LADR informiert

ANALYTIK

Nr. 280 · 10/2025

Das adrenogenitale Syndrom (AGS)

Unter einem adrenogenitalen Syndrom versteht man eine hormonelle Bildungsstörung vor allem von Cortisol, teilweise auch von Aldosteron, die beide in der Nebennierenrinde gebildet werden. Ursächlich ist ein autosomal-rezessiv vererbter Gendefekt.

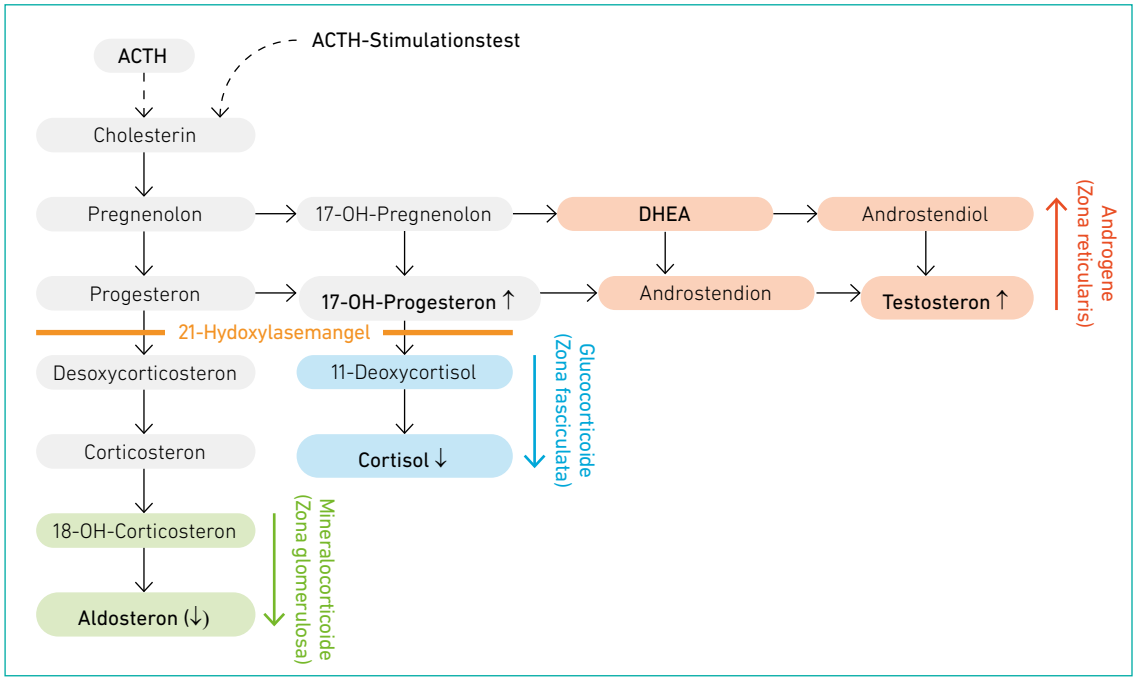
Die unterschiedlichen Formen des AGS ergeben sich hierbei aus den jeweiligen genetischen Störungen der an der Biosynthese beteiligten Enzyme.

In über **95 % der Fälle** ist das Enzym **21-Hydroxylase** betroffen. Hierbei kommt es durch die verminderte Cortisolsynthese und Rückkopplung an die Hypophyse mit vermehrter ACTH-Ausschüttung zu einer Akkumulation von 17-OH-Progesteron (Abb. 1).

Dieses wird zum Teil enzymatisch vermehrt zu Androgenen umgebaut und anteilig über den Urin ausgeschieden.

