

# Diagnostik og behandling af patienter med differences of sex development

Katharina M. Main<sup>1</sup>, Marie Lindhardt Ljubicic<sup>1</sup>, Anette Tønnes Pedersen<sup>2</sup>, Trine Holm Johannsen<sup>1</sup>, Jørgen Thorup<sup>3</sup>, Inge Boetker Rasmussen Ifaoui<sup>3</sup>, Lise Akselsgaard<sup>1</sup>, Pernille Bordtkorb<sup>4</sup>, Birgit Rasmussen<sup>4</sup>, Anne Jørgensen<sup>1</sup>, Niels Jørgensen<sup>1</sup>, Åse Krogh Rasmussen<sup>5</sup>, Michael Vestergaard Thomsen<sup>6</sup> & Anders Juul<sup>1</sup> på vegne af Rigshospitalets DSD multidisciplinære team

*Differences of sex development* (DSD) er en fællesmedicinsk betegnelse, som dækker over en lang række sjældne endokrine, genetiske og kromosomale tilstande, der er defineret ved uoverensstemmelse mellem det kromosomale, det gonadale og/eller det anatomiske køn. Denne internationale definition baseres på de kønstypiske karakteristika. DSD-begrebet er således baseret på biologi og bør ikke forveksles med begreber, der vedrører kønsidentitet eller seksualitet (Figur 1).

Kønsudviklingen starter helt tidligt i fosterlivet. Lige efter konceptionen er gonaderne bipotente, og der er både müllerske og wolffske strukturer, som senere udvikler sig til hhv. kvindelige og mandlige kønsorganer [1]. Omkring sjette gestationsuge initieres ekspression af det kønsbetimmende gen *SRY* i XY-gonaderne, og dermed igangsættes en signaleringskaskade, der fører til dannelsen af testikler. Udviklingen af både testikler og ovarier er nogle komplikerede processer, der involverer kønskromosomer og en række andre genetiske faktorer. Vores viden er kraftigt øget inden for de seneste ti år, hvilket har forbedret den molekulærgenetiske diagnostik.

DSD er kendtegnet ved et bredt fænotypisk spektrum. Meget sjældent kan der ved fødslen ses tvetydige kønsorganer (det som tidligere blev betegnet intersex). Langt oftere ses patienter, som har forskelligartede symptomer senere i livet, f.eks. i børneårene pga. nedsat eller øget vækst og udebleven pubertet/menarche.

## INTERNATIONAL KONSENSUS OM DEFINITION AF DIFFERENCES OF SEX DEVELOPMENT-TILSTANDE

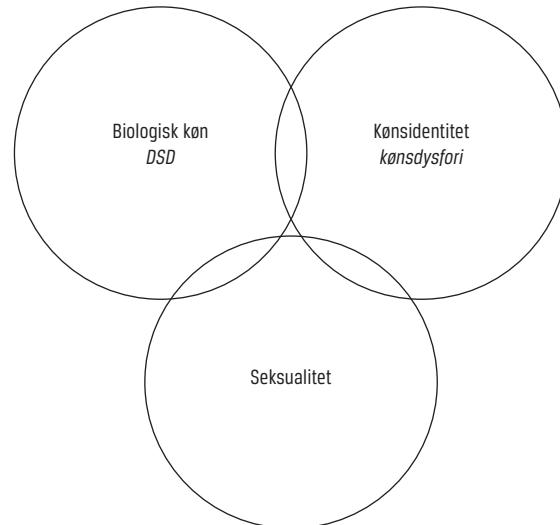
På en international konsensusworkshop i 2006 etablerede man begrebet DSD som erstattning for tidligere nomenklatur (intersex, interkøn, (pseudo)hermafroditisme osv.), der var medicinsk upræcis og virkede stødende på mange patienter med DSD [2]. Et opdateret dokument blev publiceret i 2018 [3]. DSD er således en lægefaglig samlebetegnelse, der karakteriserer et specifikt ekspertområde.

