

14.1.3. Disorder of sexual differentiation - DSD			
Udgiver	Aarhus Universitetshospital > Børneafdeling A		
Fagligt ansvarlig	Niels Holtum Birkebæk/NIEBIR/RegionMidtjylland	Version	1
Kvalitetsansvarlig	Annemette Holst/ANNHOT/RegionMidtjylland	Gældende fra	04-08-2008
Ledelsesansvarlig	Rune Weis Næraa/RUNNAE/RegionMidtjylland	Næste revision	17-07-2010
Ændringskommentar			

"Disorder of sexual differentiation" - DSD.

[DSD](#)

[DSD incidens](#)

[DSD en akut tilstand](#)

[Anamnese, objektiv undersøgelse samt mulige parakliniske undersøgelser](#)

[Teamet](#)

[Behandling](#)

[Genetisk opfølgning](#)

[Psykologisk opfølgning](#)

[Referencer](#)

[DSD - typer appendix 1 & 2](#)

DSD

A En tilstand hvor barnets køn ikke umiddelbart kan fastlægges ud fra den objektive undersøgelse af de ydre genitalier ved fødslen af et maturt barn.

B En tilstand hvor der er diskordans mellem de ydre genitalier og prænatal karyotype eller hvor problemet (f.eks. "komplet androgen receptor defekt") opdages i forbindelse med puberteten eller den seksuelle debut.

DSD incidens:

1 pr 2-3000 fødsler.

DSD en akut tilstand:

DSD ved fødslen er en akut tilstand da der kan være behov for akut medicinsk behandling som bl. a. ved adrenogenitalt syndrom og i visse tilfælde ved "mikropenis" på baggrund af hypopituitarisme. Desuden er det vigtigt så hurtigt som muligt at få fastslået barnets køn. Med hensyn til kønsbestemmelse skal der ikke siges noget om kønnet inden man er sikker på hvilke endokrinologiske og rekonstruktive muligheder der er for at komme frem til "et godt resultat". I den mellemliggende tid skal barnet omtales som et barn og forældrene skal ved selvsyn bringes til at indse at det ikke er muligt at udsige noget om kønnet før der er foretaget undersøgelser. Efter 10-12 dage bør kønnet så vidt muligt være afklaret. I enkelte tilfælde bl. a hvor der er behov for at undersøge testosterons effekt på væksten af penis kan der gå op til 3 måneder før det fænotypiske køn kan afklares, hvorfor det anbefales ikke at oplyse forældrene om nogen tidsramme for den endelige afgørelse af kønnet.

Tabel 1. Kliniske fund, der giver mistanke om DSD, hos det nyfødte barn

Tilsyneladende dreng:

- Bilateralt manglende testes hos et maturt barn
- Hypospadi i forbindelse med delt scrotum
- Hypospadi og retentio testes

Ubestemmeligt køn:

- Tvetydige genitalier

Tilsyneladende pige:

- Klitoris hypertrofi
- Kort vulva med kun en åbning
- Inguinal hernie med en gonade

Anamnese, objektiv undersøgelser samt mulige parakliniske undersøgelser (se appendix 1 & 2 for mulige årsager)

1. **Spørgsmål** der skal indgå i anamnesen: prematuritet, maters indtagelse af hormoner inklusive PP i graviditeten og hormoner i forbindelse med evt. IVF, tidligere familie medlemmer med urogenitale defekter, pludselig uventet dødt barn i familien, pubertas præcox, amenorhea, infertilitet, konsangvinitet.

2. **Den objektive undersøgelse** skal indeholde en nøjagtig beskrivelse af de eksterne genitalier speciel nøje beskrivelse af om der er testes lignende strukturer, penis størrelse antallet af åbninger, pigmentering, vurdering af evt uterus ved rektal eksploration, klinisk foto. Desuden en total objektiv undersøgelse, hvor der redegøres for stigmata, der kunne pege i retning af et syndrom. Moderen bør undersøges med henblik på abnorm virilisering eller cushinoide træk.

