

Der gestörte Androgenhaushalt



Differentialdiagnosen,
Diagnostik und Therapie

Dr. med. Martina Nordin

Kinderwunschzentrum Baden

Inhalt

- Definition
- Der normale/ gestörte Androgenhaushalt
- Adrenogenitales Syndrom
- PCO-Syndrom
- Klinischer Fall

Definition

Hyperandrogenämie:

Androgenserumkonzentration \uparrow , meistens einhergehend mit einer Androgenisierung

Klinik

- Kosmetische Probleme wie Akne, Alopezie, Hirsutismus, Hypertrichose
- Zyklusstörung, Oligo-Amenorrhoe, mit oder ohne Kinderwunsch
- Maskulinisierungserscheinungen mit Stimmveränderung und Klitorishypertrophie



Der normale Androgenhaushalt

- Testosteron, Androstendion, DHEA-S und Dihydrotestosteron und ggf. SHBG als Bindungsprotein
- Dihydrotestosteron:
 - ☛ eigentlich wirksames Androgen
 - ☛ wird im Zielorgan durch die 5- α -Reduktase aus Testosteron gebildet

NNR/Ovar: Orte der Androgensynthese

	NNR	Haut	Ovar
DHEA-S	90%	5%	5%
Testosteron	33%	33%	33%
Androstendion	50%		50%
Dihydrotestosteron (DHT)	im	Ziel	Organ

- Testosteron und Androstendion: Hauptandrogene des Ovar
- DHEA: Hauptandrogen der NNR
- Testosteron und DHT, biologisch aktivsten Androgene, binden besonders stark an SHBG
- CAVE: normaler Androgenspiegel und niedriger SHBG-Level ➡ klinisch relevante relative Hyperandrogenämie möglich (FAI berechnen)

Gesamttestosteron X 100

SHBG

- zirkadiane und zyklischen Schwankung beachten (Maximum in den frühen Morgenstunden): Blutentnahme standardisiert frühzyklisch und morgens

Der gestörte Androgenhaushalt

- Häufigste endokrine Funktionsstörung der Frau
- Differentialdiagnosen:
 - PCO-Syndrom (über 80%)
 - Klassisches und Late-Onset-AGS (2,5%)
 - Idiopathischer Hirsutismus (ca. 4%)
 - selten: Cushing-Syndrom oder Androgenproduzierende

Tumoren

Adrenogenitales Syndrom(AGS)

- Angeborenes, klassisches AGS, homozygot ☞ Diagnose bei der Geburt
- Heterozygote Formen ☞ Diagnose in der Pubertät, im jungen Erwachsenenalter = Late-Onset-AGS
- Steroidbiosynthese je nach Enzym-Defekt unterschiedlich gestört, jeweiliges Substrat ↑

Enzymdefekt	Häufigkeit
21-Hydroxylasemangel	>95%
11 β Hydroxylasemangel	selten
3 β -Hydroxysteroiddehydrogenase-Mangel	Sehr selten

