

Informatie voor de  
huisarts over

## 46,XY Disorders/Differences of Sex Development (DSD)



VSOP



 **DSDNederland**  
VERENIGING VOOR MENSEN MET EEN XY-DSD (XY-DIFFERENCES OF SEX DEVELOPMENT) EN HUN OUDERS

  
nederlands huisartsen  
genootschap

# Inhoud

---

INLEIDING	Pagina 1
TOTSTANDKOMING	Pagina 1
46,XY DISORDERS/DIFFERENCES OF SEX DEVELOPMENT (DSD): ALGEMEEN	Pagina 2
Enkele feiten	Pagina 3
- Vóórkomen	Pagina 3
- Etiologie en erfelijkheid	Pagina 3
- Varianten	Pagina 4
- Diagnose	Pagina 4
ANDROGEENONGEVOELIGHEIDSSYNDROOM	Pagina 5
GONADALE DYSGENESIE	Pagina 7
17 $\beta$ -HSD-3-DEFICIËNTIE (17 $\beta$ -HSD-3)	Pagina 9
5 $\alpha$ -REDUCTASE-2-DEFICIËNTIE (5 $\alpha$ -RD-2)	Pagina 10
LEYDIGCELHYPOPLASIE	Pagina 11
46,XY DSD: ALGEMEEN	Pagina 12
Beleid	Pagina 12
Erfelijkheidsvoorlichting, fertiliteit en zwangerschap	Pagina 14
Aandachtspunten voor de huisarts	Pagina 15
Consultatie en verwijzing	Pagina 16
LITERATUURLIJST	Pagina 17
BIJLAGE 1: Prader-stadiëring: Verschillende stadia van virilisatie volgens Prader	Pagina 18
BIJLAGE 2: Embryonale geslachtsdifferentiatie bij 46,XY embryo's	Pagina 19
BIJLAGE 3: Schematisch overzicht van de cholesterol synthese in de bijnierschors	Pagina 20
VERANTWOORDING	Pagina 21

# Inleiding

---

Het hebben van een zeldzame, vaak chronische aandoening betekent dat mensen in veel gevallen frequent contact hebben met (verschillende) zorgverleners gedurende een langere periode. Medisch specialisten en huisartsen hebben daarbij hun eigen rol en mensen met een zeldzame aandoening hebben verschillende behoeften bij iedere zorgverlener. Een van de behoeften, van zowel patiënt als huisarts, is dat de huisarts bekend is met de betreffende aandoening. Deze huisartsenbrochure voorziet in die behoefte.

Primair is deze brochure dus geschreven voor huisartsen die in hun praktijk te maken hebben met iemand met een vorm van 46,XY Disorders/Differences of Sex Development (DSD). De informatie kan echter ook gebruikt worden door andere zorgverleners. In de brochure is de relevante informatie gebundeld en worden expliciete *Aandachtspunten voor de huisarts* aangegeven. De inhoud richt zich met name op de fase nádat de diagnose is gesteld.

De brochure is met zorg samengesteld op basis van de actuele informatie vanuit medisch-wetenschappelijke literatuur en expert opinion (zie *Verantwoording*). Bij de expertisecentra is de meest recente stand van zaken bekend (zie *Consultatie en verwijzing*). Bij twijfel en/of patiënt-gerelateerde vragen: neem contact op met de behandelaar of met de regievoerend arts.

## Totstandkoming

---

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen [DSDNederland](#), de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties ([VSOP](#)) en het Nederlands Huisartsen Genootschap ([NHG](#)). De brochure maakt deel uit van een reeks huisartsenbrochures, die te downloaden zijn via [www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten](http://www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten) en de VSOP-websites [www.vsop.nl](http://www.vsop.nl) en [www.zichtopzeldzaam.nl/documenten](http://www.zichtopzeldzaam.nl/documenten).

### **DSDNederland**

DSDNederland komt op voor de belangen van mensen met een aangeboren variatie in de XY-sekse ontwikkeling en voor hun ouders of verzorgers. Voor meer informatie zie *Verantwoording* en [www.dsdnederland.nl](http://www.dsdnederland.nl).

### **Vereniging Samenwerkende Ouder- en patiëntorganisaties (VSOP)**

De VSOP ondersteunt ongeveer 70 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - en werkt met hen samen aan betere zorg voor en preventie van deze aandoeningen. Voor meer informatie zie *Verantwoording* en [www.vsop.nl](http://www.vsop.nl).

### **Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)**

Het Nederlands Huisartsen Genootschap is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Voor meer informatie zie *Verantwoording* en [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

Deze brochure is mede tot stand gekomen dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, oktober 2016

# 46,XY Disorders/Differences of Sex Development (DSD): Algemeen

---

In de eerste weken van de embryonale ontwikkeling ontstaan de gonaden en de geslachtsgangen die in aanleg bij iedereen identiek zijn. Onder normale omstandigheden differentiëren de gonaden na de zesde week bij XY-individueen tot androgeen producerende testes en bij XX-individueen tot oestrogeen producerende ovaria waardoor de ontwikkeling van respectievelijk de mannelijke en vrouwelijke interne en externe genitalia tot stand komt.

Er is sprake van Disorders/Differences of Sex Development (DSD), wanneer de chromosomale, gonadale of anatomische geslachtsontwikkeling anders verloopt.<sup>14</sup> Er zijn tientallen vormen van DSD. In deze huisartsenbrochure worden de meest voorkomende vormen van 46,XY DSD besproken bij fenotypische meisjes en pasgeborenen aan wie het vrouwelijke geslacht is toegewezen (zie zwarte kader in [Schema 1](#)). Situaties waarbij er sprake is van een mannelijke geslachtstoewijzing of het uitstellen van een geslachtstoewijzing, worden in deze brochure buiten beschouwing gelaten. Ook condities met een 46,XX DSD worden niet besproken.

Vaak wordt 46,XY DSD bij de geboorte ontdekt wanneer er sprake is van ambigue genitaliën. Wanneer het uiterlijke geslacht volledig vrouwelijk is, wordt de diagnose mogelijk pas later in de kindertijd of rond de puberteit gesteld, bijvoorbeeld bij het uitblijven van de ontwikkeling van vrouwelijke secundaire geslachtskenmerken of primaire amenorroe.

Het is van belang om bij een vermoeden van een variatie van de genitale ontwikkeling naar een gespecialiseerd centrum te verwijzen. Diagnostiek en beleid vereisen een multidisciplinaire aanpak. Goede (psychologische) begeleiding voor (de ouders van) een kind met DSD is van groot belang voor acceptatie en het leren omgaan met de diagnose, zowel rond het moment van de diagnose als in latere fasen van het leven. Naast hormoonsuppletie voor de ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken en voor het behoud van een goede botdichtheid, behoren operatieve correcties van de genitalia tot de mogelijkheden. Hierbij heeft echter tegenwoordig een afwachtend beleid de voorkeur, zodat de betrokkene uiteindelijk over eventuele chirurgische ingrepen zelf kan (mee) beslissen. Vanwege het risico op maligne ontaarding van de gonaden geldt bij een aantal condities het advies deze regelmatig te controleren of operatief te verwijderen.

Deze huisartsenbrochure gaat in op de vijf meest voorkomende oorzaken van 46,XY DSD:

- Androgeenongevoeligheidssyndroom (compleet, partieel)
- Gonadale dysgenesie (compleet, partieel)
- 17 $\beta$ -HSD-3-deficiëntie
- 5 $\alpha$ -reductase-2-deficiëntie
- Leydigcelhypoplasie

Na een algemene uitleg over DSD worden de verschillende oorzaken in afzonderlijke hoofdstukken beschreven. Hierin worden vóórkomen, erfelijkheid, etiologie en symptomen besproken. Daarna volgt een, voor alle condities geldend, algemeen hoofdstuk met het beleid en aandachtspunten voor de huisarts.

DSD			
46,XY DSD		46,XX DSD	Afwijking in geslachtschromosomen
<i>Ambigu genitaal</i>	<i>Vrouwelijk genitaal</i>	Onder andere: • adrenogenitaal syndroom (AGS)	Onder andere: • 47,XXY (Klinefeltersyndroom) • 45,X (syndroom van Turner)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Partieel AIS</li> <li>• Partiële gonadale dysgenesie</li> <li>• 5<math>\alpha</math>-reductase-2-deficiëntie</li> <li>• 17<math>\beta</math>-HSD 3-deficiëntie</li> <li>• Leydigcelhypoplasie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Compleet AIS</li> <li>• Compleet gonadale dysgenesie</li> </ul>		

Schema 1: Verschillende variaties in DSD.

Alleen de aandoeningen in het zwart omliggende kader worden in de brochure besproken. Er zijn ook diverse mozaïekvormen die een zelfde beeld kunnen geven maar in deze brochure buiten beschouwing worden gelaten (bijvoorbeeld 45X/46XY).

## ENKELE FEITEN

### Voorkomen

- **Incidentie** Er bestaat geen eenduidigheid over de incidentie van 46,XY DSD, maar deze betreft naar schatting 1:20.000 geboortes.<sup>33</sup> Dit betekent dat een huisarts met een gemiddelde normpraktijk die 30 jaar werkt, ten hoogste één patiënt met 46,XY DSD in de praktijk ziet. De incidentie van geboortes waarbij sprake is van een ambigu genitaal wordt geschat op 1:4.500-5.500.<sup>33</sup>

### Etiologie en erfelijkheid

- **Etiologie** De verschillende varianten van 46,XY DSD kunnen worden afgeleid van afwijkingen in het proces van de geslachtsontwikkeling.

In de eerste zes weken van de embryonale ontwikkeling verloopt de ontwikkeling van de gonaden hetzelfde bij XX- en XY-individueen. Onder normale omstandigheden groeien de gonaden bij XY-individueen vanaf de 7<sup>e</sup> week uit tot androgeen producerende testes, onder invloed van onder andere het *SRY*-gen op het Y-chromosoom. Inmiddels is bekend dat niet alleen het *SRY*-gen maar ook diverse genen op andere chromosomen een belangrijke rol spelen in de ontwikkeling van de gonaden.