Parakliniske undersøgelser

3. Blodsukker, væsketal, S/B status, kromosom analyse, ACTH, 17-hydroxy progesteron (KFNG), FSH, LH, testosteron, dihydrotestosteron (SS), androstendion, renin (KFNG), aldosteron (KFNG) inhibin B(VRRH).
4. Ultralyd af interne genitalier samt nyre og urinveje
5. Synachten test med 17OH progesteron og cortisol før og 30 minutter efter synachten iv. HCG test
6. Multisteroid analyse (døgnurin, KFNG) / blod (3 ml serum Sippel Kiel)
7. MR af interne genitalier.
8. Cystoskopi evt. med indgift af kontrast.
9. Laparoskopi.
10. Evt gonade biopsi.
11. Evt karyotypning af celler fra forskellige væv inklusive gonade
12. Genetiske undersøgelser afhængig af hvilken retning mistanken går.

Hvilke undersøgelser der skal laves må afhænge af i hvilken retning diagnosen forventes at gå (appendix 1&2)

Prøver med kursiv og understregning tages straks og gentages dagligt de første dage.

Prøver uden kursiv men med understregning kan hvis det er weekend vente til førstkommande hverdag jf dog optimal prøvetidspunkt nedenfor.

Ad kromosomanalyse: FISH test svar indenfor 48 timer, almindelig kromosomanalyse – svaret fredag hvis genetisk afdeling har prøven mandag og er blevet bedt om at prioritere us. højt.

KFNG = klinisk fysiologisk og nuklearmed. afd. Glostrup

VRRH = afdeling for vækst og reproduktion RH

SSI = hormonafdelingen Statens Serum institut

Muller inhiberende faktor kan ikke bestemmes i Danmark (2008)

PS: vægt, elektrolytter og BS daglig de første 5 dage, salttabende CAH kan dog debutere senere end 5 levedøgn, 17 hydroxyprogesteron dag 3. Testosteron og androstendion måles dag 2.

Teamet.

Undersøgelse og behandling af DSD bør varetages af et team bestående af en pædiatrisk endokrinolog, en urokirurg med

erfaring i genital rekonstruktion, en genetiker, en gynækolog og en psykolog. Dette team samles indenfor de første to døgn mhp udredningsplan og igen når resultaterne foreligger på 7-12 dagen. Teamet samarbejder tæt med forældrene specielt vedrørende diskussion af barnets køn. Al information til forældrene noteres. **I Danmark kan følgende sygehuse tilbyde et DSD team: Børneafdelingerne på Skejby sygehus, Odense Sygehus og Afd GR Rigshospitalet.**

BEHANDLING

Medicinske principper

1. I visse akutte situationer: væske, glucose og elektrolytter i.v.
2. Substitution med hydrocortison +/- flurinef ved adrenogenitalt syndrom - hvis iv. steroid benyttes i neonatalperioden skal anvendes solumedrol uden benzylalkohol da solucorted ikke fås uden benzylalkohol.
3. Substitution med østrogen / testosteron i forbindelse med puberteten ved behov.

Kirurgiske principper, overordnede mål:

Rekonstruktiv kvindelig kirurgi:

Formålet med kirurgien er at producere et godt kosmetisk og funktionelt resultat. Dette indebærer at clitoris størrelsen skal være normal, at der er både labia minores og majores og at vagina har en normalt placeret åbning af adækvat størrelse. De to kirurgiske procedurer der normalt kræves er en reduktion af clitoris og en vaginalplastik. Clitoris reduktion med resektion af corpora og bevarelse af glans og hertil hørende nerveforsyning er et delikat indgreb og ofte følger sensibilitetstab – især med de tidligere anvendte teknikker.

Rekonstruktiv mandlig kirurgi:

Med den moderne teknik udviklet for avanceret hypospadi kirurgi vil man som oftest ved en fallus, der har potentiale for ”rimelig” vækst udføre de rekonstruktive indgreb som enstadiet operationer i 12-15 måneders alderen. De totale penis konstruktioner med eventuel implantation af oppustelige erektionsstave henlægges til efter puberteten. Hvis en testes bevares skal huskes årlig vurdering mhp testes cancer udvikling.

