

## FMH Quiz 64

### Fallbeschreibung

Ein 16-jähriges Mädchen sucht Ihre Praxis auf, weil sie einen unregelmässigen Menstruationszyklus hat. Sie hatte ihre Menarche im Alter von 11 Jahren und stellt seitdem Zyklen zwischen 2 Wochen und 3 Monaten fest. Im Verlaufe des vergangenen Jahres traten Akne und vermehrte Gesichtshaarung auf, das Mädchen nahm 10 kg an Gewicht zu.

### Die wahrscheinlichste Diagnose lautet:

- A. Cushing-Syndrom
- B. Hypothyreose
- C. Noonan-Syndrom
- D. Ovarialtumor

### E. Polycystisches Ovarialsyndrom

### Kommentar

J. Deladoëy, J.-M. Vuissoz

Übersetzung: Rudolf Schlaepfer, La Chaux-de-Fonds

Es handelt sich um eine Jugendliche mit unregelmässigen Zyklen und klinischen Zeichen eines Hyperandrogenismus: Akne, Hirsutismus und starke Gewichtszunahme.

#### A.

Es kann ein **Cushing-Syndrom** vermutet werden. Von den zahlreichen Cushing-Zeichen seien folgende erwähnt: Vollmondgesicht, Stammfettsucht mit dünner Haut und striae rubrae, Ekchymosen, Schwund der proximalen Muskulatur, Wachstumsverzögerung, Bluthochdruck, Büffelnacken und Hirsutismus. Klinisch müssen weisse Hautstreifen, typisch bei exogener Adipositas, von rot-bläulichen und breiteren beim Cushing-Syndrom unterschieden werden.

Beim vorgestellten Fall kann die Wachstumsgeschwindigkeit nicht zur Beurteilung beigezogen werden, da zwei Jahre nach der Menarche über 95% der Erwachsenengrösse erreicht sind. Hingegen muss während der Wachstumsphase bei gleichzeitiger Wachs-

tumsverzögerung und Gewichtszunahme unbedingt an diese Diagnose gedacht werden.

Das Cushing-Syndrom ist insbesondere im Kindesalter selten. Die Inzidenz des Syndroms wird gesamthaft auf 2–5 neue Fälle/1 Million jährlich geschätzt. Nur 10% der Fälle treten im Kindesalter auf.

Es sei daran erinnert, dass 3 Screeningtests verfügbar sind:

1. Mini-Dexamethasontest (Mini-Dex)\*
2. Cortisol im 24-Stunden-Urin
3. Cortisol im Speichel um Mitternacht

Diese Tests müssen mit Vorsicht interpretiert werden und gehören oft in die Hand des Spezialarztes.

In Bezug auf den vorgestellten Fall wäre es interessant zu wissen, ob die Patientin einen hohen Blutdruck oder eine Glucoseintoleranz hat. Da die klinische Beschreibung nur wenige Informationen liefert und das Cushing-Syndrom selten ist, ist Antwort A unwahrscheinlich.

#### B.

Die **Hypothyreose** kann Zyklusunregelmässigkeiten, hingegen keinen Hyperandrogenismus verursachen. Diese klinische Fallbeschreibung soll auch dazu dienen, um dem Mythos entgegenzutreten, Adipositas/starke Gewichtszunahme seien eine Folge der Hypothyreose. Das Myxödem kann zwar zu einer Gewichtszunahme führen (maximal 10%), führt aber nur selten zu Adipositas, denn sehr häufig leiden Patienten mit eindeutiger Hypothyreose unter Appetitverlust und in der Praxis ist es ausserordentlich selten, dass die Adipositas diagnostischer Hinweis einer primären Hypothyreose ist. Hingegen stehen starke Gewichtszunahme und Adipositas im Zusammenhang mit einer TSH-Zunahme, die jedoch immer im subklinischen Bereich bleibt (TSH <10 mU/L; freies T4 normal)<sup>1)</sup>. Wie Reinher et al.<sup>1)</sup> bemerken, führt die Normalisierung des Gewichtes auch zur Normalisierung der Schilddrüsenwerte.

#### C.

Der Phänotyp des **Noonan-Syndroms** zeichnet sich unter anderem aus durch: Hypertelorismus, Ptose, tief implantierte und rückwärts

gerichtete Ohren, deformierter Thorax und Skoliose, Kleinwuchs sowie Pulmonalklappenstenose. Die vorgestellte klinische Beschreibung enthält keines dieser Zeichen, zudem haben diese Kinder meistens eine verzögerte Pubertät, was hier nicht der Fall ist, da das Mädchen die Menarche im Alter von 11 Jahren hatte.

#### D.

Ein **Ovarialtumor** muss in Betracht gezogen und ausgeschlossen werden, falls ein abnorm hoher Testosteronspiegel gemessen wird.

