



<b>Titel:</b>	Disorders (differences) of sex development - DSD
<b>Forfattergruppe:</b>	Forfattere: Niels H Birkebæk, Anne Mette B Bjørn, Anders Bojesen, Claus H Gravholt, Dorte Hansen, Gitte M Hvistendahl, Anders Juul, Kurt Kristensen, Katharina Main, Yazan Rawashdeh.
<b>Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:</b>	Endokrinologi udvalget
<b>Tovholders navn og mail:</b>	Niels H Birkebæk. nielbirk@rm.dk

## Disorders (differences) of sex development - DSD

### Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1
Symptomer og objektive fund	2
Differentialdiagnoser	3
Undersøgelser	4
Behandling	5
Monitorering	5
Diagnosekoder	6
Referencer	6

### Resume

”Disorders (differences) of sex development” (DSD) er et overordnet begreb, som dækker over mange forskellige tilstande med variationer i køns karakteristika, som kan være kromosomale/genetiske/ hormonelle og nogle gange idiopatiske, dvs. på endnu ukendt basis. DSD tilstande kan være udelukkende karakteriseret ved variationer, misdannelser og funktionsforstyrrelser i kønsorganerne, men derudover ofte også omfatte andre organsystemer og påvirke den generelle udvikling samt være led i et komplekst syndrom. Omvendt kan generelle kaudale misdannelser, f.eks. isoleret mild hypospadi eller blæreextrofi, påvirke kønsorganernes udvikling og funktion, uden i sig selv at være en del af en DSD tilstand. I den daglige kliniske praksis og kommunikation med patienter og pårørende anvendes DSD-begrebet dog sjældent, da det er mere meningsfyldt at anvende den specifikke betegnelse for patientens konkrete tilstand.

Mistanken om en DSD tilstand kan opstå prænatalt, i neonatalperioden, i barndommen eller puberteten, men kan fremkomme så sent som i voksenlivet. Udredning, behandling og opfølgning af de mange forskellige og sjældne DSD tilstande er en høj specialiseret opgave, som kræver et multidisciplinært team (DSD team) og foregår i henhold til Sundhedsstyrelsens specialeplan på Universitetshospitalerne - Odense Universitetshospital, Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital.

### Baggrund

DSD omhandler mange forskellige tilstande i kønsorganerne med baggrund i kromosomale / genetiske / hormonelle forandringer (<http://www.endotext.org/section/pediatrics/>).

DSD inddeles jvf. international gældende konsensus fra 2006 med opdatering i 2016 i tre grupper - 46XX DSD, 46XY DSD og kønskromosomal DSD. I de tre grupper findes mange undertyper inklusive syndromer.

DSD begrebet anvendes som led i medicinsk og kirurgisk udredning og behandling af patienter samt i forskning, mens der i den individuelle patientkontakt bruges den endelige diagnose. Da DSD

omhandler mange forskellige sjældne og komplekse tilstande, er det her kun muligt at give meget overordnede retningslinjer for diagnostik og behandling.

Incidensen er estimeret til cirka 1 per 4500 - 5000 fødsler, men der er usikkerhed omkring disse tal, som er uden Turner syndrom (1 per 2000 piger) og Klinefelter syndrom (1 per 650 drenge).

## Diagnosetidspunkter

En klinisk mistanke om DSD kan opstå fra føtallivet til voksenalder. DSD kan i sjældne tilfælde mistænkes før eller umiddelbart efter fødslen på baggrund af tvetydigt udseende eller svært misdannede ydre genitalia eller pga. diskrepans mellem prænatal karyotype og de kliniske fund ved fødslen / føtal ultralydskanning. Børn med den salttabende form af adrenogenitalt syndrom (AGS) (men ikke de milde former) fanges i det danske screeningsprogram for nyfødte.

I barnealderen kan DSD mistanken fremkomme ved f.eks. nedsat højde eller dysmorfe træk (bl.a. Turner syndrom), pubertas præcox (bl.a. AGS), udfyldning i inguen, inguinalhernie eller i labium major hos en fænotypisk pige (androgen insensitivitet), eller fund af Müllerske strukturer ved operation for kryptorkisme hos en fænotypisk dreng.

I puberteten kan mistanken om DSD fremkomme ved tiltagende virilisering af en pige eller pga. delvis eller helt manglende pubertetsudvikling hos en fænotypisk pige eller dreng. Endelig kan mistanken om DSD opstå hos voksne kvinder med primær amenorrhoe, præmatur menopause og hypogonadisme samt mænd med infertilitet, gynækomasti eller hypogonadisme (bl.a. Klinefelter syndrom og 45X/46XY mosaik).

