

Multidisciplinaire richtlijn

**DIAGNOSTIEK BIJ DISORDERS/DIFFERENCES OF SEX
DEVELOPMENT (DSD)**

Betrokken beroepsgroepen: kinderendocrinologen, kinderurologen,
laboratoriumspecialisten klinische genetica, klinisch genetici

Goedgekeurd door VKGL, VKGN en NVK

2017

Auteurs (alfabetisch naar centrum):

Yolande van Bever (coördinator, klinisch geneticus Erasmus MC, VKGN), m.m.v.
Hennie Brüggewirth (laboratoriumspecialist klinische genetica, Erasmus MC, VKGL), Arianne
Dessens, klinisch psycholoog, Erasmus MC (LVMP/PAZ), Sabine Hannema (kinderendocrinoloog
Erasmus MC en LUMC, NVK), Katja Wolffenbuttel (kinderuroloog, Erasmus MC, NVU), Elfride
DeBaere (klinisch moleculair geneticus, UZ Gent), Martine Cools (kinderendocrinoloog, UZ
Gent, BESPEED), Maaike Haadsma (klinisch geneticus UMC Groningen, (nu AvL) VKGN),
Conny van Ravenswaaij-Arts (adviseur, klinisch geneticus, UMC Groningen, VKGN), Birgit
Sikkema-Radatz, (laboratoriumspecialist klinische genetica, UMC Groningen, VKGL), Hedi
Claahsen -van der Grinten (kinderendocrinoloog, Radboud UMC, NVK), Marlies Kempers
(klinisch geneticus, Radboud UMC, VKGN), Tuula Rinne (laboratoriumspecialist klinische
genetica, Radboud UMC, VKGL).

Deze richtlijn is geldig tot: juni 2020.

Diagnostiek bij Disorders of Sex Development

INHOUD

Hoofdstuk	blz
1. INLEIDING EN VERANTWOORDING	3
Belangrijkste veranderingen	3
Algemene opmerkingen en geldigheid	4
Evidence en kwaliteitsindicatoren	5
2. SAMENVATTING INDICATOREN EN AANBEVELINGEN	6
3. CLASSIFICATIE DSD	8
4. DEEL 1 HERKENNING VAN DSD	9
A Bij pasgeborenen	9
B Prenatale verdenking DSD	10
C Op kinder- en adolescentenleeftijd	10
D Samengevat	11
5. DEEL 2 DIAGNOSTIEK BIJ DE PASGEBORENE MET EEN DSD	12
A Ambigu genitaal of fenotype-genotype komen niet overeen	12
B1 Stroomdiagram ambigu genitaal	12
B2 Stroomdiagram fenotype-genotype discongruentie	13
C (Moleculair) cytogenetisch, gericht DNA- en NGS-onderzoek	13
D Endocrinologisch en biochemisch onderzoek	15
E Beeldvormend onderzoek	16
F1 Stroomdiagram 46,XX DSD	17
F2 Stroomdiagram 46,XY DSD	18
G Psychosociale begeleiding	19
6. GENETISCH ONDERZOEK BIJ PRENATAAL ONDUIDELIJK OF AFWIJKEND GESLACHT	20
A Prenataal afwijkend genitaal	20
B Stroomdiagram prenataal onduidelijk/afwijkend genitaal	21
7. ONDERZOEK BIJ VERDENKING DSD OP KINDERLEEFTIJD /UITBLIJVENDE OF INCOMPLETE PUBERTEITS ONTWIKKELING	22
A Meest voorkomende presentaties van een (mogelijke) DSD na de neonatale periode	22
B1 Uitblijvende/stagnerende puberteit	23
B2 Stroomdiagram bij uitblijvende/stagnerende puberteit	23
C Onderzoek naar Turner/Klinefelter syndroom in het kader van een puberteitsstoornis	24
D1 Stroomdiagram verdenking Turner syndroom bij uitblijvende puberteit	24
D2 Stroomdiagram bij verdenking Klinefelter syndroom	24
E Psychologisch onderzoek en begeleiding na de neonatale periode	25
8. BEPALEN RISICO OP GONADALE KIEMCELTUMOREN	26
9. REFERENTIES	27
10. BIJLAGEN	34
- A Kwaliteitsindeling	34
- B Beknopte samenvatting normale embryologie en genetica	35
- C Anamnese, lichamelijk onderzoek, normaal waarden, Prader stadiëring, EMS, endocrinologische testen	38
- D Belangrijkste genen en fenotypes	41
- E Tumorrisico en management	46
- F Afkortingen	48
- G Nuttige adressen: DSD-teams en Patiëntenvereniging(en)	49
- H Leesgroep	50

1. INLEIDING EN VERANTWOORDING

DSD (Disorders/Differences of Sex Development) is de huidige internationale term voor een zeer heterogene groep aandoeningen waarbij de aanleg en/of functie van de geslachtsorganen atypisch is. De variatie in (leeftijd van) presentatie is groot. Er zijn directe gevolgen en lange termijn effecten. Ook maatschappelijke en psychologische factoren spelen een rol en voorlichting en psychologische begeleiding van ouders en patiënten is van groot belang [86].

Diagnostiek en begeleiding vanuit een multidisciplinair team met expertise op het gebied van DSD is daarom vereist (zie bijlage G, [93]). De diagnostiek van DSD is complex door de diversiteit en de vele zeldzame oorzaken. De uitkomsten van genetische diagnostiek, endocrinologisch, beeldvormend onderzoek en lichamelijk onderzoek en anamnese kunnen niet los gezien worden van elkaar. Er is weinig evidence-based informatie beschikbaar. De afgelopen jaren is een aantal publicaties met voorstellen voor de diagnostische uitwerking van DSD [4,34,48,59,72] en grotere retrospectieve cohortstudies gepubliceerd [8,53,58,78,81, 35], waarbij de cohorten en de verrichte diagnostiek overigens variëren.

Doel van de richtlijn is het optimaliseren van verantwoorde diagnostiek bij DSD.

Doelgroep van deel 1, hoofdstuk 4: de zorgprofessional die incidenteel te maken krijgt met DSD, vooral gericht op herkenning van een mogelijke DSD.

Doelgroep van deel 2, hoofdstuk 5 en verder: DSD-team professionals en anderen met een specifieke interesse in DSD (bv. fellows, aios, behandelaars die (een deel van) de behandeling/begeleiding doen).

De bijlagen bevatten praktische informatie voor geïnteresseerden. Voor de leesbaarheid van dit document kunnen niet alle uitzonderingssituaties worden besproken. De DSD-teams zullen de richtlijn steeds met kennis en ervaring moeten toepassen op elke individuele patiënt en bij twijfel moeten overleggen met andere DSD behandel- en expertise teams.

De richtlijn gaat uit van de presentatie van de patiënt; de huidige internationale DSD-indeling (zie hoofdstuk 3) is gebaseerd op de etiologie. Deze richtlijn gaat niet in op de behandeling van mensen met een DSD en waar mogelijk wordt verwezen naar bestaande richtlijnen (richtlijn primaire amenorroe van de NVOG¹, richtlijn Turnersyndroom², Klinefelter syndroom³, richtlijnen constitutionele cytogenetica⁴).

Belangrijkste veranderingen t.o.v. de richtlijn versie 01-06-2010

1. Deze richtlijn is een Nederlands-Vlaamse richtlijn. Kleine verschillen in werkwijze tussen de landen kunnen voorkomen door een iets andere organisatie van taken, echter voor de principes en kwaliteit van de zorg mag dit geen verschil maken.
2. De stappenplannen hebben plaats gemaakt voor stroomdiagrammen.
3. Verwijzingen naar de animatie van de normale en een aantal stoornissen van de geslachtelijke ontwikkeling gemaakt door Prof.L.Looijenga⁵; in nauwe samenwerking met derden, de richtlijnen Constitutionele cytogenetica, Turner syndroom, primaire menorroe en Klinefelter syndroom (bijna klaar) en de folder “early days / de eerste dagen” uit het UZ Gent⁶.

¹ http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=918

² <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenoverzicht/Details/tabid/1558/articleType/ArticleView/articleId/784/Turner-syndroom-van.aspx>

³ volgt binnenkort

⁴ <http://www.vkgl.nl/nl>

⁵ <http://www.erasmusmc.nl/pathologie/research/lepo/4530687/>

⁶ <http://www.dsdfamilies.org/docs/brochures/DSD%20Belgium%20final.pdf>

4. In blauw kader worden enkele adviezen gegeven voor zorgvuldige omgang en woordkeuze bij ouders van een kind met een (vermoedelijke) DSD.
5. Update van de genetische diagnostiek en de plaatsbepaling van next generation sequencing (NGS)-gebaseerde technieken, genpanels. Voor inhoud van de panels, uitslagtermijnen e.d. zie websites verantwoordelijke laboratoria.
6. Er is een samenvatting toegevoegd van de aangepaste kwaliteitsindicatoren en aanbevelingen.
7. Aangepaste indeling: delen van de oorspronkelijke tekst die minder aan verandering onderhevig zullen zijn, inclusief de afkortingenlijst, zijn naar de bijlagen verplaatst.

Algemene opmerkingen en geldigheid

- Bij discrepantie tussen de richtlijnen constitutionele cytogenetica en deze richtlijn door bv. tussentijds updates/ aanpassingen, dienen waar het cytogenetisch onderzoek betreft de richtlijnen constitutionele cytogenetica gevolgd te worden.
- Prematuur ovarieel falen, azoöspermie e.a. uitingvormen op volwassen leeftijd zijn niet in deze richtlijn opgenomen.
- Het risico op kiemceltumoren van de gonaden bij de diverse vormen van DSD wordt apart besproken in verband met het grote belang ervan.
- Met het oog op kwaliteit en ten behoeve van snelle diagnostiek bij pasgeborenen wordt het DNA-onderzoek in door de VKGL en in België erkende DNA-laboratoria geconcentreerd⁷. Indien DNA-onderzoek alleen in het buitenland mogelijk is, dan adviseert de commissie dit via één van de erkende Nederlandse of Vlaams/Belgische DNA-laboratoria te laten verlopen.
- Deze richtlijn is gebaseerd op de kennis en inzichten van dit moment. Daarom is gekozen voor een geldigheidsduur tot **3** jaar na accordering door VKGL, NVK en VKGN. Uiterlijk 3 maanden voor het verstrijken van deze termijn zullen de leden van VKGN, VKGL en DSD-teams gevraagd worden om commentaar. De huidige commissieleden zijn bereid de richtlijn, mede o.b.v. van de commentaren, t.z.t. te reviseren.
- Onder ambigu genitaal wordt elk op het eerste gezicht niet-typisch mannelijk of vrouwelijk genitaal verstaan. Bij een atypisch genitaal is het geslacht soms wel duidelijk, eventueel na verder onderzoek, maar heeft het genitaal een ander aspect dan verwacht.
- Deze richtlijn is geldig. Gezien de snelle veranderingen in diagnostische mogelijkheden kan worden overwogen tussentijds belangrijke veranderingen in de diagnostische processen als addendum of korte update rond te sturen aan de bij de richtlijn betrokken beroepsgroepen.
- Door de komst van de nieuwe technieken raakt opgebouwde expertise bij zeer zeldzame aandoeningen versnipperd, recht tegen de algemene tendens in om juist voldoende volume van zeldzame aandoeningen te zien dat voor de gehele medische sector geldt. De commissie pleit dan ook voor concentratie van DSD panels in enkele centra.
- Deze richtlijn dient steeds in het kader van de kwaliteitseisen van de laboratoria gezien te worden. Naast de laboratoria klinische genetica, geldt dit ook voor de biochemische en endocrinologische bepalingen in de laboratoria klinische chemie.
- Lokaal moet ook steeds goed overleg plaatsvinden tussen de directe zorgverleners en de laboratoriumspecialisten van alle laboratoria om tot een juiste interpretatie te komen van de uitslagen.
- Een belangrijke rol is er ook voor de echoscopist prenatale geneeskunde die toenemend bij een deel van de mensen met een DSD dit al prenataal zal vermoeden.

⁷ <http://www.dnadiagnostiek.nl/> en <http://www.beshg.be/index.php?page=centers>

Evidence en Kwaliteitsindicatoren

Er is weinig evidence based literatuur voor de keuze welk onderzoek bij DSD verricht dient te worden. De classificatie van mate van bewijs⁸ (evidence) is weergegeven in tabel A1a (bijlage A) voor diagnostisch en etiologisch onderzoek en prognose (deze gelden in deze richtlijn voor resp. het cytogenetisch onderzoek, het DNA-onderzoek en het risico op kiemceltumoren). Waar mogelijk zijn de kwaliteitsaspecten omkaderd in de tekst opgenomen. Daarnaast komen zij grotendeels terug in de **stroomdiagrammen**:

1

De commissie stelt de volgende kwaliteitsindicatoren voor, aangaande genetisch onderzoek bij DSD:

1. Elk kind dat geboren wordt met een ambigu genitaal of bij wie er een genotype-fenotype discongruentie is dient **zo spoedig mogelijk** verwezen te worden naar een DSD-centrum. Een DSD-team bestaat ten minste uit een kinderendocrinoloog, kinderuroloog, klinisch geneticus en/of laboratoriumspecialist klinische genetica en kinderpsycholoog/-psychiater of medisch maatschappelijk werker, een gynaecoloog, echoscopist prenatale geneeskunde en internist-endocrinoloog, eventueel aangevuld door een vaste consulent kinderchirurgie, laboratoriumspecialist Klinische Chemie met aandachtsgebied endocrinologie, (kinder-)radioloog en patholoog. Ouders dienen zo snel mogelijk na vaststelling van een ambigu genitaal bij hun kind verwezen te worden naar een psycholoog/medisch maatschappelijk werker van het DSD-team. Zij worden immers al direct geconfronteerd met maatschappelijke en psychologische factoren. Dit geldt postnataal én prenataal, hoofdstuk H5 en H6) (zie bijlage G voor DSD-teams). Een onduidelijk geslacht wordt niet altijd direct postpartum herkend (comorbiditeit, extreem prematuren, thuisbevalling).

Indicator:

Het percentage van verwijzingen vanwege onduidelijk geslacht dat < 5 dagen gezien wordt per DSD team binnen 1 kalenderjaar

2. Bij een pasgeborene met ambigu genitaal dient zo spoedig mogelijk na de geboorte een genetische geslachtsbepaling plaats te vinden. De uitslag dient uiterlijk 2 werkdagen na ontvangst van het materiaal bekend te zijn⁹.

Indicator:

Het percentage kinderen met onduidelijk geslacht geboren in jaar X, bij wie het chromosomaal geslacht binnen 2 werkdagen na vaststelling bekend is.

⁸ CBO 2000

⁹ Geaccordeerd tijdens Landelijk Overleg Cytogenetici dd. 18-03-2009

2. SAMENVATTING INDICATOREN EN AANBEVELINGEN

Indicatoren

1. Het percentage van verwijzingen vanwege onduidelijk geslacht dat < 5 dagen gezien wordt per DSD team binnen 1 kalenderjaar.
2. Het percentage kinderen met onduidelijk geslacht geboren in jaar X, bij wie het chromosomaal geslacht binnen 2 werkdagen na vaststelling bekend is.

Aanbevelingen

1. Bij een kind met een ambigu genitaal kan zonder verder onderzoek geen geslachtstoewijzing plaatsvinden, ook niet als prenataal onderzoek een XX of een XY chromosomenpatroon/SNP array profiel heeft aangetoond.
2. Diagnostiek bij een pasgeborene met onduidelijk geslacht of fenotype-genotype discrepantie dient altijd door een DSD- behandel- of expertisecentrum gecoördineerd/ uitgevoerd te worden.
3. Wanneer bij een niet pasgeborene fenotype en genotype niet overeenkomen moet het geslacht van het kind niet in twijfel worden getrokken en dient overleg met en verwijzing naar een DSD-team plaats te vinden.
4. Bij een pasgeborene met twijfel over de geslachtstoewijzing dient zo spoedig mogelijk na de geboorte een genotypische geslachtsbepaling plaats te vinden met een uitslag ≤ 2 werkdagen na ontvangst van het materiaal (FISH of PCR-uitslag).
5. Bij discrepantie fenotype en genotypisch geslacht (pre- en postnataal) is herhaling van het onderzoek of FISH onderzoek op wangslijmvlies met X en Y-probe geïndiceerd (uitsluiten monsterverwisseling/mozaïek).
6. Bij een ambigu genitaal wordt geadviseerd glucose, 17OH-progesteron (na 48 uur) en elektrolyten (meestal normaal in de eerste 4 dagen) te bepalen. Indien er geen sprake is van AGS, dan testosteron, AMH en eventueel ook inhibine B, LH en FSH bepalen.
7. Echo-onderzoek van inwendige genitalia en nieren/blaairegio dient bij voorkeur binnen 2 dagen post partum plaats te vinden.
8. Na vaststelling van een ambigu genitaal maakt de psycholoog/maatschappelijk werker van het DSD-team zo spoedig mogelijk kennis met ouders.
9. Bij een prenatale verdenking op een DSD bij de foetus dient een echo in een DSD-centrum plaats te vinden door een in DSD ervaren prenatale echoscopist.
10. Na vaststelling Turner syndroom/Klinefelter syndroom dient de richtlijn Turner syndroom/ Klinefelter syndroom te worden gevolgd en niet de richtlijn diagnostiek bij

11. **Bij verdenking op Turner of Klinefelter syndroom dienen voldoende cellen geteld en geanalyseerd te worden⁴. Zo nodig dient onderzoek naar of ter specificering van mozaïeken middels FISH op wanglijmvliescellen of urinesediment plaats te vinden.**

12. **Ter vergroting van de expertise stelt de commissie voor om zowel bij gonadectomie als bij biopsie het materiaal (ook) centraal histologisch te laten onderzoeken.**

HOOFDBOODSCHAP

BIJ (VERDENKING) DSD OF TWIJFEL → OVERLEG MET DSD-CENTRUM

3. CLASSIFICATIE DSD

In bijlage B wordt een samenvatting van de embryologie gegeven.

Disorders of Sex Development (DSD) [46,63] worden gedefinieerd als “congenital conditions in which development of chromosomal, gonadal or anatomic sex is atypical”.

Toenemend wordt van “Differences of Sex Development” gesproken om variatie aan te geven in plaats van de scheiding normaal - afwijkend te benadrukken. Internationaal wordt DSD ingedeeld in:

- geslachtschromosomale DSD
- 46,XX DSD
- 46,XY DSD

Tabel 1. Indeling Disorders of Sex Development (aangepast naar Pasterski et al.[86])

	Sex chromosomale DSD	(46,)XY DSD	(46,)XX DSD
A	47,XXY (Klinefelter en varianten)	Gonadale ontwikkelingsstoornis (meestal verlaagd ¹⁰ , AMH en inhibine B): - gonadale dysgenese (o.a. <i>SRY, SOX9, SF1, WT1</i>) - ovotesticulaire DSD - testis regressie	Gonadale ontwikkelingsstoornis: - gonadale dysgenese - ovotesticulaire DSD (meestal verhoogd ¹¹ AMH/inh B en testosteron in hCG test) - testiculaire DSD (verhoogd AMH/inh B en testosteron in hCG test) (<i>SRY+</i> , dup <i>SOX9</i>)
B	45,X (Turner en varianten)	Androgeenstoornis - testosteron synthese stoornis (weinig oploop T in hCG test, oploop van precursors) (<i>SLO</i> , deficiënties van <i>LH-R, HSDB3, HSD17B3</i>) of dihydrotestosteron synthese stoornis (laag DHT tov T (<i>SRD5A2</i>)) - androgeenongevoeligheid (<i>AR</i>) - congenitaal hypogonadotroop hypogonadisme (te weinig oploop gonadotrofinen in LHRH test)	Androgeen overmaat - foetaal AGS (verhoogd 17OHP/11deoxycortisol) (deficiënties van <i>cyp21, cyp 11</i>) - foetoplacentair (aromatase deficiëntie, oxireductase deficiëntie) - maternaal (viriliserende tumor, medicatie)
C	45,X/46,XY mozaïcisme	Overig - syndromen met abnormaal genitaal - persisterend Mullerian Duct Syndroom (laag AMH bij <i>AMH</i> , hoog bij <i>AMH-R</i> defect) - geïsoleerde niet glandulaire hypospadie - bilateraal niet scrotale testes	Overig - syndromen met abnormaal genitaal - Müllerse agenesie (MURCS) - uterusafwijkingen (MODY5) - vaginale atresie (McKusick-Kaufman, Bardet-Biedl, Mayer Rokitanski)
D	D 46,XX/46,XY (chimerisme)		

¹⁰ t.o.v. testiculaire referentiewaarden

¹¹ t.o.v. ovariële referentiewaarden

DEEL 1

4. HERKENNING VAN DSD

A. Bij pasgeborenen

Veel mensen met een DSD presenteren zich direct na de geboorte. Herkenning is essentieel, omdat geslachtstoewijzing en naamgeving doorgaans direct postpartum gebeuren. **De reactie van (para)medische professionals op een afwijkend genitaal en de opvang van ouders direct na de geboorte blijven ouders vaak levenslang bij en kunnen sterk bijdragen aan het latere omgaan met de situatie.** Veel professionals vinden het moeilijk wat en hoe ze het beste met ouders van kind met een DSD kunnen communiceren, daarom in het blauwe kader enkele handvatten.

