte Mineralokortikoidproduktion: Hyperkaliämie, Hyponatriämie, Salzverlustsyndrom, metabolische Azidose, Blutdruckabfall
- o Erhöhte Mineralokortikoidproduktion: Hypokaliämie, Hypertonus (11-Hydroxylasemangel, 17-Hydroxylase-Defekt)
- o Androgenexzess: Störung der sexuellen Differenzierung bei Mädchen (pränatale Virilisierung, disorder of sexual differentiation = 46 XX, DSD), postnatal bei beiden Geschlechtern eine Pseudopubertas praecox
- o Verminderte Androgenproduktion: bei Knaben ein weibliches äußeres Genitale bzw. schwere Hypospadie (StAR-Protein-, 17-Hydroxylase-/17-20-Lyase-, 3 $\beta$ -HSD-Defekt); eine verminderte Östrogenproduktion bewirkt bei Mädchen eine Pubertas tarda mit primärer Amenorrhoe (17-Hydroxylase-/17-20-Lyase-Defekt).

### Nicht-klassische AGS-Formen:

- o Vor der Pubertät: prämaturne Pubarche/Adrenarche, Großwuchs, akzeleriertes Knochenalter, leichte Klitorishypertrophie bei Mädchen

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

- bei Mädchen in der Pubertät und bei erwachsenen Frauen: Hirsutismus, Akne, Seborrhoe, tiefe Stimme, Klitorishypertrophie, temporaler Haarausfall, Stirnglatze, primäre oder sekundäre Amenorrhoe, Oligomenorrhoe, Kleinwuchs im Erwachsenenalter

## Diagnostik

### Zielsetzung

- Allgemein: Serumelektrolyte (Na, Cl, K), Serumkreatinin, Blutgasanalyse, Natriumexkretion im Urin
- Spezifisch:
  - Generelles Neugeborenen-Screening mit Bestimmung von 17-Hydroxy-Progesteron im Vollblut am 3. Lebenstag. Bei erhöhten Werten (abhängig vom Gestationsalter/Gewicht bei Geburt) erfolgt eine Bestätigungsdiagnostik mittels spezifischer Methoden (z.B. Immunologische Methoden mit Extraktion oder Chromatographie, chemisch-physikalische Bestimmung mittels Massenspektrometrie). Die weitere Diagnostik erfolgt nach der Klinik und der Differentialdiagnose (siehe Tabelle)
  - Steroide im Serum/Plasma
  - Renin-Aktivität oder Reninkonzentration im Plasma
  - Harnsteroide (Gaschromatographie-Massenspektrometrie)

### Gebräuchliche Verfahren

- ACTH-Kurztest (Heterozygotie, Late onset AGS)
- Pränatale Diagnostik (Chorionzottenbiopsie, ca. 10. SSW)
  - Gelingt die Chorionzottenbiopsie nicht oder kann sie nicht durchgeführt werden, erfolgt eine Amniozentese