## Symptomer og objektive fund

Udredning og behandling af børn og unge på mistanke om en DSD tilstand kræver en helt særlig faglig ekspertise og skal derfor varetages på speciallægeniveau ved et af de godkendte højt specialiserede funktioner. Den lægefaglige hjælp til børn og unge med varierende køns karakteristika kan kræve en særlig følsomhed ift. vanskelige spørgsmål og valg ift. barnets udvikling. Indsatsen skal bygge på respekt, lydhørhed, rummelighed og fleksibilitet. Den patientansvarlige læge drøfter alle overvejelser og beslutninger med familien. Barnet / den unge skal inddrages aktivt i information og beslutninger i et omfang, der svarer til alder og udvikling. Unge over 15 år kan selv samtykke, og der skal gives fyldestgørende information om tilbudte undersøgelser og behandlinger. Både udredning og behandling kan indebære vanskelige valg. Generelt skal der tages hensyn til barnets helbred, funktion samt generelle udvikling og livskvalitet ift. valg af omfang og tidspunkt for behandling, herunder kirurgisk behandling. Komplicerede og sjældne tilstande med vanskelige faglige vurderinger, herunder kirurgisk behandling, bør altid drøftes ved tværfaglig konference i det multidisciplinære DSD team.

## Anamnesen

Anamnesen er aldersafhængig og bør omfatte oplysninger om:

- Konsangvinitet
- Graviditet inklusive oplysninger om der er tale om naturlig graviditet eller IVF
- Gestationsalder
- Fødselsvægt og længde
- Familiær disposition (f.eks. kryptorkisme, hypospadi, urogenitale misdannelser, testiscancer, uventet dødt barn, pubertas præcox, amenorrhoe, tidlig menopause, infertilitet).
- Psykomotorisk udvikling og sociale kompetencer samt co-morbiditet.

## Objektiv undersøgelse

Der foretages en grundig generel objektiv undersøgelse inkl. vurdering af vækst og pubertetstegn, psykomotorisk udvikling og registrering af evt. syndrom stigmata.

Inspektion af genitalia interna og eksterna bør afhængigt af alder udføres under hensyntagen til blufærdighed og evt. gennemføres i anæstesi. Børn og unge inddrages i dette valg og informeres alderssvarende om formålet og fremgangsmåde.

Ved undersøgelse af de ydre genitalia beskrives udseende og størrelse (phallus, klitoris, gonader). Lokalisation af meatus urethra externa og evt. vaginalåbning/kloakdannelse beskrives, og der noteres om der er udfyldninger i inguen eller i labium majores. Der kan anvendes Praders stadietinddeling og ekstern maskuliniseringsscore (EMS) hos spædbørn. Endelig noteres pigmentering.

## Specielle forhold ved fund af tvetydige genitalia prænatalt eller neonatalt

Tvetydige genitalia forekommer sjældent. Generelt bør man i denne situation undgå at betegne barnet som dreng eller pige, men i stedet forklare og vise forældrene, hvorfor man ikke umiddelbart ved at se på kønsorganerne kan sige noget om fødselskønnet. Det er vigtigt at forklare, at der er behov for yderligere undersøgelser af barnets kromosomer, hormoner og indre kønsorganer m.v. Hos et nyfødt barn med tvetydige genitalia tildeles af praktiske grunde et CPR nummer med enten lige eller ulige endetal, idet man samtidig forklarer forældre og personale, at dette ikke er betegnende for barnets køn, men at CPR nummeret kan ændres senere efter afsluttet udredning og vurdering.

## Differentialdiagnoser

1. Kønskromosomal DSD
  - a. 45,X - Turner syndrom og dens varianter
  - b. 47,XXX Tripel X
  - c. 45X/46XY - gonadedysgenesi
  - d. 46,XX/46,XY – chimera
  - e. 47,XXY – Klinefelter syndrom og dens varianter
  - f. 47,XYY
2. 46, XX DSD – (virilisering af et 46,XX individ)
  - a. Adrenogenitalt syndrom med 21 alfa hydroxylase mangel, 11 beta hydroxylase mangel, eller 3 beta hydroxysteroid dehydrogenase mangel
  - b. Manglende aromatase i placenta
  - c. P450-oxidoreduktasemangel
  - d. Maternel indtagelse af viriliserende medicin
  - e. Viriliserende sygdom hos moderen (maternel androgen producerende tumor)
  - f. Isoleret klitorishypertrofi
  - g. Ovotestikulær DSD
  - h. Testikulær DSD (f.eks. med SRY gen translokation)
3. 46, XY DSD – (reduceret virilisering af 46,XY individ)
  - a. Komplet eller partiel androgen receptor defekt
  - b. Persisterende Müllerske strukturer (AMH-R eller AMH gen defekt)
  - c. Undervirilisering ved mutationer i f.eks. SRY genet, SF1 genet og WT1 genet
  - d. LH receptor mutation
  - e. 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 mangel
  - f. StAR protein mangel
  - g. 3 beta hydroxysteroid dehydrogenase mangel
  - h. 17 alfa-hydroxylase /17,20 – lyase mangel

