

## SYMPOSIUM

# Aandoeningen van de geslachtsontwikkeling: genetische basis, terminologie en het risico van de ontwikkeling van kiemceltumoren<sup>1</sup>

M. COOLS<sup>2, 6</sup>, L.H.J. LOOIJENGA<sup>3</sup>, K.P. WOLFFENBUTTEL<sup>4</sup>, S.L.S. DROP<sup>5</sup>

## Samenvatting

De laatste jaren werd belangrijke vooruitgang geboekt in het onderzoek naar genen betrokken bij de normale seksuele ontwikkeling en hoe mutaties in deze genen leiden tot een stoornis in dit proces. Tevens is inzicht verkregen in het ontstaan van kiemceltumoren, die vaak voorkomen bij sommige patiënten met een aandoening van de geslachtsontwikkeling. De gangbare nomenclatuur en classificatie werden recent herbekeken.

Dit artikel biedt een overzicht van de normale seksuele ontwikkeling en een update over de kennis van de genen die betrokken zijn bij, en aanleiding kunnen geven tot een abnormaal verloop van dit proces. De vernieuwde nomenclatuur en classificatie, gebruikt sinds 2006, worden toegelicht. Het risico op de ontwikkeling van kiemceltumoren bij de verschillende aandoeningen wordt besproken en er wordt beschreven hoe onderzoek erin geslaagd is een risicoanalyse mogelijk te maken.

In toenemende mate wordt het belang benadrukt om bij ernstige ondervirilisatie waar mogelijk te kiezen voor de mannelijke genderidentiteit. Patiëntenbelangenverenigingen pleiten voor een meer conservatief beleid met betrekking tot gonadectomie. Er groeit een vernieuwde interesse bij artsen, wetenschappers en overheidsinstanties voor het opzetten van internationale studies om het beleid te optimaliseren. Deze factoren samen zullen wellicht in de komende jaren leiden tot nieuwe richtlijnen m.b.t. de optimale zorg voor patiënten waarbij de seksuele ontwikkeling abnormaal is verlopen.

## Inleiding

De term „aandoeningen van de geslachtsontwikkeling” (in de tekst zal hiernaar verder verwezen worden met de Engelse term „disorders of sex development” (DSD)) verwijst naar een groep van aangeboren aandoeningen waarbij de ontwikkeling van het chromosomale, gonadale of anatomische geslacht op atypische wijze is verlopen (1, 2). Deze actuele benaming heeft de vroegere term „intersex” vervangen (zie verder).

DSD is een verzamelnaam voor een uitgesproken heterogene groep van aandoeningen, waarbij enerzijds eenzelfde genetisch defect kan leiden tot uiteenlopende klinische verschijningsvormen, maar anderzijds kan een volledig verschillend genetisch mechanisme aanwezig zijn bij patiënten met een overeenkomstig fenotype. Een goed inzicht in het stapsgewijze verloop van de geslachtsontwikkeling en de verschillende hierbij betrokken genen is noodzakelijk om de onderliggende mechanismen die aanleiding kunnen geven tot DSD te begrijpen.

Bepaalde subgroepen van DSD-patiënten lopen een verhoogd risico op de ontwikkeling van kiemceltumoren (KCT). Een inschatting van dit risicoprofiel steunt op een doorgedreven kennis van de gonadale differentiatie en op de histologische en moleculair-genetische diagnostiek.

## Het verloop van de seksuele ontwikkeling

De embryonale voorlopers van de gonaden zijn bipotentieel, wat betekent dat ze kunnen uitrijpen tot zowel mannelijke als vrouwelijke geslachtsorganen, afhankelijk van de correcte en tijdige expressie van specifieke genen. Bij zoogdieren wordt de geslachtsdifferentiatie

<sup>1</sup> Voordracht gehouden ter gelegenheid van het symposium „Aandoeningen van de seksuele ontwikkeling. Een update van klinische en ethische aspecten” georganiseerd door het Gender-team Universitair Ziekenhuis Gent, 20 oktober 2007.

<sup>2</sup> Dienst Pediatrie, Kinderendocrinologie, Universitair Ziekenhuis Gent.

<sup>3</sup> Erasmus Medical Center, Josephine Nefkens Instituut, Instituut Daniël Den Hoed Kliniek, Afdeling Pathologie, Rotterdam (Nederland).

<sup>4</sup> Sofia Kinderziekenhuis, Afdeling Urologie,

<sup>5</sup> Sofia Kinderziekenhuis, Afdeling Pediatrie, Dienst Kinderendocrinologie, Rotterdam (Nederland).

<sup>6</sup> Correspondentieadres: dr. M. Cools, Dienst Pediatrie, Kinderendocrinologie, Universitair Ziekenhuis, De Pintelaan 185, 9000 Gent; e-mail: martine.cools@ugent.be

in mannelijke richting geactiveerd door de expressie van het *SRY*-gen, gelegen op het Y-chromosoom, wat een verdere cascade van genetische expressiemechanismen veroorzaakt, met uiteindelijk vermannelijking van de in- en uitwendige geslachtsorganen tot gevolg. Indien het *SRY*-gen niet (op correcte wijze) geactiveerd wordt, hebben de geslachtsorganen de intrinsieke eigenschap om zich – ten minste gedeeltelijk – in vrouwelijke richting te ontwikkelen (3).

Samengevat kan gesteld dat, bij de normale geslachtsontwikkeling, de genetische sekse (de aan- of afwezigheid van het Y-chromosoom) bepalend is voor de gonadale sekse (differentiatie van de bipotentiële gonade tot een testis of een ovarium). De foetale testis produceert hormonen (testosteron en antimülleriaans hormoon) die zorgen voor de vermannelijking van de in- en uitwendige geslachtsorganen (mannelijke fenotypische sekse). In afwezigheid of bij onvoldoende activiteit van deze hormonen, zal de fenotypische sekse van het individu vrouwelijk zijn (3, 4).

#### Gonadale sekse: aanleg van de bipotentiële gonade, gonadale differentiatie en het ontstaan van gonadale dysgenese

De bipotentiële gonade ontwikkelt zich samen met de nier en de bijnier vanuit de urogenitale plaat. Bij de mens zijn verschillende genen geïdentificeerd die hierbij essentieel zijn, m.n. *WT1*, *SFI* en *DAX1*. Een mutatie in 1 van deze genen leidt niet alleen tot gonadale dysgenese, maar gaat vaak gepaard met een geassocieerde pathologie van de nier (danys-drashsyndroom, frasiersyndroom, WAGR-syndroom bij *WT1*-mutaties) of de bijnier (bijnierschorshypoplasië bij *SFI*- of *DAX1*-mutaties) (tabel 1 en 2).

Aanvankelijk zijn in de ongedifferentieerde gonade geen kiemcellen aanwezig. Deze migreren vanuit de dooierzak tijdens de 4e en 5e zwangerschapsweek en verspreiden zich over de beide gonaden (5).

In de 6e zwangerschapsweek komt, in aanwezigheid van een Y-chromosoom en onder invloed van andere regulerende genen waaronder opnieuw *SFI* en *WT1*, *SRY* tot uitdrukking, en onmiddellijk „downstream” van *SRY* ook *SOX9* (3). De activatie van de *SRY*-*SOX9*-tandem vormt het begin van een cascade van genetische reacties, die de geleidelijke differentiatie van de gonade tot een primitieve testis met „sex cords”<sup>7</sup> (6), en ten slotte tot een meer mature testis met tubuli seminiferi nauwkeurig controleert. Hierbij zijn een strak tijdschema, een continu evenwicht tussen activerende en remmende mechanismen en een juiste dosering van gen(producten) van essentieel belang: gezien het cascade-effect kan een minieme afwijking van het schema

grote gevolgen hebben voor de ontwikkeling van de testis (3, 4, 7).