- Vertel ouders dat het genitaal van hun baby er anders of afwijkend uitziet en dat het voor u nog niet mogelijk is om te zeggen of de baby een jongen of een meisje is.
- Beschrijf zo neutraal mogelijk hoe het uitwendig genitaal er uitziet (er is een geslachtsdeel dat mogelijk een grote clitoris is, maar het kan ook een kleine penis zijn, er zijn wallen waarvan we nog niet met zekerheid kunnen zeggen of het een balzak is, of schaamlippen; hier lijkt het plasgaatje te zitten, maar dit is niet zeker, etc.).
- Vertel dat er eerst aanvullend onderzoek moet worden gedaan voordat het geslacht kan worden vastgesteld.
- Licht kort toe wat voor onderzoek er zal worden verricht (lichamelijk, genetisch, beeldvormend en hormonaal onderzoek) en in welk ziekenhuis (DSD-centrum) het onderzoek zal plaatsvinden.
- Adviseer ouders nog even te wachten met het geven van een naam en het kind nog niet aan te geven (in te schrijven in het geboorteregister). Geef aan dat een psycholoog of maatschappelijk werker van het DSD-team hen hierover verder kan informeren en ook kan adviseren in de communicatie over de conditie van hun kind naar derden. Doe geen uitspraken die verwarrend kunnen zijn (“het karyogram laat zien dat uw dochter eigenlijk een jongen is” of “ik twijfel aan het geslacht van uw kind”).
- De manier waarop u als professional communiceert wordt vaak door ouders overgenomen in de communicatie naar derden.
- Het heeft de voorkeur als één professional (kinderarts of gynaecoloog) de ouders als eerste informeert (een groep zorgverleners die het nieuws komen vertellen kan ouders de indruk geven dat er iets heel ernstigs aan de hand is, bv. dat het kind overleden is).

Niet in een DSD-centrum werkende professionals moeten laagdrempelig met het regionale DSD-team kunnen overleggen. Het DSD-team coördineert het te verrichten onderzoek. De eerste stap is dat er aan een (mogelijke) DSD wordt gedacht¹².

Bij een kind met een ambigu genitaal kan zonder verder onderzoek geen geslachtstoewijzing plaatsvinden, ook niet als prenataal onderzoek een XX of een XY chromosomenpatroon/SNP array profiel heeft aangetoond.

Diagnostiek bij een pasgeborene met onduidelijk geslacht of fenotype-genotype discrepantie dient altijd door een DSD-behandel- of expertisecentrum gecoördineerd / uitgevoerd te worden.

¹² Zie ook bijlagen voor verdere uitleg. Ondanks grote verschillen in ervaring tussen niet in DSD-centra werkende zorgverleners, moet steeds vroegtijdig overleg met het DSD-centrum plaatsvinden

Presentatie onduidelijk geslacht

Herkenning van een DSD bij een pasgeborene kan soms lastig zijn. Bij een op het eerste gezicht pasgeboren jongen bij wie beide testes niet te palperen zijn bv., zal wellicht niet iedereen direct aan een DSD denken. Van een (mogelijke) DSD is sprake bij geïsoleerd of syndroomaal voorkomen van [21,46,63]

- vergrote clitoris¹³[97]
- posterieure fusie van de labioscrotale wallen
- palpabele gonade(n) in de liezen of labioscrotale wallen bij overigens vrouwelijk genitaal
- beiderzijds niet-ingedaalde en niet in het scrotum te brengen testikels
- micropenis
- perineale of scrotale hypospadie
- niet-glandulaire (proximale) hypospadie met uni- of bilaterale niet-ingedaalde testes
- cloacale malformatie [107]
- discrepantie tussen uitwendig genitaal en prenataal karyotype/profiel

Bij alle bovengenoemde situaties is verder onderzoek door een DSD-team noodzakelijk (zie bijlage G).

B. Prenatale verdenking DSD

Altijd verwijzen naar DSD-centrum ter bevestiging, van de diagnose en om de afwijking beter in kaart te brengen, voor counseling en eventuele verder (syndroom) diagnostiek.

C. Op kinder- en adolescentenleeftijd

Een DSD op kinder- of adolescentenleeftijd zal zich bij de huisarts en kinderarts, kinderuroloog of kinderchirurg vooral presenteren met:

- gestoorde lengtegroei
- uitblijvende/onvolledige/afwijkend verlopende puberteit
- toevulsbevinding, bij onderzoek naar bv. (milde) ontwikkelings-, spraak-, taal- of gedragsproblemen, waarbij het genotypisch en fenotypische geslacht verschillen
- toevulsbevinding bij een ingreep aan de tractus urogenitalis (Müllerse resten; liesbreuk bij een meisje bv.)
- bij kinderen die op latere leeftijd naar België/Nederland gekomen zijn bij wie een afwijkend genitaal wordt gezien.

Bij vermoeden van een DSD met presentatie na de neonatale periode wordt in de communicatie naar ouders en kind het geslacht niet in twijfel getrokken: een meisje blijft een meisje; een jongen blijft een jongen. Verwijzing naar een DSD-team is noodzakelijk voor uitleg en verder onderzoek, behandeling en psychologische begeleiding van kind en ouders. In het team kan na uitgebreide evaluatie in samenspraak met kind en ouders eventueel een gewenste aanpassing van gender worden besproken.

Wanneer bij een niet pasgeborene fenotype en genotype niet overeenkomen moet het geslacht van het kind niet in twijfel worden getrokken en dient overleg met en verwijzing naar een DSD team plaats te vinden.

Vermeld een verdenking op Turner of Klinefelter syndroom op het aanvraagformulier voor karyotypering zodat de juiste aantallen cellen geteld en geanalyseerd worden⁴[108]. Ook SNP array technieken kunnen mozaïeken (< 10-20%) missen!¹⁴

¹³Bij vroege prematuren zonder andere verschijnselen is afwachten vaak genoeg, bij twijfel overleg

¹⁴Er is een discrepantie tussen gekweekt bloed en ongekweekt materiaal voor wat betreft mozaïeken. Ook hooggradige mozaïeken kunnen in gekweekt bloed ongedetecteerd blijven; in ongekweekt bloed laaggradige mozaïeken

Diagnostische procedure bij kind met DSD

1. Anamnese (medicatie/virilisatie in zwangerschap (androgenen); familie anamnese: (AGS, AIS, consanguiniteit, ongewenst kinderloze paren, puberteitsstoornissen, anosmie etc.)
2. Lichamelijk onderzoek: syndroomaal? (bv. SLO, campomele dysplasie, panhypopituitarisme aanwijzingen bij micropenis, hypospadie komt meer voor bij predysmaturen, maar ook bij bv. Silver Russell syndroom, een kleine penis of opvallend dun/ gracieel kan wijzen op een hypogonadotroop hypogonadisme)
3. **Met toestemming van ouders** klinische foto's in 2 richtingen of nauwkeurig gestandaardiseerd beschrijven van externe genitalia en dysmorphieën
4. Bepaling geslachtschromosomen (FISH, QF-PCR) met uitslag ≤ 2 werkdagen; herhalen bij volledige discrepantie fenotype/genotype eventueel in 2^o weefsel.
5. Beeldvorming (echo) gonaden, inwendig genitaal, (bij)nieren ≤ 2 werkdagen. Een echo van de inwendige genitalia op kinderleeftijd is moeilijk; voor dit onderzoek is een ervaren, (kinder)radioloog noodzakelijk
6. Biochemie/endocrinologie (glucose, elektrolyten AMH, inhibine B, testosteron, oestradiol, cortisol, 17OHP, LH, FSH, afhankelijk van fenotype/leeftijd)
7. Psychosociale begeleiding
8. Op basis van 1-6 gericht DNA-onderzoek

D. Samengevat

Prenataal dient elke zwangere met verdenking DSD bij het ongeboren kind naar een DSD behandelcentrum te worden verwezen. Bij een pasgeborene met een (verdenking op) DSD (ambigu genitaal, micropenis, discrepantie uitwendig geslacht en geslachtschromosomen), dient z.s.m. overleg plaats te vinden met een DSD-behandelcentrum. Geslachtstoewijzing zal zonodig pas na anamnese, klinische en aanvullende onderzoeken plaatsvinden. Bij een kind, dat na de neonatale periode wordt gediagnosticeerd met een DSD, blijft het geslacht gehandhaafd en dient ook z.s.m. verwijzing naar een DSD-team plaats te vinden.

DEEL 2

5. DIAGNOSTIEK BIJ DE PASGEBORENE MET EEN DSD

De prevalentie van atypische genitalia wordt geschat op 1 in 300 geboortes; de prevalentie van een ambigu genitaal (zie deel 1) bij de geboorte, wat uitgebreid onderzoek door een DSD-team rechtvaardigt, wordt geschat op circa 1 in 5000 [3,4]. Dit hoofdstuk beschrijft

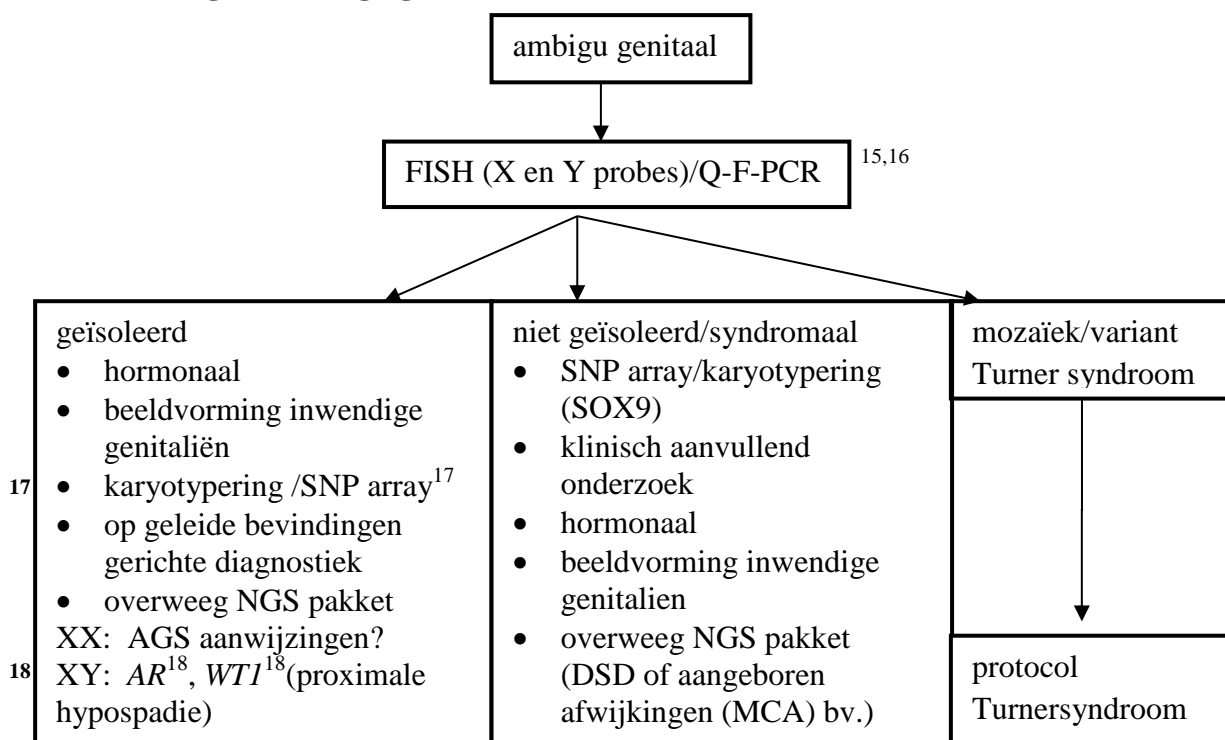
- A. Ambigu genitaal of fenotype-genotype komen niet overeen
- B. Stroomdiagrammen voor het uit te voeren onderzoek
- C. (Moleculair) cytogenetisch, DNA- en NGS-onderzoek
- D. Endocrinologisch en biochemisch onderzoek
- E. Beeldvormend onderzoek
- F. Stroomdiagrammen 46,XX DSD en 46,XY DSD
- G. Psychosociale begeleiding (beknopt)

A. Ambigu genitaal of fenotype-genotype komen niet overeen

Bij vermoeden van een DSD kan de externe masculinisatie score (EMS), die de mate van virilisatie aangeeft gebruikt worden (zie bijlage C, tabel 2). Nader endocrinologisch, genetisch en beeldvormend onderzoek (zie stroomdiagram 5B1 en 5B2) is nodig bij een XY genotype en EMS<11 en bij een XX genotype en geviriliseerd genitaal [3]. Bij een discrepantie tussen het fenotype (uitwendig genitaal) en genotype (chromosomaal geslacht) is altijd nader onderzoek nodig (stroomdiagram 5B2).

B1. Stroomdiagram ambigu genitaal

2



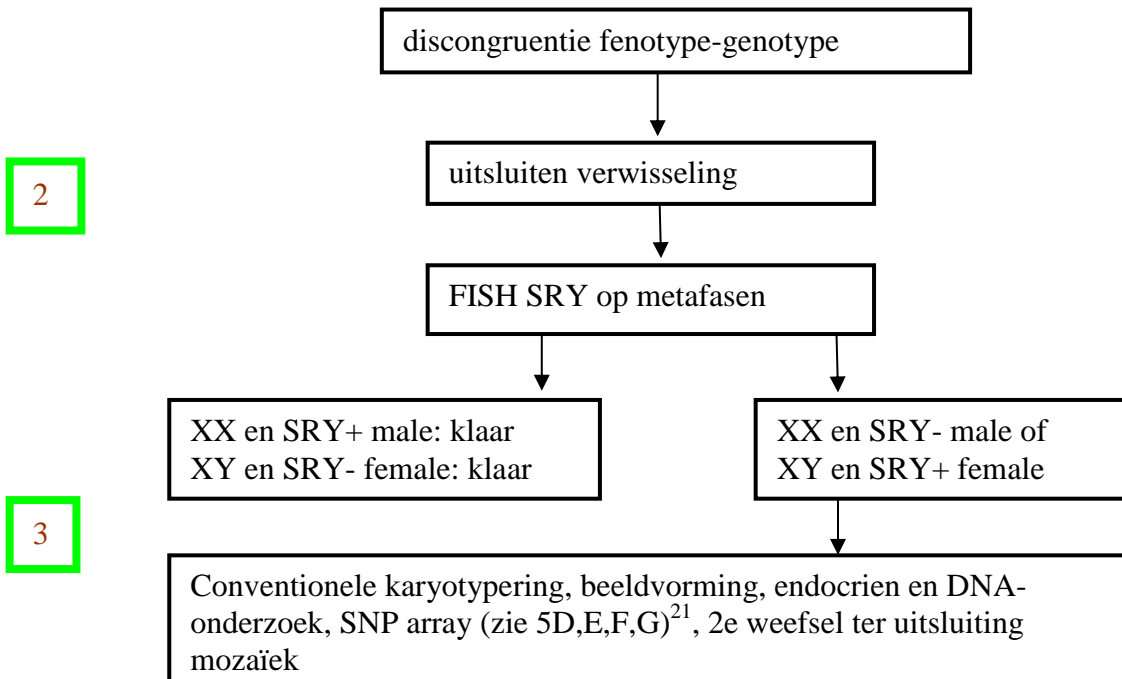
¹⁵ centromeer Y en SRY- probe worden gebruikt; (bij een centromeerprobe Y en een XX jongen of bij XY meisje moet alsnog een SRY probe gebruikt worden).

¹⁶ Een SRY PCR toont geen SRY deletie of translocatie op het X chromosoom aan. Een deletie/translocatie van SRY geeft geen uitwendig onduidelijk geslacht maar een discrepantie tussen geslacht en (prenataal) chromosomaal onderzoek. Een MLPA is een alternatief voor FISH of PCR

¹⁷ chromosomen vaak sneller dan SNP array, SNP array voorkeur als geslachtstoewijzing al duidelijk is

¹⁸ AR meest frequent, tenzij uterus aanwezig, WTI gezien gevolgen

B2. Stroomdiagramm fenotype-genotype discrepantie^{19,20,21}



C. (Moleculair) cytogenetisch, gericht DNA- en NGS-onderzoek

Een pasgeborene met een ambigu genitaal is een spoedindicatie voor geslachts-chromosomaal onderzoek. De uitslag is van belang voor een zo spoedig mogelijke geslachtstoewijzing, op basis van zo veel mogelijk betrouwbare gegevens. Naast FISH en PCR onderzoek op bloed en/of wangslimvlies is ook karyotypering/SNP array-onderzoek (op kortgekweekt bloed) mogelijk. De keuze voor karyotypering of SNP array ligt bij de klinisch geneticus in samenspraak met het laboratorium en kan veranderen tijdens de geldigheidsduur van deze richtlijn, afhankelijk van de flow.

Bij een pasgeborene met twijfel over de geslachtstoewijzing dient zo spoedig mogelijk na de geboorte een genotypische geslachtsbepaling plaats te vinden met een uitslag ≤ 2 werkdagen na ontvangst van het materiaal (FISH of PCR-uitslag).

Voor overige uitslagtermijnen van het genetisch onderzoek gelden landelijke richtlijnen of de termijnen genoemd door de centra:

- cytogenetisch onderzoek: <http://www.vkgl.nl/nl/>
- DNA-diagnostiek: <http://www.dnadiagnostiek.nl;>
<http://www.beshg.be/index.php?page=centers>

Bij discrepantie fenotype en genotypisch geslacht (pre- en postnataal) is herhaling van het onderzoek of FISH onderzoek op wangslimvlies met een X en Y-probe geïndiceerd (uitsluiten monsterverwisseling/ mozaïek).

¹⁹ 10 cellen geen signaal: doortellen tot 100 cellen, evt. wangslimvlies ter uitsluiting mozaïek met 46,XY, SRY deletie bij XY-meisje, SRY translocatie bij XX-jongen

²⁰ Waar in deze richtlijn staat "FISH op wangslimvlies" mag ook onderzoek in fibroblasten/op urinesediment gelezen worden. Echter FISH op wangslimvliescellen is technisch eenvoudiger en patiëntvriendelijker

²¹ Met name letten op: X, Y, 9p24.3, 9q33.3, 10q25q26, 11p13

Toelichting:

2

- **Snelle** chromosomale geslachtsbepaling voor toekenning geslacht: FISH van 30 interfasekernen met centromeerprobes voor het X- en het Y chromosoom of QF-PCR/PCR van *SRY*, eventueel direct op bloed én wangslimvlies.

3

- Doortellen tot 100 cellen ter uitsluiting **mozaïek** en tweede weefsel indien geen mozaïek in bloed

3

- **Geen verklaring of syndroomaal:** SNP array-onderzoek en eventueel routine karyotypering⁴: analyse 5 metafasen en 30 metafasen tellen, om afwijkingen op te sporen zoals bv. translocatie upstream van *Sox9* en verder klinisch onderzoek.