## KLASSIFIKATION OG KODNING AF DIFFERENCES OF SEX DEVELOPMENT

DSD har ikke en selvstændig ICD10-kode, men fungerer som en samlebetegnelse for mange forskellige og

 FIGUR 1

*Differences of sex development* (DSD)-begrebet er baseret på biologi og bør ikke forveksles med begreber, der vedrører kønsidentitet eller seksualitet.



## STATUSARTIKEL

- 1) Klinik for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet
- 2) Klinik for Gynækologi, Rigshospitalet
- 3) Klinik for Børnekirurgi, Rigshospitalet
- 4) Børne og Ungeklinikken, Rigshospitalet
- 5) Klinik for Medicinsk Endokrinologi, Rigshospitalet
- 6) Klinik for Plastikkirurgi, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2019;181:V08180564

ofte sjældne tilstande, som heller ikke alle har selvstændig ICD10-kode og derfor ofte tildeles den ICD10-kode, som passer bedst. Man kan dog inddøle og kode disse sjældne tilstande vha. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) eller Orphanet-ID, hvilket imidlertid ikke registreres i Landspatientregistret. Det er derfor vanligt at få et samlet overblik over, hvor mange patienter med DSD der er i Danmark. Vi har for at anskueliggøre hyppigheden af de forskellige DSD-tilstande

## HOVEDBUDSKABER

- *Differences of sex development* (DSD) er defineret som tilstande med uoverensstemmelse mellem det kromosomale, gonadale og/eller anatomiske køn.
- DSD dækker over en lang række sjældne, endokrine sygdomme, som påvirker kønsudviklingen og varetages af multidisciplinære DSD-team som højtspecialiseret funktion.
- DSD-diagnostik og -behandling er en del af europæisk referencenetværk for sjældne endokrine sygdomme.



AGS foretages der regelmæssig ultralydskanning af testiklerne allerede fra barndommen for at undersøge, om de udvikler godartede AGS-noduli [6]. Børnekirurgisk intervention hos piger med AGS kan være nødvendig for at forebygge urinvejsinfektioner og facilitere fremtidig fertilitet. Kvinder med AGS har behov for gynækologisk ekspertise vedrørende blødningsførstyrrelser, tendens til cystedannelse, prævention, fertilitet og graviditet. Hos drenge/mænd tilbydes der profilaktisk kryopræservation af sæd. Psykosocial støtte er væsentlig hos især viriliserede piger.

Primær amenoré kan i sjældne tilfælde skyldes agenesi af uterus og dele af vagina. Andre sjældnere former for 46XX-DSD er 46XX-gonadedysgenesi med mangelfuld gonadeudvikling.

#### **46,XY-differences of sex development**

En af de hyppigere 46,XY-DSD-tilstande er androgen insensitivitetssyndrom (AIS), som skyldes en mutation i genet for androgenreceptoren (AR). Denne mutation kan forårsage komplet manglende AR-funktion, dvs. at alle væv er resistente over for virkningen af testosteron. Der kan også foreligger en partiell AR-funktion (PAIS). Børn med AIS er således født med testikler, men det fænotypiske spektrum strækker sig fra feminine genitalia over tvetydige genitalia til mandlige genitalia externa, afhængigt af graden af receptorinsensitivitet. Patienter med komplet AIS har således ingen kvindelige genitalia interna, og kun den nederste tredjedel af vagina er tilstede, da de müllerske strukturer regredierer in utero pga. antimüllersk hormon (AMH)-sekretionen fra testiklerne. PAIS kan manifestere sig klinisk med overvejende mandlig fænotype med mikropenis, hypospadi og kryptorkisme samt udvikling af persistente gynäkomasti. Sædkvaliteten kan være svært nedsat. Testosteronniveauet hos sådanne drenge og mænd vil ofte spontant være forhøjet samtidig med, at de har testosteronmangelsymptomer [7, 8]. Oftest vil patienter med AIS have behov for hormontilskud i puberteten og voksenalderen. Der kan også være behov for kirurgi, f.eks. orkidopeksi, hypospadioperation og gonadektomi pga. øget cancerrisiko.