Lange tijd werd aangenomen dat de afwezigheid van *SRY*-activatie of van de downstreamcascade automatisch leidt tot ovariale differentiatie, gekenmerkt door meiose van de kiemcellen en de vorming van primordiale follikels. Men vermoedt nu echter dat ook hiervoor een aantal genen belangrijk zijn, zoals *WNT4*, *FOXL2* en *RSPO1* (3, 4, 8). De histologische studie van gonaden van 46,XY (*SRY*-) DSD-patiënten, waarbij dysgenetische gonaden („streak gonaden”<sup>8</sup>) en primitieve sex cords worden gevonden in plaats van ovariaal weefsel bevestigt dit vermoeden (eigen observaties).

#### Fenotypische sekse: hormonale stoornissen en het ontstaan van ondervirilisatie of overvirilisatie

In afwezigheid van testiculaire hormonen ontwikkelen de müllerse structuren zich tot de eileiders, uterus en bovenste 2/3 van de vagina, uit de urogenitale sinus worden het onderste 1/3 van de vagina, de clitoris en de grote en kleine schaamlippen gevormd (fig. 1).

De primitieve testis begint vroeg met de productie van hormonen: sertolicellen maken AMH aan vanaf de 9e zwangerschapsweek, wat leidt tot regressie van de müllerse structuren (6, 9) (fig. 1). Inhibine B wordt eveneens geproduceerd door de sertolicellen en is vermoedelijk belangrijk voor de interactie van de sertolicellen met de kiemcellen (10). Kort daarna beginnen ook de leydigcellen hormonen te produceren: „insulin-like factor 3” (*INSL3*) speelt een rol bij de transabdominale fase van de testisindaling (11), testosteron staat in voor de vermannelijking van in- en uitwendige geslachtsorganen: de wolffse structuren ontwikkelen zich tot epididimis, zaadleider en zaadblaasjes, de urogenitale sinus groeit uit tot prostaat, scrotum en penis met op de top de urethrale opening. Voor de inwendige geslachtsorganen gebeuren deze veranderingen door de rechtstreekse inwerking van testosteron, de urogenitale sinus daarentegen is niet gevoelig voor testosteron zelf, maar enkel voor zijn metaboliet dihydrotestosteron (DHT), dat lokaal wordt gevormd onder invloed van het enzym  $5\alpha$ -reductase (4).

Van 1 gen werd aangetoond dat het bij de mens belangrijk is voor het zich ontwikkelen van de müllerse structuren: een mutatie in *WNT4* is een zeldzame oorzaak van het syndroom van Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser (congenitale afwezigheid van eileiders, uterus en bovenste deel van de vagina), gepaard gaande met hyperandrogenisme (12). De betrokkenheid van verschillende andere genen bij dit proces werd beschreven bij de muis (9).

De androgeensynthese verloopt in verschillende stappen (fig. 2). Een stoornis in de synthese (syndroom van

<sup>7</sup> Primitieve organisatie van kiemcellen en gepolariseerde sertolicellen, gekenmerkt door activatie van *SOX9*.

<sup>8</sup> Niet-functioneel stromaweefsel.

TABEL 1

Overzicht van genen betrokken bij de aanleg van de bipotentiële gonade en bij de gonadale differentiatie (naar (1-4, 7, 39-41))

46,XY-DSD met gonadale dysgenese				
Aandoening	Gen	Uterus	Bijnierpathologie	Vaak geassocieerde kenmerken
WAGR, Danys-Drash, Frasier	<i>WT1</i>	+/-	-	Proteïnurie, Wilms' tumor, renale afwijkingen
„Steroidogenic factor 1” (SF1)	<i>NR5A1</i>	+/-	+/-	+/- Partieel hypogonadotroop hypogonadisme Mutatie kan ook leiden tot geïsoleerd androgeensynthesedefect of PAOS-beeld
Xp21-duplicatie	<i>DAX1</i>	+/-	-	Duplicatie: onvolledige testisdifferentiatie Mutatie/deletie: congenitale bijnierhypoplasie
SRY	<i>SRY</i>	+/-	-	
SOX9	<i>SOX9</i>	+/-	-	Campomelische dysplasie
„Desert hedgehog”	<i>DHH</i>	+	-	+/- Minifasciculaire neuropathie
X-gebonden lissencefalie	<i>ARX</i>	-	-	Lissencefalie, epilepsie
9p24.3-deletie	<i>DMRT1</i>	+/-	-	Mentale retardatie
SIDDT-syndroom	<i>TSPYL1</i>	-	-	„Sudden infant death”
Xq13.3-deletie	<i>ATRX</i>	-	-	$\alpha$ -thalassemie, mentale retardatie
1q35-duplicatie	<i>WNT4</i>	+/-	-	WNT4-deletie in 46,XX: hyperandrogenisme, Mayer-Rokitanski
46,XX-DSD met gonadale dysgenese				
Aandoening	Gen	Uterus	Bijnierpathologie	Vaak geassocieerde kenmerken
SRY-translocatie	<i>SRY</i>	+/-	-	
SOX9-duplicatie	<i>SOX9</i>	+/-	-	
Palmaire plantaire hyperkeratose	<i>RSP01</i>	+/-	-	Palmaire plantaire hyperkeratose, squameuse celcarcinoom

DSD: stoornis in de geslachtsontwikkeling; WAGR: „Wilms' tumor aniridia genitourinary anomalies mental retardation”; PAOS: partieel androgeenongevoeligheidssyndroom

TABEL 2

Nieuwe classificatie van aandoeningen van de geslachtsontwikkeling (naar (1, 2)).

DSD op basis van een numerieke afwijking van de geslachtschromosomen	DSD met 46,XY-karyotype	DSD met 46,XX-karyotype
45,X (turnersyndroom en varianten)	<i>Gestoorde gonadale (testis) ontwikkeling</i>	<i>Gestoorde gonadale (ovariële) ontwikkeling</i>
47,XXY (klinefeltersyndroom en varianten)	1. Complete GD	1. Ovotesticulaire DSD
45,X/46,XY en varianten	2. Partiele GD	2. Testiculaire DSD
46,XX/46,XY en varianten	3. Gonadale regressie	3. GD
	4. Ovotesticulaire DSD	
	<i>Gestoorde synthese of activiteit van androgenen</i>	<i>Overmaat aan androgenen</i>
	1. Androgeensynthesestoornis	1. Op foetaal niveau (bv. CAH)
	2. Verstoorde androgeenactiviteit	2. Op foeto-placentair niveau (bv. aromatasedeficiëntie)
	3. LH-receptordefect	3. Op maternaal niveau (bv. maternale ovarium/bijnier tumor)
	4. Verstoorde activiteit van AMH of AMH-receptor	
	<i>Overigen</i>	<i>Overigen</i>
	(cloacale extrofie, ernstige hypospadie ...)	(cloacale extrofie, vaginale atresie, ernstige epispadie ...)