Normaal gesproken wordt, zodra de testes zijn ontwikkeld, in de Leydigcellen testosteron en in de Sertolicellen Anti-Müller-Hormoon (AMH) geproduceerd.

*Testosteron* is verantwoordelijk voor de ontwikkeling van de gangen van Wolff tot mannelijke interne geslachtsorganen. Daarnaast zet het enzym 5 $\alpha$ -reductase testosteron om in de meer actieve stof dihydrotestosteron. Bij functionele testes

en androgeenreceptoren differentiëren en ontwikkelen onder invloed van dihydrotestosteron de prostaat en de externe mannelijke genitalia. Bij afwezigheid van testosteron en dus ook van dihydrotestosteron, of bij niet (voldoende) functionerende androgeenreceptoren, kunnen de genitalia zich niet in mannelijke richting ontwikkelen en ontwikkelen de externe genitalia zich in vrouwelijke richting.

*AMH* onderdrukt de ontwikkeling van de vrouwelijke interne geslachtsorganen (tuba, uterus en proximale deel van de vagina) uit de buizen van Müller. Bij afwezigheid van *AMH* verdwijnen de interne vrouwelijke structuren niet.

Een verstoring op enig niveau in deze embryonale geslachtelijke ontwikkeling kan leiden tot een afwijkende geslachtsontwikkeling. Het niveau waarop de afwijking zich voordoet en de mate waarin een defect optreedt, hebben invloed op het verdere verloop van de ontwikkeling van de interne- en/of externe genitalia (zie [Bijlage 1](#)). Vormen van 46,XY DSD kunnen worden ingedeeld op basis van de verschillende oorzaken. Bevindingen bij lichamelijk onderzoek kunnen een indicatie geven van de onderliggende oorzaak (zie [Bijlage 2](#)).

- **Erfelijkheid** De overerving varieert per oorzaak van DSD. Wanneer de aandoening door overerving wordt veroorzaakt, betreft het meestal autosomaal recessieve of X-gebonden recessieve overerving. Afhankelijk van de aandoening zijn er ook andere vormen van overerving mogelijk. Er kan ook sprake zijn van een spontane mutatie in een van de genen die betrokken zijn bij de geslachtelijke ontwikkeling.

## Varianten

Er bestaan veel variaties van 46,XY DSD. In de literatuur worden indelingen van 46,XY DSD gehanteerd op basis van verschillende aspecten. In deze brochure is de etiologie als leidraad gebruikt:

- stoornissen in de androgeenreceptoractiviteit (androgeenonvoeligheidssyndroom);
- stoornissen in de gonadale ontwikkeling (gonadale dysgenese);
- stoornissen in androgeensynthese en -metabolisme (onder andere 17 $\beta$ -HSD-3-deficiëntie, 5 $\alpha$ -reductase-2-deficiëntie);
- stoornis in de LH-receptor (Leydigcelhypoplasie).

## Diagnose

Er zijn meerdere momenten waarop er aanleiding kan zijn voor nadere diagnostiek waarbij de diagnose 46,XY DSD gesteld kan worden:

- In utero, indien er een discrepantie bestaat tussen het foetale karyotype en de bevindingen bij echografie, of wanneer er bij echografisch onderzoek een vermoeden is van een onduidelijk geslacht.
- Bij de geboorte, wanneer er sprake is van een ambigu genitaal.
- Bij een fenotypisch meisje:
  - Op kinderleeftijd, als er bij een inguinale hernia een gonade wordt gezien die meer past bij testisweefsel in plaats van ovarieel weefsel.
  - In de puberteit. Er kan sprake zijn van het uitblijven van de ontwikkeling van secundaire vrouwelijke geslachtskenmerken, primaire amenorroe, vergroting van de clitoris, stemverlaging of andere tekenen van virilisatie. In een enkel geval is een tumor van een of beide abdominaal gelegen gonaden de aanleiding voor diagnostiek.
- **Diagnostisch proces** In de meeste gevallen stelt een kinderarts de diagnose. Bij een vermoeden van DSD verricht de arts een uitgebreide anamnese, familieanamnese en lichamelijk onderzoek. Daarnaast vindt aanvullend onderzoek plaats, bijvoorbeeld beeldvormend onderzoek van het kleine bekken en eventueel de bijnier. Afhankelijk van de vermoede diagnose zijn aanvullende laboratoriumbepalingen geïndiceerd, zoals:<sup>11,12</sup>
  - karyotypering (chromosomen onderzoek);
  - testosteron;
  - dihydrotestosteron (DHT);

- androsteendion;
- 17-hydroxyprogesteron;
- testosteron/DHT-ratio;
- testosteron/androsteendion-ratio na hCG-stimulatie;
- AMH;
- oestradiol;
- LH;
- FSH;
- natrium, kalium, renine (voor uitsluiten AGS).

Het advies is om het kind/de adolescent bij een vermoeden van DSD direct te verwijzen naar een DSD expertise- of behandelcentrum voor verdere diagnostiek.

- **Genetische diagnose** Als op basis van de klinische gegevens en het laboratoriumonderzoek 46,XY DSD is geconstateerd, bestaat de mogelijkheid om ter bevestiging van de diagnose en ten behoeve van genetisch advies mutatieanalyse te verrichten. De hoofdbehandelaar kan de (ouders van de) betrokkene over deze mogelijkheid informeren en eventueel naar een klinisch geneticus verwijzen. De exacte mutatie kan bijdragen aan meer nauwkeurige informatie over de aandoening. Daarnaast kan kennis van mutaties in genen die betrokken zijn bij de gonadale differentiatie een belangrijke bijdrage leveren in de bepaling van het risico op maligne ontaarding van de gonaden. Tegenwoordig kunnen veel genen tegelijkertijd worden onderzocht via *exome sequencing*. Een genetische diagnose wordt (nog) niet altijd gevonden.
- **Tijd** Het is van belang voor de ouders en het pasgeboren kind om (nadat door onderzoek AGS met zoutverlies is uitgesloten) duidelijk te maken dat het hebben van een variatie van de geslachtelijke ontwikkeling geen ziekte is. Ouders hebben tijd nodig om hun kind te leren kennen en een band op te bouwen. Diagnostisch onderzoek is belangrijk, maar mag niet leiden tot stresssituaties voor de ouders. Het is vooral aan de behandelend arts om de druk op de ouders te verminderen. Daarnaast is het van groot belang dat het behandelend team de tijd neemt voor zorgvuldige uitvoering en evaluatie van diagnostisch onderzoek. Het diagnostisch traject is niet in hoofdzaak gericht op toewijzing van een geslacht.

# Androgeenongevoeligheidssyndroom

Het androgeenongevoeligheidssyndroom (internationaal AIS; androgen insensitivity syndrome) is de meest voorkomende variant van 46,XY DSD. Er wordt onderscheid gemaakt in de complete (CAIS) en partiële (PAIS) vorm.

## ENKELE FEITEN

### Vóórkomen

- **Prevalentie** In de literatuur wordt de prevalentie van CAIS geschat op 1-5:100.000 personen met een XY karyotype.<sup>9,10,18</sup> PAIS komt waarschijnlijk net zo vaak voor als CAIS.<sup>18</sup>
- **Etiologie** Androgenen zijn verantwoordelijk voor de embryonale vorming van de mannelijke genitalia externa en de virilisatie tijdens de puberteit. Bij AIS zijn de androgeenreceptoren niet of verminderd gevoelig voor androgenen zoals testosteron en dihydrotestosteron (DHT). De gonaden ontwikkelen tot functionele testes en produceren testosteron en AMH, maar de (gedeeltelijke) ongevoeligheid voor androgenen resulteert in een volledig vrouwelijk fenotype, of ambigu genitaal.

- **Erfelijkheid** In het merendeel van de gevallen veroorzaken basesubstituties een mutatie van het X-gebonden androgeenreceptorgen.<sup>10,17</sup> In 70% van de gevallen betreft het een X-gebonden recessieve overerving.<sup>14</sup> Dit betekent dat de moeder draagster is van de mutatie. Bij een volgende zwangerschap van een XY-kind is het herhalingsrisico 50%. Bij de geboorte van een XX-dochter is er 50% kans dat zij ook draagster is. Het aandeel nieuwe mutaties is ongeveer 30%.<sup>1</sup> Bij CAIS kan in 95% van de gevallen een mutatie worden geïdentificeerd. In 2012 waren al meer dan duizend mutaties in de androgeenreceptor gerapporteerd.<sup>17</sup>

## SYMPTOMEN

### Symptomen compleet AIS

- **Diagnose** Soms geeft een inguinale hernia of zwelling van de labia op kinderleeftijd aanleiding tot nadere diagnostiek. Histologisch onderzoek toont testisweefsel. Meestal komt androgeenongevoeligheid pas tijdens de adolescentie aan het licht, bij diagnostiek naar primaire amenorroe, of vindt onderzoek plaats vanwege een diagnose bij een oudere zus.
- **Externe genitalia** Meisjes/vrouwen met CAIS zien er volledig vrouwelijk uit. De vagina kan variëren van een kuiltje in het perineum tot een vagina met normale lengte, maar eindigt altijd blind.<sup>10</sup>
- **Interne genitalia** Meisjes/vrouwen met CAIS hebben geen uterus, cervix, tubae en ovaria. De gonaden of testes bevinden zich intra-abdominaal of in het lieskanaal.
- **Endocrien**  
De volgende bevindingen bij bloedonderzoeken passen bij CAIS:
  - Testosteronconcentraties zijn binnen of boven de normaalwaarden voor mannen en jongens.<sup>10</sup>
  - AMH-waarden (xy-referentie).
  - Oestradiol: het overmatig geproduceerde testosteron wordt perifeer gearomatiseerd tot oestrogeen. Dit oestrogeen zorgt samen met directe secretie van testiculair oestrogeen (door LH geïnduceerd) voor oestradiol concentraties die hoger zijn dan bij een gemiddelde man, maar lager dan bij een gemiddelde vrouw.
    - LH-concentraties zijn sterk verhoogd.
    - FSH- en inhibineconcentraties zijn doorgaans normaal.
- **Overig** Volwassenen met CAIS zijn doorgaans langer dan gemiddelde vrouwen, maar kleiner dan de gemiddelde man.
- **Puberteit** Een adolescent met deze aandoening heeft in de puberteit een normale vrouwelijke borstontwikkeling door de omzetting van testosteron naar oestradiol en een groeispurt volgens de normale curve. Ontwikkeling van oestrogeenafhankelijke secundaire geslachtskenmerken vindt plaats doordat een gedeelte van de hoge concentratie testosteron omgezet wordt in oestrogenen. Meestal is er weinig of geen pubis- en okselhaar.
- **Gender** Kinderen met CAIS worden bijna altijd als meisje opgevoed. Uit onderzoek blijkt dat alle personen met CAIS aan wie het vrouwelijke geslacht was toegewezen zich ook identificeren als vrouw.<sup>10,17</sup>