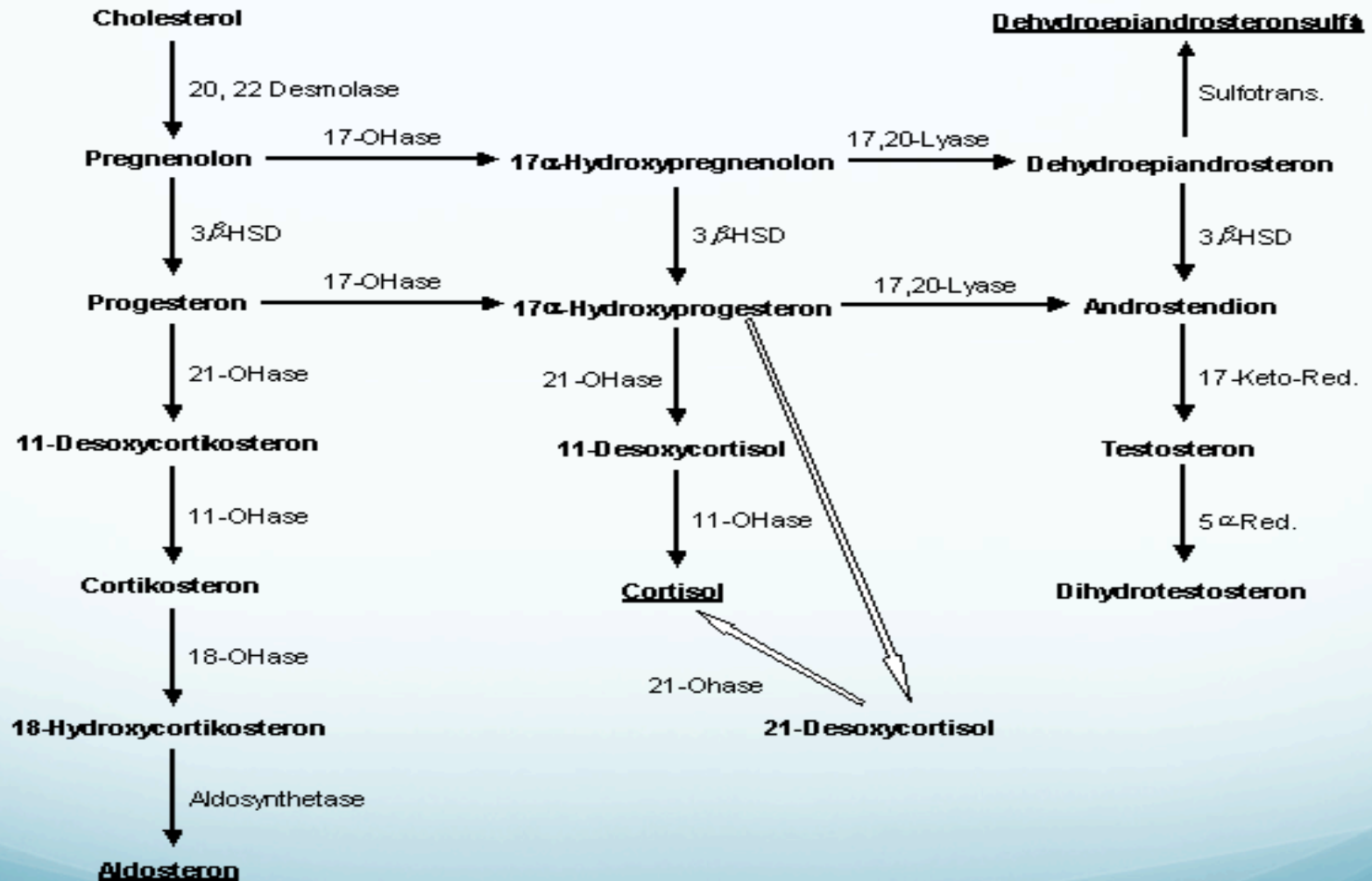
- 21-OH-Mangel: DHEAS und 17-OH-Progesteron (über 5nmol/l) basal ↑ ↑, Markerhormone
- Anamnese: prämatüre Pubarche (fast 100%), medikamentenresistente Akne (20%), beschleunigtes Knochenwachstum, nach der Pubertät relativer Minderwuchs
- Im Erwachsenenalter: Akne, Hirsutismus, Zyklusstörungen, Amenorrhoe, Sterilität->häufig PCO-ähnliche Ovarien bei bis zu 50%!
- Nach ACTH-Test kommt es zu einem moderaten Anstieg von 17-OH-Progesteron über 10-30 nmol/l
- Bei auffälligem ACTH-Test: Genetische Abklärung