DNA-onderzoek en plaatsbepaling NGS gebaseerd onderzoek [5,7,9,10,11,12,49]

Analyse van meerdere genen tegelijk (genenpanel), exoom en straks mogelijk genoom wijde technieken komen steeds laagdrempeliger beschikbaar en kunnen daardoor steeds makkelijker worden ingezet. Op dit moment zijn er nog voldoende redenen om niet standaard als eerste stap te kiezen voor een dergelijk onderzoek bij een pasgeborene met een DSD. Hierbij kan o.m. gedacht worden aan kosten en uitslagtermijn, maar ook nevenbevindingen en het mogelijk missen van kleine intragene deleties en duplicaties, die bij gericht DNA-onderzoek middels een MLPA worden bekeken, maar niet/nauwelijks in NGS gebaseerd onderzoek. Dit kan in de komende jaren veranderen. Wanneer wel wordt gekozen voor bredere diagnostiek dan gaat de eerste keuze uit naar een gericht DSD genenpanel om de kans op onduidelijke en nevenbevindingen zo klein mogelijk te houden. Ouders van heel jonge kinderen met een ogenschijnlijk geïsoleerde aandoening, zoals bv. een perineale hypospadie blijken bijna allemaal geen behoefte te hebben aan analyse van het hele exoom (ervaring Rotterdam bij ruim 20 cases).

3

De meest voorkomende oorzaak van 46,XX DSD is AGS. Frequenter voorkomende oorzaken van een 46,XY DSD zijn mutaties in *AR*, *NR5A1* en *SRD5A2*. Deze genen zullen bij passend klinisch beeld als eerste worden ingezet, terwijl mutaties in *WT1*, gezien de mogelijk ernstige consequentie (Wilms tumor) laagdrempelig dienen te worden uitgesloten [55].

In België wordt een genenpanel voor DSD alleen in Gent aangeboden. Analyse van *CYP21A2* (AGS) wordt in Antwerpen uitgevoerd. Voor Nederland is van oudsher onderzoek van 46,XX DSD en de steroid synthese defecten geconcentreerd in Nijmegen. Genetisch onderzoek van 46,XY DSD patiënten vindt met name plaats in Rotterdam. Deze centra hebben, evenals het UMC Utrecht, een DSD genenpanel. De commissie beveelt concentratie van genetische diagnostiek ook middels bv. NGS-technieken in deze Nederlands-Vlaamse centra aan, zodat deze expertise met de betrokken genen voor deze kleine patiëntengroep behouden blijft. Analoog aan andere genpanels kan de inhoud van de pakketten verschillen. Voor de inhoud verwijzen we naar de diverse websites van de afdelingen klinische genetica. Ook in andere centra worden enkele genen (bv *WT1* in het AMC) al lange tijd onderzocht; die expertise erkent de commissie uiteraard. In de stroomdiagrammen is de plaats van NGS aangegeven door een rood kader om het tekstblok.

De tabellen D1-D4 in bijlage D zijn overgenomen en samengevoegd uit de eerdere versie van deze richtlijn. Ze bevatten geen update van nieuwe genen; daarvoor wordt verwezen naar de literatuur [o.a. 35,60,77,89]. Voor een overzicht van de laboratoria waar het betreffende DNA-onderzoek plaatsvindt zie: www.dnadiagnostiek.nl en www.Orpha.net (Europa). Hier zijn ook de benodigde aanvraagformulieren te downloaden.

Voor de stroomdiagrammen XX DSD en XY DSD zie respectievelijk blz.17 en 18. Voor het stroomdiagram prenataal zie blz 21.

D. Endocrinologisch en biochemisch onderzoek

Endocrinologisch onderzoek en beeldvorming blijven van groot belang voor het inzetten van gerichte diagnostiek en de interpretatie van genoomuitslagen en zeker ook vanwege de therapeutische consequenties bij bv. bijnierinsufficiëntie. De DSD centra voeren geen volledig uniform beleid. Enerzijds is er weinig “evidence” welke endocrinologische bepalingen op welk moment ingezet dienen te worden, anderzijds zijn de gekozen endocriene bepalingen ook afhankelijk van de bevindingen per patiënt en de lokale situatie en de ervaring die de centra met de gebruikte methoden hebben voor de interpretatie van uitslagen. Het is mogelijk dat er, net als met de methoden die bij de genetische diagnostiek worden gebruikt (FISH, QF-PCR, SRY probes), ook hier kleine, centrumspecifieke verschillen blijven bestaan.

De volgende bepalingen worden gebruikt bij de diagnostiek van DSD:

- AMH en inhibine B (Sertoliceel functie)
- Testosteron (Leydigcel functie)
- Dihydrotestosteron (in verhouding tot testosteron: 5-alpha-reductase type 2 activiteit)
- Androsteendion (in verhouding tot testosteron: 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase type 3 activiteit)
- LH, FSH (hypo- of hypergonadotroop hypogonadisme)
- ACTH, cortisol, renine, elektrolyten (bijnierfunctie)
- 17OH-progesteron, 11-deoxycortisol, 17OH-pregnenolon, DHEA en androsteendion (AGS)
- urine steroidprofiel (alle steroïdsynthese deficiënties, incl. klassieke AGS, 5 α -reductase- en 17 β HSD- deficiënties [57])

Afhankelijk van presentatie, anamnese en lichamelijk onderzoek wordt besloten welke bepalingen in eerste instantie verricht worden. In navolging van Ahmed et al. [4] stelt de commissie voor:

1. Bij 46,XX neonaten met een ambigu genitaal: glucose, 17OH-progesteron (niet de eerste 48 uur) en elektrolyten (meestal normaal in de eerste 4 dagen) bepalen, tenzij de diagnose AGS kan worden verworpen op grond van andere uitslagen.
2. Bij 46,XY karyogram/ profiel of 46,XX patroon waarbij AGS is uitgesloten: testosteron, AMH en eventueel ook inhibine B, LH en FSH bepalen.

Meer gericht aanvullend laboratoriumonderzoek kan ingezet worden op geleide van de uitslagen van bovenvermelde onderzoeken en de andere onderzoeken (bijv. beeldvorming).

Bij een ambigu genitaal wordt geadviseerd glucose, 17OH-progesteron (na 48 uur) en elektrolyten (meestal normaal in de eerste 4 dagen) te bepalen. Indien er geen sprake is van AGS, dan testosteron, AMH en eventueel ook inhibine B, LH en FSH bepalen.

- Normaalwaarden zijn afhankelijk van leeftijd, geslacht en de gebruikte bepalingsmethode. Testosteron kan de eerste levensdag nog goed aantoonbaar zijn, is daarna vaak laag en oplopend tijdens de minipuberteit. Bij DSD niet tgv AGS kan de hormonale bloedafname best herhaald worden in de mini-puberteit (vanaf de 3de levensweek-2 maanden postpartum). Een alternatief voor meting tijdens de minipuberteit is de hCG test. Bij vermoeden van een testosteron synthesesstoornis is een hCG test meer betrouwbaar dan een basale waarde om verhoudingen van androsteendion/testosteron en testosteron/DHT te berekenen.
- Gonadale en adrenale steroïden moeten gemeten worden met de massaspectrometrische methode om kruisreacties te voorkomen.
- Overweeg bij onvoldoende oploop van testosteron in de hCG test ook een ACTH test om een blokkade hogerop in de steroid synthese uit te sluiten.

- Bij vermoeden van hypogonadotroop hypogonadisme: evaluatie van andere hypofyse-assen ter uitsluiting van additionele hypofysaire uitval, LHRH test (Bijlage E, endocrinologische testen).
- Zoutverlies kan in de eerst week niet betrouwbaar worden gemeten in de urine. Gewichtsverlies, meer dan verwacht, kan een aanwijzing zijn voor zoutverlies.

Het verdient aanbeveling dat afzonderlijke centra lokale protocollen opstellen voor de diverse situaties, zodat bij het herzien van deze richtlijn naar meer uniformiteit kan worden gestreefd. In ieder geval dient in elk centrum duidelijk te zijn wat in welke situatie te doen. Daarbij dient waar mogelijk de mate van evidentie bij de diverse testen aangegeven te worden.

1 Bij elke op het eerste oog mannelijke neonat met niet palpabele testes dient de mogelijkheid van een meisje met AGS te worden overwogen.

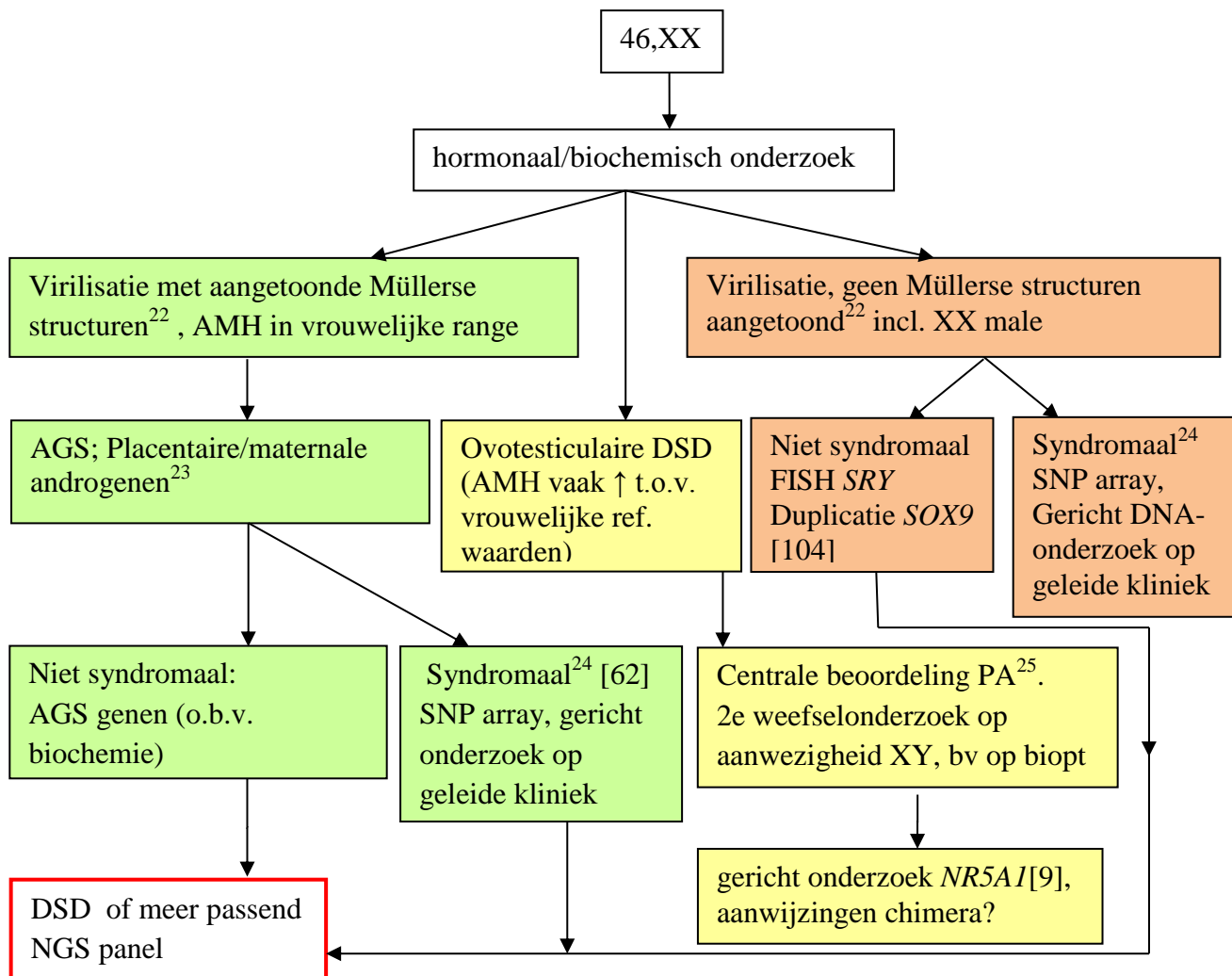
E. Beeldvormend onderzoek

Echografisch onderzoek voor lokalisatie en morfologie van de gonaden, uterus, vagina, utriculuscyste en morfologie van de nieren en bijniere (Denys-Drash, AGS).

2 Echo-onderzoek met volle blaas dient binnen enkele dagen post partum plaats te vinden door een ervaren (kinder)radioloog of kinderuroloog. De uterus is dan nog gestimuleerd door expositie aan maternale oestrogenen en daardoor meestal goed te zien met echo [21]. Een normale grootte van de bijniere sluit een adrenogenitaal syndroom *niet* uit

Echo-onderzoek van inwendige genitalia en nieren/blaa regio dient bij voorkeur binnen 2 dagen post partum plaats te vinden.

F1. Stroomdiagram 46,XX DSD^{22,23,24,25}



²²De aan- of afwezigheid van de uterus is niet altijd met zekerheid vast te stellen[73]

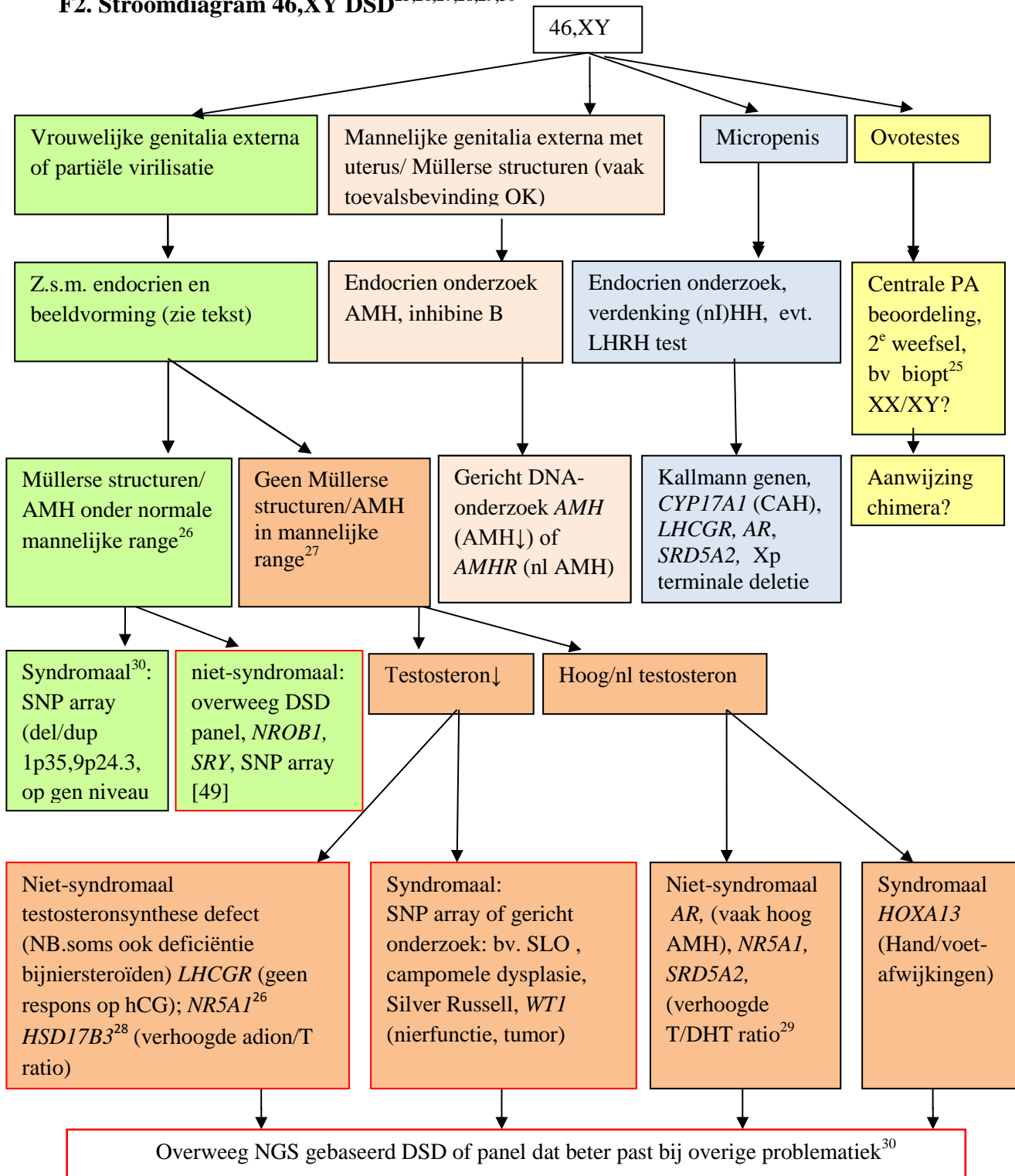
Bij sommige aandoeningen kunnen Müllerse structuren aan- of afwezig zijn.

²³Cave andere maternale oorzaken van virilisatie

²⁴Bij syndromaal uiterlijk, ook klinisch aanvullend onderzoek

²⁵Afd. Pathologie, Erasmus MC-UMC Rotterdam, Josephine Nefkens Instituut gebouw Be, kamer 430b, Dr. Molewaterplein 50, 3015 GE Rotterdam, Tel. 010-7044329 (Nederland, België)

F2. Stroomdiagram 46,XY DSD^{25,26,27,28,29,30}



²⁶ Dit betekent een vroeg-embryonaal defect, zie ook bijlage B (te weinig testosteron én te weinig AMH)

²⁷ Dit betekent geen of partiële testosteronproductie of –effect, wel AMH; AMH loopt op in de eerste weken na geboorte bij aanwezigheid van testisweefsel

²⁸ Verlaagde testosteron/androstenedion ratio < 1. Onderzoek naar *HSD17B3* is vooral zinvol bij afwijkende hCGtest

²⁹ (T/DHT > 8.5) [106]

³⁰ Bij *SOX9* ook upstreamafwijkingen en gebalanceerde translocaties in promotorgebied mogelijk! Conventioneel karyotyperen kan zinvol zijn [49]

G. Psychosociale begeleiding

Het is belangrijk om ouders en patiënten gedurende het diagnostische proces psychosociale begeleiding aan te bieden. Voor ouders is de identificatie van DSD prenataal of bij geboorte een stressvolle gebeurtenis, die verwarring, schaamte en schuldgevoelens met zich mee kan brengen. De meeste ouders hebben nooit eerder van een atypisch genitaal of DSD gehoord, zijn geschrokken en verward en vragen zich af wat dit betekent voor hun kind en voor henzelf.

Welke informatie deel je met je sociale netwerk en hoe doe je dat?

Conditie als DSD worden nog al eens verward met transgender, homoseksualiteit e.d. Een psycholoog kan deze zorgen met ouders bespreken, hen coachen in het omgaan met onzekerheden, hen voorlichten over de te verwachten psychologische ontwikkeling van hun kind en acceptatie van de aandoening bevorderen (Dessens en Van hoorde, 2017).

Het is hierbij van belang om verschil aan te geven tussen anatomisch geslacht, gedrag en beleving.

Daarnaast kunnen onderstaande brochures, bv. de brochure “early days” van het UZGent⁴ een goede ondersteuning bieden.

Omdat er in multidisciplinair teamverband wordt gewerkt, moet voorkomen worden dat verschillende teamleden tegenstrijdige informatie geven. Bespreek binnen het team en met de afdeling hoe en door wie er wordt gecommuniceerd, ook bij praktische adviezen.

In Nederland en België is ook een flink aantal special need adoptiekinderen, vooral uit China, met een DSD. Bij deze kinderen dient de diagnostiek naar de oorzaak voor de DSD volgens de richtlijn te worden aangeboden, maar staan andere problemen al dan niet gerelateerd aan de adoptie, soms meer op de voorgrond .

Na vaststelling van een ambigu genitaal maakt de psycholoog/maatschappelijk werker van het DSD-team zo spoedig mogelijk kennis met ouders.

Voorlichtingsbrochures en websites:

<http://www.dsdfamilies.org/dsdfamilies/brochures.php%20>

<http://www.erfelijkheid.nl/ziektes> (45,X; 47,XXY; 46,XY CGD; CAIS; PAIS)

<http://www.uzgent.be/nl/zorgaanbod/mdteams/Centrum%20voor%20aandoeningen%20van%20de%20geslachtsontwikkeling/Paginas/Informatiefolders-en-nuttige-links.aspx>

<http://www.dsdnederland.nl/?gclid=CN3zvanMnc4CFRaeGwod5T8Maw%20>

6. GENETISCH ONDERZOEK BIJ PRENATAAL ONDUIDELIJK OF AFWIJKEND GESLACHT

A. Prenataal afwijkend genitaal

Prenataal is er sprake van een afwijkend geslacht indien:

- een niet te duiden of afwijkend geslacht wordt gezien onder echoscopisch optimale omstandigheden vanaf een zwangerschapsduur van 16 weken [84,85]³¹
- het echoscopisch normaal uitziende genitaal niet overeenkomt met prenatale genotypering (NIPT, SNP array (verricht vanwege andere indicatie)). Dit wordt fenotype-genotype discrepantie genoemd.