### Bewertung (siehe auch Tabelle 1)

#### Klassische AGS-Formen:

- 21-Hydroxylase-Defekt (CYP 21A2):
  - 17-OHP ist bereits wenige Tage nach Geburt extrem erhöht. Im Urin sind Pregnantriol, Pregnantrionol und 17-Hydroxy-Pregnanolon massiv erhöht. Deutliche Erhöhung adrenaler Androgene und derer Metabolite.
  - Salzverlust: zusätzlich Hyponatriämie, Hyperkaliämie, metab. Azidose; PRA/Renin erhöht.
  - Heterozygotentest: Nach ACTH-Stimulation ist der 17-OHP-Anstieg bei Heterozygoten deutlich höher als bei einem Normalkollektiv.
- Kongenitale Lipoidhyperplasie (Defekt des StAR-Proteins) und P450SCC-Mangel: Ausfall aller NNR-Steroide. Klinisch akute Addison-Krise; ACTH ist im Plasma erhöht, im Plasma/Urin sind alle NNR-Steroide erniedrigt und können durch ACTH nicht stimuliert werden; PRA/Renin erhöht
- 3β-HSD-Defekt: Die klinischen Symptome sind ähnlich wie bei der Lipoidhyperplasie. Neben dem Salzverlustsyndrom sind auch Fälle ohne Salzverlust (intakte Zona glomerulosa) beschrieben. Bei Mädchen können leichte Virilisierungszeichen (Klitorishypertrophie) auftreten. Da die Testosteronsynthese mitbetroffen ist, kommt es bei Knaben zu einer Hypospadie. Biochemisch sind im Plasma die erhöhten .5-Steroide (basal und nach ACTH-Stimulation) nachzuweisen. Im Urin sind die entsprechenden Delta-5-en-Metabolite, insbesondere Pregnenolol, erhöht.
- 17-Hydroxylase-/17-20-Lyase-Defekt: Das klinische Bild wird durch die mineralokortikoide Wirkung von DOC und Kortikosteron geprägt. Es kommt zur Hypertonie, Hypokaliämie und metabolischen Alkalose. Die PRA/Reninkonzentration ist erniedrigt. Im Plasma sind DOC und B erhöht. Die 17-hydroxylierten Steroide (u.a. Cortisol) sind niedrig und nicht stimulierbar. Im Urin sind die entsprechenden Metabolite THDOC, THB und allo-THB (Metabolite von Corticosteron) sowie Pregnantriol erhöht. Das männliche Neugeborene fällt durch ein intersexuelles Genitale aufgrund der gestörten Androgenbiosynthese auf, die Hoden können abdominal, inguinal oder labial liegen. Bei Mädchen: ausbleibende Pubertätsentwicklung.
- 11β-Hydroxylase-Defekt: Bis auf seltene Ausnahmen kein Salzverlustsyndrom (mineralokortikoide Wirkung von DOC). PRA bzw. Renin sind erniedrigt. Bei den meisten der Patienten kommt es bereits in den ersten Lebensjahren zu einem arteriellen Hypertonus. Einige Patienten entwickeln später eine Linksherzhypertrophie und/oder Retinopathie, in seltenen Fällen sind auch Todesfälle aufgrund eines cerebralen Insultes beschrieben. Charakteristisch sind wie beim 21-Hydroxylase-Defekt die Symptome der Androgenüberproduktion. Im Plasma sind S und DOC erhöht. Im Urin sind unter anderem die Metabolite Tetrahydro-S und Tetrahydro-DOC deutlich erhöht.
- Oxidoreduktasemangel: Die Diagnose des Oxidoreduktasemangels kann am verlässlichsten über eine Urin Analyse gestellt werden. Hier finden sich charakteristischerweise erhöhte Pregnenolon- und Progesteronmetabolite in Verbindung mit niedrigen Androgenmetaboliten und erhöhten 17-Hydroxyprogesteronmetaboliten. Die Diagnose kann auch durch Messung von Plasmasteroiden gestellt werden, jedoch sind hier die Konzentrationsunterschiede der verschiedenen Parameter sehr variabel, so dass auch Fehldiagnosen als 21-Hydroxylasemangel berichtet sind. Bei heterozygoten Anlageträgern können gleichsam erhöhte Pregnenolon- und Progesteronmetabolite im Urin detektiert werden. Im Falle einer Schwangerschaft mit einem betroffenen Kind finden sich im maternalen Serum niedrige Östriolwerte als Zeichen der placentaren Insuffizienz sowie ein ähnlich charakteristisches Urinspektrum. Zum Teil kommt es zur Virilisierung der Schwangeren.

#### Nicht-klassische AGS-Formen:

- 21-Hydroxylase-Defekt: Nach ACTH-Stimulation kommt es zu einem exzessiven Anstieg von 17-OHP. Die stimulierten 17-OHP-Konzentrationen liegen zwischen den Referenzbereichen der AGS-Heterozygoten und der klassischen AGS-Patienten
- 11β-Hydroxylase- und 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Defekt: Nach ACTH-Stimulation kommt es zu einem überhöhten Anstieg von DOC und S (11-β-Hydroxylase) bzw. von bzw. von Pregnenolon und 17-OH-Pregnenolon (3β-HSD), während der Anstieg von Cortisol normal ist.