AMH: antimülleriaans hormoon; CAH: congenitale bijnierschorshyperplasie; DSD: aandoening van de geslachtsontwikkeling, GD: gonadale dysgenese; LH: luteïniserend hormoon.

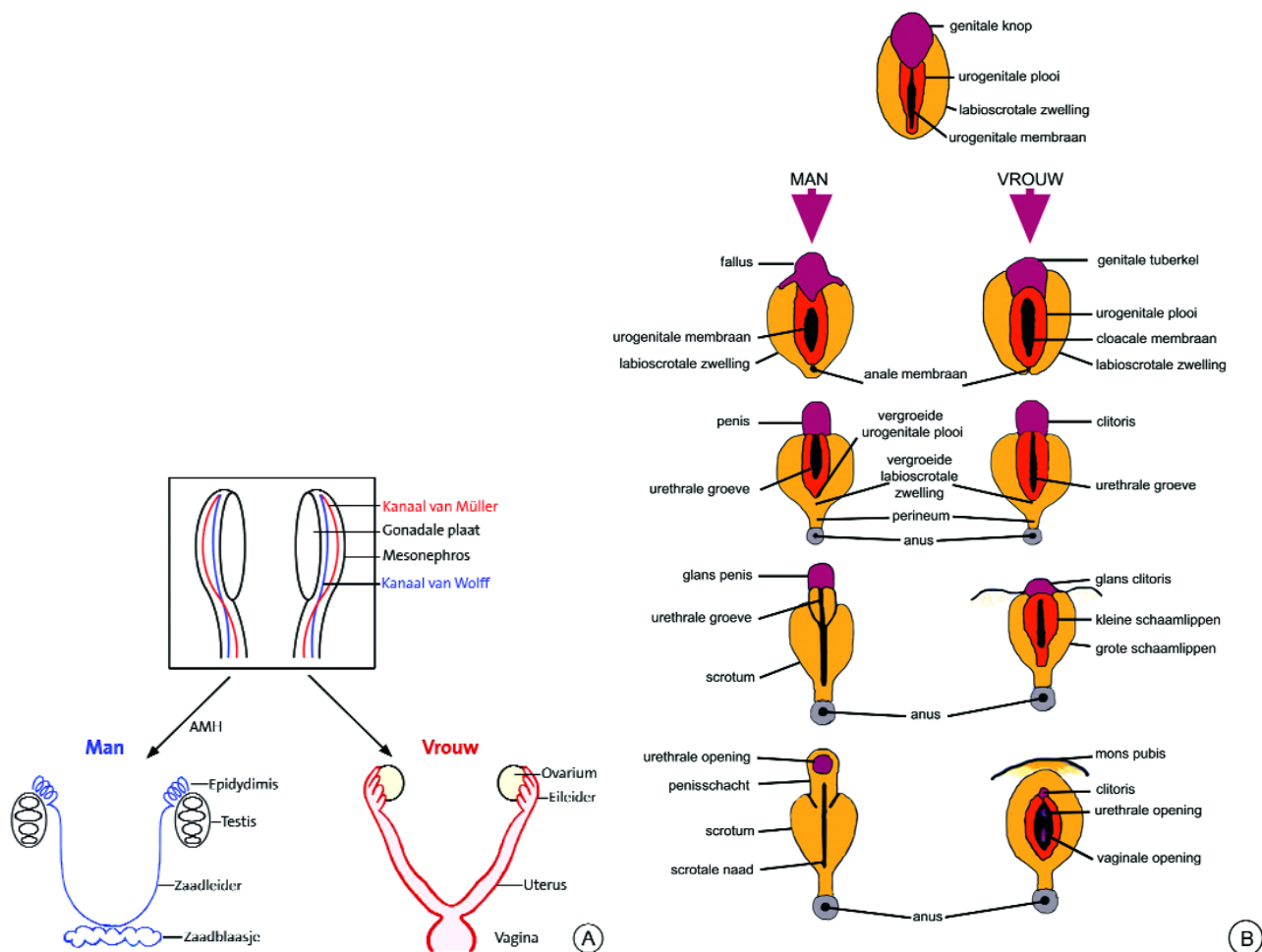


Fig. 1: Schematische weergave van de ontwikkeling van de in- en uitwendige genitaliën bij de mannelijke en vrouwelijke foetus.

- A:** Inwendige genitaliën: Vroeg in de embryonale ontwikkeling zijn de wolffse (mesonefrische) en müllerse (paramesonefrische) structuren naast elkaar aanwezig. In aanwezigheid van antimülleriaans hormoon (AMH) regresseren de müllerse structuren. Onder invloed van testosteron ontwikkelen de wolffse kanalen zich tot epididymis, zaadleider en zaadblaasjes. In afwezigheid van testosteron verdwijnen de wolffse structuren terwijl de müllerse buizen zich in afwezigheid van AMH ontwikkelen tot eileiders, uterus en bovenste 2/3 van de vagina.
- B:** Uitwendige genitaliën: De urogenitale sinus is vroeg in de embryonale ontwikkeling identiek bij de mannelijke en vrouwelijke foetus. Deze ontwikkelt zich door inwerking van dihydrotestosteron tot scrotum, penis met urethrale opening op de top en prostaat. In afwezigheid van dihydrotestosteron groeit de urogenitale sinus uit tot clitoris, grote en kleine schaamlippen en onderste 1/3 van de vagina. Het vesicovaginale septum zorgt voor een gescheiden uitgang van de vagina en de urethra.

Smith-Lemli-Opitz) of het transport („steroidogenic acute regulatory protein” (*StAR*)-deficiëntie) van cholesterol resulteren in ernstige ondervirilisatie (naast andere afwijkingen) evenals een mutatie in het gen voor de LH/hCG-receptor op de leydigcel (leydigcelhypoplasië). Mutaties zijn beschreven in elk van de enzymen betrokken bij de eigenlijke androgeensynthese (*P450scc*, *P450c17*, *3 $\beta$ HSDII*, *17 $\beta$ HSDIII*, *5 $\alpha$ -reductase*) alsook in het gen voor *P450-oxidoreductase* (*POR*), een noodzakelijke cofactor voor het *P450*-enzymcomplex (13). Het fenotype

bij de geboorte is voor elk van deze aandoeningen zeer wisselend, gaande van normaal vrouwelijk tot uitgesproken ambiguïteit van de genitaliën. Typisch voor *17 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenase* (*17 $\beta$ -HSD*)-deficiëntie en *5 $\alpha$ -reductasedeficiëntie* is het ontstaan van uitgesproken virilisatie gedurende de puberteit, vermoedelijk door de activering van iso-enzymen die in het foetale leven nog niet actief zijn. Bij *46,XY-DSD*-patiënten met ondervirilisatie is de baarmoeder altijd afwezig aangezien het defect gelegen is in de aanmaak of bioactiviteit van