I mange tilfælde kendes den genetiske årsag til en 46-XY-kvindes fænotype ikke [9]. Disse kvinder diagnosticeres typisk enten på grund af virilisering eller manglende pubertetsudvikling ved komplet gonadedysgenesi. I sidstnævnte tilfælde vil patienten have en uterus, da både testosteron- og AMH-produktionen mangler i utero. Disse kvinder har brug for østrogen-substitution, hvilket også får uterus til at vokse og modne.

Sjældnere tilfælde med mutationer i gener, der kodder for AMH eller AMH-receptoren vil medføre manglende regression af de müllerske strukturer i fostertilværelsen (*persistent Müllerian duct syndrome* (PMDS)).

PMDS opdages oftest først i forbindelse med operation for ingvinalhernie eller kryptorkisme [10]. Der foretages hysterosalpingektomi for at forhindre væskeretention, ascenderende infektioner og makroskopisk hämatuри/hämospermi. Derudover kan der være øget risiko for udvikling af cancer i de müllerske strukturer og i ikkedenstroredede testes hos patienter med PMDS.

Hypospadi er en relativt hyppig medfødt misdannelse hos drenge, og de milde former tiltager muligvis i hyppighed [11]. Kun svære (proksimale) former, der kan være kombineret med uni- eller bilateral kryptorkisme og bifidt scrotum, er medtaget i DSD-klassifikationen, men også milde former for hypospadi kan være forårsaget af SF-1-mutationer eller ses som del af PAIS. Drenge med kongenit hypogonadotrop hypogonadisme kan fødes med mikropenis og bilateral testesretention eller diagnosticeres pga. udebleven pubertet og infertilitet, der begge kan behandles [12].

#### **Kønskromosom-differences of sex development**

Patienter med kønskromosom-DSD omfatter børn, der er født med karyotyperne 47,XXY, 48,XXYY, 49,XXXXY (Klinefelters syndrom), SRY-positiv 46,XX-male-tilstand, 47,XYY (dobbelt Y-syndrom), 47,XXX (tripel X-syndrom), 45,X (Turners syndrom) og mosaiktildstande som f.eks. 45,X-/46,XY-gonadedysgenesi. Ikke alle patienter diagnosticeres.

#### *Klinefelters syndrom*

Dette syndrom forekommer med en hyppighed på ca. en ud af 700. Testiklernes udvikling er svært påvirket med destruktion af tubuli seminiferi ved pubertetsstart og nedsat Leydigcellefunktion. De fleste patienter er infertile, men nogle kan blive biologiske fædre ved hjælp af mikrokirurgisk dissektion af testiklerne. Højdevæksten øges, kropsproportionerne bliver mere eunukoide omkring puberteten, og mange udvikler gynäkomasti, osteopeni eller osteoporose og abdominalfedme [13, 14]. Man kan hos nogle se forsinket sprogudvikling, læseevnskeligheder, koncentrationsbesvær og diverse psykosociale problemer. Ofte er der behov for testosteronbehandling fra puberteten og resten af livet.

#### *Turners syndrom*

Dette syndrom forekommer med en hyppighed på ca. en ud af 2.000. Syndromet medfører manglende follicelanlæg i ovarierne, hvilket fører til hypogonadisme og infertilitet [15], dvs. at der er behov for hormonsubstitution fra puberteten og ægdonation ved ønske om graviditet. Patienter med turnermosaik kan have spontan pubertet og menarche samt opnå graviditet, men har en øget risiko for præmatur menopause. Piger med Turners syndrom har ofte nedsat højde og behandles med væksthormon i børneårene. I forhold til baggrundsbefolkningen ses der hyppigere autoimmune

tilstande, kardiovaskulære sygdomme, type 2-diabetes, coloncancer og tidlig døvhed hos disse patienter [16].