### Ausschlußdiagnostik

Virilisierung des äußeren Genitales durch mütterliche Androgene; Pseudopubertas praecox durch androgenproduzierende NNR-Tumoren oder Ovarialtumoren

### Durchführung der Diagnostik

Pädiatrischer Endokrinologe.

Tab. 1 Charakteristische klinische und laborchemische Befunde beim klassischen AGS

	21-Hydroxylase		11β-Hydroxylase	Lipoid-hyperplasie	P450SCC	3β-HSD	17-Hydroxylase / 17-20-Lyase	Oxidoreduktase
	mit Salzverlust	ohne Salzverlust						
Gendefekt	CYP21A2		CYP11B1	STAR	CYP11A	HSD3B2	CYP17A1	POR
Genlokus	6p21.3		8q24.3	8p11.2	15q24.1	1p13.1	10q24.3	7q11.2

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Häufigkeit	1: 10000-12000		1:160000	selten	selten	selten	selten	selten
DSD	Mädchen		Mädchen	Jungen	Jungen	Jungen/Mädchen	Jungen	Jungen/Mädchen
Salzverlust	+	-	-	+	+	+	-	-
Blutdruck	↓	±	±, (↑)	↓	↓	↓	±	±
Se-Natrium	↑	±	±, (↓)	↑	↑	↑	(↓)	±
Se-Kalium	↑	±	(↓)	↑	↑	↑	±, (↓)	±
FeNa (Urin)	↑	±	(↓)	↑	↑	↑	±, ↓	±
Se-Renin	↑↑	± (↑)	↓	↑↑	↑↑	↑	↓	±
Glukokortikoide	↓	↓	↓	↓	↓	↓	(↓)	(↓)
Mineralokortikoide	↓	±	DOC ↑ Aldo ↓	↓	↓	↓	DOC ↑ B ↑	±
Androgene	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↓
Se-Metabolite	17OHP ↑↑ 21-Deoxycortisol↑, T↑, Aldo↓, Δ4-A↑		DOC↑, S↑, T↑, Aldo↓	↓↓	↓↓	DHEAS↑ Pregnenolon↑17OH- Preg-nenolon↑	P↑, DOC↑, B↑, T↓, F↓ 17OHP↓	17OHP↑, P↑
Harn-Metabolite	Pregnantriol ↑ Pregnantriolon ↑		THDOC ↑ THS ↑	↓↓	↓↓	Pregnantriol ↑ THE ↓	THDOC ↑, THB ↑, Pregnantriol↑	Pregnantriol ↑, THB ↑

**Legende:** ± = unverändert; + = ja; - = nein; ↑ erhöht; ↓ erniedrigt

STAR = steroidogenic acute regulatory protein; 17OHP = 17-Hydroxyprogesteron, P = Progesteron; DHEA = Deydroepiandrosteron; Δ4-A = Androstendion, T = Testosteron; Aldo = Aldosteron, F = Kortisol, DOC = 11-Deoxycorticosteron, S = 11-Deoxycortisol, B = Korticosteron, TH-DOC = Tetrahydro-DOC; TH-S = Tetrahydro-S; TH-B = Tetrahydro-B; THE = Tetrahydrocortison

## Therapie

### Medikamentöse Therapie

#### Klassische AGS-Formen:

- Hydrocortison (HC; Mittel der Wahl bei Kindern) oder HC und AstoninH (Salzverlust)
  - Hydrocortison 10-15 (-20) mg/m<sup>2</sup>KOF/Tag in 3 Einzeldosen, entsprechend der Tagesrhythmik z.B. 50 % der Tagesdosis morgens
  - Astonin H (9α-Fluorcortison) im Säuglingsalter ca. 0.05 - 0.30 mg/Tag, Kleinkinder 0.05 - 0.15 mg/Tag, Schulalter 0.10 mg/Tag in 2-3 Einzeldosen.
- Nach Abschluss des Längenwachstums kann auch Prednison/Prednisolon (2-4 mg/m<sup>2</sup>KOF/Tag in 2 Dosen) oder Dexamethason (0,25-0,5 mg/Tag in einer Dosis) verwendet werden.
- Jede Stress-Situation erfordert eine unverzügliche Anpassung der Hydrocortison-Dosis, d.h. die Tagesdosis muß um das 3- bis 5fache erhöht werden. Bei Komplikationen (z.B. Erbrechen) muß ein wirksames Glucocorticoid parenteral verabreicht werden.