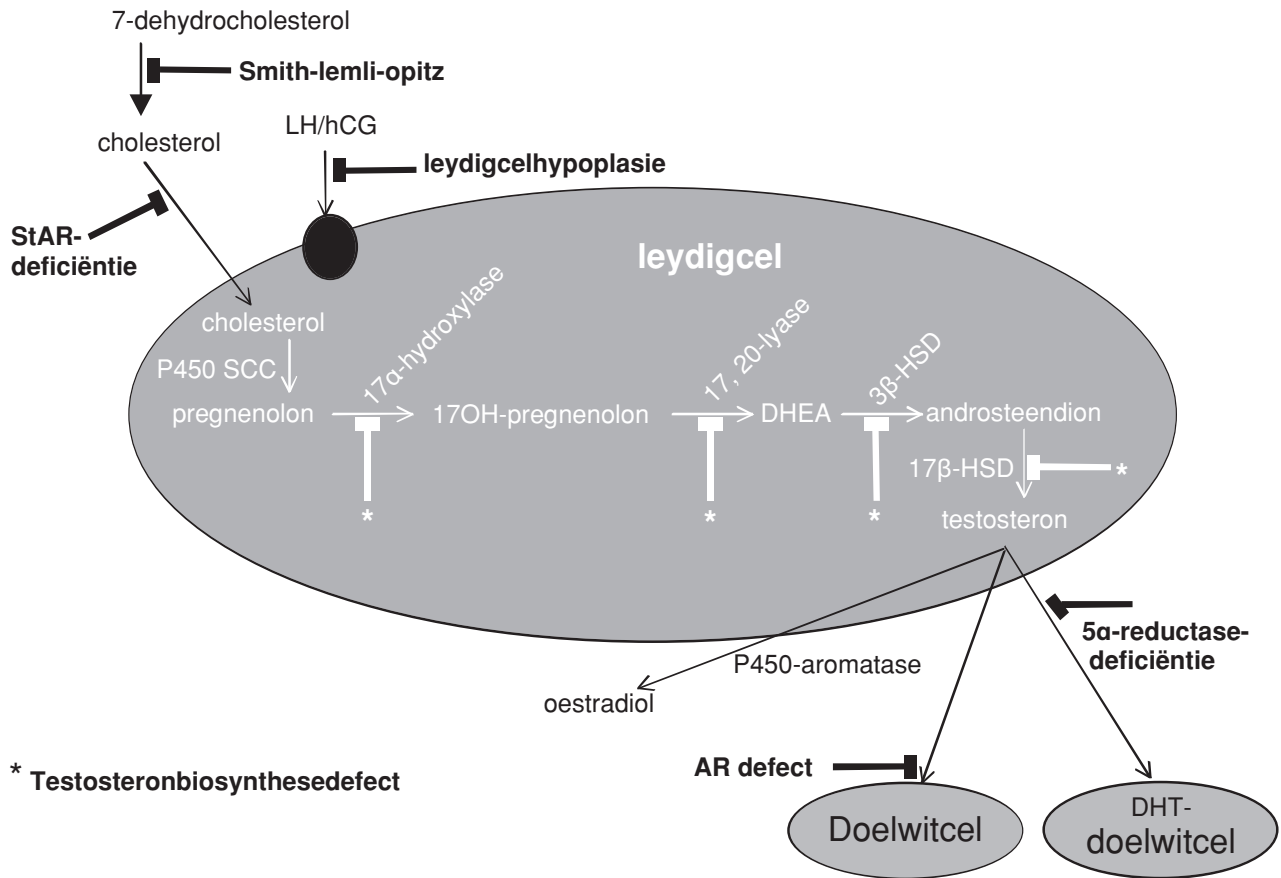


Fig. 2: Schematisch overzicht van de androgeensynthese t.h.v. de testis.

De androgeensynthese verloopt in verschillende stappen, uitgaande van cholesterol. Bij het smith-lemli-opitzsyndroom is de laatste stap in de synthese van cholesterol (de omzetting van 7-dehydrocholesterol tot cholesterol) verstoord. Een stoornis in het transport van cholesterol wordt veroorzaakt door de afwezigheid van het transporteiwit („steroidogenic acute regulatory protein” (StAR)-deficiëntie). Testosteronsynthese vindt plaats onder impuls van luteïniserend hormoon (LH), dat op de leydigcel bindt via de LH/HCG-receptor. Verschillende enzymen zijn betrokken bij de eigenlijke androgeensynthese (P450 „side chain cleavage”, 17α-hydroxylase, 3β-hydroxysteroiddehydrogenase type II, 17β-hydroxysteroiddehydrogenase type III) alsook het P450-oxidoreductase, een noodzakelijke cofactor voor het P450-enzymcomplex. Testosteron wordt in de doelcel omgezet in dihydrotestosteron door 5α-reductase. Deze beide hormonen oefenen hun werking uit door binding op de androgeenreceptor.

testosteron, terwijl de synthese van antimülleriaans hormoon bewaard is.

Bij het androgeenonvoeligheidssyndroom (AOS) wordt een (hoog)normale hoeveelheid testosteron aangemaakt, maar dit kan zijn werking slechts gedeeltelijk (partieel AOS; PAOS) of helemaal niet (compleet AOS; CAOS) uitoefenen wegens een mutatie in de androgeenreceptor. Bij CAOS resulteert dit in een vrouwelijk fenotype met abdominale of inguinale testikels, bij PAOS zijn opnieuw alle klinische beelden mogelijk, afhankelijk van de graad van androgeenonvoeligheid (14, 15). Het gen voor de androgeenreceptor is gelegen op Xq en bevat 8 exonen. Verschillende mutaties werden aangetoond in elk van deze exonen. Genotype-fenotypevariatie komt voor bij PAOS in families met verschillende aangetaste personen (16). Vrouwelijke draagsters hebben

geen symptomen, maar kunnen het defecte gen uiteraard wel doorgeven aan hun nageslacht.

Indien tijdens de zwangerschap een overmaat aan androgenen wordt geproduceerd door de vrouwelijke foetus, de moeder of de placenta, geeft dit bij de foetus aanleiding tot vermannelijking van de uitwendige geslachtskenmerken (aanwezigheid van een (micro)penis, labiale fusie, onvoldoende ontwikkeling van het vesicovaginale septum waardoor slechts 1 urogenitale opening aanwezig is, meestal in een hypospade positie). Foetale overproductie van androgenen is meestal te wijten aan mutaties in genen die coderen voor enzymen betrokken bij de steroïdsynthese (P450c21, P450c11β), hetgeen resulteert in congenitale bijnierschorshyperplasie („congenital adrenal hyperplasia”, CAH) (13).

Foetoplacentaire aromatasedeficiëntie ontstaat ten gevolge van een genetisch defect in het *P450aro*-gen, dat instaat voor de omzetting van testosteron in oestradiol in de foetus en de placenta. Dit leidt zowel bij de foetus als bij de moeder tot verhoogde androgeenspiegels (13). Bij patiënten met 46,XX-DSD met overvirilisatie zijn de inwendige genitale structuren steeds vrouwelijk (inclusief aanwezigheid van een uterus): de eierstokken functioneren normaal, er wordt geen antimülleriaans hormoon aangemaakt, waardoor de müllerse structuren zich normaal ontwikkelen. De wolffse structuren verdwijnen aangezien zij enkel gevoelig zijn voor de paracriene inwerking van testosteron (zij ontwikkelen dus niet in aanwezigheid van testosteron van adrenale oorsprong), en dit slechts gedurende een zeer beperkt tijdsbestek.

De verschillende genen betrokken bij het ontstaan van ondervirilisatie of overvirilisatie zijn weergegeven in tabel 3.