### **Symptomen partieel AIS**

- **Diagnose** De klinische variatie bij PAIS is zeer groot en hangt af van de mate van ongevoeligheid voor androgenen. Afwijkingen aan het genitaal zijn vaak een indicatie voor verder onderzoek, waardoor de kinderarts de diagnose meestal vlak na de geboorte stelt.
- **Externe genitalia** Kinderen met PAIS hebben meestal een ambigu geslacht. Er zijn hierbij grote variaties mogelijk, uiteenlopend van een bijna volledig vrouwelijk tot een meer mannelijk fenotype.<sup>37</sup> Wanneer de uiterlijke kenmerken meer overeen komen met CAIS, is er meestal wel sprake van een clitoromegalie.
- **Interne genitalia** Mensen met PAIS hebben geen uterus, cervix, tubae en ovaria. De testes bevinden zich intra-abdominaal of in het lieskanaal.
- **Endocrien** In het geval van PAIS is het lichaam in beperkte mate in staat om te reageren op hormonen als testosteron en DHT.<sup>37</sup>

De volgende bevindingen bij bloedonderzoek passen bij het partieel androgeenongevoeligheidssyndroom (PAIS):

- testosteron normaal/verhoogd;
  - DHT normaal/verhoogd;
  - AMH normaal;
  - LH-waarden verhoogd;
  - oestradiol normaal tot hoger dan de norm voor mannen.
- **Puberteit** Door de gedeeltelijke gevoeligheid voor testosteron treedt in de puberteit virilisatie op, tenzij in de kinderjaren een gonadectomie is verricht.
  - **Gender** Geslachtstoewijzing kan zowel mannelijk als vrouwelijk zijn. Kinderen met virilisatieverschijnselen bij de geboorte hebben meer kans om later een mannelijke genderidentiteit te ontwikkelen. Hierbij speelt de verhoogde kans op androgenisatie van de hersenen een rol.<sup>35</sup> Deze androgenisatie heeft deels al in de embryonale/foetale fase plaatsgevonden.



# Gonadale dysgenese

Gonadale dysgenese, of syndroom van Swyer, is een verzameling van condities van 46,XY DSD die het gevolg zijn van afwijkingen in de gonadale ontwikkeling. Er bestaan complete en partiële varianten.

## ENKELE FEITEN

### Vóórkomen

- **Prevalentie** Schattingen met betrekking tot de prevalentie lopen uiteen van 1-3:30.000 personen.<sup>13,18</sup>
- **Etiologie** De bi-potentiële gonaden groeien bij een 46,XY individu niet of onvolledig uit tot functionele testes, wat resulteert in een afgenomen of afwezige testiculaire hormoonproductie. Bij vroege en volledige gonadale dysgenese ontwikkelt een volledig vrouwelijk geslacht en door afwezige productie van AMH komen ook de inwendige vrouwelijke geslachtsorganen (uterus, tubae) tot ontwikkeling. Daarnaast is de ontwikkeling

van mannelijke interne en externe genitalia afwezig door gebrek aan androgenen.<sup>17</sup> Bij partiële beelden kan enige testosteronproductie uit de gonaden wel leiden tot de ontwikkeling van een ambigu genitaal.

- **Erfelijkheid** In de meeste gevallen is de aandoening veroorzaakt door een spontane mutatie. Als er sprake is van overerving dan zijn er verschillende mogelijkheden: autosomaal dominant, autosomaal recessief, X-gebonden recessief en Y-gebonden (*SRY*-deleties).<sup>14,18</sup> De klinisch geneticus kan niet altijd een genetische oorzaak achterhalen.

## SYMPTOMEN

### Symptomen compleet gonadale dysgenese

- **Diagnose** Kinderen met compleet gonadale dysgenese hebben volledig vrouwelijke uiterlijke kenmerken. De (kinder)arts stelt de diagnose meestal pas na onderzoek in verband met het uitblijven van de ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken en het uitblijven van de puberteit. Soms komt de diagnose pas later aan het licht bij onderzoek in verband met primaire amenorroe.
- **Externe genitalia** Vrouwelijk fenotype met een normaal aangelegde vagina.
- **Interne genitalia** Mensen met compleet gonadale dysgenese hebben een intacte uterus en tubae. Er zijn bilateraal streak gonaden (lege bindweefselstrengjes) of dysgenetische gonaden (niet goed aangelegde gonaden).
- **Endocrien** De volgende bevindingen passen bij compleet gonadale dysgenese:
  - androgeenconcentraties (en -precursors) laag;
  - testosteronrespons op hCG-stimulatie afwezig;
  - AMH niet aanwezig;
  - oestradiolconcentraties zeer laag;
  - LH verhoogd;
  - FSH verhoogd.
- **Overig** Volwassenen hebben een normale of grote gestalte.

- **Puberteit** De ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken bij kinderen met compleet gonadale dysgenese is onvolledig, onder andere het uitblijven van een normale vrouwelijk borstontwikkeling. Door de normale gevoeligheid voor androgenen uit de bijnier ontstaat er wel pubis- en okselbehaaring en is vorming van acne of een vette huid mogelijk.
- **Gender** Meestal worden kinderen met compleet gonadale dysgenese als meisje opgevoed waarbij een vrouwelijke genderidentiteit ontwikkelt.<sup>17,18</sup>

### Symptomen partiële gonadale dysgenese

- **Diagnose** Vaak geven bevindingen bij lichamelijk onderzoek van de pasgeborene aanleiding voor de (kinder)arts om nader onderzoek te doen dat leidt tot de diagnose. Soms blijven lichamelijke afwijkingen onopgemerkt totdat in de puberteit progressieve virilisatie optreedt, of stelt de kinderarts of gynaecoloog de diagnose pas bij onderzoek in verband met primaire amenorroe.
- **Externe genitalia** Afhankelijk van de mate van testosteronproductie kunnen grote variaties bestaan in het genitale fenotype, uiteenlopend van een vrouwelijk geslacht met clitoromegalie, tot een mannelijk geslacht met ernstige hypospadie.<sup>3</sup>

- **Interne genitalia** Personen met partiële gonadale dysgenese hebben bilateraal dysgenetische testes. Afhankelijk van de productie van AMH zijn de uterus en eileiders aan- of afwezig.
- **Endocrien** Afwijkende AMH-spiegels vormen het belangrijkste onderscheid met andere vormen van 46,XY DSD waarbij sprake is van een ambigu geslacht.<sup>27</sup> De volgende bevindingen bij bloedonderzoek passen bij partiële gonadale dysgenese:
  - testosteron laag;
  - DHT laag;
  - AMH normaal/laag.
- **Puberteit** Als de gonaden nog in situ zijn, kan er in de puberteit progressieve virilisatie optreden.<sup>1</sup>
- **Gender** Geslachtstoewijzing kan zowel mannelijk als vrouwelijk zijn. Kinderen met virilisatieverschijnselen bij de geboorte hebben meer kans om later een mannelijke genderidentiteit te ontwikkelen.

# 17 $\beta$ -HSD-3-deficiëntie (17 $\beta$ -HSD-3)

## ENKELE FEITEN

### Vóórkomen

- **Incidentie** De berekende minimale incidentie in Nederland is 1:147.000 pasgeborenen.<sup>4</sup>
- **Etiologie** Het 17 $\beta$ -HSD-3-enzym is nodig voor de omzetting van androsteendion in testosteron. Het type 3-enzym komt uniek tot expressie in de testis. Een deficiëntie in dit enzym resulteert in een afgenomen testosteronsynthese uit de

Leydigcellen (zie [Bijlage 3](#)). Dit heeft een ongunstige invloed op de ontwikkeling van de interne en externe genitaliën. De oorzaak van deze deficiëntie zijn mutaties in het *HSD17B3*-gen dat codeert voor dit enzym.<sup>4</sup>

- **Erfelijkheid** Autosomaal recessief. Indien beide ouders drager zijn, is de kans op een aangedaan kind 25%.

## SYMPTOMEN

- **Diagnose** Bij de geboorte kan er sprake zijn van een vrouwelijk fenotype of een ambigu genitaal. Als er sprake is van vrouwelijke uitwendige genitalia en de diagnose niet bij de geboorte wordt gesteld, komt de diagnose meestal pas in de puberteit aan het licht wanneer er sprake blijkt van een clitoromegalie, hirsutisme en primaire amenorroe. Ook virilisatie door progressieve testosteronproductie kan in de puberteit aanleiding zijn voor nader onderzoek.
- **Externe genitalia** In de meeste gevallen heeft de pasgeborene vrouwelijke externe genitalia, eventueel met een clitoromegalie en/of gefuseerde labia. De vagina eindigt blind. Bij sommige kinderen is er sprake van een ambigu genitaal.
- **Interne genitalia** Er vindt geen normale ontwikkeling plaats van de interne genitalia. Uterus en tubae zijn afwezig. Er zijn intra-abdominale of inguinale testes.
- **Endocrien** De volgende bevindingen bij bloedonderzoek passen bij een 17 $\beta$ -HSD-3-deficiëntie:
  - androsteendion verhoogd;
  - testosteron/androsteendion-ratio na hCG-stimulatie verlaagd;
  - FSH en LH verhoogd.
- **Puberteit** Virilisatie kan optreden onder invloed van extra-testiculaire omzetting van androsteendion naar testosteron.<sup>4</sup>
- **Gender** De meeste kinderen krijgen het vrouwelijke geslacht toegewezen. Door de blootstelling aan testosteron en virilisatie in de puberteit kan het voorkomen dat de betrokkene tijdens de adolescentie een mannelijke genderidentiteit ontwikkelt.<sup>24</sup>

# 5 $\alpha$ -reductase-2-deficiëntie (5 $\alpha$ -RD-2)

## ENKELE FEITEN

### Vóórkomen

- **Prevalentie** Hierover zijn geen betrouwbare cijfers bekend omdat het gaat om een zeer zeldzame conditie.
- **Etiologie** Bij deze variant bestaat er een deficiëntie in het enzym 5 $\alpha$ -reductase-2 dat nodig is voor de omzetting van testosteron in dihydrotestosteron. Androgeenreceptoren zijn gevoeliger voor dihydrotestosteron dan voor testosteron. Dihydrotestosteron is nodig voor de masculinisatie van de externe genitalia en de ontwikkeling van de prostaat.