- i. 5 alfa reductase mangel
- j. Ovotestikulær DSD

## Eksempler på Syndromer med DSD (for flere syndromer med DSD: OMIM database)

- Campomelisk dysplasi med skeletdysplasi og hjertemisdannelse, mental retardering og gonadedysgenesi (46,XY, SOX9 mutation)
- Smith-Lemli-Opitz syndrom: 46,XY + defekt kolesterol syntese samt hjerne-hjerte lunge nyre abnormiteter og retardering
- WAGR syndrom (46,XY + deletion WT1): Wilms tumor, aniridi, genitale anomalier og mentalt retardering
- Denys-Drash syndrom (46,XY + WT1 mutation): Wilms tumor, mesangial glomerulosklerose samt DSD evt. med ”sex reversal”
- Frasiers syndrom (46,XY+ WT1 mutation): fokal glomerulær sklerose og DSD
- Testes regressions syndrom (bilateral agenesi, 46,XY, ukendt genese)
  - Testes regression før 12. gestationsuge: hypospadi og mikrophallus
  - Testes regression 2. trimester: normale Wolffske strukturer og mikropenis
- Rokitansky-Küster-Hauser syndrom (46,XX): manglende eller abnorme Müllerske strukturer, f.eks. vagina, uterus eller tubae, evt. unilateral
- Mikropenis og kryptorkisme (46,XY) bør give anledning til vurdering af hypothalamus – hypofyse akse

## Undersøgelser

Der vælges de relevante undersøgelser ud fra anamnesen og klinik. Dette er en specialistopgave og bør koordineres af den pædiatriske endokrinolog (børn) / endokrinolog (voksne) i samarbejde med det lokale DSD team. En eller to medlemmer af DSD teamet er kontaktlæge for patienten/familien. Nedennævnte undersøgelser er kun groft vejledende.

*Kromosomer* Almindelig karyotype og mosaikscreening (evt. også fra væv). Der udføres primært "hurtig test" afhængig af hvad det lokale genetiske laboratorium tilbyder.

*Almindelig biokemi* Blodglukose, elektrolytter, renin.

*Binyrehormoner* ACTH, 17OH-progesteron, kortisol (evt. Synacthentest).

*Reproduktionshormoner* FSH, LH, testosteron, evt. dihydrotestosteron, androstendion, DHEAS, østradiol, inhibin B, AMH, (evt. HCG test).

*Hypofysehormoner* thyroidea, IGF-1

*Øvrige* Serum multisteroid analyse

Ultralyd af genitalia interna, nyrer og urinveje samt evt. hjerte

MR af genitalia interna

Cystoskopi evt. med indgift af kontrast

Laparoskopi evt. med gonadebiopsi

Genetiske undersøgelser

Evt. Klinisk foto i neonatal perioden

Ved udredning af tilstande, hvor man kan udnytte den fysiologiske minipubertet hos spædbørn, tages reproduktionshormoner mellem 1 - 3 måneder postnalt hos et maturt barn.

## Behandling

Ved visse DSD tilstande er behandlingen akut og livsreddende, f.eks. ved svær salttabende binyrebarkinsufficiens ved AGS. I andre situationer kan behandlingen tilpasses under hensyn til barnets og den unges funktion samt generel udvikling og livskvalitet. Generelt er der ved DSD tilstande ofte behov for medicinsk behandling, herunder hormonel behandling, mens der sjældnere er behov for kirurgisk behandling i barndom og ungdom.

### Eksempler på medicinsk behandling

- I akutte situationer ved binyrebarkinsufficiens: iv. NaCl, glukose, elektrolytter og glukokortikoid.
- Livslang substitution med binyrebarkhormoner ved adrenogenitalt syndrom og primær binyreinsufficiens.
- Substitution med østrogen / gestagen eller testosteron i forbindelse med puberteten og i voksenalder ved gonadeinsufficiens og hypogonadisme.
- andre supplerende behandlinger, f.eks. væksthormon til Turner patienter og 45,X/46,XY patienter.