### Enkele typische klinische beelden

Het dient benadrukt te worden dat de hieronder beschreven fictieve gevallen slechts voorbeelden zijn van hoe bepaalde patiënten met een DSD zich klinisch kunnen aanbieden. Zoals hierboven reeds vermeld, betreft het een bijzonder heterogene groep van aandoeningen waarbij eenzelfde genetisch defect kan leiden tot een brede waaier van klinische beelden, of waarbij eenzelfde klinisch beeld het eindresultaat kan zijn van totaal verschillende onderliggende genetische veranderingen.

### Ondervirilisatie

Een patiënt met ondervirilisatie kan zich presenteren als een meisje dat bij de geboorte een niet-ambigu vrouwelijk fenotype heeft, maar dat rond de leeftijd van 14 jaar wordt verwezen wegens uitblijvende mensjes bij een nochtans normale borstontwikkeling. Bij klinisch onderzoek is er opvallend weinig oksel- of pubisbehaarung. De clitoris is niet vergroot, en er is een korte, blind eindigende vagina. Testikels zijn bilateraal palpabel in het lieskanaal. Verdere diagnostische uitwerking toont eerder hoge testosteronspiegels, een 46,XY-karyogram, afwezigheid van eileiders, uterus en zaadstreng. Genetische analyse toont een mutatie van de androgeenreceptor en de diagnose CAOS wordt gesteld. Gedurende de embryonale ontwikkeling heeft de gonade zich ontwikkeld tot een goed gedifferentieerde teelbal die adequaat hormonen produceert, enerzijds antimülleriaans hormoon (involutie van de müllerse structuren), en anderzijds testosteron, dat echter niet kan binden op de receptor en daardoor zijn werking niet kan uitoefenen (verdwijnen van de wolffse kanalen, onvolledige testiculaire indaling, geen uitwendige virilisatie). Tijdens de puberteit neemt de testosteronproductie toe. De hoge testosteronspiegel zorgt voor verhoogde omzetting van androgenen naar oestrogenen o.i.v. *P450*-aromataseactiviteit, resulterend in borstontwikkeling.

### Overvirilisatie

Een typische patiënt met overvirilisatie zou zich kunnen presenteren in de 3e levensweek als een fenotypisch jongetje met ernstige „failure to thrive”, dehydratie en cardiovasculaire collaps waarvoor opname op de neonatale intensievezorgafdeling vereist is. Bij klinisch onderzoek valt een gepigmenteerd, leeg scrotum op. Biochemische analyse toont ernstige hyponatriëmie, hyperkaliëmie en acidose, een verhoogd plasmarenine en adrenocorticotrop hormoon (ACTH) en hoge androgeenspiegels. Bij genetisch onderzoek is er een 46,XX-karyogram en een mutatie in *CYP21*, het gen dat codeert voor het enzym 21-hydroxylase. Hierdoor is de pathway voor de productie van cortisol en aldosteron onderbroken, wat via het negatieve feedbacksysteem naar de hypofyse leidt tot zeer hoge ACTH-spiegels en een overstimulatie van de enige functionele pathway, met name de productie van androgenen. Extreem hoge androgeenspiegels, die de capaciteit van *P450*-aromatase ruimschoots overschrijden, zijn al zeer vroeg in de embryonale ontwikkeling aanwezig, wat geleid heeft tot een volledige uitwendige virilisatie, met intacte vrouwelijke inwendige genitaliën.

### Gonadale dysgenesie (variant 46,XY-DSD t.g.v. een mutatie in het SRY-gen)

Een patiënt met gonadale dysgenesie kan zich aanmelden tijdens de adolescentie wegens uitblijvende puberale ontwikkeling. Bij klinisch onderzoek valt op dat er geen borstontwikkeling is, maar wel een normale oksel- en pubisbehaarung. Aanvullend diagnostisch onderzoek toont hypergonadotroop hypogonadisme, intra-abdominale streak gonaden, en de aanwezigheid van eileiders, een baarmoeder en een vagina. Het karyogram is 46,XY. Bij genetische analyse van het *SRY*-gen wordt een mutatie aangetoond. Ondanks de aanwezigheid van het Y-chromosoom is de bipotentiële gonade niet gedifferentieerd tot een testikel; de testiculaire hormonen worden dan ook niet aangemaakt. Hierdoor zijn de gonaden niet ingedaald, hebben de wolffse structuren zich niet ontwikkeld, heeft geen involutie van de müllerse structuren plaatsgevonden, en hebben de uitwendige genitaliën zich in vrouwelijke richting ontwikkeld. In de gonaden hebben de kiemcellen zich niet kunnen handhaven, waardoor zich een streak gonade heeft gevormd. De fysiologische stijging van de gonadotrofinen in de puberteit heeft geen „ovariaal” oestrogeen antwoord kunnen induceren, de afwezigheid van inhibine B leidt tot hypergonadotroop hypogonadisme. De synthese van androgenen in de bijnier verloopt wel normaal, waardoor de secundaire geslachtskenmerken zich wél hebben ontwikkeld.

### Classificatie van DSD

In verschillende classificatiesystemen werd getracht een overzicht te bieden van de gekende DSD's (4, 17). Tot

TABEL 3

Overzicht van genen betrokken bij het ontstaan van 46,XY-DSD ten gevolge van ondervirilisatie of 46,XX-DSD ten gevolge van overvirilisatie (naar (4, 7, 40, 42, 43)).

46,XY-DSD met gestoorde androgeensynthese of actie				
Aandoening	Gen	Bijnierpathologie	Diagnostische kenmerken	Vaak geassocieerde klinische kenmerken
Smith-Lemli-Opitz	<i>DHCR7</i>	+/-	↑ 7-dehydrocholesterol	Spits gelaat, microcefalie, syndactylie 2e-3e teen, ontwikkelingsachterstand, multiorgaanafwijkingen
Leydigcelhypoplasie	<i>LHGC</i>	-	↑ LH, ↓ antwoord op hCG-stimulatie	
Congenitale lipoïde bijnierhyperplasie	<i>STAR</i>	+	Verstoorde synthese van alle steroïden	Vergrote bijnieren, uitblijven van puberteit (46,XY), anovulatie (46,XX)
Cholesterol-scc-def	<i>CYP11A1</i>	+	Verstoorde synthese van alle steroïden	Uitblijven van puberteit
3β-HSD type II-def	<i>HSD3B2</i>	+	↑Δ5:Δ4-ratio +/- MC-insufficiëntie	Uitblijven van puberteit
17α-hydroxylase/17,20-lyasedef	<i>CYP17</i>	+	↑ pregnenolon, progesteron, 11-deoxycorticosteron ↓ 17 OH-steroiden, ↑ LH	Hypertensie, uitblijven van puberteit
P450-oxidoreductase-def	<i>POR</i>	+	Kenmerken van 21-hydroxylasedef, 17α-hydroxylase/17,20-lyasedef	+/- Antley-bixlercranosynostose
17β-HSD-type III	<i>HSD17B3</i>	-	T:androsteendionratio < 0,6	Partiële virilisatie in de puberteit
5α-reductase type II-def	<i>SRD5A2</i>	-	↑ T:DHT-ratio (>20 na hCG-stimulatie)	Partiële virilisatie in de puberteit
Androgeenonvoeligheids-syndroom	<i>AR</i>	-	↑ T en LH/FSH (variabel), ↑ AMH	Virilisatie afhankelijk van residuele receptoractiviteit
46,XX-DSD met overmaat aan androgenen				
Aandoening	Gen	Bijnierpathologie	Diagnostische kenmerken	Vaak geassocieerde klinische kenmerken
3β-HSD type II-def	<i>HSD3B2</i>	+	↑ ACTH, ↑Δ5:Δ4-ratio +/- MC-insufficiëntie	Milde virilisatie t.g.v. ↑ conversie DHEA
21-hydroxylasedef	<i>CYP21A2</i>	+	↑ ACTH, ↑17-OHP +/- MC-insufficiëntie	
11β-hydroxylasedef	<i>CYP11B1</i>	+	↑ ACTH, ↑11-deoxycorticosteron, ↑11-deoxycortisol	Hypertensie, op jonge leeftijd normotensief of mild zoutverlies
P450-oxidoreductasedef	<i>POR</i>	+	Kenmerken van 21-hydroxylasedef, 17α-hydroxylase/17,20 lyasedef	+/- antley-bixlercranosynostose
Aromataseinsufficiëntie	<i>CYP19</i>	-	↑ Androsteendion, ↑T, ↑FSH/LH, ↓ oestrogenen	Maternale virilisatie gedurende zwangerschap, afwezige borstontwikkeling, vertraagde botleeftijd, PCOS
Glucocorticoïdresistentie	<i>GRα</i>	-	↑ ACTH, ↑ 17-OHP, ↑cortisol, ↑MC, ↑ androgenen, afwezige dexamethasonsuppressie	Hypertensie