De oorzaak is een mutatie in het *SRD5A2*-gen dat codeert voor het enzym 5 $\alpha$ -reductase-2. De testiculaire functie is dus niet gestoord en de individuen maken normale hoeveelheden testosteron. Tijdens de puberteit wordt testosteron wel omgezet in DHT omdat andere iso-enzymen van 5 $\alpha$ -reductase aanwezig zijn.

- **Erfelijkheid** Autosomaal recessief. Indien beide ouders drager zijn, is de kans op een aangedaan kind 25%.

## SYMPTOMEN

- **Diagnose** Bij de geboorte kan er sprake zijn van een vrouwelijk fenotype of een ambigu genitaal. Als de pasgeborene een vrouwelijk geslacht heeft en de diagnose niet bij de geboorte wordt gesteld, komt de diagnose meestal pas in de puberteit aan het licht wanneer er sprake blijkt van een progressieve clitoromegalie, hirsutisme en primaire amenorroe. Ook virilisatie kan in de puberteit aanleiding zijn voor nader onderzoek.
- **Externe genitalia** Afhankelijk van de mate van deficiëntie kunnen de uiterlijke geslachtskenmerken variëren van volledig vrouwelijk, met of zonder clitoromegalie tot mannelijk met een micropenis met hypospadie.<sup>1</sup>
- **Interne genitalia** Mensen met 5 $\alpha$ -reductase-2-deficiëntie hebben mannelijke interne genitalia. De testes kunnen inguinaal gepositioneerd zijn en er kan sprake zijn van een normale of gereduceerde spermatogenese. Mogelijk is er een hypoplastische prostaat. Uterus en tubae zijn afwezig.
- **Endocrien** De volgende bevindingen bij bloedonderzoek passen bij 5 $\alpha$ -reductase-2-deficiënties:
  - testosteron normaal/verhoogd;
  - DHT laag;
  - testosteron/DHT-ratio verhoogd;
  - AMH normaal (46,XY-referentie).
- **Overig** Er is weinig tot geen gezichts- en lichaamsbehaarung en geen acne.<sup>14</sup>
- **Puberteit** Door het aanwezige testosteron treedt in de puberteit virilisatie op, omdat omzetting naar DHT kan plaatsvinden via andere iso-enzymen. Virilisatie kan zich uiten in toename van de spiermassa en verlaging van de stem. Er is ontwikkeling van pubisbehaarung en een groeispurt. Er vindt geen significante borstontwikkeling plaats.
- **Gender** De meeste kinderen krijgen een vrouwelijke geslachtstoewijzing vanwege de beperkte virilisatie van de externe genitalia. Er bestaat een aanzienlijke kans dat adolescenten onder invloed van testosteron in de puberteit een mannelijke genderidentiteit ontwikkelen, indien er geen gonadectomie heeft plaatsgevonden.<sup>14</sup>

### Vóórkomen

- **Prevalentie** Er zijn geen betrouwbare prevalentiecijfers bekend.
- **Etiologie** Het *LHCGR*-gen is verantwoordelijk voor de productie van het LH/hCG-receptoreiwit. Dit eiwit dient als receptor voor zowel hCG als LH. De ontwikkeling van Leydigcellen in de testes wordt gestimuleerd door hCG. Vervolgens zet LH deze cellen aan tot productie van androgenen, waaronder testosteron. Mutaties in de *LHCGR*-receptor veroorzaken hypoplasie van de Leydigcellen, met een verminderde tot afwezige gevoeligheid voor LH

tot gevolg. Hierdoor faalt de intra-uteriene en puberale virilisatie.<sup>14</sup> Er zijn meerdere mutaties in de LH-receptor beschreven. Mutaties waardoor geen productie van dit receptoreiwit mogelijk is, hebben de meeste consequenties voor de geslachtelijke ontwikkeling. Daarnaast bestaan er ook mutaties waarbij de afwijkingen en symptomen milder zijn.<sup>19</sup>

- **Erfelijkheid** Overerving gebeurt autosomaal recessief. Als beide ouders drager zijn, is de kans op een aangedaan kind 25%.

## SYMPTOMEN

- **Diagnose** Bij de geboorte kan er sprake zijn van een vrouwelijk fenotype of een ambigu genitaal. Als er sprake is van een vrouwelijk uiterlijk en de diagnose niet bij de geboorte wordt gesteld, vindt meestal in de puberteit onderzoek plaats vanwege uitblijvende ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken en primaire amenorroe.
- **Externe genitalia** Bij de complete vorm is er sprake van een vrouwelijk fenotype met een korte, blind eindigende vagina. Bij de partiële vorm bestaat een breed spectrum aan varianten, maar meestal zijn er mannelijke externe genitaliën met micropenis en/of hypospadie.
- **Interne genitalia** Mensen met Leydigcelhypoplasie hebben geen uterus en tubae. De testes zijn meestal klein en niet ingedaald.
- **Endocrien** De volgende bevindingen bij bloedonderzoek passen bij Leydigcelhypoplasie:
  - Testosteron laag ondanks verhoogde waarden LH en FSH. Ongevoeligheid van testes voor hCG-stimulatie.
  - DHT laag.
  - AMH normaal voor een 46,XY-karyotype.
  - LH/FSH-ratio verhoogd.
- **Puberteit** Bij kinderen met de complete vorm van Leydigcelhypoplasie vindt tijdens de puberteit geen ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken plaats.
- **Gender** Er is een aanzienlijke kans dat adolescenten aan wie als kind het vrouwelijke geslacht is toegewezen in de puberteit een mannelijke genderidentiteit ontwikkelen.

# 46,XY DSD: Algemeen

## BELEID

### Algemeen

- **Multidisciplinair team** De coördinatie van de begeleiding en behandeling van een persoon met 46,XY DSD vindt plaats vanuit een multidisciplinair team, in een behandel- of expertisecentrum voor DSD. De zorg wordt meestal gecoördineerd door één specialist, de zogenaamde regievoerend arts. Meestal is dit de (kinder)endocrinoloog, die tevens de hoofdbehandelaar is. Daarnaast bestaat het team uit onder andere een radioloog, (kinder)uroloog, (kinder)chirurg, (kinder)gynaecoloog, klinisch geneticus, (kinder)psychiater of medisch psycholoog, klinisch chemicus en ethicus. De samenstelling van het multidisciplinair team kan variëren afhankelijk van het type DSD, de leeftijd van de patiënt en de behoefte van de (ouders van de) betrokkene.<sup>1</sup>
- **Diagnose** Een eenduidige classificerende diagnose is niet altijd mogelijk bij 46,XY DSD. De betrokken specialist legt de stapsgewijze aanpak naar het kunnen stellen van een diagnose uit aan de ouders van het kind of de adolescent zelf.
  - **Neonataal** In eerste instantie is het belangrijkste doel het steunen en begeleiden van de ouders en het uitsluiten van vroege medische problemen.<sup>2</sup> Zorgvuldig uitgevoerd diagnostisch onderzoek is essentieel voordat de betrokken specialist in overleg met de ouders aan het kind het geslacht toekent.
  - **Puberteit** Wanneer diagnostiek op een later moment plaatsvindt, in de meeste gevallen in de puberteit, zijn er andere aandachtspunten. Het is van groot belang dat, vanaf een eerste vermoeden van een DSD, zorgverleners op gepaste manier met de betrokkene(n) hierover communiceren en hierbij rekening houden met de impact van de onzekerheid tijdens het diagnostisch traject en de mogelijke schok van de uiteindelijke diagnose.
- **Voorlichting** De medisch specialist(en) geeft de informatie over de conditie gefaseerd en aangepast aan de capaciteit van het kind of de adolescent. Bijvoorbeeld uitleg over de oorzaak en eventuele consequenties voor seksualiteit en kinderwens.
- **Geslachtstoewijzing** De laatste jaren vindt er geleidelijk een ontwikkeling plaats waarbij naast de traditionele binaire indeling van geslacht (jongen, meisje) ruimte komt voor een ruimer denken over de geslachtstoewijzing. Wachten met geslachtstoewijzing direct post partum of kiezen voor geen geslachtstoewijzing zouden hierdoor in de toekomst tot de mogelijkheden kunnen behoren. Veel factoren (onder andere culturele en politieke)

hebben invloed op deze ontwikkeling. Een ruimdenkende houding van zorgverleners op dit vlak bij het informeren en adviseren van ouders van een kind met een DSD, kan ouders en patiënten helpen bij het maken van passende keuzes en vergroot daarmee de kans op een betere kwaliteit van leven.