Bij een prenatale verdenking op een DSD bij de foetus dient een echo in een DSD- centrum plaats te vinden door een in DSD ervaren prenatale echoscopist.

Een in DSD ervaren echoscopist kan de verdenking goed in kaart brengen én eventuele bijkomende afwijkingen van de foetus opsporen, eventueel m.b.v. 3D echo. Echografisch kunnen bijkomende afwijkingen niet volledig worden uitgesloten. **Ook in een ervaren prenataal DSD-centrum kan het geslacht van de baby, bij geen enkele termijn, met zekerheid worden vastgesteld als er een afwijkend geslacht is, ook niet na invasief prenataal onderzoek.** De klinisch geneticus of één van de andere leden van het DSD-team dient, zoals bij elke prenatale counseling, zorgvuldig met ouders te bespreken wat kan en wat zinvol is om al vóór de geboorte te weten.

Prenatale invasieve diagnostiek is bij een verdenking op een DSD geïndiceerd om de oorzaak van de afwijkende echobevinding te achterhalen en niet om het geslacht van het ongeboren kind vast te stellen. Bijkomende problematiek, zoals bv. IUGR, korte pijpbeenderen en micrognathie kunnen in de richting van o.a. SLO, H19 hypomethylatie of een SOX9 afwijking wijzen, maar worden vaak gezien, ook bij foetussen met een DSD, zonder dat er sprake is van een syndroom. Veel zwangeren zijn heel duidelijk in hun keuze om wel of niet invasieve diagnostiek te willen. Bij een geïsoleerde DSD is de kans om de oorzaak te vinden met gericht DNA-onderzoek gering [1].

Indien ouders een vruchtwaterpunctie wensen, dan dient een SNP array uitgevoerd te worden volgens de geldende kwaliteitseisen van de VKGL en de Belgische laboratoria, eventueel naast een sneltest (QF-PCR op chromosomen 13,18, 21, X en Y(SRY-regio)). Het is raadzaam om deze uitslag niet los van de SNP array uitslag aan de ouders te communiceren, aangezien de QF-PCR slechts enkele regio's van de geslachtschromosomen als marker gebruikt. In navolging van andere landen is het waarschijnlijk dat de NIPT in toenemende mate gebruikt gaat worden in plaats van invasieve prenatale diagnostiek. Bij de NIPT zoals op dit moment uitgevoerd in Nederland, worden het X- en het Y-chromosoom niet geanalyseerd, in België wel. De niet-invasieve geslachtsbepaling in maternaal serum door Sanguin ten behoeve van zwangerschappen met verhoogd risico op X-linked aandoeningen maakt gebruik van de SRY-regio. Bij een verdenking op DSD is gebruik van de SRY-regio niet zinvol, omdat bij DSD de SRY-sequentie veranderd kan zijn[19].

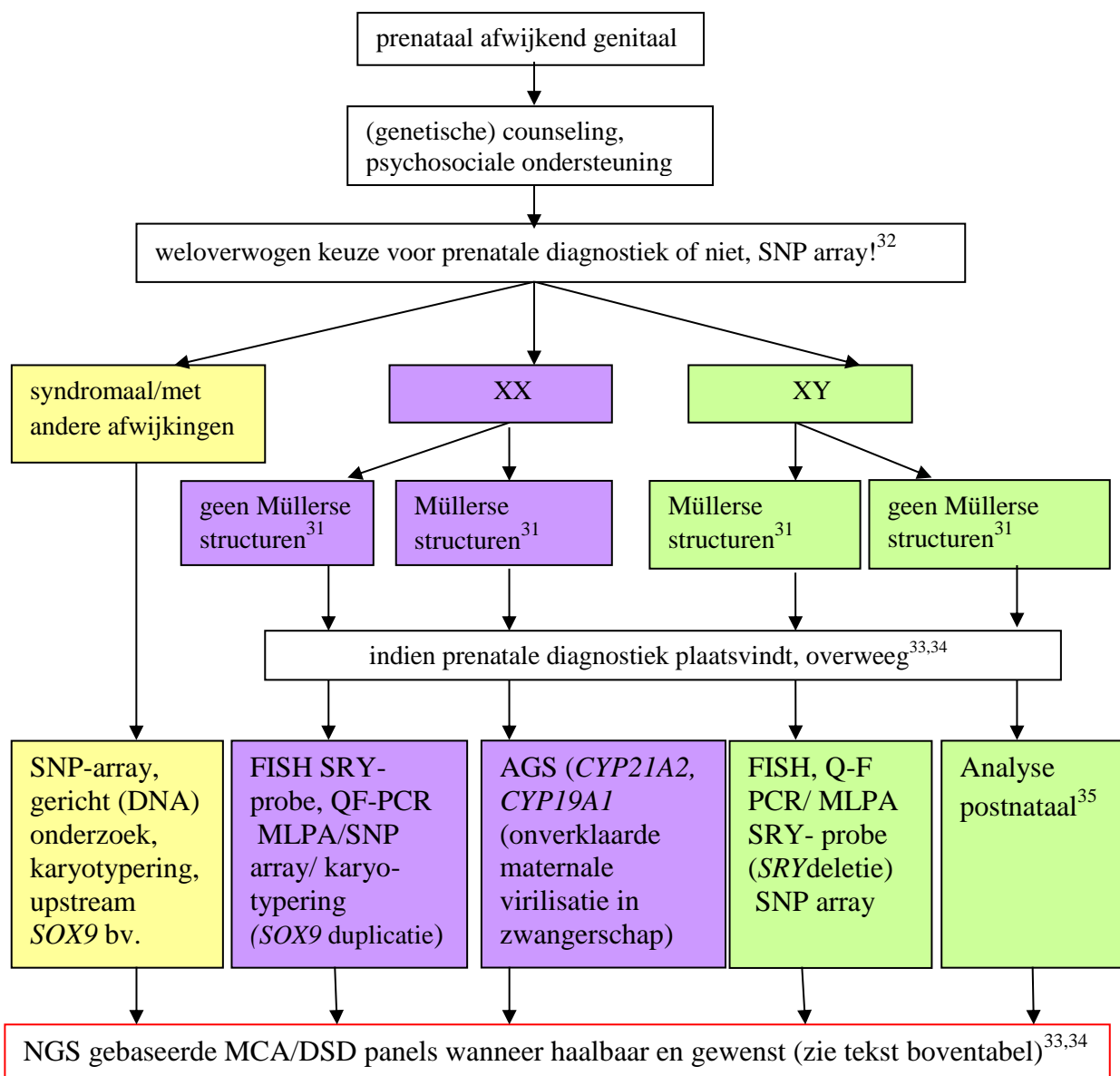
Indien eerder in een zwangerschap een chorionvillusbiopsie is gedaan en later in die zwangerschap een discrepantie wordt gevonden tussen echoscopisch geslacht en het cytogenetische geslacht, dan kan op vruchtwatercellen SNP-array onderzoek worden herhaald om een eventueel mozaïek aan te tonen/uit te sluiten. Alhoewel de kans op verwisseling onder de huidige strenge kwaliteitscriteria uitzonderlijk klein is, dient dit toch zo mogelijk uitgesloten te worden, dit kan

³¹ Geslachtsbepaling kan vanaf een zwangerschapsduur van 12 weken; het in beeld brengen van de uterus is niet altijd betrouwbaar [83]

met trio analyse als er nog DNA is. Na de geboorte is beoordeling door een DSD-team aangewezen.

NGS gebaseerde MCA/DSD panels zullen in de (nabije?) toekomst een optie zijn. Voorwaarden zijn de haalbaarheid (tijdsduur onderzoek, aantal toegestane NGS verrichtingen, kosten) en wens van ouders na uitgebreide counseling. De doelstelling voor het verrichten van een prenatale NGS kan zijn wens tot afbreken bij ernstige MCA diagnose (spoedNGS nodig) maar ook het streven naar een diagnose ten tijde van de à terme geboorte, waardoor een deel van de diagnostiek bij de pasgeborene en de daarmee gepaard gaande onzekerheid voor een deel van de ouders wellicht kan worden voorkomen (doorlooptijd 4 maanden is voldoende).

B. Stroomdiagram prenataal onduidelijk/afwijkend genitaal^{32,33,34,35}



³²Niet om het geslacht a.d.h.v. genotype vast te stellen, wel i.v.m. eventuele syndroomdiagnostiek. Dit is afhankelijk van wens ouders, mogelijkheden en aard van de afwijkingen

³³Technieken kunnen tijdens de duur van deze richtlijn wellicht al veranderen; dit dient dan door de diverse centra goed te worden gedocumenteerd en zonodig opnieuw besproken

³⁴Afhankelijk van wens ouders, zwangerschapsduur en haalbaarheid in het lab

³⁵Fenotype is postnataal toch soms anders dan prenataal gedacht

7. ONDERZOEK BIJ VERDENKING DSD OP KINDERLEEFTIJD/ UITBLIJVENDE OF INCOMPLETE PUBERTEITSONTWIKKELING³⁶

Na de neonatale periode is het kind aangegeven als jongen of meisje. Soms, bv. bij prematuren of ernstig zieke kinderen, wordt kort daarna pas opgemerkt dat het genitaal toch een ander aspect heeft en de vergrote clitoris niet een gevolg is van de prematuriteit, of dat de testes niet alleen niet ingedaald zijn, maar ook niet te visualiseren zijn. Vaker is het kind al iets ouder wanneer het zich presenteert met een symptoom of klacht die aan een DSD moet doen denken. Dit hoofdstuk behandelt kort

- A. Meest voorkomende presentaties van een (mogelijke) DSD na de neonatale periode
- B. Uitblijvende/ stagnerende puberteit en stroomdiagram
- C. Onderzoek naar Turner en Klinefeltersyndroom in het kader van een puberteitsstoornis
- D. Stroomdiagrammen Turnersyndroom en Klinefelter syndroom (kort)
- E. Psychologische begeleiding en transitie.

A. Meest voorkomende presentaties van een (mogelijke) DSD na de neonatale periode

Na deze periode wordt een DSD bij een kind vooral vermoed of gevonden wanneer er sprake is van

- een meisje met een liesbreuk
- een chirurgische ingreep bij een jongen, bv orchidopexie, waarbij Müllerse structuren worden gevonden
- virilisatie bij een meisje in de puberteit
- SNP array verricht om een andere reden toont discrepantie fenotype genotype
- verdenking gonadale tumor waarbij PA bv. ovotestes, of streak gonaden aan toont
- SNP array om een andere reden toont (een variant) Turner of Klinefelter syndroom
- onderzoek naar kleine lengte waarbij (een variant) Turner syndroom wordt gevonden
- een uitblijvende of stagnerende puberteit (zie ook B).

Zo spoedig mogelijk dient overleg met en verwijzing naar een DSD team plaats te vinden. In de eerste 5 bovengenoemde situaties dienen de stroomschema's 46,XX DSD en 46,XY DSD worden gevolgd op grond van de reeds bekende uitslagen van eerder aanvullend onderzoek. Denk o.a. aan de volgende mogelijkheden:

Een meisje met een liesbreuk: kan berusten op een (ovo) testis: *AR*, *NR5A1*, *HSD17B3*, chimera

Müllerse structuren bij een jongen: *AMH*, *AMHR*

Virilisatie van een meisje in de puberteit: bij sommige aandoeningen hebben individuen met een 46,XY genotype vrouwelijke genitalia externa bij de geboorte, maar treedt virilisatie op in de puberteit. Dit geldt met name voor 17 β -HSD type III deficiëntie (*HSD17B3*), 5 α -reductase deficiëntie (*SRD5A2*), en *NR5A1* mutaties.

Discrepantie fenotype genotype bij SNP array onderzoek om andere reden. De klinisch geneticus zal nagaan of de SNP array voldoende verklaring vormt (bv *Sox9* afwijking naast het genotypisch andere geslacht).

Afwijkende gonade bij verdenking gonadale tumor: De PA diagnose ovotestis is zeer specifiek; alleen de aanwezigheid van ovarieel stroma bij ook testiculair weefsel is onvoldoende. Bij onderzoek **kleine lengte** bij jongens en meisjes en bij SNP **array-onderzoek om een andere reden** dan DSD, dat toevallig (een variant) Turner syndroom of in het laatste geval Klinefelter syndroom aan toont, zie richtlijnen Turner syndroom² en Klinefelter syndroom³.

³⁶ Zie ook Ahmed Clin endocrinol 2011[3]

B1. Uitblijvende/stagnerende puberteit

Definities: Er is sprake van een late puberteit indien een meisje van 13 of een jongen van 14 jaar nog geen puberteitsverschijnselen vertoont [41,96]. Er is sprake van primaire amenorrhoe indien er nog geen menarche is opgetreden op 16-jarige leeftijd, of uitblijven menarche >5 jaar na thelarche¹.

Andere tekenen van een abnormaal verlopende puberteit, zoals achterblijvend testisvolume, niet vorderende borstontwikkeling, uitblijven van groeiversnelling ondanks vorderende puberteit en verhoogde gonadotrofinen, zijn eveneens een indicatie voor aanvullend onderzoek.

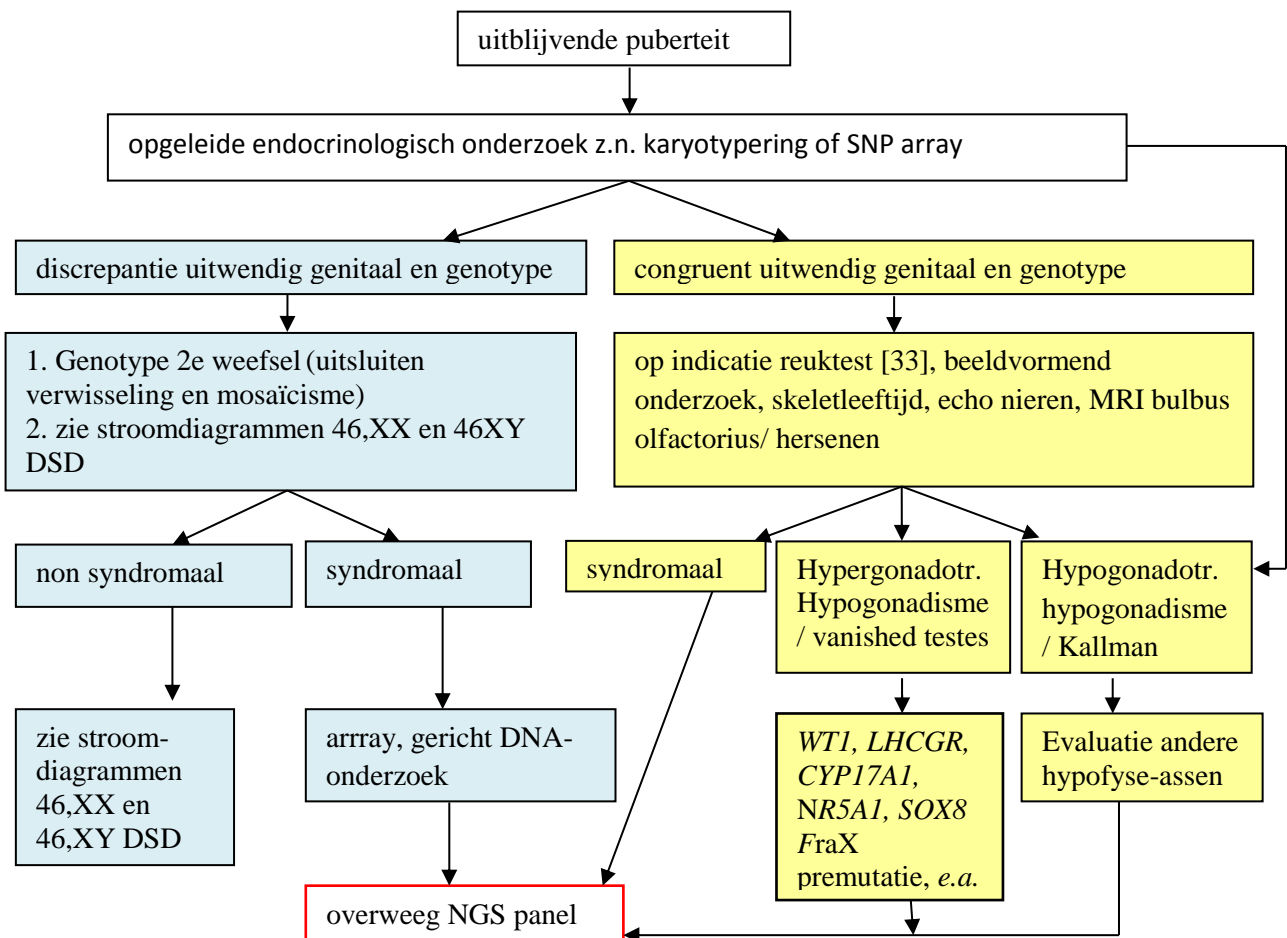
Ruim 1 op de 200 kinderen, (0,6%) van de gezonde populatie, heeft een late puberteit (m.n. constitutioneel vertraagde (groei en) puberteit). Een goede (familie)anamnese en lichamelijk onderzoek zijn belangrijk (zie bijlage C). Hierna wordt meestal eerst hormonaal onderzoek verricht (LH, FSH, E2/T, (AMH), inhibine B prolactine, TSH en FT4) om hypogonadotroop hypogonadisme (of late rijping) te onderscheiden van hypergonadotroop hypogonadisme. In het laatste geval wordt chromosomenonderzoek verricht. Een gonadale dysgenese kan ook een late puberteit geven.

Bij CAIS en MKRHS is er spontane borstontwikkeling (door omzetting van testosteron in oestrogeen), maar geen menarche gezien afwezigheid van uterus.

1

Volledige virilisatie op de kinder-/puberteitsleeftijd bij 46,XX met AGS is zeer uitzonderlijk en met de hielprikscreening vrijwel uitgesloten, cave immigrantenkinderen uit landen waar neonatale screening (nog) niet (lang) plaatsvindt (bv. Oost-Europa). De diagnose AGS moet dan bij een mannelijk genitaal zonder palpabele testes worden overwogen.

B2. Stroomdiagram bij uitblijvende/ stagnerende puberteit

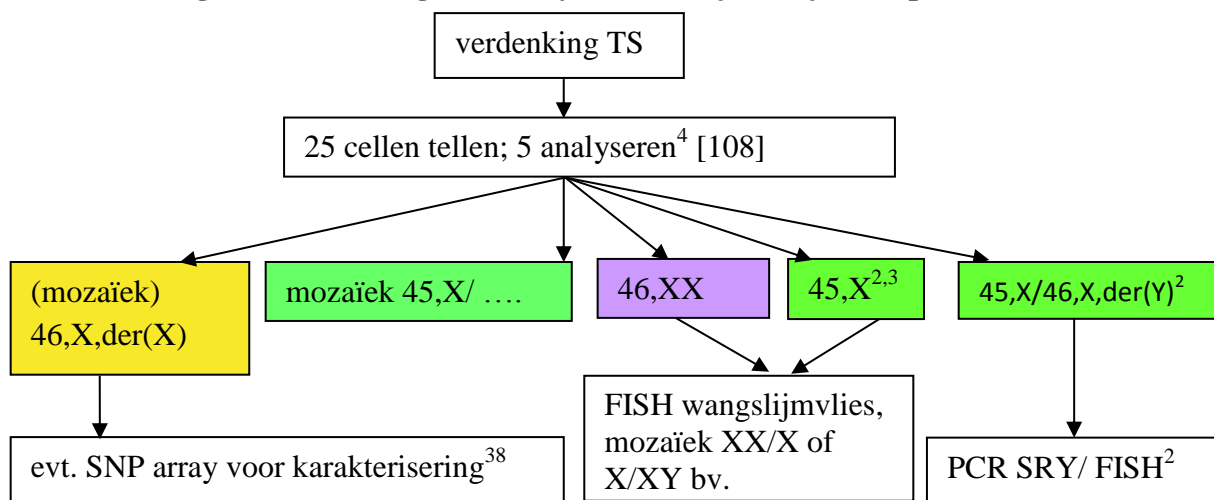


Na vaststelling Turner syndroom/Klinefelter syndroom dient de richtlijn Turner syndroom/Klinefelter syndroom te worden gevolgd en niet de richtlijn diagnostiek bij DSD.

C. Onderzoek naar Turner/Klinefelter syndroom in het kader van een puberteitsstoornis³⁷
[30,32]

Bij meisjes kan uitblijven puberteit een uiting zijn van (een variant) Turner syndroom. Bij nader onderzoek zijn, hoewel niet prominent, toch vaak wel andere kenmerken aanwezig. Bij verdenking TS en 46,XX dient een mozaïek TS uit gesloten te worden via onderzoek wangslimvlies² (zie richtlijn TS richtlijnen conventionele cytogenetica⁴).