#### Nicht-klassische AGS-Formen:

- Hydrocortison 5-10 mg/m<sup>2</sup>KOF/Tag (1 – 2 Dosen)
- bei ausgewachsenen Jugendlichen und erwachsenen Frauen: Prednison/Prednisolon; Dexamethason. Daneben hat sich auch die Gabe eines Antiandrogens wie Cyproteronacetat bewährt.

Das AGS ist medikamentös gut therapierbar. Über- und Unterdosierungen können jedoch folgenreich sein (Kleinwuchs, Cushing, Diabetes mellitus, Salzverlust- und NNR Krisen). Regelmäßige Kontrollen der Einstellungsgüte sind daher dringend erforderlich.

### Operative Therapie

Genitalkorrekturoperationen durch erfahrene Kinderchirurgen/-urologen/-gynäkologen. Die chirurgische Korrektur umfasst die Klitorisreduktionsplastik unter Schonung des Gefäß-Nervenbündels, die Labienplastik und die Vaginalerweiterungsplastik. In der Regel wird die Operation in Deutschland im ersten Lebensjahr durchgeführt.

### Pränatale Therapie

Die pränatale AGS-Therapie ist nach wie vor eine experimentelle Therapie. Sie sollte im Rahmen kontrollierter Studien durchgeführt werden (zentrale Datenerfassung für die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Endokrinologie über Prof. Dr. H.G. Dörr, Kinder- und Jugendklinik der Universität Erlangen).

### Therapiedurchführung

Päd. Endokrinologe, operative Therapie durch erfahrenen Chirurgen (Kinderchirurg, Kinderurologe, Kindergynäkologe).

## Transition in die Erwachsenenmedizin und Prognose

Gemeinsame Übergabesprechstunden zwischen Pädiatrischen und Internistischen Endokrinologen haben sich bewährt. Die primären Ziele der Erwachsenenendokrinologie sind die Vermeidung von Addison-Krisen und von Morbidität infolge Übertherapie (Gewichts- und Blutdruckprobleme bis zum metabolischen Syndrom, Osteoporose), sowie der Erhalt der Fertilität, eine befriedigende Sexualfunktion und gute Lebensqualität. Die Dauerbehandlung sollte niemals unterbrochen oder gar abgebrochen werden. Detaillierte und wiederholte Instruktionen der Eltern und später der Patienten selbst sind erforderlich, damit diese bei Fieberanstieg, Infektbeginn oder akut auftretenden sonstigen Stress-Situationen die erforderliche Dosiserhöhung sofort und selbstständig vornehmen können. AGS-Patienten müssen einen Notfallausweis erhalten. Die Therapie muß beim AGS mit Salzverlustsyndrom (cave: Addison-ähnliche Krisen) lebenslang fortgeführt werden. Sie sollte aber auch beim unkomplizierten AGS im Erwachsenenalter konsequent bei beiden Geschlechtern fortgesetzt werden zur Vermeidung von Regelstörungen, Fertilitätsproblemen oder dem Auftreten von Nebennieren- oder Hodentumoren (TART = testikuläre adrenale Resttumore). Die Fertilität ist insbesondere beim klassischen 21-Hydroxylasemangel mit Salzverlust reduziert. In der Literatur schwanken die Fertilitätsraten bei Frauen mit klassischem AGS zwischen 7 und 60%. Dieses liegt u.a. am