### Chirurgische behandeling

- **Genitale chirurgie** In tegenstelling tot het verleden, geldt tegenwoordig het advies om terughoudend te zijn met chirurgische correcties van een ambigu genitaal op kinderleeftijd naar een bepaald geslacht. Er zijn meerdere redenen om te wachten met een operatie tot het kind oud genoeg is om hierover zelf een mening te vormen en (mee) te beslissen.
  - Er bestaat een reële kans dat het gekozen geslacht op latere leeftijd niet overeenkomt met de genderidentiteit.
  - Het risico bestaat op vorming van hinderlijk littekenweefsel en een matig cosmetisch resultaat.
  - Een operatie kan ook negatieve invloed hebben op de seksuele functie op latere leeftijd. Dit geldt ook voor situaties waarin er sprake is van een vrouwelijk uiterlijk, waarbij door middel van een correctie van de clitoris, vagina en labia gestreefd wordt naar een meer anatomisch resultaat en goede seksualiteit op latere leeftijd.Het multidisciplinair team informeert ouders, oudere kinderen en adolescenten hierover zorgvuldig en herhaaldelijk zodat betrokkenen uiteindelijk een weloverwogen beslissing kunnen nemen.<sup>6</sup>
- **Vaginadilatatie** Wanneer er sprake is van een verkorte of afwezige vagina, zijn er meerdere opties om coïtus op latere leeftijd mogelijk te maken. Wanneer de adolescent/ volwassene dit wenst, bespreekt de gynaecoloog de opties. Pelottetherapie is een methode om de vagina op te rekken, die in veel gevallen succesvol is. Voordeel van deze methode is dat chirurgie, inclusief de mogelijke complicaties, vermeden kan worden. Als deze behandeling niet effectief is, kan de betrokkene een vaginaplastiek overwegen. Zowel vaginale dilatatie als vaginaplastiek vindt bij voorkeur plaats ná de puberteit of op volwassen leeftijd, wanneer de betrokkene hier emotioneel aan toe is.
- **Gonadectomie** Mensen met een DSD hebben een verhoogd risico op kwaadaardige ontwikkeling van de gonaden vergeleken met de algemene populatie.<sup>33</sup> In het verleden gold een actief beleid ten aanzien van het preventief verwijderen van de gonaden.

Tegenwoordig is er meer ruimte voor een geïndividualiseerd beleid, na zorgvuldige evaluatie van het risico. Het risico op het ontwikkelen van een maligniteit van de gonaden is per oorzaak verschillend.

- Hoewel er geen eenduidige cijfers zijn, bestaat het grootste risico op maligne ontwikkeling (30-50%) bij condities die worden gekenmerkt door verstoorde gonadale ontwikkeling, zoals onder andere bij gonadale dysgenese.
- Personen met een stoornis in de androgeensynthese of -metabolisme (17 $\beta$ -HSD-3-deficiëntie of 5 $\alpha$ -reductase-2-deficiëntie) of een stoornis in de androgeenreceptoractiviteit (AIS) lopen veel minder risico; tot 15% kans op lokale neoplastische letsels, maar het is tot op heden onduidelijk of deze allemaal zullen resulteren in invasieve tumoren.

Belangrijke bijkomende parameters voor het bepalen van het risico zijn:<sup>13</sup>

- genetische constitutie (bijvoorbeeld de aanwezigheid van de *Gonadoblastoma on the Y Chromosome* regio (*GBY*) en van het *TSPY*-gen);
- expressie van embryonale kiemcelmarkers (OCT3/4 en/of KITL) na de leeftijd van één jaar;
- anatomische locatie van de gonaden.

Het multidisciplinair team informeert de betrokkene over de mogelijkheid van kwaadaardige ontwikkeling van de gonaden en bespreekt de voor- en nadelen van het eventueel operatief verwijderen van de gonaden. Samen met de (ouders van de) betrokkene kan worden afgesproken welke onderzoeken er worden uitgevoerd om meer inzicht te krijgen in het risico. Na zorgvuldige evaluatie van de uitkomsten van het onderzoek brengt het multidisciplinair team een advies uit over het beleid.

Daarbij zijn de volgende adviesmogelijkheden:

- gonadectomie op korte termijn;
- puberteit afwachten, zo nodig tussentijds screenen en daarna gonadectomie;
- gonaden blijven in situ en worden periodiek gescreend zo lang er geen aanwijzingen zijn op maligne veranderingen.

### **Hormoonsubstitutie**

- **Hormonale substitutietherapie** Indien de gonaden verwijderd of disfunctioneel zijn, adviseert de behandelend specialist hormonale substitutietherapie (HST) vanaf de leeftijd van 10-12 jaar. HST heeft als doel:<sup>3</sup>
  - ontwikkeling van secundaire geslachtskenmerken;
  - voorkómen van doorbraakbloedingen en/of endometriumhyperplasie (door het opwekken van een menstruatie) als er een uterus aanwezig is;
  - behoud van optimale botdichtheid;

- sneller sluiten van groeischijven waardoor de lengte beperkt blijft;
- bevorderen van psychoseksueel en sociaal welbevinden. Er is een scala aan mogelijkheden voor substitutie van oestrogeen. Bij aanwezigheid van de uterus schrijft de (kinder)endocrinoloog of (kinder)gynaecoloog bij de puberteitsinductie vaak in eerste instantie alleen oestrogenen en na enkele jaren daarbij ook progesteron voor (hierdoor vergroot de kans op een goede ontwikkeling van de mammae). De toedieningsvorm en gewenste dosis worden in overleg met de betrokkene individueel bepaald. HST blijft geïndiceerd tot de leeftijd van ongeveer 50 jaar.<sup>3</sup>

- **Vaginale oestrogenen** Deze zijn soms geïndiceerd bij vaginale dilatatietherapie of ter verbetering van de vaginale lubricatie.<sup>3</sup>
- **Testosteronsubstitutie** Het kan vóórkomen dat personen met AIS door de invloed van testosteron meer vitaliteit ervaren vóór de gonadectomie dan erna, wanneer alleen oestrogeen aanwezig is. Hoewel er meerdere factoren kunnen bijdragen aan deze verandering, kan de behandelend endocrinoloog of gynaecoloog op verzoek van de betrokkene met CAIS testosteronsuppletie voorschrijven.<sup>3</sup> Bij PAIS bestaat het risico op virilisatie door testosteron.
- **Botdichtheid** Van alle volwassenen met 46,XY DSD heeft 2/3 een osteopenie. Oestrogeensubstitutie heeft een gunstige invloed op de botdichtheid en het effect van oestrogeen op het bot is dosisafhankelijk.<sup>3</sup> De (kinder)endocrinoloog of gynaecoloog maakt over het algemeen een uitgangs-DEXA op de leeftijd van 18 jaar om de botdichtheid te bepalen. Daarna alleen op indicatie en/of aan het eind van de HST, rond 50 jaar. Leefstijladviezen ter verbetering van de botdichtheid en behandeling van patiënten met een zeer lage of afnemende botdichtheid zijn conform de [NHG-Standaard Fractuurpreventie](#) (zie [Consultatie en verwijzing](#)). Behandeling van jonge patiënten (<40-50 jaar) waarbij osteoporose is vastgesteld, vindt plaats bij de endocrinoloog. Vanwege de jonge patiëntengroep geldt terughoudendheid met het voorschrijven van bisfosfonaten.

### **Psychologische begeleiding**

- **Impact** De geboorte van een baby met een ambigu genitaal is doorgaans zeer ingrijpend voor de ouders. Ook op meisjes of jonge vrouwen heeft het krijgen van de diagnose 46,XY DSD meestal een enorme impact. Een gespecialiseerde psycholoog vanuit het betrokken behandel- of expertisecentrum zal hen daarbij begeleiden. In de daarop volgende jaren zullen vaker momenten vóórkomen waarop de hulp van een psycholoog (opnieuw) gewenst kan zijn. Ook de (huis)arts kan actief vragen

naar de behoefte van de betrokkene aan psychologische begeleiding en deze hiervoor zo nodig naar een psycholoog verwijzen.

- **Rol van de psycholoog** Ondersteuning en/of begeleiding van een psycholoog kan op meerdere momenten en in verschillende situaties gewenst zijn.<sup>3</sup> Hieronder enkele voorbeelden:
  - Vlak na de geboorte van een kind met DSD:
    - De psycholoog kan de ouders emotionele ondersteuning bieden, waarbij er aandacht is voor het herkennen, benoemen en verwerken van emoties zoals onzekerheid, verdriet, schaamte en schuld.
    - Begeleiding bij het wel of niet nemen van beslissingen rondom het geslacht en eventuele keuze van interventies.
    - Voor kinderen is een liefdevolle en veilige band met de ouders van essentieel belang. De psycholoog kan ouders helpen de hechting aan en de band met hun kind te bevorderen.
  - Begeleiding tijdens de kinderjaren:
    - De psycholoog kan onder andere de ouders en het kind leren omgaan met het sociale stigma dat geassocieerd kan zijn met de diagnose of de behandeling(en).
    - Met een wat ouder kind kan de psycholoog anticiperen op eventueel toekomstige moeilijke periodes en werken aan effectieve copingmechanismen.
  - Bij nieuwe medische of chirurgische interventies.
  - In de puberteit waarin thema's als seksualiteit, intimiteit en uiterlijk gevoelig liggen.
  - Begeleiding bij de transitie van pediatrische zorg naar volwassenenzorg.
  - Evalueren en begeleiden van de ontwikkeling van de genderidentiteit.
  - Adviseren van het multidisciplinair team ten aanzien van voorlichting over de aandoening, afgestemd op de capaciteit en behoeften van de betrokkenen.

## ERFELIJKHEIDSVOORLICHTING, FERTILITEIT EN ZWANGERSCHAP

### *Diagnostiek bij familieleden*

- **Familieonderzoek** De kinderarts verwijst ouders van een kind met 46,XY DSD naar een klinisch geneticus. Die bespreekt de mogelijkheid van een erfelijke vorm. Bij een erfelijke vorm kan een meer uitgebreid familieonderzoek zinvol zijn om een beter beeld te krijgen van eventueel dragerschap (bij ouders, andere kinderen en familieleden) en van de kans om opnieuw een kind te krijgen met 46,XY DSD.