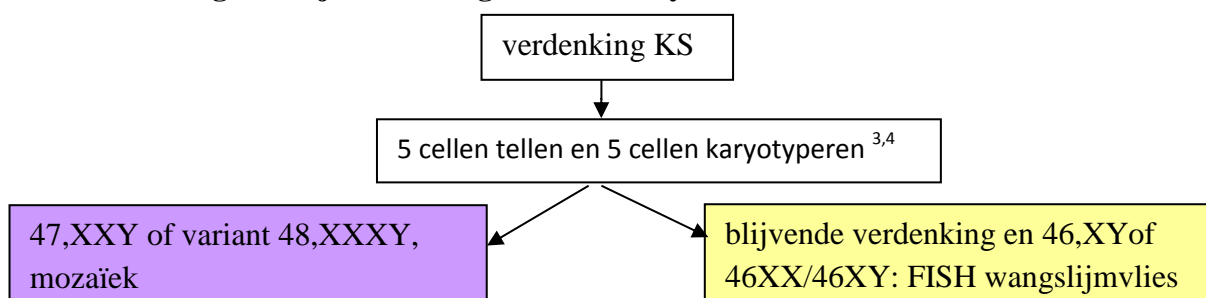
D1 Stroomdiagram verdenking Turner syndroom bij uitblijvende puberteit^{2,4,38}



Veel jongens met een 45,X/46,XY patroon hebben geen uitwendige genitale afwijkingen en komen spontaan in puberteit. Een deel heeft een hypospadie en is vaak al eerder gediagnostiseerd. Bij verdenking Turner syndroom is diagnostisering wel van belang vanwege

1. behandeling met GH mogelijk
2. hartafwijkingen/ aortadissectie komen ook bij jongens zonder genitale afwijkingen evenveel voor als bij meisjes met TS (opvolging/behandeling is aangewezen [44])

D2 Stroomdiagram bij verdenking Klinefelter syndroom



³⁷ Het gaat hier om indicaties voor chromosomenonderzoek

³⁸ Indien niet duidelijk een i(Xq) dan is nadere karakterisering middels SNP array vereist

Bij verdenking op Turner of Klinefelter syndroom dienen voldoende cellen geteld en geanalyseerd te worden⁴. Zo nodig dient onderzoek naar of ter specificering van mozaïeken middels FISH op wangslimvliescellen of urinesediment plaats te vinden.

E. Psychologisch onderzoek en begeleiding na de neonatale periode

Goede psychosociale begeleiding van ouders, kinderen, adolescenten en volwassenen is belangrijk en omvat o.m. voorlichting, acceptatie en leren omgaan met de genitale afwijking[27, 28].

Aan ouders en kinderen:

- Hoe kunnen ouders in voor kinderen begrijpelijke taal uitleg geven? Op welke leeftijd is welke informatie geschikt?
- Maatschappelijk kwetsbaarheid van het kind. Hoe kunnen ouders hun kind beschermen en weerbaar maken.
- Sommige kinderen met DSD gedragen zich anders dan de meeste seksegenootjes (atypisch genderrolgedrag). Ouders hierover voorlichten en hen helpen er mee om te gaan, hun kind te beschermen tegen kritische opmerkingen van derden, indien nodig.
- Sommige kinderen uiten twijfel over de eigen genderidentiteit of genderdysforie. Onderzoek naar gender identiteit is meestal pas goed mogelijk vanaf een (ontwikkelings) leeftijd van 8 jaar. Genderidentiteitsonderzoek is van belang bij veel vormen van DSD. Ook hier zijn voorlichting geven en ondersteunen van belang
- Ouders zonodig helpen de wensen en behoeften van het kind te erkennen en hun kind daar waar dat kan betrekken bij te nemen beslissingen. Zorg dragen dat kinderen zich vrij voelen te bespreken wat voor hen belangrijk is.
- Binnen de verschillende etnische en culturele gemeenschappen wordt verschillend gedacht over sekse en seksualiteit. Onvruchtbaarheid of atypisch genderrolgedrag wordt niet in iedere gemeenschap geaccepteerd. De psycholoog kan zonodig helpen om acceptatie in de eigen gemeenschap te optimaliseren, waarbij het belang van het kind steeds voorop dient te staan.

Aan adolescenten en volwassenen:

- Begeleiding bij aanvaarden van de diagnose, hulp bieden bij het verdriet en gêne over "anders" te zijn, over een atypische pubertaire ontwikkeling en over het afwijkend genitaal.
- Informatie over de (betekenis van) de diagnose kan verwarring geven over de gender en identiteit. Ondersteuning bieden om alle informatie te integreren in het zelfbeeld.
- jongeren hulp bieden bij formuleren van eigen wensen en zelf het gesprek met de arts te voeren.
- Seksualiteit en "daten" bespreekbaar maken. Hoe te communiceren over het eigen lichaam en de eigen seksualiteit met een geliefde. Bewustmaking van eigen seksualiteit en behoeften, deze te waarderen en op te komen voor eigen seksuele verlangens.
- Acceptatie, bespreekbaar maken en omgaan met verminderde vruchtbaarheid of ongewilde kinderloosheid. o.a. kan hierbij hulp worden gevraagd van een geestelijk verzorger.
- Omgaan met effecten van eerdere zorgervaringen zoals lichamelijk en genitaal onderzoek in de kindertijd, adviezen die destijds door dokters zijn gegeven en beslissingen die destijds door ouders zijn genomen.
- Transitie van de kinderen naar een volwassenen DSD team/ of een zorgverlener uit dat team is een belangrijk punt van aandacht. Vaak wordt een gezamenlijk consult bij de oude hoofdbehandelaar en de nieuwe hoofdbehandelaar daartoe georganiseerd. Voor jong volwassenen bij wie een DSD vastgesteld wordt, zijn de afzonderlijke leden van het "kinderteam" soms meer ervaren en kunnen zij laagdrempelig worden gevraagd om input.

8. BEPALEN RISICO OP GONADALE KIEMCELTUMOREN

Gonadale kiemceltumoren bij patiënten met een DSD

3

Bij 46,XX DSD is er, na zorgvuldige uitsluiting van de aanwezigheid van Y-chromosomaal materiaal, *geen* verhoogd risico. Verschillende vormen van DSD met Y-chromosomaal materiaal geven een verhoogd risico op gonadale kiemceltumoren. Niet de aanwezigheid van het volledige Y-chromosoom, maar specifiek de aanwezigheid van het GBY-gebied, mogelijk als gevolg van het *TSPY* bepaalt de hoogte van het risico [61,64,65]. Bij gonadale ontwikkelingsstoornissen treden meer en vroeger kiemceltumoren op dan bij androgeen synthese/werking stoornissen (zie bijlage E). Zie ook Wolffenbittel et al 2016 over chirurgische aspecten zoals gonadectomie of gonadale bipten[109]. Onderzoek bij mannen en vrouwen met een 45,X/46,XY karyotype, toont aan dat een verhoogd tumorrisico afhangt van het fenotype (samenhangend met de mate van gonadale (testiculaire) differentiatie) en de co-localisatie van de gonade. Het tumorrisico in deze groep is bij een ambigu genitaal en niet-scrotale gonaden *in situ* veel groter (rond 50%) dan bij jongens met een overwegend mannelijk fenotype (<20%) en vrouwen met een Turner fenotype (<5%). Zie ook de richtlijn Turner syndroom en referenties [24,43,71, 92]. Mosaïcisme voor Y-materiaal komt voor bij 6-11% van de patiënten met Turner syndroom [24,39].

2

Bij CAIS is het tumorrisico zeer laag op kinderleeftijd. Over het voorkomen van kiemcelkanker bij CAIS vrouwen op latere leeftijd zijn nauwelijks gegevens beschikbaar. Gonadale bipten of gonadectomie zijn, in overleg met patiënten, een optie bij intra-abdominale of inguinale gonaden die echografisch moeilijk te vervolgen zijn.

Aanbevolen wordt om zowel bij gonadectomie als bij een gonadaal bipt het materiaal centraal histologisch te laten onderzoeken, gezien de zeldzaamheid van dit soort tumoren en de benodigde expertise met o.a. de verschillende aanvullende immunohistochemische kleuringen en de interpretatie daarvan. De commissie stelt voor dit te centraliseren in Rotterdam, omdat dit centrum hier al ruime expertise mee heeft (groep van prof. Looijenga)²⁵ [24,64]. Als abdominale gonaden *in situ* blijven is nog niet duidelijk hoe de follow-up het beste plaats kan vinden. (Pre)maligne afwijkingen kunnen op echo en MRI worden gemist.

Ter vergroting van de expertise stelt de commissie voor om zowel bij gonadectomie als bij biopsie het materiaal (ook) centraal histologisch te laten onderzoeken

9. REFERENTIES

1. Adam MP, Fechner PY, Ramsdell LA, Badaru A, Grady RE, Pagon RA, McCauley E, Cheng EY, Parisi MA, Shnorhavorian M. Ambiguous genitalia: what prenatal genetic testing is practical? *Am J Med Genet A*. 2012 Jun;158A(6):1337-43
2. Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA, 2000: The role of a clinical score in the assesment of genitalia. *BJU International* 85: 120-124
3. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen AH, Conway G, Edwards ZL, Elford S, Hughes IA, Izatt L, Krone N, Miles HL, O'Toole S, Perry L, Sanders C, Simmonds M, Wallace AM, Watt A, Willis D UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clin. Endocrinol*. 2011,75(1):12-26; update 2015
4. Ahmed SF, Achermann JC, Arit W, Balen A, Conway G, Edwards Z, Elford S, Hueghes IA, Izatt L, Krone N, Miles H, O'Toole S, Perry L, Sanders C, Simmonds M, Watt A, Willis D. *Clin. Endocrinol. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015)*. 2015,84771-188
5. Amarillo IE, Nievera I, Hagan A, Huchthagowder V, Heeley J, Hollander A, Koenig J, Austin P, Wang T. Integrated small copy number variations and epigenome maps of disorders of sex development. *Hum Genome Var*. 2016 Jun 9;3:16012
6. Andrade JG, Guaragna MS, Soardi FC, Guerra-Junior G, Mello MP, Maciel-Guerra AT. Clinical and genetic findings of five patients with WT1-related disorders. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2008;52(8):1236-43
7. Arboleda VA, Lee H, Sánchez FJ, Délot EC, Sandberg DE, Grody WW, Nelson SF, Vilain E. Targeted massively parallel sequencing provides comprehensive genetic diagnosis for patients with disorders of sex development. *Clin Genet*. 2013 Jan;83(1):35-43
8. Baetens D, Mladenov W, Delle Chiaie B, Menten B, Desloovere A, Iotova V, Callewaert B, Van Laecke E, Hoebeke P, De Baere E, Cools M. Extensive clinical, hormonal and genetic screening in a large consecutive series of 46,XY neonates and infants with atypical sexual development. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Dec 14;9:209. PMC. Web. 29 July 2016
9. Baetens D, Stoop H, Peelman F, Todeschini AL, Rosseel T, Coppieters F, Veitia RA, Looijenga LH, De Baere E, Cools M. NR5A1 is a novel disease gene for 46,XX testicular and ovotesticular disorders of sex development. *Genet Med*. 2016 [Epub ahead of print]
10. Bashamboo A, Ledig S, Wieacker P, Achermann JC, McElreavey K. New technologies for the identification of novel genetic markers of disorders of sex development (DSD). *Sex Dev*. 2010 Sep;4(4-5):213-24. Erratum in: *Sex Dev*. 2010 Sep;4(4-5):224. Achermann, J.
11. Baxter RM, Vilain E. Translational genetics for diagnosis of human disorders of sex development. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:371-92
12. Baxter RM, Arboleda VA, Lee H, Barseghyan H, Adam MP, Fechner PY, Bargman R, Keegan C, Travers S, Schelley S, Hudgins L, Mathew RP, Stalker HJ, Zori R, Gordon OK, Ramos-Platt L, Pawlikowska-Haddad A, Eskin A, Nelson SF, Délot E, Vilain E. Exome sequencing for the diagnosis of 46,XY disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Feb;100(2):E333-44
13. Beranova M, Oliveira LM, Bedecarrats GY, Schipani E, Vallejo M, Ammini AC, Quintos JB, Hall JE, Martin KA, Hayes FJ, Pitteloud N, Kaiser UB, Crowley WF, Jr., Seminara SB. Prevalence, phenotypic spectrum, and modes of inheritance of gonadotropin-releasing hormone receptor mutations in idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1580-8
14. Bignon-Lauer A, Konrad D, Meyer M, DeBeaufort C, Schoenle EJ. Ovaries and female phenotype in a girl with 46,XY karyotype and mutations in the CBX2 gene. *Am J Hum Genet* 2009;84(5):658-63
15. Bouligand J, Ghervan C, Tello JA, Brailly-Tabard S, Salenave S, Chanson P, Lombes M, Millar RP, Guiochon-Mantel A, Young J. Isolated familial hypogonadotropic hypogonadism and a GNRH1 mutation. *N Engl J Med* 2009;360(26):2742-8
16. Bruce S, Hannula-Jouppi K, Peltonen J, Kere J, Lipsanen-Nyman M. Clinically distinct epigenetic subgroups in Silver-Russell syndrome: the degree of H19 hypomethylation associates with phenotype severity and genital and skeletal anomalies. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):579-87

17. Bruysters M, Christin-Maitre S, Verhoef-Post M, Sultan C, Auger J, Faugeron I, Larue L, Lumbroso S, Themmen AP, Bouchard P. A new LH receptor splice mutation responsible for male hypogonadism with subnormal sperm production in the propositus, and infertility with regular cycles in an affected sister. *Hum Reprod* 2008; 23(8):1917-23
18. Chan YM, de Guillebon A, Lang-Muritano M, Plummer L, Cerrato F, Tsiaras S, Gaspert A, Lavoie HB, Wu CH, Crowley WF, Jr., Amory JK, Pitteloud N, Seminara SB. GNRH1 mutations in patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(28):11703-8
19. Chitty LS, Chatelain P, Wolffenbittel KP, Aigrain Y. Prenatal management of disorders of sex development. *J Pediatr Urol.* 2012 Dec;8(6):576-84
20. Claahsen-van der Grinten HL, Hoefsloot LH. Van gen naar ziekte; het adrenogenaal syndroom en het CYP21A2-gen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151(21):1174-7
21. Claahsen-van der Grinten HL, van Kuyk EM, Dessens AB, Drop SLS, Otten BJ. De pasgeborene met een gestoorde geslachtelijke ontwikkeling. *Tijdschrift voor Kindergeneeskunde* 2008;76(3):105-11
22. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lebouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998;392(6674):398-401
23. Cole LW, Sidis Y, Zhang C, Quinton R, Plummer L, Pignatelli D, Hughes VA, Dwyer AA, Raivio T, Hayes FJ, Seminara SB, Huot C, Alos N, Speiser P, Takeshita A, Van Vliet G, Pearce S, Crowley WF, Jr., Zhou QY, Pitteloud N. Mutations in prokineticin 2 and prokineticin receptor 2 genes in human gonadotrophin-releasing hormone deficiency: molecular genetics and clinical spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3551-9
24. Cools M, Drop SL, Wolffenbittel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006;27(5):468-84
25. Cools M, Looijenga LH, Wolffenbittel KP, T'Sjoen G. Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients. *Endocr Dev.* 2014;27:185-96
26. Cools M. Germ cell cancer risk in DSD patients. *Ann Endocrinol (Paris).* 2014 May;75(2):67-71
27. Dessens AB., Van hoorde B. Genderontwikkeling en seksualiteit bij Differences of Sex Development. *Tijdschrift voor Seksuologie*, 2017;41:78-86
28. Dessens AB, Cohen-Kettenis PT. Psychological management. E-learning programme Pediatric Endocrinology Societies of Europe (ESPE) Mediclopedia, 2010 https://www.europe.org/education/e-learning/espe_e-learning.html
29. Dode C, Levilliers J, Dupont JM, De Paepe A, Le Du N, Soussi-Yanicostas N, Coimbra RS, Delmaghani S, Compain-Nouaille S, Baverel F, Pecheux C, Le Tessier D, Cruaud C, Delpech M, Speleman F, Vermeulen S, Amalfitano A, Bachelot Y, Bouchard P, Cabrol S, Carel JC, Delemarre-van de Waal H, Goulet-Salmon B, Kottler ML, Richard O, Sanchez-Franco F, Saura R, Young J, Petit C, Hardelin JP. Loss-of-function mutations in FGFR1 cause autosomal dominant Kallmann syndrome. *Nat Genet* 2003;33(4):463-5
30. Donaldson MD, Gault EJ, Tan KW, Dunger DB. Optimising management in Turner syndrome: from infancy to adult transfer. *Arch Dis Child* 2006;91(6):513-20
31. Dong Y, Yi Y, Yao H, Yang Z, Hu H, Liu J, Gao C, Zhang M, Zhou L, Asan, Yi X, Liang Z. Targeted next-generation sequencing identification of mutations in patients with disorders of sex development. *BMC Med Genet.* 2016 Mar 15;17:23. doi: 10.1186/s12881-016-0286-2
32. Dosswell BH, Visootsak J, Brady AN, Graham JM, Jr. Turner syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45(4):301-13
33. Doty RL, Shaman P, Kimmelman CP, Dann MS. University of Pennsylvania Smell Identification Test: a rapid quantitative olfactory function test for the clinic. *Laryngoscope* 1984;94(2pt1):176-8
34. Douglas G, Axelrad ME, Brandt ML, Crabtree E, Dietrich JE, French S, Gunn S, Karaviti L, Lopez ME, Macias CG, McCullough LB, Suresh D, Austin E, Reid Sutton V. Guidelines for evaluating and managing children born with disorders of sexual development. *Pediatr Ann.* 2012 Apr;41(4):e1-7

35. Eggers S, Sadedin S, van den Bergen JA, Robevska G, Ohnesorg T, Hewitt J, Lambeth L, Bouty A, Knarston IM, Tan TY, Cameron F, Werther G, Hutson J, O'Connell M, Grover SR, Heloury Y, Zacharin M, Bergman P, Kimber C, Brown J, Webb N, Hunter MF, Srinivasan S, Titmuss A, Verge CF, Mowat D, Smith G, Smith J, Ewans L, Shalhoub C, Crock P, Cowell C, Leong GM, Ono M, Lafferty AR, Huynh T, Visser U, Choong CS, McKenzie F, Pachter N, Thompson EM, Couper J, Baxendale A, Gecz J, Wheeler BJ, Jefferies C, MacKenzie K, Hofman P, Carter P, King RI, Krausz C, van Ravenswaaij-Arts CM, Looijenga L, Drop S, Riedl S, Cools M, Dawson A, Juniarto AZ, Khadilkar V, Khadilkar A, Bhatia V, Dũng VC, Atta I, Raza J, Thi Diem Chi N, Hao TK, Harley V, Koopman P, Warne G, Faradz S, Oshlack A, Ayers KL, Sinclair AH. Disorders of sex development: insights from targeted gene sequencing of a large international patient cohort. *Genome Biol.* 2016, 17(1):243
36. Falardeau J, Chung WC, Beenken A, Raivio T, Plummer L, Sidis Y, Jacobson-Dickman EE, Eliseenkova AV, Ma J, Dwyer A, Quinton R, Na S, Hall JE, Huot C, Alois N, Pearce SH, Cole LW, Hughes V, Mohammadi M, Tsai P, Pitteloud N. Decreased FGF8 signaling causes deficiency of gonadotropin-releasing hormone in humans and mice. *J Clin Invest* 2008;118(8):2822-31
37. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975;86(3):395-8
38. Fischbach NV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005;116(4):984-8
39. Freriks K, Timmers HJ, Netea-Maier RT, Beerendonk CC, Otten BJ, van Alfen-van der Velden JA, Traas MA, Mieloo H, van de Zande GW, Hoefsloot LH, Hermus AR, Smeets DF. Buccal cell FISH and blood PCR-Y detect high rates of X chromosomal mosaicism and Y chromosomal derivatives in patients with Turner syndrome. *Eur J Med Genet.* 2013 Sep;56(9):497-501
40. Garagorri JM, Rodriguez G, Lario-Elboj AJ, Olivares JL, Lario-Munoz A, Orden I. Reference levels for 17-hydroxyprogesterone, 11-desoxycortisol, cortisol, testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and androstenedione in infants from birth to six months of age. *Eur J Pediatr* 2008;167(6):647-53
41. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 8th ed. 2007. McGraw-Hill Companies, Inc.
42. Goede J, Hack WW, Sijstermans K, van der Voort-Doedens LM, Van der Ploeg T, Meij-de Vries A, Delemarre-van de Waal HA. Normative values for testicular volume measured by ultrasonography in a normal population from infancy to adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2011;76(1):56-64
43. Gravholt CH, Fedder J, Naeraa RW, Muller J. Occurrence of gonadoblastoma in females with Turner syndrome and Y chromosome material: a population study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3199-202
44. De Groote K, Cools M, De Schepper J, Craen M, François I, Devos D, Carbonez K, Eyskens B, De Wolf D. Cardiovascular pathology in males and females with 45,X/46,XY mosaicism. *PLoS One.* 2013;8(2):e54977
45. Hardelin JP, Dodé C. The complex genetics of Kallmann syndrome: KAL1, FGFR1, PROKR2, PROK2, et al. *Sex Dev* 2008;2(4-5):181-93
46. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2006;2(3):148-62
47. Hughes IA, Nihoul-Fékété C, Thomas B, Cohen-Kettenis PT. Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:351-365
48. Hughes IA, Morel Y, McElreavey K, Rogol A. Biological assessment of abnormal genitalia. *J Pediatr Urol.* 2012 Dec;8(6):592-6
49. Jaillard S, Bashamboo A, Pasquier L, Belaud-Rotureau MA, McElreavey K, Odent S, Ravel C. Gene dosage effects in 46, XY DSD: usefulness of CGH technologies for diagnosis. *J Assist Reprod Genet.* 2015 Feb;32(2):287-91
50. Jira PE, Waterham HR, Wanders RJ, Smeitink JA, Sengers RC, Wevers RA. Smith-Lemli-Opitz syndrome and the DHCR7 gene. *Ann Hum Genet* 2003;(Pt3):269-80
51. Jongmans MCJ, van Ravenswaaij-Arts CMA, Pitteloud N, Ogata T, Sato N, Claahsen-van der Grinten H, van der Donk K, Seminara S, Bergman J, Brunner H, Crowley WF Jr, Hoefsloot LH. *CHD7* mutations in patients initially diagnosed with Kallmann Syndrome - the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clin Genet* 2009;75(1):65-71