ACTH: adrenocorticotroop hormoon; AMH: antimülleriaans hormoon; def: deficiëntie; DHEA: dehydro-epiandrosteron; DHT: dihydrotestosteron; DSD: aandoening van de geslachtsontwikkeling; FSH: follikelstimulerend hormoon; HSD: hydroxysteroiddehydrogenase; LH: luteïniserend hormoon; MC: mineralocorticoïden; OHP: hydroxyprogesteron; PCOS: polycysteus ovariumsyndroom; Ssc: „side chain cleavage”; T: testosteron.

op heden is geen enkel systeem erin geslaagd de verschillende DSD's op eenvoudige en ondubbelzinnige wijze samen te vatten. Een belangrijke oorzaak hiervan was de bestaande nomenclatuur om de verschillende aandoeningen te benoemen: termen als „interseks”,

„mannelijk of vrouwelijk pseudohermafroditisme”, „hermafrodit”, „dysgenetisch mannelijk pseudohermafroditisme” zijn weinig specifiek, uitermate verwarrend en worden door patiënten vaak als stigmatiserend en pejoratief ervaren. In oktober 2005 werd een internationale

consensusmeeting met betrekking tot DSD georganiseerd, waarbij specialisten van zowel het Europese, het Amerikaanse als het Australische continent vertegenwoordigd waren. Eén van de belangrijkste onderwerpen was de herziening van de nomenclatuur, die een neutraler en minder verwarrend karakter moest krijgen en waarbij de vooruitgang in de inzichten m.b.t. de genetische achtergronden van DSD centraal moest staan. Binnen deze consensusmeeting werd hierover eensgezindheid bereikt, wat geleid heeft tot de classificatie zoals voorgesteld in tabel 2 (1, 2).

Op deze voorgestelde nomenclatuur is voornamelijk vanuit Arabische en Afrikaanse hoek nogal wat kritiek gekomen: het lijden aan een „stoornis” of „disorder” terwijl je eigenlijk niet ziek bent, kan voor een aantal mensen en/of in bepaalde culturen bezwarend zijn. Dit gevoel wordt nog versterkt als in één adem ook nog de woorden seks, seksueel en/of geslachtontwikkeling worden genoemd. De nadruk op het karyotype wordt door veel patiënten als irrelevant, verwarrend of storend gevoeld. Vooralsnog blijft deze nomenclatuur gehandhaafd en lijkt ze zelfs in toenemende mate ingang te vinden bij een breder publiek. In elk geval gaat het om een levend document dat de problemen van de oude classificatiesystemen vermijdt en ruimte laat tot verdere verbetering.

Een overzicht van de herziene Engelse nomenclatuur met betrekking tot DSD is weergegeven in tabel 4.

### DSD en het risico van ontwikkeling van kiemceltumoren

Algemeen wordt aangenomen dat kiemceltumoren (KCT's), met name de niet-invasieve voorlopers carcinoma in situ en gonadoblastoom, en hun invasieve tegenhangers seminoom/dysgerminoom en non-seminoom,

vaak voorkomen bij patiënten met DSD indien Y-chromosomaal materiaal aanwezig is (18-20). 46,XX-patiënten met overviralisatie hebben geen verhoogd risico. Epidemiologische gegevens doen al langer vermoeden dat niet het Y-chromosoom op zich de bepalende factor is, maar wel de aanwezigheid van een specifiek gebied van het Y-chromosoom, omschreven als de „gonadoblastoom susceptibiliteitsregio op het Y-chromosoom” (GBY-regio) (21-23). Recent histologisch en moleculair genetisch onderzoek heeft dit vermoeden nog versterkt, en heeft binnen deze GBY-regio 1 kandidaatgen kunnen identificeren, het „testis specific protein-Y encoded” (*TSPY*)-gen (24-27). *TSPY* ligt op Yp, in de buurt van het centromeer – het proximale deel van Yq bevat ook een aantal kopieën – en ligt dus genetisch gezien ver van *SRY*, dat op zijn beurt op het terminale deel van Yp gelokaliseerd is (fig. 3).

D.m.v. immunohistochemisch onderzoek is aangetoond dat kiemcellen die zich in een suboptimale omgeving bevinden, zoals dit het geval is bij patiënten met gonadale dysgenese en ondervirilisatie, een vertraagd rijpingsproces ondergaan. Deze kiemcellen worden, net als de maligne kiemcellen die voorkomen bij patiënten met DSD, gekenmerkt door de aanwezigheid van onder andere OCT3/4, ook wel POU5F1 genoemd, karakteristiek voor ongedifferentieerde kiemcellen. Deze transcriptiefactor is normaal gesproken afwezig in kiemcellen na de geboorte. Opvallend is dat zowel carcinoma in situ als gonadoblastoom OCT3/4-positief zijn, in combinatie met een abnormaal sterke expressie van *TSPY* (28-32). De fysiologische functie van OCT3/4 is zeer waarschijnlijk gerelateerd aan overleving van kiemcellen (33). Daarnaast is in vitro een oncogene activiteit van OCT3/4 aangetoond in tumorlijnen afgeleid van embryonale muizenstamcellen. *TSPY* is daarentegen betrokken bij de mitotische proliferatie van kiemcellen (34). Het is dus niet ondenkbeeldig dat de geobserveerde combinatie van aanwezigheid van OCT3/4 en een sterke aanwezigheid van *TSPY* een pathogenetische rol speelt bij de ontwikkeling van KCT bij patiënten met DSD (35). Deze hypothese wordt momenteel verder onderzocht (27 en eigen onderzoek).