- **Zelfbeschikkingsrecht** Iedereen (bij kinderen jonger dan 12 jaar de ouders) heeft zelfbeschikkingsrecht. De klinisch geneticus bespreekt uitgebreid de wenselijkheid c.q. de consequenties van een genetisch onderzoek, met name van DNA-onderzoek, en geeft de betrokkene de gelegenheid om een genetische test zorgvuldig te overwegen. Behalve het recht om te weten geldt ook het recht om niet te weten.
- **Informeren familieleden** Gezien de Nederlandse privacywetgeving is het klinisch geneticus/consulenten niet toegestaan rechtstreeks familieleden te informeren over de gevonden mutatie. De betrokkene kan alleen zelf familieleden informeren met behulp van de door de klinisch geneticus opgestelde familiebrieven.

### *Prenatale diagnostiek*

- **Prenatale diagnostiek** Soms worden ouders al in de zwangerschap geconfronteerd met de mededeling dat het geslacht van hun kind onduidelijk is. In dit geval verwijst de gynaecoloog de ouders naar een perinatologisch centrum met expertise op het gebied van DSD. De gynaecoloog beoordeelt echografisch het geslacht van de foetus en bekijkt of er andere bijzonderheden zijn die echografisch zichtbaar zijn. Soms laat de gynaecoloog ook een chromosomenanalyse uitvoeren. Het verrichten van een chromosomenanalyse in vruchtwater is echter niet altijd ondersteunend in de verdere prenatale besluitvorming. Goede begeleiding van en uitleg aan ouders is belangrijk.
- **Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD)** Dit is een IVF-procedure waarbij voorafgaand aan de plaatsing van het embryo een cel wordt afgenomen en onderzocht op een specifieke mutatie. Een niet-aangedaan embryo wordt in de baarmoeder geplaatst. Wanneer een stel overweegt om via PGD zwanger te worden, verwijst de (huis)arts het stel met kinderwens naar de klinisch geneticus voor een voorlichtings-/adviesgesprek.

### *Fertiliteit en kinderwens*

- **Fertiliteit** Vrouwen met 46,XY DSD zijn onvruchtbaar. Door de afwezigheid van ovaria is er geen productie van eicellen.
- **Kinderwens en reproductieve opties** Bij vrouwen met compleet gonadale dysgenese is de uterus aanwezig en bestaat de mogelijkheid om met behulp van eiceldonatie en IVF zwanger te worden.<sup>18</sup> De behandelend arts verwijst bij een kinderwens naar een fertilitetsspolikliniek. Wanneer er een kinderwens is, maar een zwangerschap niet tot de mogelijkheden behoort, zullen de betrokkenen zelf een voor hen passende keuze moeten maken. Adoptie, draagmoederschap en kinderloos blijven, behoren tot de mogelijkheden.



## AANDACHTSPUNTEN VOOR DE HUISARTS

### **Algemene aandachtspunten**

Uit een enquête onder huisartsen van mensen met zeldzame spierziekten komen aandachtspunten naar voren die ook zinvol kunnen zijn voor de huisartsenzorg bij mensen met andere zeldzame aandoeningen, zoals 46,XY DSD.<sup>7,8</sup>

- Benader de (ouders van de) betreffende persoon op korte termijn actief, zodra de diagnose bekend is.
- Vraag zo nodig na hoe de aanpak van de huisarts in de fase voorafgaand aan de diagnosestelling is ervaren. Ga vervolgens na hoe die aanpak of de opstelling van de huisarts de arts-patiëntrelatie heeft beïnvloed.
- Vraag na in hoeverre de betreffende persoon en naasten de diagnose verwerkt en geaccepteerd hebben.
- Vraag actief na bij de (ouders van de) betreffende persoon wie de hoofdbehandelaar is in het ziekenhuis.
- Vraag na welke afspraken gemaakt zijn over een taakverdeling tussen de behandelaars en over de zorgcoördinatie.
- Bespreek de verwachtingen ten aanzien van de huisarts. Hoe loopt de communicatie en wat kan de huisarts bieden?
- Vraag of een regievoerend arts is aangesteld. Bij sommige zeldzame aandoeningen heeft de patiënt een regievoerend arts, die de coördinatie en inhoudelijk overzicht heeft en proactief optreedt. Voor volwassenen kan het één van de verschillende specialisten zijn. Soms is de hoofdbehandelaar tevens regievoerend arts, maar niet altijd.
- Spreek het beleid af (en blijf dit afstemmen) met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts (en overige behandelend artsen); maak bij voorkeur gebruik van de [HASP-Richtlijn](#).<sup>5</sup>
- Geef aan dat u het eerste aanspreekpunt bent voor de (ouders van de) betreffende persoon, tenzij anders afgesproken met de hoofdbehandelaar/regievoerend arts.
- Zorg ervoor dat de dienstdoende huisartsen (onder andere de huisartsenpost) via het beschikbare dossier bekend kan zijn met de patiënt en vooral met de speciale kenmerken en omstandigheden (zie *Aandachtspunten voor de huisarts, Specifieke aandachtspunten*).
- Ondersteun bij (en anticipeer op) psychosociale hulpvragen.

### **Specifieke aandachtspunten**

- **Rol van de huisarts** De impact van de aandoening op het leven van iemand met 46,XY DSD kan in de verschillende levensfasen veranderen, met daarbij mogelijk nieuwe vraagstukken of problemen. Vraag er actief naar en heb ook aandacht voor de impact op ouders van een kind met DSD. Bied de nodige psychosociale ondersteuning.
- **HIS** Zorg voor een duidelijke vermelding van de diagnose bij een waarneming of verwijzing. Dit kan ongemakkelijke

situaties voorkómen bij een nieuw contact met een collega of andere zorgverlener.

- **Transitie van zorg** Tijdens de adolescentie vindt transitie van zorg plaats naar een endocrinoloog of gynaecoloog, een multidisciplinair team binnen de volwassenenzorg of naar de huisarts. Deze verandering kan een ongunstige invloed hebben op het opgebouwde vertrouwen in de medische zorg. Daarom is begeleiding van deze overgang belangrijk.
- **Hypertensie** Een zeldzame vorm van 46,XY DSD betreft een CYP17-deficiëntie. De kenmerken zijn een lage concentratie testosteron en een klinisch weinig relevant cortisoltekort (zie [Bijlage 3](#)). Hierbij is de productie van aldosteron verhoogd en ontstaat hypertensie. Door de verhoogde concentratie aldosteron is er een toegenomen kaliumexcretie in de distale tubulus en bestaat het risico op hypokaliëmie. Behandeling kan bestaan uit het voorschrijven van een aldosteronreceptorantagonist. Overweeg een mogelijke CYP17-deficiëntie bij een patiënt met hypertensie bij wie de oorzaak van de DSD niet exact bekend is. Verwijs bij twijfel hierover naar de endocrinoloog voor analyse.
- **Gerelateerde klachten** Het defect dat verantwoordelijk is voor het bestaan van 46,XY DSD kan ook andere medische gevolgen hebben (zoals in het voorbeeld met hypertensie). Als zich nieuwe (met name endocriene) problemen voordoen, is het raadzaam na te gaan of de oorzaak van de DSD bij deze klacht een rol kan spelen. Overleg zo nodig met de behandelend specialist.
- **HPV-vaccinatie** Deze vaccinatie heeft tot doel cervixcarcinoom te voorkomen. Deelname aan het landelijk vaccinatieprogramma is daarom alleen geïndiceerd bij patiënten met een uterus. Geef de betrokkene desgewenst hierover duidelijke uitleg.
- **Bevolkingsonderzoek** Op basis van informatie uit de gemeentelijk basisadministratie ontvangen vrouwen vanaf 30 jaar elke 5 jaar een uitnodiging voor deelname aan het bevolkingsonderzoek naar cervixcarcinoom. Hierbij kan het vóórkomen dat vrouwen zonder uterus ook een uitnodiging ontvangen. In de meeste gevallen kan de patiënte pas na de eerste oproep aangeven in de toekomst niet meer opgeroepen te willen worden. In de meeste gevallen bespreekt de behandelend specialist deze situatie met de patiënte. Om een onverwachte confrontatie te voorkómen, kan het zinvol zijn om voorafgaand aan de eerste oproep aan patiënte te vragen of dit is besproken.
- **Lotgenotencontact** Patiëntenorganisaties kunnen doorlopend ondersteuning bieden aan ouders en individuen met DSD. Hieronder valt ook de mogelijkheid om informatie te vergaren en delen, kennis te vergroten en het zelfvertrouwen te versterken. Wijs op het bestaan van deze patiëntenorganisaties en benadruk het belang er van.

## CONSULTATIE EN VERWIJZING

### **Diagnostiek, behandeling en begeleiding**

- **Behandelcentra** Diagnostiek, behandeling en begeleiding vindt bij voorkeur plaats in een multidisciplinair specialistisch team van een in DSD gespecialiseerd behandelcentrum. Op dit moment zijn er in Nederland zes DSD-behandelcentra:
  - AMC in Amsterdam;
  - VUmc in Amsterdam;
  - Radboudumc in Nijmegen;
  - Erasmus MC in Rotterdam;
  - UMCU in Utrecht;
  - UMCG in Groningen.Kijk voor actuele namen van contactpersonen en telefoonnummers op de website van DSDNederland.
- **Expertisecentra** De minister van VWS heeft in 2015 twee expertisecentra voor de duur van 5 jaar erkend op het gebied van DSD: Radboudumc en Erasmus MC. In samenwerking met regionale behandelcentra bundelen en ontwikkelen de expertisecentra kennis en deskundigheid op het gebied van DSD, ontwikkelen zij protocollen en richtlijnen, coördineren onderzoek en zorgen voor een adequate verwijzing van patiënten binnen en buiten Nederland. De actuele situatie met betrekking tot de erkende expertisecentra is te vinden op: [www.zichtopzeldzaam.nl/expertisecentra](http://www.zichtopzeldzaam.nl/expertisecentra).
- **Genetisch onderzoek** Voor mutatie-analyse, advies en voorlichting met betrekking tot erfelijkheid kan de (huis)arts verwijzen naar de klinisch geneticus van een in DSD gespecialiseerd behandel- of expertisecentrum.

### **Belangenbehartiging**

- **Belangenvereniging** DSDNederland komt op voor de belangen van mensen met een aangeboren variatie in de XY-sekse ontwikkeling en voor hun ouders of verzorgers (zie [Verantwoording](#)).