Steroidbiosynthese

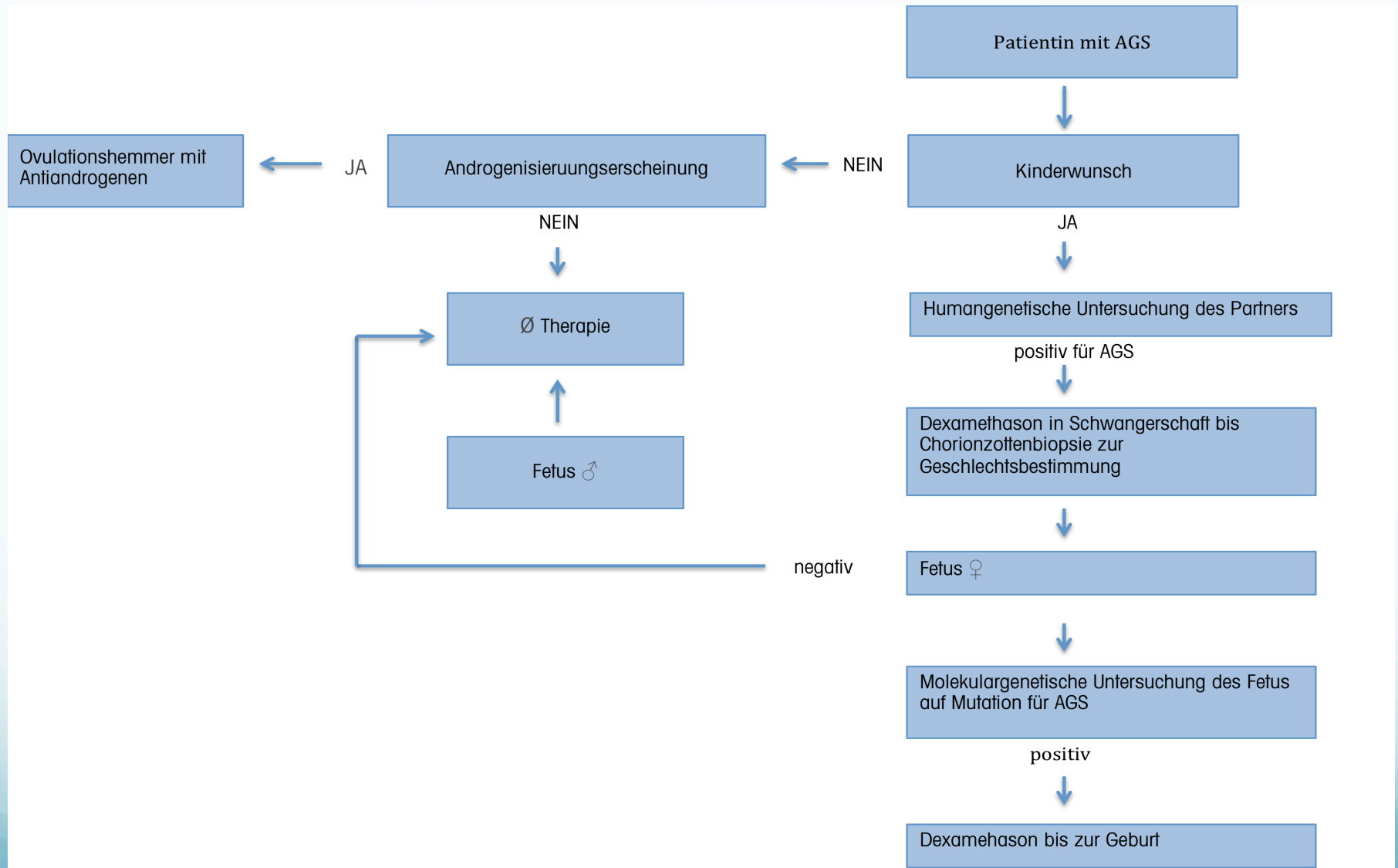
Mineralocortikoide

Glukocortikoide

Androgene



Therapie bei Late-Onset-AGS



PCO-Syndrom

Nach ESHRE/ASRM – Konsensus liegt ein PCO vor, wenn 2 der 3 folgenden Kriterien erfüllt sind (Rotterdam-Kriterien 2004)

- 1 Klinischer und/oder biochemischer Hyperandrogenismus
 - 2 Zyklusstörung im Sinne einer Oligo- oder Amenorrhoe
 - 3 Sonographisches Bild polyzystischer Ovarien(für die Diagnose genügt ein charakteristisches Ovar)
- LH/FSH-Quotient häufig erhöht über 2 ->unspezifisch, da auch bei anderen hyperandrogenämischen Störungen erhöht
 - Häufig Zeichen der Insulinresistenz z.B. Acanthosis nigricans

Deutlich erhöhtes Risiko für

- Metabolisches Syndrom
- Erhöhte Prävalenz für Endometrium- und Ovarialkarzinom

Die Ätiologie ist nach wie vor ungeklärt! Genetische Prädisposition liegt wahrscheinlich vor

Diagnostik

- Frühzyklische BE: LH, FSH, Estradiol, DHEAS, Testosteron, Androstendion, SHBG->
- ☞ niedriger SHBG-Spiegel ist signifikant verknüpft mit einer Insulinresistenz (Ykijarvinene et al. 1995)
- OGTT mit Bestimmung von Glukose und Insulin nüchtern und nach 2 h-> normaler basale HOMA-Index aber überschüssende Insulinsekretion nach Belastung zeigt Insulinresistenz
- Bei Adipositas Lipidstatus nüchtern
- Gewicht und Grösse zur Berechnung des BMI und RR-Kontrolle

Klinischer Fall

- 24-jährige Patientin, 130 kg, 161 cm, BMI: 50,1
- Patientin hat aktuell keinen Kinderwunsch
- Sekundäre Amenorrhoe seit 9 Jahren
- Uterus zierlich, EMR strichförmig, Ovarien bds. mit PCO-Aspekt
- Hirsutismus und mässige Akne

Therapeutische Optionen?