Formen und Häufigkeit

Das AGS mit 21-Hydroxylase-Defekt tritt in der klassischen und der nicht-klassischen Form auf. Der **klassische Defekt** kann als AGS mit Salzverlustsyndrom und als unkomplizierteres/einfaches „AGS ohne Salzverlustsyndrom“



Quelle: adaptiert aus www.endokrinologie.net

Abb. 1: Störung der Biosynthese von Hormonen beim AGS

auftreten. Die Prävalenz des klassischen AGS liegt weltweit bei ca. 1:12.000–1:13.000. Die Prävalenz heterozygoter, klinisch unauffälliger Anlageträger wird jedoch auf ca. 1:55 geschätzt.

Das **nicht-klassische AGS** („late-onset AGS") ist von der Symptomatik her wesentlich milder ausgeprägt und kann sogar komplett asymptomatisch verlaufen. Die geschätzte Prävalenz ist noch relativ ungenau und liegt weltweit wahrscheinlich bei 1:100–1:1.000.

Klinik

a) Klassisches AGS

Das klassische AGS manifestiert sich bei betroffenen Mädchen in der Regel direkt **postpartal** durch die pränatal in utero entstandene Virilisierung des äußeren Genitals (einfache Klitorishypertrophie bis hin zur Fusion der Labioskrotalfalten mit penisartig vergrößerter Klitoris und erweiterter Harnröhre auf der Glans penis). Das Genital betroffener Jungen ist in der Regel zunächst unauffällig.

Beim klassischen AGS **mit Salzverlust** kommt es bei den Kindern bereits in den ersten Lebenstagen und -wochen zu einem **zusätzlichen Aldosteronmangel.** Daraus resultieren schwere Störungen des Mineralhaushaltes mit lebensbedrohlichen Salzverlustkrisen u.a. verbunden mit Hypotonie, Gewichtsverlust, Apathie und Erbrechen („Addison-Krise").

Bei beiden Geschlechtern kommt es beim **„einfachen" AGS** bedingt durch die **vermehrte Bildung der Androgene** zu einer Pseudopubertas praecox. Klinisch zeigen die Kinder einen relativen Hochwuchs durch ein beschleunigtes Knochenwachstum. Demgegenüber bleiben die betroffenen Personen im Erwachsenenalter durch einen verfrühten Epiphysenfugenschluss eher klein. Des Weiteren neigen Betroffene zu übermäßiger Akne, vorzeitiger Genitalbehaarung und einer Schweißneigung.

Bei Männern sind die Hoden eher klein und es kann unter Einfluss von ACTH durch Proliferation versprengter Nebennierenzellen im Hoden zur Bildung benigner, testikulärer adrenaler Resttumoren (TART) kommen.

ACTH-Stimulationstest auf LADR.de

b) Nicht-klassisches AGS

Das nicht-klassische **(„late-onset") AGS** hat einen milderen Enzymdefekt als Ursache. Die klinische Symptomatik kann bis ins Schulalter oder bis zur Adoleszenz ausbleiben, eine pränatale Virilisierung bei Mädchen bleibt in der Regel aus.

Symptome ähneln denen des „einfachen AGS". Bei Mädchen in der Pubertät und bei erwachsenen Frauen kommt es u.a. zu Hirsutismus, Klitorishypertrophie, Seborrhoe, Akne, tiefer Stimme, Alopezie und ggf. Glabella.

Des Weiteren treten Störungen im Blutzucker- und Insulinhaushalt auf. Bei einigen Frauen wird das Syndrom auch erst durch Zyklusstörungen und Sterilität klinisch manifest. Bei Männern sind die äußerlichen, klinischen Symptome häufig weniger dominant.

Diagnostik

Die Diagnose eines AGS erfolgt klinisch, laborchemisch und molekulargenetisch.

a) Klassisches AGS

Neben der bereits beschriebenen klinischen Symptomatik wird die klassische Form des AGS mit 21-Hydroxylase-Defekt seit 2005 in Deutschland im Rahmen des **Neugeborenenscreenings am 3. Lebenstag** in der Regel durch eine Blutabnahme aus der Ferse mit Bestimmung von **17-OH-Progesteron** abgeklärt.