De invasieve tumoren seminoom (van de testis), dysgerminoom (van het ovarium) en non-seminoom vormen de eindstadia van een proces dat gekenmerkt wordt door de jarenlange aanwezigheid van voorlopers, nl. carcinoma in situ en gonadoblastoom. Chromosomale karakterisatie en expressieanalyse tonen aan dat seminoom inderdaad eenzelfde tumor is als dysgerminoom (36). Carcinoma in situ wordt uitsluitend aangetroffen in een goed gedifferentieerde testis met tubuli seminiferi, terwijl gonadoblastoom wordt gevonden in omstandigheden waar het gonadaal weefsel ongedifferentieerd is, of slechts een zeer partiële testiculaire differentiatie heeft ondergaan (gekenmerkt door de aanwezigheid van primitieve sex cords i.p.v. tubuli seminiferi) (30, 35). De mate waarin differentiatie van de bipotentiële gonade is opgetreden bepaalt niet enkel het type voorloper, maar ook het tumorrisico: een KCT wordt vaker gezien naarmate het weefsel minder gedifferentieerd is; dit verklaart

TABEL 4

Overzicht van de herziene Engelse nomenclatuur m.b.t. aandoeningen van de geslachtontwikkeling (1, 2).

Oude term	Nieuwe term
Intersex	Disorder of sex development (DSD)
Male pseudohermaphrodite Undervirilisation of an XY male Undermasculinisation of an XY male	46,XY DSD
Female pseudohermaphrodite Overviralisation of an XX female Masculinisation of an XX female	46,XX DSD
True hermaphrodite	Ovotesticular DSD
XX male or XX sex reversal	46,XX testicular DSD
XY sex reversal	46,XY complete gonadal dysgenesis



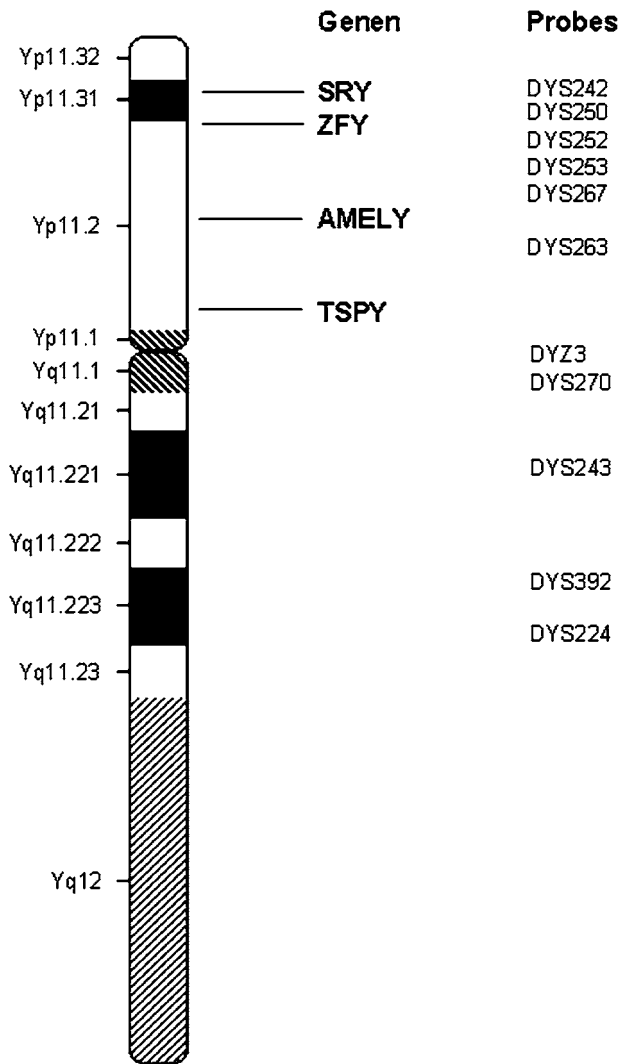


Fig. 3: Positie van TSPY op het Y-chromosoom.

De GBY-regio waarvan TSPY deel uitmaakt, is gelegen op het proximale deel van Yp, dicht bij het centromeer. Het SRY-gen daarentegen ligt distaal op Yp, dicht bij de pseudoautosomale regio (waardoor dit gen af en toe betrokken is bij een abnormale crossing-over met Xp, wat dan leidt tot 46,XX(SRY+)-DSD).

ook waarom bij ovotesticulair DSD (voorheen hermafroditisme genoemd), gedefinieerd als de aanwezigheid van goed gedifferentieerd testis- én ovariaal weefsel (gekaracteriseerd door de aanwezigheid van ova) in een persoon (hetzij in dezelfde, hetzij in de contralaterale gonade), het risico op de ontwikkeling van een KCT laag is (fig. 4) (37).

Met behulp van immunohistochemische technieken wordt, naast de differentiatiegraad van de gonaden, ook het aantal kiemcellen bepaald, hun mate van uitrijping en of de ligging van de kiemcellen binnen een tubulus overeenkomt met de vastgestelde rijpingsgraad (fig. 5). Op die manier kan een onderscheid gemaakt worden tussen vertraagde rijping van kiemcellen enerzijds en

aanwezigheid van een carcinoma in situ of gonadoblastoom anderzijds (29). Vervolgens kan een inschatting van het risico op de ontwikkeling van een invasieve KCT gemaakt worden (fig. 6) (35). Dit stroomdiagram is echter gebaseerd op een beperkt aantal studies met relatief kleine patiëntenaantallen, en moet daarom verder getoetst worden op de klinische bruikbaarheid. Eventueel kan in de toekomst een dergelijke beslisboom gebruikt worden om het risico op tumorvorming bij een bepaalde patiënt te voorspellen aan de hand van een gonadaal biopt. Een mogelijke beperking in deze benadering is dat een biopt bij een kind niet representatief hoeft te zijn voor de volledige gonade (38), dit geldt zeker voor een patiënt met DSD.

Over hoe groot het risico op het ontwikkelen van een KCT bij patiënten met DSD precies is, bestaat momenteel nog veel onduidelijkheid. Oudere reeksen vermelden zeer uiteenlopende incidentiecijfers (5-75%). Deze grote spreiding is enerzijds te wijten aan ontoereikende diagnostische mogelijkheden voor de pre-invasieve carcinoma-in-situletsels (m.n. het onderscheid tussen vertraagde uitrijping en carcinoma in situ; zie hierboven), wat geleid heeft tot aanzienlijke overdiagnostiek, en anderzijds aan misclassificatie van klinische beelden op basis van de oudere, verwarrende nomenclatuur (29, 35). Uit een recent literatuuronderzoek i.v.m. de incidentie van KCT's bij patiënten met DSD kwamen een aantal belangrijke aandachtspunten naar voren (35).

Bij *ondervirilisatie* wordt de gemiddelde incidentie geschat op 2,3%. Binnen de verschillende ondervirilisationsyndromen zijn er wel belangrijke verschillen. Bij CAOS is het risico waarschijnlijk zeer klein tot zelfs verwaarloosbaar, wat het gemiddelde incidentiecijfer sterk verlaagt. Het risico is wellicht veel groter bij PAOS, 17β-HSD-deficiëntie en andere klinische beelden, maar hierover bestaan momenteel nog onvoldoende gegevens (tabel 5).

Aangezien bij deze patiënten de testiculaire differentiatie normaal verlopen is, wordt enkel carcinoma in situ aangetroffen als voorloper, geen gonadoblastoom.

Men vermoedt dat verhoogde androgeenblootstelling na de puberteit bij mannelijke DSD-patiënten de ontwikkeling van een KCT bevordert. Hoe dit proces plaatsvindt is nog onduidelijk (de kiemcellen zelf bezitten geen androgeenreceptor; mogelijk gaat het om een serotoliceelgemedieerd mechanisme).