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

weiblichen Genitalstatus nach operativer Korrektur, einer persistierenden Hyperandrogenämie oder der Entwicklung eines polyzystischen Ovarsyndroms. Bei Männern kann man mit einer Wahrscheinlichkeit von 50-95% adrenale Resttumoren im Hoden entdecken, die die Spermienogenese einschränken und zur Infertilität führen können. Studien zum Geschlechterverhalten, zur Geschlechtsidentität und zur sexuellen Orientierung sowie deren Störungen bei klassischen 21-Hydroxylasemangel sind nur sehr begrenzt vorhanden. Aus dem eher männlichen Spielverhalten der Mädchen mit 21-Hydroxylasemangel lässt sich kein Problem der Geschlechtsidentität ableiten. Bis zu 5% der 46,XX-Frauen und bis zu 12% der 46,XX-Männer mit klassischem 21-Hydroxylasemangel berichten über Probleme mit der Geschlechtsidentität. Dabei scheint es jedoch keine Korrelation zwischen dem Schweregrad des genitalen Phänotyps und dem Vorhandensein von Problemen zu geben. Wichtig ist, dass sich das behandelnde Team der potentiellen psychologischen Problematik bewusst ist und für die Bearbeitung der Probleme ein hierin erfahrener Psychologe zur Verfügung steht.

#### Literatur:

1. Kim CJ, Lin L, Huang N, Quigley CA, Avruskin TW, Achermann JC, Miller WL. 2008 Severe Combined Adrenal and Gonadal Deficiency Caused by Novel Mutations in the Cholesterol Side Chain Cleavage Enzyme, P450<sub>sc</sub>. J Clin Endocrinol Metab. 93:696-702
2. Miller WL, Strauss JF 3rd. 1999 Molecular pathology and mechanism of action of the steroidogenic acute regulatory protein, StAR. J Steroid Biochem Mol Biol. 69:131-141.
3. Simard J, Ricketts ML, Gingras S, Soucy P, Feltus FA, Melner MH 2005 Molecular biology of the 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta5-delta4 isomerase gene family. Endocr Rev. 26:525-582.
4. Merke DP, Bornstein SR (2005) Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 365:2125.
5. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW 2002 ESPE/ LWPE CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Horm Res 58:188.
6. Claahsen-van der Grinten HL, Stikkelbroeck NM, Sweep CG, Hermus AR, Otten BJ (2006) Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab. 19:677.
7. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. 2005 Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. Arch Sex Behav 34:389-397.
8. Zachmann M, Tassinari D, Prader A. 1983 Clinical and biochemical variability of congenital adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency: a study of 25 patients. J Clin Endocrinol Metab 56:222-229.
9. Joehrer K, Geley S, Strasser-Wozak EMC, Azziz R, Wollmann HR, Schmitt K, Kofler R, White PC. 1997 CYP11B1 mutations causing non-classical adrenal hyperplasia due to 11β-hydroxylase deficiency. Hum Mol Genet 6:1829-1834.
10. Yanase T, Simpson ET, Watermann MR. 1991 17 alpha-hydroxylase/ 17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. Endocr Rev 12:91-108.
11. Fluck CE, Tajima T, Pandey AV, Arit W, Okuhara K, Verge CF, Jabs EW, Mendonca BB, Fujieda K, Miller WL. 2004 Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. Nat Gen 36:228-230.

#### Verfahren zur Konsensbildung:

**Autoren:**  
H-G. Dörr, F.G. Riepe

#### Erstellungsdatum:

01/2010

#### Letzte Überarbeitung:

#### Nächste Überprüfung geplant:

01/2015

Zurück zum [Index Leitlinien Kinder- und Jugendmedizin](#)

Zurück zur [Liste der Leitlinien](#)

Zurück zur [AWMF-Leitseite](#)

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.

Stand der letzten Aktualisierung: 01/2010

©: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin

Autorisiert für elektronische Publikation: [AWMF online](#)

HTML-Code aktualisiert: 27.01.2010; 10:58:36

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollten aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - insbesondere von Dosierungsangaben - keine Verantwortung übernehmen.