Das ermöglicht eine frühzeitige Therapie, kann eine Salzverlustkrise verhindern und ein normales Längenwachstum der Knochen ermöglichen. Auf einen Salzverlust hinweisend sind ein **erniedrigtes Serumnatrium, ein erhöhtes Serumkalium sowie ein erhöhtes Plasmarenin.** In Zweifelsfällen sollte ein **ACTH-Stimulationstest** (siehe Themenheft Endokrinologische Funktionsteste; Best.-Nr. 110644) erwogen werden. Bei unklaren Befunden kann eine zusätzliche Bestimmung von Pregnantriol im Urin herangezogen werden.

b) Nicht-klassisches AGS

Beim nicht-klassischen („late-onset") AGS mit 21-Hydroxylase-Defekt sind die basalen 17-OH-Progesteron-Werte in der Regel leicht erhöht, es

kommt **erst nach einem ACTH-Stimulationstest zu einem exzessiven Anstieg von 17-OH-Progesteron** im Blut. Eine Bestimmung von 17-OH-Progesteron ist auch aus dem Speichel möglich. Richtungsweisend sind zusätzlich zu der klinischen Symptomatik **erhöhte Androgene (DHEAS**, freier Androgenindex, bestehend aus **Testosteron** und seinem Transportprotein **SHBG**, sowie ggf. Androstendion). Zusätzlich können das basale Cortisol, ACTH und der Aldosteron-Renin-Quotient aus einer Nüchtern-Blutabnahme sowie die 24-h-Sammelurinbestimmung von Cortisol hilfreich sein.

Die endgültige Sicherung der Diagnose erfolgt über eine molekulargenetische Untersuchung von *CYP21A2*-, *CYP11B1*- und *HSD3B2*-Genen im Blut. Für spezielle klinische Fragen steht das Team der Humangenetik zur Verfügung:

T: 02361 3000-201
humangenetik@LADR.de
https://LADR.de/beratung/humangenetik

Therapie

Ziele der Therapie beim AGS sind der Ersatz der Glucocorticoide (Cortisol) sowie ggf. der Mineralocorticoide (Aldosteron). Eine suffiziente Therapie sollte zu einer Normalisierung der adrenalen Androgene, des 17-OH-Progesterons und der Elektrolyte führen.

Beim **klassischen AGS** wird in der Regel mit dem physiologischen Hydrocortison (= Cortisol, möglichst als Nachahmung des zirkadianen Rhythmus) therapiert.

Im Erwachsenenalter kann nach Abschluss des Längenwachstums ggf. auf synthetische Glucocorticoide mit längerer Wirkdauer (z.B. Prednisolon) umgestellt werden, um eine verbesserte Suppression des ACTH und der adrenalen Androgene zu erreichen. Bei erhöhtem Stress (z.B. fieberhafte Infekte, Operationen etc.) muss die Dosierung zum Teil deutlich erhöht werden.

ACTH-Stimulationstest
(Adrenocorticotropes-Hormon-Stimulationstest, Kurztest, Standard)

Indikation
a) V. a. Nebennierenrinden(NNR)-Insuffizienz
b) V. a. Steroidbiosynthesedefekte (z.B. late-onset adrenogenitales Syndrom (AGS), 21-Hydroxylasemangel)

Testprinzip
Stimulation der Steroidsekretion der Nebennierenrinde durch Applikation von Synacthen® (künstliches Molekül mit ACTH-ähnlicher Wirkung)

Hinweise und Durchführung
- Kontraindikation (keine Testdurchführung) bei ACTH-Therapie (Gefahr eines anaphylaktischen Schocks)
- Abklärung AGS: bei normalem Zyklus Testdurchführung in der frühen Follikelphase (3.–8. Zyklustag; Hormonpräparate 4 Wochen vorher absetzen)
- Messparameter [Material]: Cortisol [Serum], 17-OH-Progesteron [Serum]