52. Josso N, Belville C, di Clemente N, Picard JY. AMH and AMH receptor defects in persistent Mullerian duct syndrome. *Hum Reprod Update* 2005;11(4):351-6
53. Juniarto AZ, van der Zwan YG, Santosa A, Ariani MD, Eggers S, Hersmus R, Themmen AP, Bruggenwirth HT, Wolffenbittel KP, Sinclair A, White SJ, Looijenga LH, de Jong FH, Faradz SM, Drop SL. Hormonal evaluation in relation to phenotype and genotype in 286 patients with a disorder of sex development from Indonesia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Aug;85(2):247-57
54. Kim H, Kurth I, Lan F, Meliciani I, Wenzel W, Eom SH, Kang GB, Rosenberger G, Tekin M, Ozata M, Bick DP, Sherins RJ, Walker SL, Shi Y, Gusella JF, Layman LC. Mutations in *CHD7*, encoding a chromatin-remodeling protein, cause idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann syndrome. *Am J Human Genet*, 2008;83(4):511-9
55. Köhler B¹, Biebermann H, Friedsam V, Gellermann J, Maier RF, Pohl M, Wieacker P, Hiort O, Grüters A, Krude H. Analysis of the Wilms' tumor suppressor gene (WT1) in patients with 46,XY disorders of sex development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):E1131-6. doi: 10.1210/jc.2010-2804. Epub 2011 Apr 20
56. Krone N, Arit W. Genetics of congenital adrenal hyperplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23(2):181-92
57. Kulle A, Krone N, Holterhus PM, Schuler G, Greaves RF, Juul A, de Rijke YB, Hartmann MF, Saba A, Hiort O, Wudy SA. Steroid hormone analysis in diagnosis and treatment of DSD: position paper of EU COST action BM 1303 'DSDnet'. *Eur J Endocrinol* 2017;176:P1-9
58. Laino L, Majore S, Preziosi N, Grammatico B, De Bernardo C, Scommegna S, Rapone AM, Marrocco G, Bottillo I, Grammatico P. Disorders of sex development: a genetic study of patients in a multidisciplinary clinic. *Endocr Connect*. 2014; Dec;3(4):180-92
59. Lambert SM, Vilain EJ, Kolon TF. A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol Clin North Am*. 2010 May;37(2):195-205
60. Larson A, Nokoff NJ, Travers S. Disorders of sex development: clinically relevant genes involved in gonadal differentiation. *Discov Med*. 2012 Nov;14(78):301-9
61. Lau YF. Gonadoblastoma, testicular and prostate cancers, and the TSPY gene. *Am J Hum Genet* 1999;64(4):921-7
- 62-1. Ledig S, Hiort O, Scherer G, Hoffmann M, Wolff G, Morlot S, Kuechler A, Wieacker P. Array-CGH analysis in patients with syndromic and non-syndromic XY gonadal dysgenesis: evaluation of array-CGH as diagnostic tool and search for new candidate loci. *Hum Reprod* 2010;25(10):2637-46
63. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics* 2006;118(2):e488-e500
64. Li Y, Tabatabai ZL, Lee TL, Hatakeyama S, Ohyama C, Chan WY, Looijenga LH, Lau YF. The Y-encoded TSPY protein: a significant marker potentially plays a role in the pathogenesis of testicular germ cell tumors. *Hum Pathol* 2007;38(10):1470-81
65. Li Y, Vilain E, Conte F, Rajpert-De Meyts E, Lau YF. Testis-specific protein Y-encoded gene is expressed in early and late stages of gonadoblastoma and testicular carcinoma in situ. *Urol Oncol* 2007;25(2):141-6
66. Litwin A, Aitkin I, Merlob P. Clitoral length assessment in newborn infants of 30 to 41 weeks gestational age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1991 Feb 25;38(3):209-12
67. Lloyd J, Crouch NS, Minto CL, Liao LM, Creighton SM. Female genital appearance: "normality" unfolds. *BJOG* 2005;112(5):643-6
68. Low Y, Hutson JM. Rules for clinical diagnosis in babies with ambiguous genitalia. *J Paediatr Child Health* 2003;39(6):406-13
69. Manuel M, Katayama PK, Jones HW, Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124(3):293-300
70. Massa GG, Langenhorst V, Oostdijk W, Wit JM. [Micropenis in children: etiology, diagnosis and therapy]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141(11):511-5
71. Mazzanti L, Cicognani A, Baldazzi L, Bergamachi R, Scarano E, Strocchi S, Nicoletti A, Mencarelli F, Pittalis M, Forabosco A, Cacciari E. Gonadoblastoma in Turner syndrome and Y-chromosome-derived material. *Am J Med Genet* 2005;135A:150-4
72. McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE, McCullough LB, Sutton VR, Austin EG, Schlomer B, Roth DR, Karaviti L, Gunn S, Hicks MJ, Macias CG. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;2014(1):4

73. Michala L, Aslam N, Conway GS, Creighton SM. The clandestine uterus: or how the uterus escapes detection prior to puberty. *BJOG*. 2010 Jan;117(2):212-5
74. Migeon CJ, Wisniewski. Human sex differentiation: from transcription factors to gender. *AB Horm Res* 2000;53:22,25
75. Miura K, Acierno JS, Jr., Seminara SB. Characterization of the human nasal embryonic LHRH factor gene, NELF, and a mutation screening among 65 patients with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism (IHH). *J Hum Genet* 2004;49(5):265-8
76. Moisan AM, Ricketts ML, Tardy V, Desrochers M, Mebarki F, Chaussain JL, Cabrol S, Raux-Demay MC, Forest MG, Sippell WG, Peter M, Morel Y, Simard J. New insight into the molecular basis of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: identification of eight mutations in the HSD3B2 gene eleven patients from seven new families and comparison of the functional properties of twenty-five mutant enzymes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4410-25
77. Mohnach L, Fechner PY, Keegan CE. Nonsyndromic Disorders of Testicular Development. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016. 2008 May 21 [updated 2016 Jun 2].
78. Mota BC, Oliveira LM, Lago R, Brito P, Canguçu-Campinho AK, Barroso U Jr, Toralles MB. Clinical profile of 93 cases of 46, XY disorders of sexual development in a referral center. *Int Braz J Urol*. 2015 Sep-Oct;41(5):975-81
79. Nicolino M, Bendelac N, Jay N, Forest MG, David M. Clinical and biological assessments of the undervirilized male. *BJU Int* 2004;93(Suppl 3):20-5
80. Oberfield SE, Mondok A, Shahrivar F, Klein JF, Levine LS. Clitoral size in full-term infants. *Am J Perinatol* 1989;6(4):453-4
81. Öcal G, Berberoğlu M, Sıklar Z, Aycan Z, Hacıhamdioglu B, Erdevе ŞŞ, Çamtosun E, Kocaay P, Ruhi HI, Kılıç BG, Tukun A. Clinical review of 95 patients with 46,XX disorders of sex development based on the new Chicago classification. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015 Feb;28(1):6-11
82. Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2004;89(5):401-7
83. Pitteloud N, Zhang C, Pignatelli D, Li JD, Raivio T, Cole LW, Plummer L, Jacobson-Dickman EE, Mellon PL, Zhou QY, Crowley WF. Loss-of-function mutation in the prokineticin 2 gene causes Kallmann syndrome and normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(44):17447-52
84. Pajkrt E, Chitty LS. Prenatal gender determination and the diagnosis of genital anomalies. *BJU Int* 2004;93(suppl.3):12-9
85. Pajkrt E, Petersen OB, Chitty LS. Fetal genital anomalies: an aid to diagnosis, *Prenat Diagn* 2008;28(5):389-98
86. Pasterski V, Prentice P, Hughes IA. Impact of the consensus statement and the new DSD classification system. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr;24(2):187-95
87. Prader A. Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital Adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. *Helv Paediatr Acta* 1954;9(3):231-48
88. Rey RA, Grinspon RP. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011 Apr;25(2):221-38
89. Rodriguez-Buritica D. Overview of genetics of disorders of sexual development. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Dec;27(6):675-84
90. de Roux N, Young J, Misrahi M, Genet R, Chanson P, Schaison G, Milgrom E. A family with hypogonadotropic hypogonadism and mutations in the gonadotropin-releasing hormone receptor. *N Engl J Med* 1997;337(22):1597-602
91. de Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(19):10972-6
92. Sallai A, Sóllyom J, Dobos M, Szabó J, Halász Z, Ságodi L, Niederland T, Kozári A, Bertalan R, Ugocsai P, Fekete G. Y-chromosome makers in Turner syndrome: screening of 130 patients. *J Endocrinol Invest* 2010;33(4):222-7
93. Sandberg DE, Callens N, Wisniewski AB. Disorders of Sex Development (DSD): Networking and

- Standardization Considerations. *Horm Metab Res.* 2015 May;47(5):387-93
94. Schonfield WA, Beebe GW. Normal growth and variation in the male genitalia from birth to maturity. *J Urol* 1942;(48):759-77
 95. Scully RE. Gonadoblastoma. A review of 74 cases. *Cancer* 1970;25(6):1340-56
 96. Seminara SB, Messenger S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS, Jr., Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinn KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF, Jr., Aparicio SA, Colledge WH. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med* 2003;349(17):1614-27
 97. Sharp T, Fraser N, Shenoy MU, Randell T, Denvir L, Williams AR. 46XY girls: the importance of careful newborn examination. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012 Apr;25(2):103-4
 98. van Silfhout A, Boot AM, Dijkhuizen T, Hoek A, Nijman R, Sikkema-Raddatz B, Ravenswaaij-Arts CM. A unique 970 kb microdeletion in 9q33.3, including the NR5A1 gene in a 46,XY female. *Eur J Med Genet* 2009;52(2-3):157-60
 99. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998;18(3):213-5
 100. Topaloglu AK, Reimann F, Guclu M, Yalin AS, Kotan LD, Porter KM, Serin A, Mungan NO, Cook JR, Ozbek MN, Imamoglu S, Akalin NS, Yuksel B, O'Rahilly S, Semple RK. TAC3 and TACR3 mutations in familial hypogonadotropic hypogonadism reveal a key role for Neurokinin B in the central control of reproduction. *Nat Genet* 2009;41(3):354-8
 101. Tsai PS, Gill JC. Mechanisms of disease: Insights into X-linked and autosomal-dominant Kallmann syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2(3):160-71
 102. van Tijn DA, Schroot EJ, Delemarre-van de Waal HA, de Vijlder JJ, Vulmsa T. Early assessment of hypothalamic-pituitary-gonadal function in patients with congenital hypothyroidism of central origin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):104-9. Epub 2006 Oct 17
 103. Verp MS, Simpson JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987;25(2):191-218
 104. Vetro A, Dehghani MR, Kraoua L, Giorda R, Beri S, Cardarelli L, Merico M, Manolakos E, Parada-Bustamante A, Castro A, Radi O, Camerino G, Brusco A, Sabaghian M, Sofocleous C, Forzano F, Palumbo P, Palumbo O, Calvano S, Zelante L, Grammatico P, Giglio S, Basly M, Chaabouni M, Carella M, Russo G, Bonaglia MC, Zuffardi O. Testis development in the absence of SRY: chromosomal rearrangements at SOX9 and SOX3. *Eur J Hum Genet.* 2015 Aug;23(8):1025-32
 105. Vinci G, Brauner R, Tar A, Rouba H, Sheth J, Sheth F, Ravel C, McElreavey K, Bashamboo A. Mutations in the TSPYL1 gene associated with 46,XY DSD and male infertility. *Fertil Steril* 2009;92(4):1347-50
 106. Walter KN, Kienzle FB, Frankenschmidt A, Hiort O, Wudy SA, van der Werf-Grohmann N, Superti-Furga A, Schwab KO. Difficulties in diagnosis and treatment of 5alpha-reductase type 2 deficiency in a newborn with 46,XY DSD. *Horm Res Paediatr.* 2010; 74(1):67-71
 107. Wheeler PG, Weaver DD. Partial urorectal septum malformation sequence: a report of 25 cases. *Am J Med Genet* 2001;103(2):99-105
 108. Wiktor AE, Bender G, Van Dyke DL. Identification of sex chromosome mosaicism: is analysis of 20 metaphase cells sufficient? *Am J Med Genet A* 2009;149A(2):257-9
 109. Wolffenbittel KP, Hersmus R, Stoop H, Biermann K, Hoebeke P, Cools M, Looijenga LHJ. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. *J Pediatr Urol* 2016;12:411-416
 110. Zachmann M, Prader A, Kind HP, Hafliger H, Budliger H. Testicular volume during adolescence. Cross-sectional and longitudinal studies. *Helv Paediatr Acta* 1974;29(1):61-72
 111. van der Zwan, Biermann K, Wolffenbittel KP, Cools M, Looijenga LH. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol.* 2015 Apr;67(4):692-701

- http://nvog-documenten.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&richtlijn_id=918
- (richtlijn primaire amenorroe)
- <https://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenoverzicht/Details/tabid/1558/articleType/ArticleView/articleId/784/Turner-syndroom-van.aspx> (richtlijn Turner syndroom)
- <http://www.vkgl.nl/nl/> (richtlijnen conventioneel cytogenetica)
- <http://www.erasmusmc.nl/pathologie/research/lepo/4530687>
- <http://www.dsdfamilies.org/docs/brochures/DSD%20Belgium%20final.pdf> (early days)
- <http://www.dnadiagnostiek.nl>
- <http://www.beshg.be/index.php?page=centers>
- <http://www.nvhg-nav.nl/page.aspx?page=vkglcommissies>
- <http://www.Orpha.net>
- <http://www.dsdfamilies.org/dsdfamilies/brochures.php>
- <http://www.nvacp.nl/page/Medisch/Aandoeningen/AGS/CAH>
- <http://www.erfelijkheid.nl/ziektes>
- <http://www.vkgl.nl/nl/diagnostiek/kwaliteit>
- <http://www.uzgent.be/nl/zorgaanbod/mdteams/Centrum%20voor%20aandoeningen%20van%20de%20geslachtsontwikkeling/Paginas/Informatiefolders-en-nuttige-links.aspx>
- <http://www.dsdnederland.nl/?gclid=CN3zvanMnc4CFRaeGwod5T8Maw>
- <https://mrkhbe.wordpress.com/>

10. BIJLAGEN

A: Kwaliteitsindeling

Tabel 1a **Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies**⁸

	Diagnostisch accuratesse-onderzoek	Etiologie, prognose
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau	
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een ‘gouden standaard’) met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad.	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor ‘confounding’ en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiëntcontrole-onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek	
D	Mening van deskundigen	

Tabel 1b **Niveau van conclusies**⁸

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 Onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 Onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

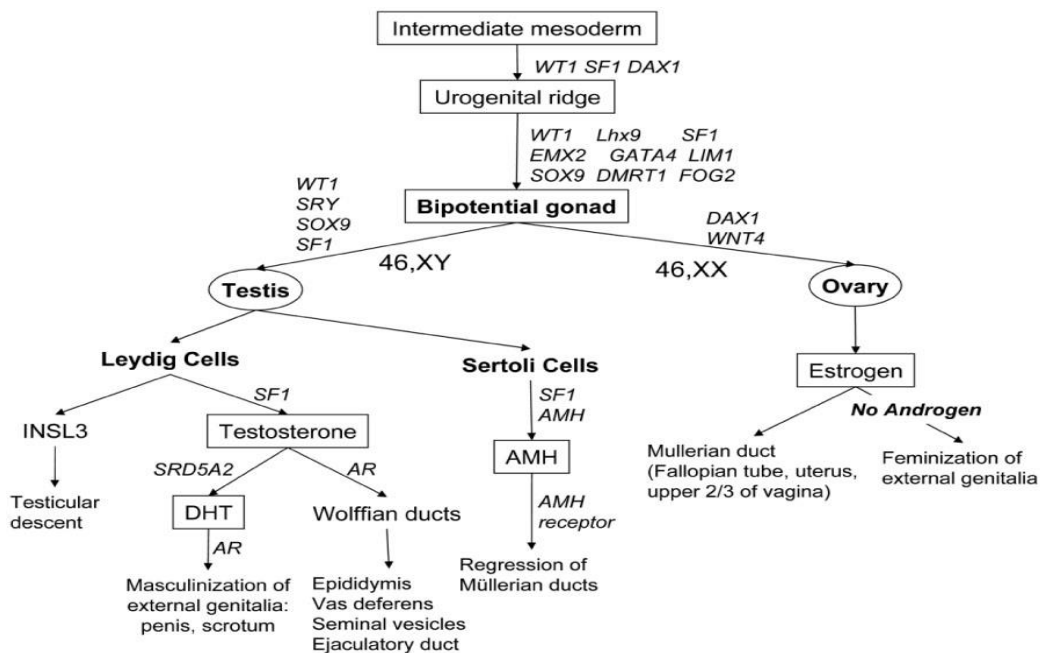
B: Beknopte samenvatting normale embryologie en genetica (zie ook⁵[88])

Deze samenvatting is bedoeld als achtergrondkennis; uitgangspunt is hier de embryologie, en *niet* de klinische presentatie. Deze achtergrondgegevens zijn bedoeld om de genoemde aanbevolen onderzoeken te kunnen plaatsen binnen de etiologie van de klinische afwijkingen.

In de figuur staan de belangrijkste genen en processen samengevat.

a. Vorming indifferente gonade

De indifferente gonade ontstaat uit de mesonephros (oernier). Verschillende genen zijn bekend die hierbij een rol spelen: o.a. *WT1*, *DAX1*, *SF1*.