### **Relevante websites**

- Belangenvereniging DSDNederland: [www.dsdnederland.nl](http://www.dsdnederland.nl)
- Nederlands Netwerk Intersekse/DSD: [www.nnid.nl](http://www.nnid.nl)
- Website voor kinderen en jongeren over erfelijkheid en erfelijke aandoeningen: [www.ikhebdat.nl](http://www.ikhebdat.nl)
- Informatie over erfelijkheid en erfelijke aandoeningen (Erfocentrum): [www.erfelijkheid.nl](http://www.erfelijkheid.nl)
- Overzicht expertisecentra op het gebied van zeldzame aandoeningen: [www.zichtopzeldzaam.nl/expertisecentra/](http://www.zichtopzeldzaam.nl/expertisecentra/)
- Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN): [www.vkgn.org](http://www.vkgn.org)
- Website – onder regie van de VSOP – over zeldzame aandoeningen met korte beschrijvingen, relevante documentatie en adressen van patiëntenorganisaties: [www.zichtopzeldzaam.nl](http://www.zichtopzeldzaam.nl)

### **Achtergrondinformatie**

- NHG-Standaard Fractuurpreventie: [www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-fractuurpreventie#idp231872](http://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-fractuurpreventie#idp231872)
- Van Lisdonk, J. (2014) Leven met intersekse/DSD; Een verkennend onderzoek naar de leefsituatie van personen met intersekse/DSD. Sociaal en Cultureel Planbureau.

# Literatuurlijst

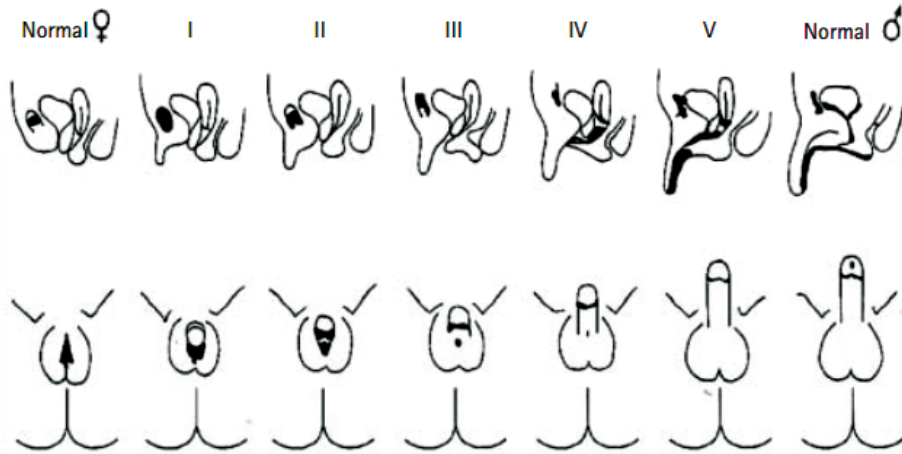
---

1. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen AH, Conway G, Edwards Z, et al. UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development. *Clin Endocrinol*. 2011. 75: 12-26.
2. Amaral RC, Inacio M, Brito VN, Bachega TA, Domenice S, Arnhold IJP, Madureira G, et al. Quality of life of patients with 46,XX and 46,XY disorders of sex development. *Clin Endocrinol*. 2015. 82: 159-164.
3. Berra M, Liao LM, Creighton SM, Conway GS. Long-term health issues in women with XY karyotype. *Maturitas*. 2010. 65: 172-178.
4. Boehmer AML, Brinkmann AO, Sandkuijl LA, Halley DJJ, Niermeijer MF, Andersson S, et al. 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase-3 Deficiency: Diagnosis, Phenotypic Variability, Population Genetics, and Worldwide Distribution of Ancient and de Novo Mutations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999. 84. 12:4713-4721.
5. Buiting C, Njoo K. Richtlijn Informatie-uitwisseling tussen Huisarts en Specialist bij verwijzingen (HASP). 2008 Nederlands Huisartsen Genootschap. <https://www.nhg.org/themas/artikelen/richtlijn-informatie-uitwisseling-tussen-huisarts-en-specialist-bij-verwijzingen>.
6. Callens N, Van der Zwan YG, Drop SLS, Cools M, Beerendonk CM, Wolffenbuttel KP, et al. Do surgical interventions influence psychosexual and cosmetic outcomes in women with DSD? *ISRN Endocrinol*. 2012; 2012: 276742.
7. Eijssens EC. Rapport 'Spierziekten als zeldzame ziekten in de huisartsenpraktijk'. 2006.
8. Hendriks S. Generieke zorgthema Huisartsgeneeskundige zorg. 2014. [www.zorgstandaarden.nl/wat-is-een-zeldzame-aandoening/generieke-zorgthemas](http://www.zorgstandaarden.nl/wat-is-een-zeldzame-aandoening/generieke-zorgthemas).
9. Hewitt JK, Warne GL. Management of Disorders of Sex Development. *Pediatric Health*. 2009 (3)1, 51-65.
10. Hughes IA, Werner R, et al. "Androgen insensitivity syndrome." *Semin Reprod Med*. 2012. 30: 432-442.
11. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006. 91; 554-562.
12. Kim KS, Kim J. Disorders of Sex development. *Korean J Urol*. 2012 Jan; 53: 1-8.
13. Lee PA, Nordentröm A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr*. 2016. 85: 158-180.
14. Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJP, Costa EMF. "46,XY disorders of sex development (DSD)." *Clin Endocrinol*. 2009. 70: 173-187.
15. Slijper FME, Drop SLS, Molenaar JC, Scholtmeijer RJ. Pasgeborene met gestoorde geslachtsontwikkeling die de vrouwelijke sekse toegewezen krijgen; advisering van de ouders. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1988. 132: 1892-1896.
16. Wisniewski, AB. "Gender Development in 46,XY DSD: Influences of Chromosomes, Hormones, and Interactions with Parents and Healthcare Professionals." *Scientifica (Cairo)* 2012: 834967.
17. Wisniewski AB, Mazur T. 46,XY DSD with Female or Ambiguous External Genitalia at Birth due to Androgen Insensitivity Syndrome, 5 $\alpha$ -Reductase-2 Deficiency, or 17 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency: A Review of Quality of Life Outcomes. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2009. Doi: 10115/2009567430.
18. Erfocentrum. [www.erfelijkheid.nl/ziektes/androgen-ongevoeligheids-syndroom](http://www.erfelijkheid.nl/ziektes/androgen-ongevoeligheids-syndroom).
19. Genetics Home Reference. Leydig cell hypoplasia. Available from: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/leydig-cell-hypoplasia>.

# Bijlage 1

---

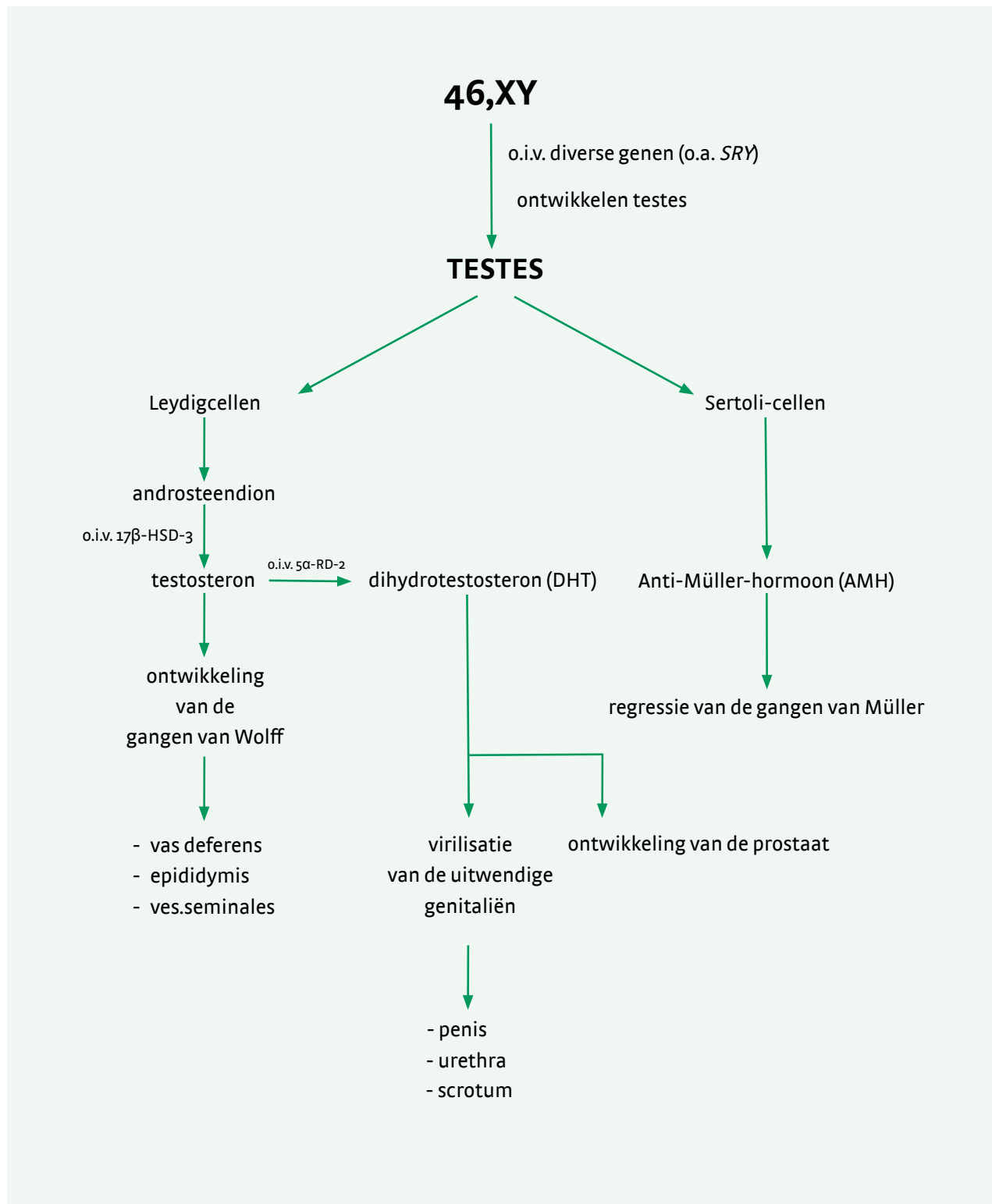
## Prader-stadiëring: Verschillende stadia van virilisatie volgens Prader