#### E.

Das **polycystische Ovarialsyndrom (PCOS)** ist Angesichts seiner Häufigkeit die wahrscheinlichste Diagnose. Die Prävalenz liegt im Erwachsenenalter bei 5–10%. In 50% der Fälle besteht eine Adipositas. Das PCOS ist oft auch mit Hyperinsulinismus und Glukoseintoleranz assoziiert. Es wird in gewissen Fällen, jedoch nicht regelmässig, eine Acanthosis nigricans festgestellt. Sowohl Adipositas wie auch Hyperinsulinismus sind jedoch keine diagnostischen Kriterien. Im Übrigen ist die Definition des PCOS, insbesondere in der Pädiatrie weiterhin umstritten, da das Ultraschallkriterium (polycystische Ovarien) fehlen kann und man deshalb besser von funktionellem Nebennieren- und/oder Ovarial-Hyperandrogenismus sprechen sollte. Die verbreitetste Definition ist jene von Rotterdam<sup>2)</sup>, welche 2 der 3 folgenden Kriterien einbezieht:

1. Unregelmässige Menses (d. h. Oligo- oder Amenorrhö).
2. Klinische oder laborchemische Zeichen eines Hyperandrogenismus.
3. Typisches Bild peripherer Ovarialcysten im Ultraschall.

Nebst diesen Kriterien darf nicht vergessen werden, weitere Ursachen eines Hyperandrogenismus und von Zyklusunregelmässigkeiten auszuschliessen. Laborbefunde, die auf einen Hyperandrogenismus hinweisen sind freies Testosteron, DHEAS, DHEA und Androstendion. Zu den klinischen Zeichen eines Hyperandrogenismus gehören Akne und Hirsutismus, wenn auch der Schweregrad des Hirsutismus stark variiert; zu dessen Beurteilung kann der modifizierte Score von Ferriman-Gallwey<sup>3), 4)</sup> behilflich sein.

Die «*Androgen Excess and PCOS Society*» hat 2009 eine Variante der Definition vorgeschlagen, nämlich dass ein oder zwei Rotterdam-Kriterien zur Diagnosestellung genügen<sup>5)</sup>.

\* Der Mini-Dexamethasontest (Mini-Dex) oder nächtlicher Dexamethasonhemmttest: Einnahme von Dexamethason 0.3 mg/m<sup>2</sup> (max. 1 mg bei Erwachsenen) zwischen 23 Uhr und Mitternacht. Blutentnahme am Folgetag um 8 Uhr zur Bestimmung des Cortisol im Serum. Dexamethason unterdrückt die Sekretion von ACTH, wodurch die Serumkonzentration von Cortisol um 8 Uhr unter 55 nmol/l liegt.

Da in der Pädiatrie das Ultraschall-Kriterium selten erfüllt ist bedeutet dies jedoch, wie bereits erwähnt, die ausschliessliche Anwendung der Kriterien 1 und 2 und zudem, den Akzent auf eine primäre Ovarialdysfunktion zu setzen, obwohl die Laborbefunde oft ein androgenes Nebennierenprofil aufzeigen. Die NIH-Kriterien (1990) verbleiben demnach weiterhin nützlich<sup>6)</sup>:

1. Hyperandrogenismus oder Hyperandrogenämie.
2. Oligomenorrhö.
3. Ausschluss weiterer Ursachen (von Hyperandrogenismus oder Zyklusstörung).

#### Therapeutischen Möglichkeiten:

1. Bei Zyklusstörung: Orale Kontrazeptiva (idealerweise mit einer Oestradioldosis von 30 µg oder mehr und einem schwach androgen- oder antiandrogen wirksamen Progestativum).
2. Bei Hirsutismus: Zugabe von Spironolacton (hat antiandrogene Wirkung).
3. Bei Adipositas und Glucoseintoleranz: Metformin. Metformin kann durch Korrektur des Hyperinsulinismus und Verringerung der zirkulierenden Androgene zudem die Wiederaufnahme der Ovulation begünstigen. Die systematische Verschreibung ist

jedoch umstritten, da nicht klar ist, ob diese klinische Besserung dem Gewichtsverlust (Metformin hat Magen-Nebenwirkungen) oder der pharmakologischen Wirkung des Metformins zuzuschreiben ist.

Das PCOS ist eine häufige Infertilitätsursache der jungen Frau (25–35-jährig). Es gibt jedoch unseres Wissens nur wenige Studien zum Langzeitverlauf Jugendlicher mit PCOS, es ist deshalb schwierig, sich über die zukünftige Fertilität von Adoleszenten mit PCOS auszusprechen.

Die klinische Fallbeschreibung und Häufigkeit des PCOS lassen diese Antwort als die wahrscheinlichste erscheinen.

#### Referenzen

- 1) Reinehr T, de Sousa G, Andler W 2006 Hyperthyropinemia in obese children is reversible after weight loss and is not related to lipids. J Clin Endocrinol Metab 91: 3088–3091.
- 2) Rotterdam EA-SPCWG 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 81: 19–25.
- 3) Ferriman D, Gallwey JD 1961 Clinical assessment of body hair growth in women. J Clin Endocrinol Metab 21: 1440–1447.
- 4) Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R 2010 Visually scoring hirsutism. Hum Reprod Update 16: 51–64.

- 5) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF, Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society P 2009 The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril 91: 456–488.
- 6) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF, Androgen Excess S 2006 Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab 91: 4237–4245.

#### Korrespondenzadresse

Johnny Deladoëy MD PhD  
Pédiatre Endocrinologue et Professeur  
Agrégé de Clinique CHU Sainte-Justine  
Université de Montréal  
3175 Côte Sainte-Catherine  
Montréal, QC H3T 1C5  
Canada  
[johnny.deladoey@umontreal.ca](mailto:johnny.deladoey@umontreal.ca)

Jean-Marc Vuissoz MD  
Pédiatre endocrinologue  
Rue du Léman 18  
CP 989  
1920 Martigny  
Suisse