Testdurchführung
1. Blutentnahme basal (0 min)
2. langsame intravenöse Gabe von 0,25 mg (= 250 µg) Synacthen® (Säuglinge: 125 µg)
3. Blutentnahme nach 60 min (zusätzliche Abnahme nach 30 min nicht erforderlich, aber für die Interpretation der Ergebnisse ggf. hilfreich)

Siehe auch Themenheft „Endokrinologische Funktionstests“ (Best.-Nr. 110644)

Bei **zusätzlichem Salzverlust** ist eine zusätzliche Substitution von Aldosteron erforderlich (Fludrocortison). Hierbei werden zur Kontrolle der korrekten Dosierung Natrium, Kalium und die Plasma-Renin-Konzentration im Serum sowie der Blutdruck der Patienten herangezogen.

Beim klassischen AGS ist eine lebenslange Therapie erforderlich. Bei guter und konsequenter Suppressionstherapie können die klinischen Symptome der adrenalen Hyperandrogenämie und bei Männern auch die Bildung testikulärer, adrenaler Resttumoren (TART) gut eingedämmt werden.

Patienten mit **nicht-klassischem („late-onset") AGS** benötigen nur bei klinisch relevanten Symptomen eine Therapie. Kinder erhalten in diesen Fällen niedrig dosiert Cortisol, während bei erwachsenen Frauen ohne Kinderwunsch häufig orale Kontrazeptiva zur Suppression der erhöhten Androgene eingesetzt werden.

AGS und Kinderwunsch

Prinzipiell besteht bei allen Patienten und Patientinnen mit AGS bei guter medikamentöser Einstellung normale Fertilität. Bei Mädchen sollte vor der Menarche bzw. vor dem ersten Geschlechtsverkehr eine orientierende gynäkologische Untersuchung stattfinden.

Bei Kinderwunsch sollte vor Eintreten einer Schwangerschaft in jedem Fall eine ausführliche genetische Beratung erfolgen. In Kombination mit einer molekulargenetischen Untersuchung des Partners kann dann eine individuelle Risikoberechnung erfolgen. Daraus kann dann die erforderliche Therapie in der Schwangerschaft abgeleitet werden.

Im LADR Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen werden Sie gerne beraten.

LADR Laborzentrum Baden-Baden
T: 07221 21 17-0

LADR Laborzentrum Berlin
T: 030 30 11 87-0

LADR Laborzentrum Braunschweig
T: 0531 310 76-100

LADR Laborzentrum Bremen
T: 0421 43 07-300

LADR Laborzentrum Hannover
T: 0511 901 36-0

LADR Hormonzentrum Münster
T: 0251 871 13-23

LADR Laborzentrum an den Immanuel Kliniken, Neuruppin
T: 03391 35 01-0
Zweigpraxis Bernau, Zweigpraxis Rüdersdorf

LADR Laborzentrum Neuruppin
T: 03391 35 01-0

LADR Laborzentrum Nord, Flintbek
T: 04347 90 80-100
Zweigpraxis Eutin

LADR Laborzentrum Nord-West, Schüttorf
T: 05923 98 87-100
Zweigpraxis Leer
T: 0491 454 59-0

LADR Laborzentrum Paderborn
T: 05251 28 81 87-0

LADR Laborzentrum Recklinghausen
T: 02361 30 00-0

LADR Zentrallabor Dr. Kramer & Kollegen, Geesthacht
T: 04152 803-0

MVZ Labor Dr. Klein Dr. Schmitt GmbH
Kaiserslautern
T: 0631 303 24-0

Partner des Laborverbundes:
LIS Labor im Sommershof, Köln
T: 0221 93 55 56-0

LADR Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen GbR
Lauenburger Straße 67
21502 Geesthacht
T: 04152 803-0
F: 04152 803-369
interesse@LADR.de

Der Laborverbund dient ausschließlich der Präsentation unabhängiger LADR Einzelgesellschaften.

LADR informiert Best.-Nr. 114612