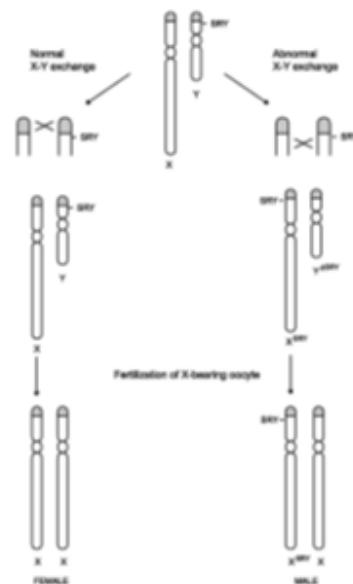


Adapted from [47,82,74]

b. SRY-gen

Het *SRY*-gen bevindt zich net onder het pseudoautosomale gebied op het Y-chromosoom en speelt een sleutelrol bij de differentiatie van de indifferente gonade richting testis en dus bij de vorming van testosteron (Leydig) en Anti-Mullerian Hormone of Mullerian Inhibiting Substance (Sertoli) producerende cellen.

Door unequal cross-over tussen het X- en Y-chromosoom kan het *SRY*-gen op het X-chromosoom terecht komen. Dit is de meest voorkomende oorzaak van XX-mannen.



c. Invloed AMH en testosteron op genitalia interna

In week 7 zijn onder invloed van o.a. *PAX2*, *WNT4* en *LIM1*, buizen van Wolff en Müller gevormd in de mesonephros. Onder invloed van *SRY* (via *SOX9*) vormen zich:

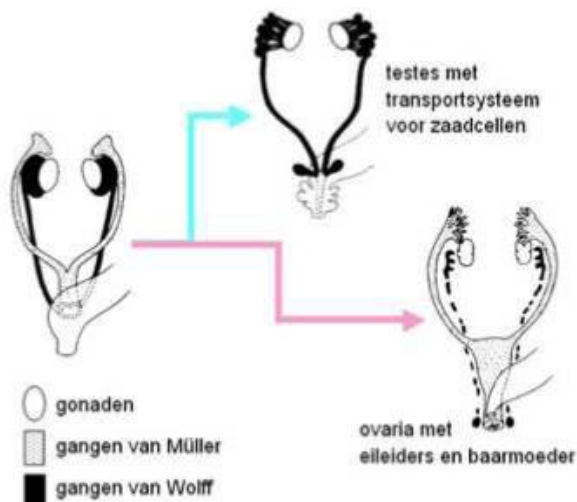
- Sertolicellen: produceren AMH → regressie buizen van Müller
- Leydigcellen: produceren testosteron (lokaal) → uitgroei buizen van Wolff

Als er geen *SRY* is:

- Geen AMH → uitgroei buizen van Müller
- Geen testosteron → regressie buizen van Wolff

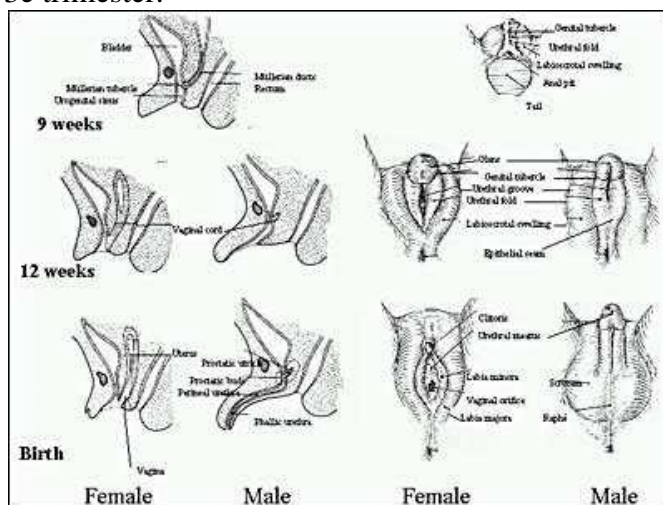
AMH-defect → persisterend Mullerian duct syndrome

Testosteron biosynthese/receptor defect → XY vrouw ~ ondergeviriliseerde jongen



d. Differentiatie uitwendig genitaal

In de mannelijke foetus vindt lokale omzetting plaats van testosteron naar dihydrotestosteron (DHT) onder invloed van 5α -reductase. Dihydrotestosteron bindt aan de androgeenreceptor met als gevolg activatie van genen (groeifactoren) verantwoordelijk voor de uitgroei van de genitale tuberkel en vorming van penis en scrotum. De maximale phallus-groei vindt plaats in het 3e trimester.



e. Rol testosteron

Voor de start van de testosteronproductie en de ontwikkeling van de Leydigcellen is *SFI* belangrijk. Een mutatie in dit gen is een keer beschreven bij vanishing testis.

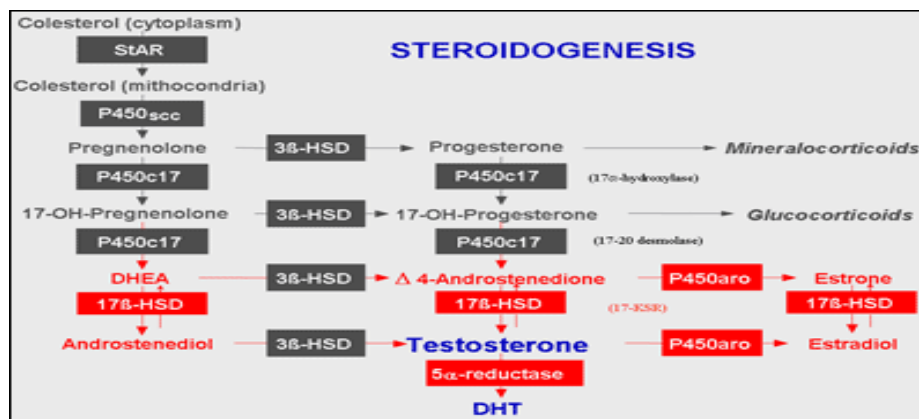
Testosteronproductie door Leydig cellen:

- buizen van Wolff (lokaal testosteron nodig, voor productie DHT op gang komt)
- prostaat
- virilisatie genitalia externa (DHT)

Controle van testosteronproductie

- *SFI* initiatie van steroïd synthese
- hCG stimuleert de Leydig cellen via de LHR tot 3e trimester
- hypothalame-hypofyse-gonadale as (LH) stimuleert de Leydigcellen vanaf 3e trimester

Daarom resulteert hypofysaire gonadotropine deficiëntie in een micropenis, maar resulteert een LH-receptor-deficiëntie in Leydig cel hypoplasie.

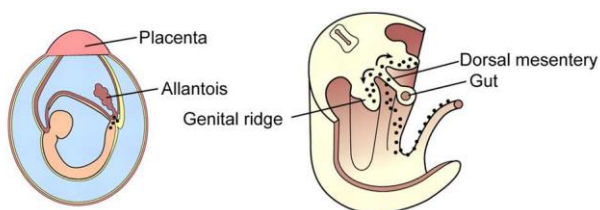


f. Genen betrokken bij vorming uitwendig genitaal

- LH-receptor (autosomaal recessief → Leydig cel hypoplasie)
- Testosteron-biosynthese (autosomaal recessief)
 - syndroom (SLO)
 - niet-syndroom: testosteron ↓ of ↑
- Omzetting testosteron in DHT: *SRD5A2* (autosomaal recessief)
- Androgeen actie: *AR* (X-linked)

g. Geslachtscellen

De geslachtscellen migreren van de dooierzak naar de genitaalplooi. Ze zijn in de genitaalplooi niet meer mobiel, maar nog wel bipotent. In de gonade vindt de switch naar mannelijke of vrouwelijke geslachtscellen plaats o.i.v de somatische cellen in de gonade. De Sertoli-cellen zorgen voor de ontwikkeling van gonocyten uit de kiemcellen. Na de puberteit: LH → testosteron → spermatogenese.



C: Anamnese, lichamelijk onderzoek en normaalwaarden, Pradersadiëring, EMS en endocrinologische testen

a. Anamnese: Bij de anamnese dient o.a. aandacht te zijn voor [21,68,79,82]:

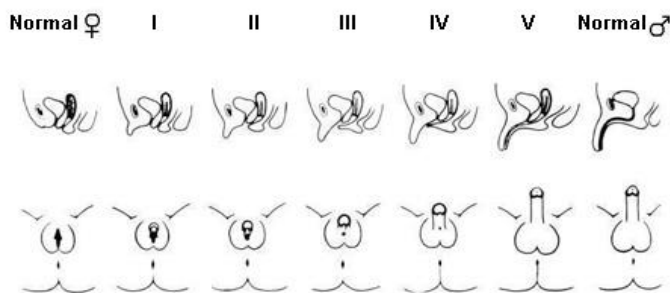
- Beloop zwangerschap. Termijn en geboortegewicht. Ligging bij geboorte (hoofd of stuit)
- Medicijn- en drugsgebruik tijdens zwangerschap
- Androgeengebruik tijdens zwangerschap
- Tekenen van virilisatie bij moeder tijdens de zwangerschap
- Familieanamnese: drie generatie-stamboom met aandacht voor:
 - consanguïteit
 - ambigu genitaal
 - aangeboren afwijkingen in het algemeen, schedeltrauma
 - primaire amenorroe of late puberteit, adrenogenitaal syndroom
 - vroeg neonataal overleden kinderen
 - habituele abortus, infertiliteit, ongewenste kinderloosheid
 - auto-immuunziekten, bestraling en chemotherapie

b. Lichamelijk onderzoek [21,68,79,82]

Er dient een volledig lichamelijk onderzoek plaats te vinden met speciale aandacht voor

- Biometrie (gewicht, lengte en schedelomtrek) incl. verhoudingen
- Lokalisatie gonaden (indien mogelijk). Beschrijven en opmeten uitwendig genitaal (phallus, labioscrotale wallen, urogenitale plooien, urethra-positie, wel/geen separate introitus zichtbaar) en vastleggen volgens Prader-indeling (zie figuur 1 en tabel 3) én EMS score, puberteitskenmerken
- Dysmorphieën (evt. ook bij ouders nakijken)/midlinedefecten
- Huid: pigmentatie van scrotum, labia, tepels
- Bloeddruk
- Synkinesieën

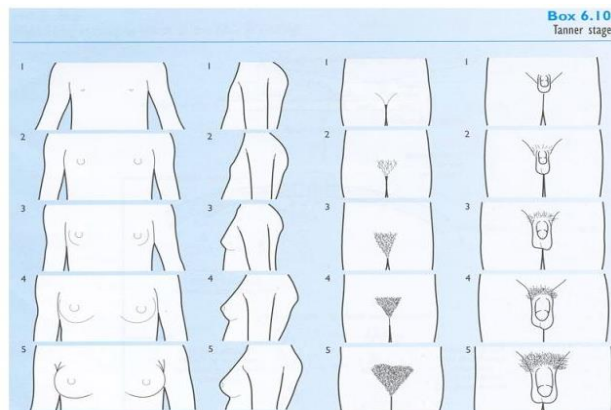
Figuur 1. Prader-stadiëring: Verschillende stadia van virilisatie volgens Prader[87]



Graad I: vrouwelijk met iets vergrote clitoris; **graad II:** vergrote phallus met posterieure fusie van de labioscrotale wallen, zonder urogenitale sinus; **graad III:** significant vergrote phallus met vrijwel complete fusie van de labioscrotale wallen en de aanwezigheid van een urogenitale sinus met perineale opening; **graad IV:** phallus met complete fusie van de labioscrotale wallen en een urogenitale sinus met opening aan de ventrale basis van de phallus; **graad V:** goed ontwikkelde phallus met complete fusie van de labioscrotale wallen en een urogenitale sinus met opening op de schacht of de glans van de phallus.

Figuur 2. Tanner stadiëring

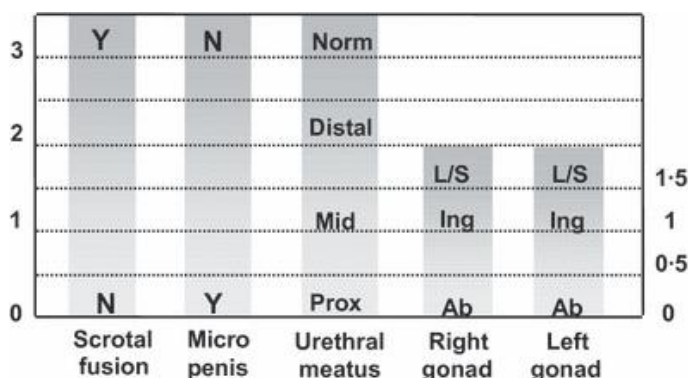
Borstontwikkeling, beharing en genitale groei



Tabel 1. Normaalwaarden genitalia externa³⁹

Normaalwaarden man	Gestreckte penislengte cm (sd)	Testisvolume ml	Referentie
Prematuur 30 weken	2,5 (0,4)		
Prematuur 34 weken	3,0 (0,4)		
A term	3,5 (0,4)	0,52	[37]
0-5 maanden	3,9 (0,8)	0,52	[42,70,110]
6-12 maanden	4,3 (0,8)	-	[42,70]
1-2 jaar	4,7 (0,8)	-	[42,70]
Volwassen	13,3 (1,6)	16,5-18,2	[42,70,94,110]
Normaalwaarden ⁴⁰ vrouw	Clitorislengte mm (sd)	Clitorisbreedte mm(sd)	Referentie
30 gestational weeks- A terme	4,0 (1,2)	3,3 (0,8)	[66,80]
Volwassen	19,1 (8,7)	5,5 (1,7)	[67]

EMS Score



De EMS score berekenen geeft een objectieve maat voor de mate van virilisatie van de genitalia externa [3]. Aanvullend onderzoek zou bij een score <11 nodig zijn

Tabel 2. EMS en IMS score (aangepast van Ahmed 2000[2]): masculinisatie gebaseerd

³⁹ Zie ook [42] voor testes volumes

⁴⁰ Zie ook [66] voor clitorislengte prematuren en a terme neonaten

op externe (EMS) anatomische kenmerken en interne (IMS) kenmerken

feature	Score	IMS	
EMS		Uterus	0/3
Scrotal fusion	3/0	Fallopian tube (right and left score each)	0/2
Micropenis	0/3	Epididymis (right and left score each)	2/0
<u>Urethral meatus</u>		Vas deferens (right and left score each)	2/0
Normal	3		
Distal	2		
Mid-shaft	1		
Proximal	0		
Right and left gonad (score for each)			
Scrotal	1.5		
Inguinal	1		
Abdominal or absent	0		

Tabel 3. Interpretatie serum AMH concentratie in DSD [4]

Serum AMH	Testicular tissue	Interpretation
Undetectable or very low	Absent	46,XX CAH Complete gonadal dysgenesis PMDS due to <i>AMH</i> gene defect Congenital anorchia
Within female age-related reference range	Usually absent	46,XX CAH Dysgenetic testes or ovotestes
Below male and above female age-related reference range	Present	Dysgenetic testes Ovotestes Non-specific XY,DSD Hypogonadotrophic hypogonadism
Within male age-related reference range	Usually normal	PMDS due to <i>AMH-R</i> defect 46,XX testicular DSD Ovotestes AIS esp. CAIS
Above male age-related reference range	Present	5 α -reductase deficiency Testosterone biosynthetic defect Leydig cell hypoplasia

Endocrinologische testen

HCG-test (ofwel Pregnyltest): test om de aanwezigheid en functie van de Leydig cellen na te gaan, door stimulatie van de testosteronproductie

GnRH test of LHRH test: test afgifte LH en FSH: Geeft informatie over het intact zijn van de hypothalamus-hypofysaire aansturing van de gonaden. Tussen de leeftijd van ongeveer 2 jaar en het begin van de puberteit is deze as fysiologisch inactief en dus niet te evalueren. In van Tijn et al. 2007 [102] wordt een LH piek van ≥ 3 IU/L en FSH piek van ≥ 3 IU/L bij jongens als normaal beschouwd bij GnRH test op leeftijd van 3 maanden.

Inhibine B hormoon geproduceerd door de Sertoli cellen, regulator van FSH. Kan ook aanwezig zijn bij gezonde vrouwelijke neonaten.

Garagorri et al.2008 [40] geven een aantal endocrinologische normaalwaarden voor kinderen van 0-6 maanden, maar deze verschillen afhankelijk van de gebruikte assay.

D: Belangrijkste genen DSD en fenotypes⁴¹ [11,31,58,60,72,75,81,89]

Tabel D1: gonadale ontwikkelingsstoornis

gen	Fenotype bij XX DSD	Fenotype bij XY DSD	opmerkingen
Gonadale dysgenese: omim	- gonadale dysgenese - ovotestculaire DSD - testiculaire DSD	- gonadale dysgenese -ovotestculaire DSD - testis regressie	Tumor risico gonadale dysgenese Hoog 15-35 %
SRY *480000 #400045	<i>XX-male, ovotesticulair DSD</i> Translocatie SRY naar X-chromosoom Uitblijvende puberteit, kleine testikels, vrouwelijke vetverdeling	<i>(complete) gonadale dysgenese, puntmutaties of deleties</i> Uit- en inwendig vrouwelijk, gonadale dysgenese geen puberteit, “streak gonads”. Bij puntmutaties soms onvolledige dyscongruentie genotype-fenotypische sexe. Mozaïekmutatie bij vader beschreven.	1% van XY met ambigu genitaal, 15% van XY met complete dyscongruentie genotypische en fenotypische sexe ⁴² <i>dn</i>
TSPYL1 *604714		<i>Mutations in TSPY-like</i> Afwijkingen van testiculaire ontwikkeling en functie, variërend van complete sex-reversal (gonadale dysgenese) tot azoöspermie	[105]
SOX9 (*608160)	<i>Duplicatie SOX9⁴³</i> Sex reversal (in- en uitwendig)	<i>Campomele dysplasie (mutatie/deletie)</i> Complete sex reversal (varianties van Wolfse en Müllerse structuren), skeletdysplasie met verkromming van de lange pijpbeenderen, letaal	
NR5A1 +184757 #612965	<i>Complete gonadale dysgenese, congenitale bijnier hypoplasie</i>	<i>Mutaties en deleties, steroïdogenese factor-deficiëntie</i> Sex reversal +/- Müllerse structuren +/- verlaagd AMH +/- verlaagd testosteron (<i>altijd</i> inzetten bij verdenking AIS zonder mutatie in <i>AR</i>). Kan overerven via niet-aangedane moeder	13% van alle XY DSD ⁴⁴ AD XY-limited
WT1 *607102 #194080	Bij meisje: nHH, nierfunctiestoornis, proteïnurie hypergonadotroop hypogonadisme	<i>Denys-Drash syndroom / deletie 11p13 (WAGR syndroom)</i> Hypospadie, cryptorchisme, soms uitwendig vrouwelijk, Wilms tumor, nierfunctiestoornis (meestal voor 2e jr) WAGR tevens: aniridie en MR (<i>WT1</i> - en <i>PAX6</i> -deletie)	Tumor risico Hoog, 40-60% [6,38]
RSP01 *609595 #610644	<i>palmoplantaire hyperkeratose met plaveiselcelcarcinoom en XX-seks reversal</i> Ovarieel en testiculair weefsel (volledige) virilisatie, staar, palmo-plantaire hyperkeratose, doof/SH		

⁴¹ Overgenomen en samengevoegd uit de vorige versie. Niet ge-update

⁴² Gebaseerd op analyse bij 400 personen met XY DSD of complete sex reversal

⁴³ Loss-of-function mutaties in *SOX9* geven bij 46,XX wel campomele dysplasie, maar geen DSD

⁴⁴ *NR5A1*: Bij verdenking PAIS zonder mutatie in *AR*-gen, tenminste 10% mutatie of deletie van dit gen [98]