#### *45,X-/46,XY-gonadedydsgenesi*

Denne lidelse er en sjælden mosaiktilstand, som kan give anledning til meget forskellige fysiske træk i patienternes indre og ydre kønsorganer, med et spektrum fra en helt almindelig mandlig fænotype over tvetydige genitalia til en helt almindelig kvindelig fænotype. Afhængigt af mosaikgraden, specielt i gonaden, udvikles der enten testislignende gonader eller et ovarium (*streak-gonade*). Turnercellelinjen (45,X) medfører, at sluthøjden er nedsat [17]. Nogle patienter, men ikke alle, har behov for hormonsubstition. Fertilitetspotentialet kan ligeledes variere meget. Der er desuden en forøget risiko for udvikling af germinalcellekræft. Hos piger anbefales gonadektomi og hos kryptorke drenge orkidopeksi med efterfølgende regelmæssig kontrol af gonaderne ved hjælp af ultralydkanning og evt. biopsi efter puberteten.

### MULTIDISCIPLINÆRE DIFFERENCES OF SEX DEVELOPMENT-TEAM

Diagnostisk udredning af DSD-tilstande kan være vanskelig og indebærer omfattende endokrin testning med måling af niveauer af steroidmetabolitter [18] og reproduktionshormoner (follikelstimulerende hormon, luteiniserende hormon, inhibin B og AMH) [19] samt genetisk testning enten ved sekventering af enkeltegener eller ved screening af et panel af relevante DSD-gener. Behandling af DSD varetages af multidisciplinære team [3], som er forankrede i pædiatrisk endokrinologi og udgøres af eksperter i gynækologisk endokrinologi, andrologi, endokrinologi, patologisk anatomi, klinisk biokemi, klinisk genetik, børnekirurgi, plastikkirurgi, psykologi og sexologi i henhold til internationale guidelines [20]. Der er ofte behov for professionel, psykosocial støtte og bistand, særligt i den akutte diagnostiske fase [21].

Diagnostik og behandling af DSD er en højtspecialiseret funktion, der kræver tilladelse af Sundhedsstyrelsen. Et af målene for det nyestablerede europæiske referencenetværk for sjældne endokrine sygdomme (ENDO ERN; <https://endo-ern.eu>) er at sikre optimal diagnostik og behandling af disse sjældne tilfælde. Dette skal sikres gennem fælleseuropæiske databaser (<https://www.i-dsd.org/>), multicenterstudier og it-platorme (Clinical Patient Management System; <https://endo-ern.eu/activities/current-projects/cpms/>).

### DIFFERENCES OF SEX DEVELOPMENT I ET LIVSCYKLUSPERSPEKTIV

Hypogonadisme er et hyppigt symptom hos mange patienter med DSD. F.eks. har patienter med Turners syndrom behov for hormonsubstition, indtil de når alde-

ren for naturlig menopause, af hensyn til seksuel udvikling og funktion, knoglesundhed m.m. Piger med turnermosaik (45X, 46XX) kan opleve en spontan pubertet og menarche, men har en høj risiko for præmatur menopause.

Mange patienter med DSD har endvidere en betydeligt nedsat fertilitet eller er infertile.

Nogle, men ikke alle DSD-tilstande medfører en øget risiko for udvikling af kræft i gonaderne [22]. Størrelsen af denne risiko kan sjældent fastsættes, og der mangler fortsat viden på området. Der er dog nogle diagnoser, f.eks. 45,X-/46,XY-mosaicisme hos piger, 45,X-karyotype med positiv SRY eller PAIS, hvor der anbefales tidlig gonadektomi på grund af risikoen [3].

Patienter med DSD-tilstande kan således have forskellige sygdomsspecifikke manifestationer, der kommer til udtryk i forskellige faser af livet [3]. Disse forskelligartede medicinske og kirurgiske problemer skal håndteres af tværfaglige team, der rummer eksperter med særlig viden om DSD.

**KORRESPONDANCE:** Anders Juul. E-mail: anders.juul@regionh.dk.

Rigshospitalet er ligesom Aarhus Universitetshospital, Skejby, godkendt ekspertcenter i European Reference Network for rare Endocrine Diseases (ENDO-ERN) vedr. DSD, <https://endo-ern.eu/>, og dansk repræsentant i EU COST DSD consortium (COST Action BM1303). Børnekirurgi er også godkendt i European Reference Network for rare Urological Diseases (ERN eUROGEN).