- Diagnose: PCO-Syndrom
- Alle drei Rotterdam-Kriterien sind erfüllt
- Zusatzbefunde

Frühzyklischer Hormonstatus mit Androgenen und SHBG, Glukose und Insulin nüchtern

- Differentialdiagnosen
 - Sekundäre Ovarialinsuffizienz
 - Hyperprolaktinämie oder Hypothyreose
 - Late-Onset-AGS (DHEAS, 17-OH-Prog. erhöht)
 - Insulinresistenz oder Diabetes Mellitus (bei vorliegender Adipositas per magna)

Typischer Laborbefund

- Estradiol: 70 pmol/l
- Progesteron: <0,2 nmol/l
- **LH: 12,9 IU/l**
- **FSH: 4,9 IU/l**
- **Testosteron gesamt: 3,5 nmol/l**
- DHEAS: 5,3 μ g/l
- **SHBG: 20 nmol/l**
- **FAI: 17,5 %**
- **AMH: 8,5 μ g/l**
- Insulin: 20,5 mU/l
- Glukose basal: 5,2 mmol/l
- **HOMA-Index: 4,7**
- TSH: 1,04 mU/l
- Prolaktin: 12,9 ng/ml

Therapie



Antiandrogene Pille? Gute Idee bei Amenorrhoe,
Hyperandrogenämie und fehlendem Kinderwunsch?

Cave: Relative (Absolute) Kontraindikation bei BMI von 50,1!!!

Therapeutische Ansätze

1. Gewichtsreduktion!!!

Muss Patientin dringend empfohlen werden:
Ernährungsberatung, Sport, Low-glycemic- and insulinemic
Diät empfohlen

☞ bariatrische Chirurgie durchaus eine Option bei junger
Patientin

2. Metformin

- nachgewiesene Insulinresistenz, hoher BMI, Metabolisches Syndrom
- wird von der Amerikanischen Diabetes-Gesellschaft zur Prävention eines Diabetes Mellitus empfohlen
- Karzinomprävention? Endometriumkarzinom/ Kolonkarzinom? Erste Studien sprechen dafür
- Aber: Off-Label-Use, Einschleichend bis 2x1g/Tag, mit den Mahlzeiten einnehmen, Leber- und Nierenwerte vor Therapiebeginn kontrollieren, Vor Narkosen absetzen

3. Regelmässige Endometriumstransformation zur Prophylaxe einer Hyperplasie
- chronischer Estradiolstimulus ohne Transformation erhöht langfristig Endometriumkarzinomrisiko
 - Bei PCOS ohne Kinderwunsch und normalem BMI: kombinierte OH Therapie
 - Minimaltherapie: cyclische Gabe von Duphaston 2x10mg, Utrogestan 200 mg, über 12-14 d/Zyklus
 - Alternativ: Gestagen-Only-Pill mit 75 μ Desogestrel (ist nur zur Verhütung zugelassen, mit androgener Partialwirkung nicht optimal)
 - Dienogest 2mg: antiandrogenes Gestagen, nur zur Therapie der Endometriose zugelassen
 - Mirena

Ovulationshemmdosis verschiedener Gestagene

- Auch möglich aber komplizierter: Gabe eines Gestagens in doppelter Ovulationshemmdosis. Kontinuierlich oder mit Einnahmepause. Wirkt PCOS besser entgegen
- Chlormadinonacetat 4 mg wäre günstig: auf dem Schweizer Markt nicht erhältlich
- Cyproteronacetat: Androcur 10 mg (Gewichtszunahme möglich)

Kombination mit transdermalem Estradiol z.B. Estradot 50 μ g notwendig

Gestagen	Dosis
Chlormadinonacetat	1,7 mg/d
Cyproteronacetat	1 mg/d
Desogestrel	0,06 mg/d
Dienogest	1 mg/d
Drospirenon	2 mg/d
Gestoden	0,04 mg/d
Levenorgestrel	0,06 mg/d
NETA	0,5 mg/d
Normegestrolacetat	1,25 mg/d
Norgestimat	0,2 mg/d
Kuhl, H: Pharmacology of Estrogens and progestogens, Climacteric, 2005	

Take-Home-Message

- Störungen im Androgenhaushalt sind die häufigsten endokrinen Pathologien der Frau
- **DHEAS** ist das Markerhormon der **NNR**, **Testosteron** und **Androstendion** sind die Markerhormone des **Ovars**
- Bei erhöhtem basalem DHEAS an ein Late-Onset-AGS denken
- Frauen mit PCO-Syndrom und Amenorrhoe haben ein erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko
- Meformin:
 - unterstützt die Gewichtsreduktion,
 - Regulierung des Insulinstoffwechsels
 - Prophylaxe eines Endometriumkarzinom/Kolonkarzinom Off-Label-Use

A modern lounge area with a central cylindrical aquarium. The room features a curved ceiling with recessed lighting, a circular wooden floor, and several blue upholstered seats arranged around the central aquarium. The aquarium is illuminated with blue light and contains various fish and coral. Large windows with white blinds are visible in the background, and a white door is on the right side.

**Vielen Dank für ihre
Aufmerksamkeit**