Tabel D2: Androgeenstoornis

gen	Fenotype bij XX DSD	Fenotype bij XY DSD	opmerkingen
Androgeen stoornis	- foetaal AGS - foetoplacentair aromatase deficiëntie, oxireductase deficiëntie) - maternaal (viriliserende tumor, medicatie)	- androgeen synthese stoornis - congenitaal hypogonadotroop hypogonadisme	
DHCR7 *602858		SLO <i>Smith-Lemli-Opitz syndrome</i> Ondervirilisatie, MCA, microcephalie, syndactylie teen II-III Verhoogd 7-dehydrocholesterol	[50]
SRD5A2 *607306		<i>5-α-reductase type II-deficiëntie</i> Vrouwelijk extern genitaal, aanzienlijke virilisatie tijdens puberteit. Ook pseudovaginale perineoscrotale hypospadie Verhoogde testosteron/dihydrotestosteron ratio	
HSD3B2 3 β HSD deficiëntie +201810	<i>Adrenogenitaal syndroom</i> Normaal of milde virilisatie, abnormale huid-pigmentatie passend bij AGS, premature menarche. Op geleide van steroïdonderzoek	<i>Adrenogenitaal syndroom</i> Normaal of ondervirilisatie (hypospadie, bifide scrotum), abnormale huidpigmentatie passend bij AGS, premature pubarche Op geleide van steroïdonderzoek	[56,76]
HSD17B3 *605573		<i>17β HSD type III</i> Vrouwelijk / ambigu genitaal, vaak flinke virilisatie in puberteit. Endocrinologisch onderzoek: verlaagde testosteron /androstenedion ratio. Inzetten bij AIS zonder mutatie in <i>AR</i> of <i>NR5A1</i>	incidentie 1:147.000
LHCGR +152790 (LH-R deficiëntie)	Inactiverende mutatie LH receptor. Primaire amenorrhoe, verhoogd LH, laag plasma 17 β -oestradiol, geen ambigu genitaal; hypergonadotroop hypogonadisme	<i>Inactiverende mutatie LH receptor</i> Vrouwelijk of ambigue genitalia, hypospadie cryptorchisme, geen puberteit, Leydig cell hypoplasie, (nl Sertoli dus AMH) geen uterus <i>Activerende mutatie LH receptor</i> pubertas praecox	AR AD, XY-limited [17]
AR *313700		<i>Androgeenon gevoeligheid</i> Extern vrouwelijk (liesbreuk, clitoromegalie) of ambigu genitaal, zonder uterus. Normaal of verhoogd testosteron <i>geen</i> frequente oorzaak geïsoleerde/familiaire hypospadie	1:50.000, XR mutatiedetectie: CAIS +95% PAIS +40%

Cyp 21A2 ⁴⁵ +201910	Mild-ernstige virilisatie, abnormale huidpigmentatie passend bij AGS, “salt-loosing”, premature menarche/pubarche. Op geleide van steroïdonderzoek (21-OH deficiëntie)	<i>Adrenogenitaal syndroom</i> Abnormale huidpigmentatie passend bij AGS, “salt-loosing”, geen ambigu genitaal, premature pubarche. Op geleide van steroïdonderzoek (21-hydroxylase deficiëntie)	[20,56]
Cyp11B1 ⁴² *610613	Mild-ernstige virilisatie, abnormale huidpigmentatie passend bij AGS, salt-loosing hypertensie, premature menarche/pubarche. Op geleide van steroïdonderzoek (11β OH deficiëntie)	<i>Adrenogenitaal syndroom</i> Abnormale huidpigmentatie passend bij AGS, “salt-loosing” en hypertensie, geen ambigu genitaal, premature pubarche. Op geleide van steroïdonderzoek (11-b hydroxylase deficiëntie)	[56]
Cyp11A1 ⁴² +118485	<i>Cholesterol side chain cleavage-deficiëntie</i> XX geen abnormale geslachtelijke ontwikkeling	<i>Cholesterol side chain cleavage-deficiëntie</i> Uitwendig vrouwelijke genitalia, geen Müllerse structuren, wel testes, van hypospadie en cryptorchisme tot geen puberteit, zoutverlies (bijnierinsufficiëntie, corpus callosum agenesie, tethered cord, klein, hypothyreoïdie)	
NROB/DAX #300018		<i>Duplicatie</i> Ambigu of vrouwelijk in- en uitwendig genitaal, MR e.a. symptomen afhankelijk van grootte duplicatie	
AMH *600957		<i>Anti-Mullerian hormoon deficiëntie</i> Müllerse structuren, uitwendig mannelijk, soms cryptorchisme en hernia inguinalis	[52]
AMH-R *600956		<i>Anti-Mullerian hormoon receptor deficiëntie</i> Müllerse structuren bij nl mannelijk uitwendig genitaal[[52]
H19 *103280 #180860	<i>Silver-Russell syndroom (m.n. door H19 hypomethylatie)</i> uterus- en bovenste deel vagina-aplasie, IUGR, postnataal klein	<i>Silver-Russell syndroom (m.n. door H19 hypomethylatie)</i> ambigu genitaal, cryptorchisme, testiculaire dysgenese, dysmorphieën, IUGR brainsparing, kleine lengte	[16]
ARX *300382		<i>X-linked lissencephalie met ambigu genitaal</i> Micropenis/ambigu genitaal, neonatale epilepsie, chronische diarree, temperatuur regulatiestoornis, ernstige MR, liss-encephalie, corpus callosum agenesie	
ARTX *300032 #301040		<i>Alfa-thalassemie mentale retardatie syndroom</i> Cryptorchisme, hypospadie tot ambigu genitaal/sex reversal, faciale dysmorphieën, microcefalie, ernstige MR, mild HbH	

⁴⁵ In de hielprik wordt o.a. gescreend op AGS. Indien de klinische presentatie van de patiënt echter de diagnose AGS doet vermoeden is het niet wenselijk te wachten totdat de uitslag van de hielprik bekend is

Tabel D3: Overige genen

gen	Fenotype bij XX DSD	Fenotype bij XY DSD	opmerkingen
Overig BBS1 t/m BBS14 #209900 MKKS= BBS6 #236700	- syndromen met abn. genitaal - Müllerse agenesie (MURCS) - uterusafwijkingen (MODY5) - <i>McKusick-Kaufman, Bardet Biedl</i> . vagina-atresie ± uterusafwijking, hydrometrocolpos (soms al prenataal)	<i>Bardet-Biedl syndroom</i> Polydactylie, congenitale hartafwijking. Later: nierafwijkingen, retinitis pigmentosa, obesitas. MR (onderscheid met BBS neonataal niet mogelijk)	
POR (p450c17 en p450c21 deficiëntie) *124015	<i>Bijnierinsufficiëntie met botafwijkingen (Antley-Bixler)</i> Virilisatie, abnormale huidpigmentatie (AGS), cranio- en radio-ulnaire synostose, gebogen femora; maternale virilisatie. Op geleide van steroidonderzoek ⁴⁶	<i>Bijnierinsufficiëntie met botafwijkingen (Antley-Bixler)</i> Ondervirilisatie of abnormale pigmentatie passend bij AGS, craniosynostose, radio-ulnaire synostose, gebogen femora; maternale virilisatie. Op geleide van steroidonderzoek (p450c17 en p450c21 deficiëntie)	[56]
HOXA13 *142959	<i>Hand Foot Genital syndroom</i> Uterus septum of bicornis, hand- en voetafwijkingen (vaak subtiel)	<i>Hand Foot Genital syndroom</i> Hypospadie, bifide scrotum, hand- en voetafwijkingen (vaak subtiel) Neonataal makkelijk te missen	zeldzaam
DMRT #154230		<i>Distale deletie 9p syndroom</i> Normaal genitaal tot complete sex reversal, + Müllerse structuren, mentale retardatie, faciale dysmorfieën, trigonocephalie (afhankelijk van grootte deletie)	chromosomaal
STAR ⁴⁵ *600617	<i>Congenitale lipoïde bijnierhyperplasie</i> Bij XX alleen zoutverlies en Addison, geen abnormale geslachtelijke ontwikkeling	<i>Congenitale lipoïde bijnierhyperplasie</i> Normaal of ambigue genitalia, zoutverlies	
WNT4 ⁴⁷ *603490	<i>XXMRKH met tekens van virilisatie</i> Virilisatie en regressie buizen van Müller, (bij)nierafwijkingen	Duplicatie of gain-of-function mutatie. Sex reversal via DAX1 up-regulatie	zeldzaam AD dn
CYP17A1 *609300	<i>Hypergonadotroop hypogonadisme</i> Bij meisje: amenorroe, POF, Hypertensie, bijnierinsufficiëntie		
CYP19A1 +107910	<i>XXAromatase-deficiëntie</i> Virilisatie moeder, ambigue genitaal bij geboorte, amenorroe, variabele borstontwikkeling, polycysteuze nieren		

⁴⁶ In bloed of 24 uren urine

⁴⁷ ⁴⁴ *WNT4, MAMLD1, CBX2, WWOX, GATA4, FOG2, SOX8* lijken zelden de oorzaak te zijn.

CYP17A1 *609300	<i>17α-hydroxylase deficiëntie</i> niet ambigue, POF, amenorrhoe, hypertensie	ambigue - sex reversal	Zeldzaam (1%), AR hypergon. hypogonadisme
DHH *605423		gonadale dysgenese + neuropathie Partieel (heterozygote mutaties) tot volledige sex reversal (homozygote of compound heterozygote mutaties) incl. uterus en streak gonaden, neuropathie	20% van XY met ambigue genitaal (AD*), 50% van XY met sex reversal(AR)
CYP17A1 *609300		Ambigue/ vrouwelijke genitalia, geen puberteit, hypertensie, hypokaliëmie	
MAMLD ⁴⁷ *300120		Hypospadie	waarschijnlijk laag tumorrisico
CBX2 ⁴⁷ *602770		Complete gonadale dysgenese	[14]
WWOX, GATA4, FOG2, SOX8 ⁴⁷		hypospadie	

Tabel D4: Hypogonadotroop hypogonadisme[45,96]

.Gen OMIM	XX en XY Indicatie: bij verdenking op	Erfmodus³⁴ en prevalentie (indien bekend)
KALI +308700	KS, Synkinesie (70%), unilaterale nieragenese (30%) [101]	XR 10-20% van de KS
FGFR1 #147950	KS, <i>nIHH</i> 30% lip/gehemeltespleet syn/brachydactylie, tandagenese, kraakbeenafwijkingen oor en neus [29,101]	AD, AR, oligogeen 10% van KS; 3% van <i>nIHH</i> [29]
FGF8 #612702	KS, <i>nIHH</i> Lip/gehemeltespleet [29]	AD, AR, oligogeen 1-2% van <i>nIHH</i> en KS [36]
PROK2, PROKR2 #610628, #244200	KS, <i>nIHH</i> Soms fibreuse dysplasie, slaapstoornis, obesitas, synkinesie, epilepsie [23]	AD, AR, oligogeen; PROK2 2,5% van KS, 1% <i>nIHH</i> PROKR2 5% van KS, 1% <i>nIHH</i> [45,83]
NELF *608137	KS	1% KS AD? [75]
CHD7 *608892	KS, CHARGE syndroom. Meestal wel kenmerken CHARGE aanwezig, m.n. doofheid, evenwichtsstoornis	AD Zelden zonder CHARGE kenmerken, 5% bij KS + doofheid [51,54]
GNRHR *138850	<i>nIHH</i>	AR, 40-50% van familiale; 17% sporadische <i>nIHH</i> [13,90]
GNRH1 *152760	<i>nIHH</i>	AR, AD? <1% <i>nIHH</i> [15,18]
KISS1R *604161	<i>nIHH</i>	<3% <i>nIHH</i> [91,96]
TAC3, TACR3 *162330, *162332	<i>nIHH</i> , milde MR [100]	AR, zeldzaam (grotere kans indien familiaal) [100]
DAX1 *300473	<i>nIHH</i> , CAH	XR
LEP, LEPR +164160, +601007	<i>nIHH</i> , obesitas	AR zeer zeldzaam [22,99]

E: Tumorrisico en management

Om het risico op kiemceltumoren te kunnen begrijpen en inschatten is het essentieel om onderscheid te kunnen maken tussen **enerzijds** aandoeningen die gepaard gaan met **gestoorde gonadale ontwikkeling (testiculaire differentiatie of “testicularisatie”** in de context van een 46,XY of 45,X/46,XY karyotype) en **anderszijds stoornissen** van de androgeensynthese of -werking, **waarbij de testiculaire differentiatie normaal is.**

De incidentie van kiemceltumoren in de eerste groep is duidelijk hoger en de leeftijd waarop ze optreden lager dan in de tweede groep. Het hoogste risico wordt verwacht bij intra-abdominale gonaden, het laagste bij scrotale gonaden en een intermediair risico bij inguinale gonaden. Bij 46,XY vrouwen met complete gonadale dysgenese en bij sterk onder-geviriliseerde jongens komen kiemceltumoren het vaakst voor [25,26,69,71,95,103]. Een meta-analyse uit 2006 gaf een inschatting van het kiemcelkanker risico voor bepaalde diagnostische groepen. Kanttekeningen: deze cijfers zijn veelal wel gebaseerd op profylactisch uitgevoerde gonadectomieën (over de incidentiecijfers indien men het natuurlijk beloop afwacht is dus zeer weinig bekend), voor veel diagnostische groepen zijn de gegevens te beperkt om een betrouwbare inschatting van het risico te kunnen maken en de diagnose werd in oudere reeksen niet steeds genetisch bevestigd. Een correcte inschatting van het tumorrisico werd bemoeilijkt door de niet altijd homogene patiëntengroepen in deze studies[24,25,26] (zie bijlage E).

Gonadaal biopt en gonadectomie

Bij de keuze om al dan niet gonadectomie uit te voeren spelen ook andere factoren mee, zoals zekerheid m.b.t. de gender identiteit, residuele gonadale functie en mogelijkheden om de gonaden scrotaal te plaatsen en op te volgen met zelfonderzoek en echografie. Bij CAIS is het tumorrisico zeer laag op kinderleeftijd en heeft het behoud van de gonaden als voordeel dat borstontwikkeling spontaan kan optreden. Gezien de moeilijkheid om intra-abdominale of inguinale gonaden echografisch op te volgen en de afwezigheid van betrouwbare biomarkers voor vroege detectie van carcinoma *in situ* wordt, in overleg met de patiënte, vaak gekozen voor gonadectomie aan het einde van de puberteit, hoewel steeds meer CAIS vrouwen ervoor kiezen om hun gonaden houden. Bij 46,XY en 45,X/46,XY individuen met mannelijke gender identiteit wordt er zoveel mogelijk afgezien van gonadectomie (of wordt deze zo lang mogelijk uitgesteld) mits goede opvolging mogelijk is, bijv door zelfonderzoek, echografische controles en eventueel biopsie. Voor meer details wordt verwezen naar tabel 9 en recente overzichtartikelen [25,26,109,111]

Tabel E1. Geschatte incidentie kiemceltumoren op basis van een meta-analyse van gepubliceerde studies en cases in 2005 [24,25,26]

Diagnose	Risico	aantal Studies/patiënten
46, XY DSD		
Gonadale dysgenese, - gonade intra-abdominaal - gonade scrotaal	- Hoog, 15-35% - Onbekend	12/>350 0/0
Frasier/Denys-Drash syndroom (<i>WT1</i>),	- Hoog, 40-60%	1/15
PAIS (<i>AR</i> , <i>NR5A1</i>),	- Onvoldoende gegevens, wellicht laag tot intermediair (<15%)?	3/80
17beta-dehydrogenasedeficiëntie type 3 (<i>HSD17B3</i>)	- Onvoldoende gegevens	2/7
CAIS (<i>AR</i>), profylactische gonadectomie CAIS, gonaden in situ	- Laag, 0,8% - Onvoldoende gegevens, wellicht laag tot intermediair (<15%)	3/120
5alfa-reductase deficiëntie (<i>SRD5A2</i>)	- Onbekend	1/3
Leydig cel hypoplasie	- Onbekend	1/2
Ovotesticulair DSD	- Laag, 3%	3/426
45,X (zie b)		
Y-materiaal aantoonbaar	- Intermediair, 12%	11/43
Geen Y-materiaal aantoonbaar in PBL	- Laag,<1%	11/557
46,XX/46,XY		
Indien geen complete virilisatie, gonaden niet scrotaal	- Onvoldoende gegevens, wellicht laag tot intermediair	

F: AFKORTINGEN

AD autosomaal dominant

AGS adrenogenitaal syndroom

AMH anti-Mullerian hormone (=Mullerian inhibiting factor)

AIS androgen insensitivity syndrome

AR autosomaal recessief

AR *androgeen receptor gen*

BESPEED Belgian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetology

CAH congenital adrenal hyperplasia

CAIS complete androgen insensitivity syndrome

CGD complete gonadale dysplasie

CGH comparative genomic hybridisation

CIS carcinoma-in-situ

dn de novo

DSD disorder(s)/difference(s) of sex development

EMS external masculinisation score

FISH fluorescente in situ hybridisatie

FSH follicle stimulating hormone

GnRH Gonadotrophin releasing hormone

KS Kallmann syndroom (= hypogonadotroop hypogonadisme met anosmie)

LH lutinizing hormone

LOC landelijk overleg cytogenetica

LOD landelijk overleg DNA-diagnostiek

MRKHS Mayer-Rokitansky-Küstner-Hauser syndroom

NGS next generation sequencing

nIHH normosmisch idiopathisch hypogonadotroop hypogonadisme

NVOG Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie

PAIS partial androgen insensitivity syndrome

Q-F PCR Quantitative PCR-analysis

SLO Smith-Lemli-Opitz syndroom

XR X-gebonden recessief

XsD semi-dominante X-gebonden overerving

VKGN Vereniging Klinische Genetica Nederland

WES whole exome sequencing

G: NUTTIGE ADRESSEN: OVERZICHT DSD-TEAMS NEDERLAND, BELGIË EN PATIËNTENVERENIGING(EN),

Academisch Medisch Centrum Amsterdam

Dhr. Dr. P. van Trotsenburg, kinderendocrinoloog
Emma Kinderziekenhuis AMC H7-238, Postbus 22660, 1100 DE Amsterdam
Tel .020-5662727
Fax 020-5669683
E-mail: A.S.vanTrotsenburg@amc.uva.nl

Academisch Ziekenhuis Vrije Universiteit Amsterdam

Mevr. Dr. Y.M.C. Hendriks, klinisch geneticus
Afdeling klinische genetica, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam
Tel. 020-4440150
E-mail: YMC.Hendriks@VUmc.nl

Maastricht Universitair Medisch Centrum

Mevr. Dr. D.A. Schott, kinderendocrinologe
Afdeling Kindergeneeskunde, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
Tel. 043-3875239
Fax 043-3875246
E-mail: da.schott@mumc.nl

Erasmus Universitair Medisch Centrum Rotterdam

DSD-team
A. van Zundert, secr. kinderendocrinologie Sp 3435, Postbus 2060, 3000 CB Rotterdam
Tel. 010-7036643
Fax. 010-7036811
E-mail: dsd.rotterdam@erasmusmc.nl

Radboud Universiteit Nijmegen Medisch Centrum

Radboud DSD centrum
Mevr. Dr. H.L. Claahsen-van der Grinten, kinderendocrinologe
Afdeling Kinderendocrinologie (804), Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen
Tel. 024-3614430
Fax. 024-3616428
E-mail: dsdcentrum@Radboudumc.nl

Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. G Bocca, kinderendocrinoloog,
Beatrix Kinderkliniek, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen
Tel. 050-3614149
E-mail: G.Bocca@bkk.umcg.nl

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Mevr. Dr. A. Verrijn Stuart, kinderendocrinologe
WKZ. Huispost KC.03.063.0
Lundlaan 6, 3584 CX Utrecht
E-mail: a.a.verrijnstuart@umcutrecht.nl

Universitair Ziekenhuis Gent

Martine Cools, kinderendocrinologe
Secretariaat kinderendocrinologie
De Pintelaan 185
9000 Gent
Tel. +329 332 2464

Patiëntenvereniging(en) Nederland en België

DSDNederland

Postbus 17417

1001 JK Amsterdam

<http://www.dsdnederland.nl/?gclid=CN3zvanMnc4CFRaeGwod5T8Maw>

MRKH.be

<https://mrkhbe.wordpress.com/>

Stichting MRK-vrouwen

<http://www.stichtingmrk.nl/>

NVACP – werkgroep AGS/CAH

<http://www.nvacp.nl/>

Turner Contact

<https://turnercontact.nl/>

Nederlandse Klinefelter Vereniging

<http://www.klinefelter.nl/>

BIJLAGE H: Leesgroep

De volgende collegae hebben commentaar gegeven op een eerdere revisie versie:

Dhr. Dr. J. Giltay, klinisch geneticus, UMC Utrecht

Mw. Dr. A.C. Knegt, klinisch cytogeneticus, AMC Amsterdam

Mw. Dr. A.A. Verrijn Stuart, kinderendocrinoloog, UMC Utrecht

Prof. Dr. L Looijenga, medisch celbioloog, Erasmus MC

Prof. Dr. Y.B. de Rijke, klinisch chemicus-endocrinoloog, Erasmus MC

De commissie is de leesgroepleden erkentelijk voor hun bijdrage.

De richtlijn is tevens besproken binnen de Vereniging Klinische Genetica Nederland, het Landelijk Overleg Cytogenetica, het Landelijk Overleg DNA-diagnostiek en de het landelijk overleg van de sectie kinderendocrinologie (SEK) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.