Operationsteknik og alder for operation (når tilstanden er opdaget ved fødslen):

Det følgende er et ”groft” overordnet skema til anbefalet kirurgisk håndtering:

Viriliseret XX individ (46,XX DSD):

Feminiserende genitoplastik ved kort urogenital sinus	3 måneder
Ved høj konfluens	15-18 måneder

Underviriliseret XY individ (46 XY DSD):

Peno-scrotal / scrotal / perineo-scrotal hypospadi	12-15 måneder
----------------------------------------------------	---------------

Ægte hermafrodit, gonade dysgenesi

(Ovotesticular DSD)

Kvindelig fenotype

Fjerne gonade hvis testes / ovotestes	1 uge – 1 måned
Clitoris plastik + vaginalplastik	12 – 15 måneder

Mandlig fænotype:

Laparoskopi og cystoskopi + fjerne ovotestes / streggonade, evt. Fowler Stevens op.	1 uge – 1 måned
Fjerne vagina, uterus, evt operation retentio testes	3 måneder
Rekonstruktion af penis	12- 15 måneder

Evt korrigerende operation efter pubertet.

Genetisk opfølgning:

Familien henvises til genetisk rådgivning med henblik på vurdering af gentagelsesrisiko, iværksættelse af evt. anlægsbærerundersøgelse og til vurdering af muligheden for prænatal diagnostik.

Psykologisk opfølgning

De sidste år har der visse steder i verden været sat spørgsmålstegn ved den tidlige operative intervention. Der er foreslået at man skulle afvente den operative korrektion til individet selv kunne bestemme hvilket fænotypisk køn vedkommende ville have. Imidlertid er det i dag utænkeligt at et barn i Danmark vil kunne udvikle sig psykisk uden at have entydige ydre genitalier. Anbefalingen er derfor uændret at der ad kirurgisk vej, hvis det er muligt, skabes overensstemmelse mellem det kromosomale og fænotypiske køn.

Barnet bør på passende tidspunkter "langsomt" informeres om hvorfor det er behandlet og konsekvenserne af behandlingen.

Referencer

1. Pescovitz OH, Eugster EA. Pediatric endocrinology. Mechanisms, manifestations and management. Lippincott Williams & Wilkins 2004 s 231-284.
2. Brook GDC. Clinical pediatric endocrinology. Blackwell Science Ltd. 1995 s 41-68.
3. Hyun G, Kolon TF. A practical approach to intersex in the newborn period. Urol Clin N Am 2004;31:435-43.
4. Steensberg JN, Bjerager MO, Møhl B, Müller J. Intersex; hvilket køn skal vælges? Ugeskr. Læger 2001;163/8:1067-73.
5. Migeon CJ, Wisniewski AB. Human sex differentiation: From transcription factors to gender. Horm Res 2000;53:111-19.
6. www.hopkinsmedicine.org/pediatricendocrinology/intersex
7. Nihoui-Fekete C. Surgical management of the intersex patient: An overview in 2003. J Ped Surg 2004;39:144-45.
8. Kanumakala S, Greaves R, Reid A, Zacharin M. Transient genital anomalies in premature infants 14' symposium on growth and endocrinology 2003 s 78.
9. Committee on Genetics, Section on Endocrinology, Section on Urology: Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. Pediatrics 2000;106:138-40.
10. Fleming A, Vilain E. The endless quest for sex determination genes. Clin Genet 2005;67:15-25.
11. Rink RC, Adams MC, Misseri R. A new classification for genital ambiguity and urogenital sinus anomalies. BJU International 2005;95:638-42.
12. Rink RC, Pope JC, Kropp BP, Schmidt ER, Keating MA, Adams MC. Reconstruction of the high urogenital sinus: early perineal prone approach without division of the rectum. J Urol 1997;158:1293-7.
13. Rangelcroft L. Surgical management of ambiguous genitalia. Arch Dis Child 2003;88:799-801.
14. Hughes A, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of DSD. Arch Dis Child 2007; 91:554-63.
15. Micropenis. Criteria, etiologies and classification. Johns Hopkins Med J 1980;146:156-63.

Appendix 1

Figur 2.

Steroidhormon syntesen skal fungere optimalt for passende kønsudvikling. Figuren viser steroid hormon syntesen og hvor i syntesen de genetiske defekter giver anledning til usikkert køn.

Bemærk ved høj DHEA kan dette stof omsættes til testosteron ved hjælp af 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 i perifer væv og placenta.