**ANTAGET:** 23. oktober 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 21. januar 2019

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

1. [www.endotext.org/chapter/sexual-differentiation/](http://www.endotext.org/chapter/sexual-differentiation/) (14. okt 2018).
2. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF et al, LWPES Consensus Group, ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006;91:554-63.
3. Cools M, Nordenström A, Robeva R et al, COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a consensus statement. Nat Rev Endocrinol 2018;14:415-29.
4. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS et al, Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4133-60.
5. Han TS, Walker BR, Arlt W et al. Treatment and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. Nat Rev Endocrinol 2014;10:115-24.
6. Mouritsen A, Jørgensen N, Main KM et al. Testicular adrenal rest tumors in boys, adolescents and adult men with congenital adrenal hyperplasia may be associated with the CYP21A2 mutation. Int J Androl 2010;33:521-7.
7. Hellmann P, Christiansen P, Johannsen TH et al. Males with partial androgen insensitivity syndrome: a longitudinal follow-up of growth, reproductive hormones and the development of gynaecomastia. Arch Dis Child 2012;97:403-9.
8. Lucas-Herald A, Bertelloni S, Juul A et al. The long-term outcome of boys with partial androgen insensitivity syndrome and a mutation in the androgen receptor gene. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:3959-67.
9. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K et al. Incidence, prevalence, diagnostic delay, and clinical presentation of female 46,XY disorders of sex development. J Clin Endocrinol Metab 2016;101:4532-40.
10. Lindhardt Johansen M, Hagen CP, Johannsen TH et al. Anti-müllerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development. Int J Endocrinol 2013;2013:198698.
11. Boisen KA, Chellakooty M, Schmidt IM et al. Hypospadias in a cohort of 1072 Danish newborn boys: prevalence and relationship to placental weight, anthropometrical measurements at birth, and reproductive hormone levels at three months of age. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:4041-6.
12. Boehm U, Bouloux PM, Dattani M et al. Congenital hypogonadotropic

- hypogonadism: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nature Rev Endocrinol* 2015;11:547-64.
13. Akssglaede L, Skakkebæk NE, Juul A. Clinical and biological parameters in 166 boys, adolescents and adults with non-mosaic Klinefelter syndrome: a Copenhagen experience. *Acta Paediatr* 2011;100:793-806.
  14. Gravholt CH, Chang S, Wallentin M et al. Klinefelter syndrome – integrating genetics, neuropsychology and endocrinology. *Endocr Rev* 2018;39:389-423.
  15. Lundin SA, Akssglaede L, Anderson RA et al. AMH as predictor of premature ovarian insufficiency: a longitudinal study of 120 Turner syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1030-8.
  16. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS et al, International Turner Syndrome Consensus Group. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol* 2017;177:G1-G70.
  17. Johansen ML, Hagen CP, Rajpert-De Meyts E et al. 45,X/46,XY mosaicism: phenotypic characteristics, growth and reproductive function – a retrospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1540-9.
  18. Kulle A, Krone N, Holterhus PM et al. Steroid hormone analysis in diagnosis and treatment of DSD: position paper of EU COST Action BM 1303 "DSDnet". *Eur J Endocrinol* 2017;176:P1-P9.
  19. Johannsen TH, Main KM, Ljubicic ML et al. Sex-differences in reproductive hormones during mini-puberty in infants with normal and disordered sex development. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:3028-37.
  20. Kyriakou A, Dessens A, Bryce J et al. Current models of care for disorders of sex development – results from an international survey of specialist centres. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:155.
  21. Dessens A, Filho GG, Kyriakou A et al. Understanding the needs of professionals who provide psychosocial care for children and adults with a disorder in sex development. *BMJ Paediatrics Open* 2017;1:e000132.
  22. Jørgensen A, Lindhardt Johansen M, Juul A et al. Pathogenesis of germ cell neoplasia in testicular dysgenesis and disorders of sex development. *Semin Cell Dev Biol* 2015;45:124-37.