### Eksempler på kirurgisk behandling

De fleste børn og unge med en DSD tilstand har ikke behov for kirurgisk behandling og for nogle tilstande, f.eks. testisregression in utero, findes der endnu ingen kirurgiske behandlingsmuligheder fraset testisprotese senere i livet hvis dette ønskes.

På grund af kompleksiteten og heterogeniteten skal behandlingen individualiseres og tidspunkt for kirurgi varierer betydeligt. Kirurgisk behandling hos børn og unge med en DSD tilstand sigter generelt på at sikre barnets helbred, funktion, udvikling og livskvalitet, herunder:

- At forebygge urinvejssygdomme og inkontinens.
- At nedsætte risiko for væskeretention i vaginal eller uterin kavitet.
- At skabe bedst mulig udvikling og funktion af genitalia, herunder sensibilitet, vandladning m.v.
- At skabe eller bevare muligheder for fremtidig reproduktion.
- At forebygge udvikling af cancer i gonader.
- At give barnet de bedst mulige betingelser for udvikling, funktion og livskvalitet.
- At understøtte den unges udvikling af seksualfunktion og kønsidentitet.

Eksempler på kirurgisk behandling ved disse DSD tilstande er bl.a. perineo-/vaginalplastik, vulvoplastik, hypospadioperation, orchiopexi og gonadektomi.

Kosmetisk behandling, forstået som korrektiv virksomhed, hvor det kosmetiske hensyn udgør den afgørende indikation eller behandling, der som hovedformål har til hensigt at forandre eller forbedre udseendet, er forbudt på personer under 18 år.

## Monitorering

### Genetisk opfølgning

Mange DSD tilstande er ikke arvelige, men opstår tilfældigt. Hvis der findes en genetisk forklaring på patientens DSD tilstand, som kan være arvelig, tilbydes forældrene og relevante familiemedlemmer genetisk undersøgelse og rådgivning.

### Klinisk opfølgning af patienter med DSD

Ved de ambulante kontakter vurderes den fysiske og psykiske udvikling, og nogle patienter får taget regelmæssige blodprøver. Hyppigheden af ambulante besøg afhænger af diagnosen og individuelle behov. Der gentages relevant information, gives støtte til patienten og familien via psykolog, udfærdiges statuserklæringer til kommuner m.v. Der bør tilbydes fortrolige 'ungesamtaler', som har bredt fokus på den unges helhedssituation. Ved afsluttet vækst og pubertet bør patienten sikres videre opfølgning i voksenregi blandt teamets medlemmer efter fast transitionsprocedure.

## DSD teamet

Undersøgelse og behandling af DSD varetages jvf. internationale guidelines af et multidisciplinært team bestående af eksperter indenfor mange fagområder: pædiatrisk endokrinologi, pædiatrisk kirurgi, pædiatrisk urokirurgi, genetik, gynækologisk endokrinologi, medicinsk endokrinologi, billeddiagnostik, klinisk biokemi, patologi, plastikkirurgi, sexologi og psykologi. Der tilstræbes national konsensus baseret på internationale guidelines og videnskabelig evidens. Alle behandlingssteder bør deltage i internationale arbejdsgrupper, konsortier og databaser, f.eks. i-DSD, Endo-ERN, ERN-Urogen, som har til sigte at optimere fremtidig udredning og behandling, både medicinsk, kirurgisk og psykologisk. DSD teamet arbejder også sammen med relevante patientfora og foreninger.

## Diagnosekoder

Der anvendes ICD10 klassifikationen.

## Referencer

1. Hughes A, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of DSD. Arch Dis Child 2006; 91: 554-63.
2. Lee PA et al. Global Disorders of Sex Development update since 2006: Perceptions, approach and care. Horm Res Paediatr. 2016; 85: 158-80.
3. Rodolfo Rey og Nathalie Josso. Sexual differentiation.  
<http://www.endotext.org/section/pediatrics/>
4. Ahmed SF, Achermann JC et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). Clin Endocrinol 2016; 84: 771-88.
5. Hiort O, Holterhus PM et al. Management of disorders of sex development. Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 520-29.
6. Mouriquand PD et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with gender issue: if (why), when and how? J Pediatr Urol 2016; 12: 139-149.
7. Campbell-Walsh Urology, 11th edition. Hypospadias Surgery: An illustrated Guide, ch.6.1, edited by Hadidi - Springer - Verlag, Berlin; 2004.
8. Speiser PW, Azziz R et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 hydroxylase deficiency. An endocrine society clinical practice guide. JCEM 2010; 95: 4133-4160.
9. Kyriakou A, Dessens A, Ahmed F et al. Current models of care of DSD – results from an international survey of specialist centres. Orphanet J Rare Diseases 2016; 21; 155.