Bron: C.M.A. van Ravenswaaij-Arts, et al. *Multidisciplinaire richtlijn Genetisch onderzoek bij Disorders of Seks Development. VKGL/VKGN/NVK (sectie kinderendocrinologie). 2010.*

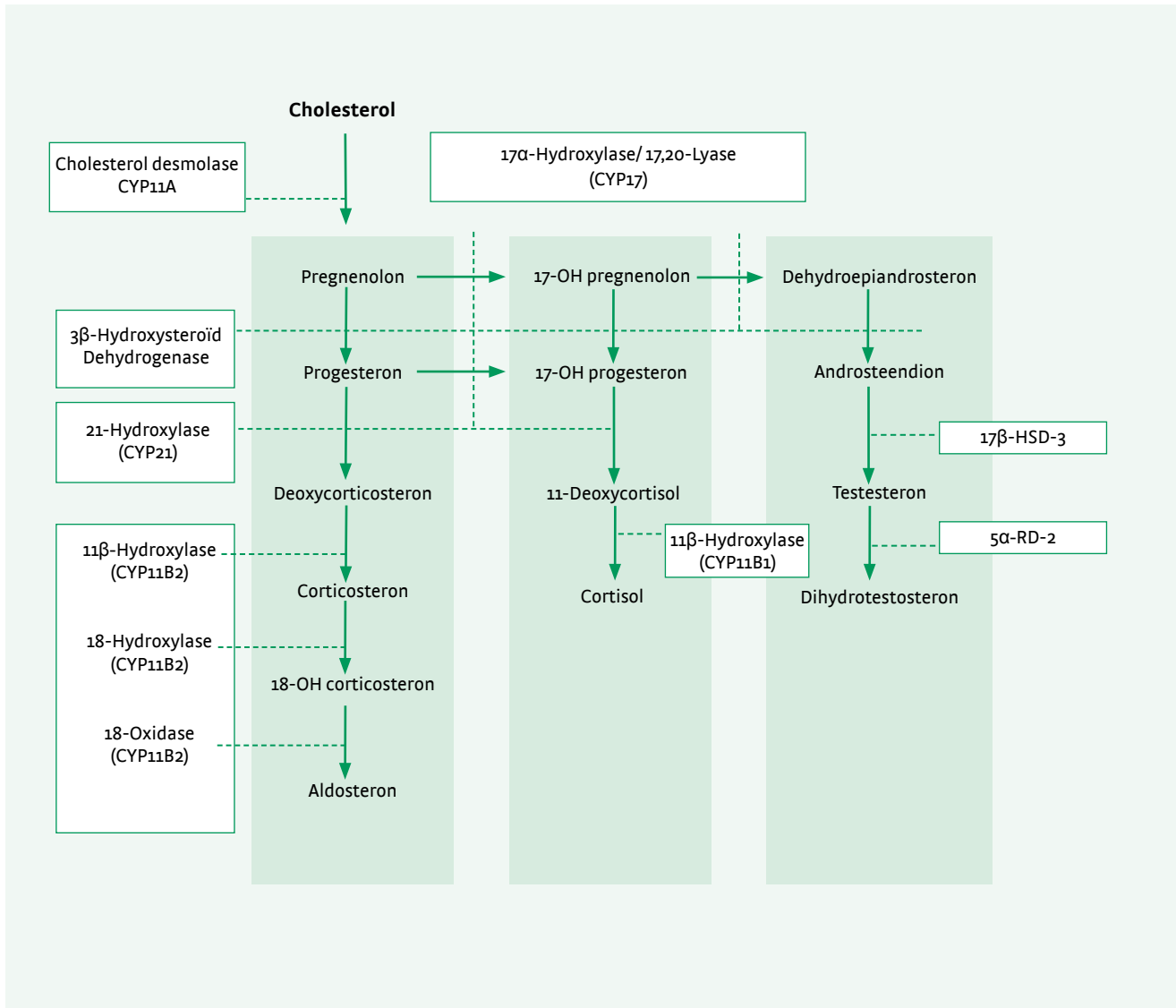
## Bijlage 2

### Embryonale geslachtsdifferentiatie bij 46,XY embryo's



# Bijlage 3

## Schematisch overzicht van de cholesterol synthese in de bijnierschors



# Verantwoording

Deze brochure is tot stand gekomen door een samenwerkingsverband tussen [DSDNederland](http://www.dsdnederland.nl), de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties ([VSOP](http://www.vsop.nl)) en het Nederlands Huisartsen Genootschap ([NHG](http://www.nhg.org)). Deze brochure maakt deel uit van een reeks informatiebrochures voor de huisarts over zeldzame aandoeningen. Deze zijn in te zien of te downloaden via [www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten](http://www.nhg.org/thema/zeldzame-ziekten), [www.zichtopzeldzaam.nl/documenten](http://www.zichtopzeldzaam.nl/documenten) en [www.vsop.nl](http://www.vsop.nl).

## DSDNederland

DSDNederland komt op voor de belangen van mensen met een aangeboren variatie in de XY-sekse ontwikkeling en voor hun ouders of verzorgers. DSDNederland biedt zijn leden:

- Lotgenotencontact in een veilige en vertrouwde omgeving tussen personen met een geslachtsvariatie en hun ouders en verzorgers.
- Mondelinge en schriftelijke informatie over geslachtsvariaties door medische professionals en via publicaties van DSDNederland of andere bronnen.
- Adviezen van de wetenschappelijke adviesraad.
- Eigen website met geactualiseerde informatie.
- Een veilig internetforum en twee beveiligde pagina's op Facebook: een voor ouders en een voor volwassenen.
- Jaarlijks een jeugd- en jongvolwassenen- en een volwassenenweekend.
- Twee landelijke bijeenkomsten per jaar.
- Jaarlijks een aantal nieuwsbrieven.

Overige doelstellingen van DSDNederland zijn onder andere:

- Het wegnemen van het stigma en taboe rond geslachtsvariaties door artsen, ouders en de maatschappij te vragen meer begrip en openheid te betrachten met betrekking tot geslachtsvariaties.
- Het bevorderen van een verbetering van de diagnose en behandeling van mensen met geslachtsvariaties.
- Het bevorderen van een betere psychologische ondersteuning voor jonge mensen met een geslachtsvariatie en hun ouders en verzorgers in het medisch circuit.
- Het bevorderen van een positieve en faciliterende houding ten opzichte van wetenschappelijk onderzoek betreffende gender- en seksuele identiteit.

## DSDNederland

Postbus 17417

1001 JK AMSTERDAM

[www.dsdnederland.nl](http://www.dsdnederland.nl)

Vragen kunnen telefonisch aan DSD Nederland worden gesteld op woensdagavond tussen 19.00 - 21.30 uur.

Telefoon: 06 44 14 33 63

## Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP)

Binnen de VSOP werken ongeveer 70 patiëntenorganisaties - voor aandoeningen met een zeldzaam, erfelijk of aangeboren karakter - samen aan betere zorg en preventie voor deze aandoeningen door onder andere stimulering van genetisch en biomedisch onderzoek en bezinning op erfelijkheidsvraagstukken.

## VSOP

Koninginnelaan 23

3762 DA SOEST

Telefoon: 035 603 40 40

E-mail: [vsop@vsop.nl](mailto:vsop@vsop.nl)

[www.vsop.nl](http://www.vsop.nl)

## Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Het Nederlands Huisartsen Genootschap is de wetenschappelijke vereniging van huisartsen. Het NHG heeft als doel het bevorderen van een wetenschappelijk verantwoorde beroepsuitoefening door de huisarts. Door vertaling van wetenschap naar huisartsenpraktijk draagt het NHG bij aan professionalisering van de beroepsgroep. Kernactiviteiten van het NHG zijn het ontwikkelen van NHG-Standaarden en andere richtlijnen, scholing en het ontwikkelen van producten om de huisarts te ondersteunen in zijn praktijk, zoals patiëntenvoorlichting ([www.thuisarts.nl](http://www.thuisarts.nl)).

## Nederlands Huisartsen Genootschap

Postbus 3231

3502 GE UTRECHT

Telefoon: 030 282 35 00

E-mail: [info@nhg.org](mailto:info@nhg.org)

[www.nhg.org](http://www.nhg.org)

## Redactie

Mevrouw drs. M.A. Griffioen, arts/auteur VSOP

Mevrouw drs. I. Roelofs, projectmedewerker VSOP

Mevrouw P. Westerveld, secretaris DSDNederland

De heer dr. A.O. Brinkmann, bestuurslid DSDNederland

Mevrouw drs. L. te Hennepe, wetenschappelijk medewerker

Preventie & Patiëntenvoorlichting NHG

Mevrouw dr. H. Woutersen-Koch, arts/wetenschappelijk

medewerker Afdelingen Richtlijnontwikkeling & Wetenschap

en Implementatie NHG

Deze uitgave is tot stand gekomen met bijdragen en adviezen van:

Mevrouw dr. H.L. Claahsen-van der Grinten,

kinderendocrinoloog, Radboudumc Nijmegen.

Mevrouw prof. dr. M. Cools, kinderendocrinoloog, UZ Gent.

Mevrouw drs. M. van den Berg, gynaecoloog, UMC Groningen.

Mevrouw dr. A.J. Goverde, (kinder)gynaecoloog, UMC Utrecht.

Mevrouw drs. K.P. Wolffenbuttel, kinderuroloog, Erasmus MC

Rotterdam.

Namens DSDNederland heeft een klankbordgroep van leden bijgedragen vanuit patiënten- en ouderperspectief.

Deze brochure is tot stand gekomen mede dankzij de financiële bijdrage van het Innovatiefonds Zorgverzekeraars.

Soest, oktober 2016