DSD - typer

DSD deles typisk op i nedenstående 4 typer. Desuden flere syndromer med forskellige genital misdannelser. De hyppigste er kursiveret.

1. 46, XX DSD – (Tidligere virilisering af et 46,XX barn / kvindelig pseudohermafrodit):

Adrenogenitalt syndrom med 21 alfa hydroxylase mangel (fig 2)

Adrenogenitalt syndrom med 11 beta hydroxylase mangel (fig 2)

Adrenogenitalt syndrom med 3 beta hydroxysteroid dehydrogenase mangel (figur 2)

Manglende aromatase i placenta

Maternel indtagelse af viriliserende medicin

Viriliserende sygdom hos moderen (maternel androgen producerende tumor)

Isoleret klitoris hypertrofi ved neurofibromatose

2. 46, XY DSD – (Tidligere reduceret virilisering af et 46,XY barn / mandlig pseudohermafrodit):

Komplet eller partiel androgen receptor defekt

Persisterende Müller strukturer. 46,XY individer med forskellig grader af kryptorchisme og kvindelige interne genitalier. Skyldes mutation i MIS genet eller MIS receptoren.

Leydig celle receptor gen mutation

17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 mangel (figur 2)

STAR protein mangel (lipoid adrenal hyperplasi) (figur2)

3 beta hydroxysteroid dehydrogenase (figur 2)

17 alfa-hydroxylase /17,20 – lyase mangel (**bemærk høj Na / lav K**) (figur2)

5 alfa reductase mangel (figur 2)

3. Gonade dysgenesi:

46,XY, komplet gonade dysgenesi ("streg gonade") med "sex reversal" (mutationer i SRY, SOX9, SF1 eller WT1 og dermed manglende MIS kan være årsagen.) (figur 1)

46,XY eller 45,X,46,XY partiel gonade dysgenesi (samme årsag som ovenfor)

4. Ovotestikulær DSD (Tidligere ægte hermafrodit):

Ofte 46,XX karyotype, men også 45,X / 46,XY mosaik og 46,XX,46,XY. Tre typer:

Ovarie på den ene side og testes på den anden side

Ovotestes på den ene side og ovarie eller testes på den anden side

Ovotestes bilat

5. Syndromer med DSD (for flere syndromer med DSD – søg OMIM databasen via pub-med) :

Camptomel dysplasi med kongenit bøjede ekstremiteter, micrognati, hjertemisdannelse

mental retardation og gonade dysgenesi med 46,XY karyotype (årsagen er SOX 9 mutation)

Smith-Lemli-Opitz syndrom med DSD og defekt kolesterolsyntese samt hjerne-hjerte-lunge-nyre abnormiteter.

WAGR syndrom med Wilms tumor, aniridi, genitale anomalier og mentalt retardation. Skyldes en deletion i WT1

Denys-Drash syndrom er associeret til Wilms tumor, mesangiel sklerose i nyrerne med progres-

sion til nyreinsufficiens samt dsd evt med "sex reversal" og 46,XY karyotype. WT1 mutation.

Frasiers syndrom med focal glomerulær sklerose og dsd, forårsages af mutation i WT1

Testes regressions syndrom: testes regression før 12' gestationsuge: dsd. Testes regression uge 12-14: normal Wolfske strukturer og lille penis. Testes regression efter 2 trimester:

normal penis størrelse. Måske forårsaget af intrauterin karskade i blodkarrene til testes.

Rokitansky-Küster-Hauser syndrom. Manglende eller abnorm vagina, uterus og tubae hos en pige med primær amenorhoe, men normal ovariefunktion.

Mikropenis (< 2 cm – ref 15; 2,5 cm ref 14) og kryptorkisme hos en dreng skal give anledning til vurdering af hypothalamus – hypofyse akse.

PS: præmature kan have forstørret klitoris og abnorme hormoner ved fødslen, hvilket spontant kan normaliseres i løbet af 3-5 mdr.

Appendix 2

Feminiserede XY individer

XY

Viriliserede XX individer

XX

Skejby 2008 - Niels H. Birkebæk, Trols M. Jørgensen, Henning Olsen, Jens M. Hertz