Bij patiënten met gonadale dysgenese wordt het risico geschat op gemiddeld 12%. Meestal wordt gonadoblastoom gezien, dat ontstaat vanuit ongedifferentieerd gonadaal weefsel of primitieve sex cords, hoewel carcinoma in situ ook kan voorkomen indien het weefsel voldoende testisdifferentiatie vertoont (30).

Ook hier is het individuele risico waarschijnlijk erg verschillend, maar in veel situaties nog onvoldoende in kaart gebracht (tabel 5).

Gonadoblastoom en invasieve tumoren worden bij patiënten met gonadale dysgenese op veel jongere leeftijd gevonden dan carcinoma in situ bij patiënten met

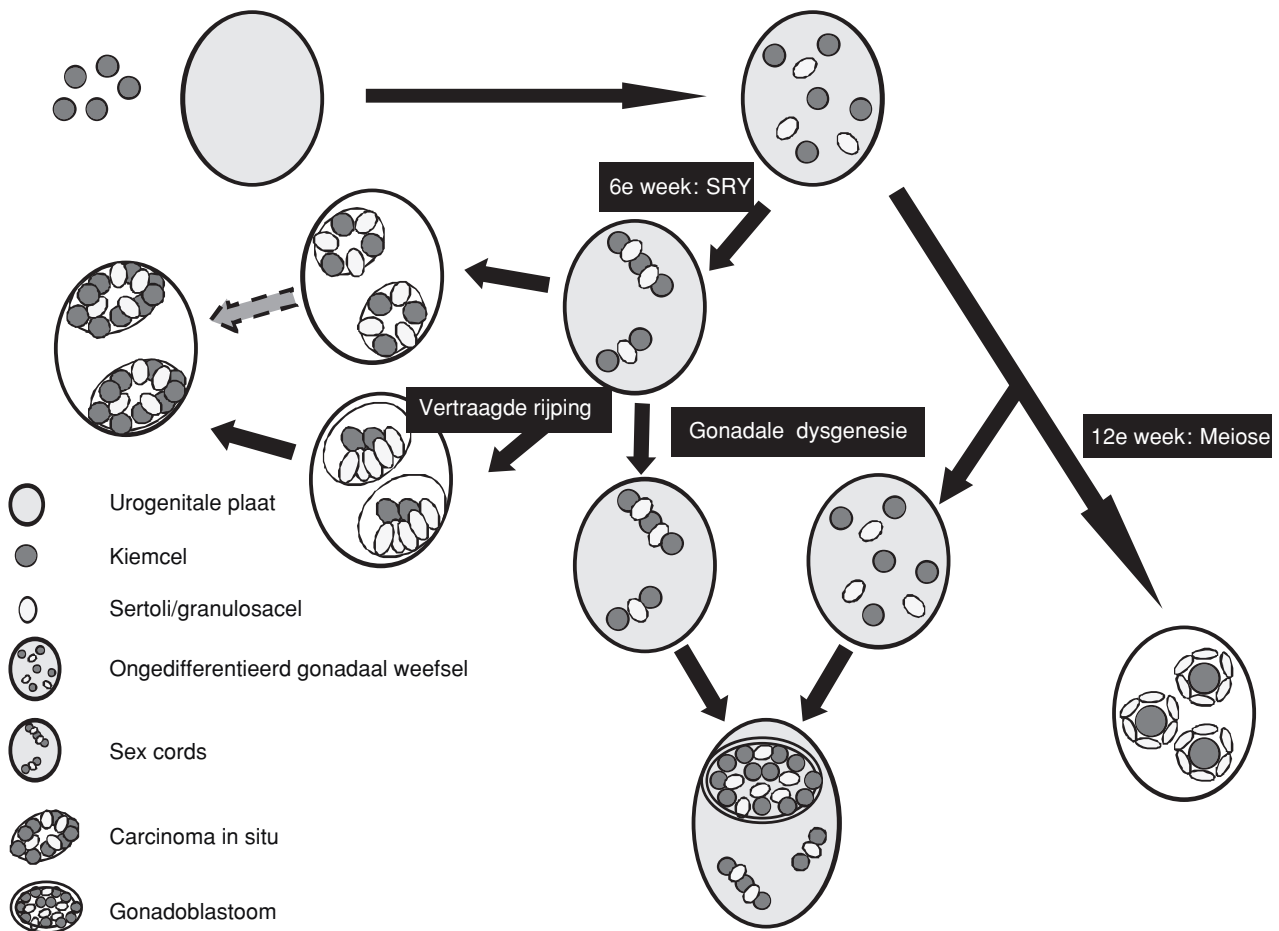


Fig. 4: Hypothese voor de ontwikkeling van carcinoma in situ en gonadoblastoom bij patiënten met een aandoening van de geslachtsontwikkeling (30).

*Model voor de ontwikkeling van ongedifferentieerd gonadaal weefsel, gonadoblastoom en carcinoma in situ in de dysgenetische gonade. Boven: in het zich ontwikkelende embryo migreren de kiemcellen naar de bipotentiële gonade en vermengen zich met pre-sertoli/granulosacellen. Midden, van rechts naar links: expressie van SRY in de 6e zwangerschapsweek leidt tot het zich organiseren van pre-sertolicellen en kiemcellen in primitieve sex cords. Deze differentiëren tot tubuli seminiferi onder invloed van genen die downstream van SRY geactiveerd worden. Bepaalde pathologische situaties veroorzaken een vertraging in de normale ontwikkeling van de kiemcellen, waardoor het risico op het ontstaan van carcinoma in situ toeneemt. Onder: Indien SRY en/of de downstreamcascade niet correct geactiveerd wordt in het kader van gonadale dysgenese, worden er geen sex cords gevormd vanuit de ongedifferentieerde gonade of blijft hun verdere ontwikkeling tot tubuli seminiferi uit. Aangezien ook de impulsen voor uitrijping in vrouwelijke richting (meiose) ontoereikend zijn, blijft het weefsel in hoge mate ongedifferentieerd. Overlevende kiemcellen in dit gebied hebben een hoog risico op de ontwikkeling van gonadoblastoom.*

ondervirilisatie. Vermoedelijk spelen hormonale factoren bij de ontwikkeling van deze tumoren geen (belangrijke) rol. De meeste gonadoblastomen worden immers gevonden vóór het begin van de puberteit; daarenboven vindt in gonadaal weefsel met een lage differentiatiegraad doorgaans geen hormonale productie plaats.

### Besluit en toekomstperspectieven

De laatste jaren werd opmerkelijke vooruitgang geboekt in onze kennis en beleid m.b.t. stoornissen in de geslachtsontwikkeling (DSD). Enerzijds werden een

aantal nieuwe genen beschreven die van belang zijn voor de gonadale differentiatie (*SF1*, *DAX1* en *RSPO1* bv.). Moleculair-genetisch onderzoek wordt in toenemende mate toegankelijk, wat toelaat bij een groter aantal patiënten tot een oorzakelijke diagnose te komen.

Daarnaast werd uitgebreid onderzoek verricht naar het ontstaan en de beschrijving van kiemceltumoren bij DSD-patiënten, waardoor het in een gespecialiseerd referentiecentrum momenteel mogelijk is om aan de hand van een gonadaal biopt een inschatting te maken van het tumorrisico. Dit heeft in het centrum waar de auteurs werken bij een beperkt aantal patiënten al geleid tot een meer conservatieve houding m.b.t. gonadectomie. Een

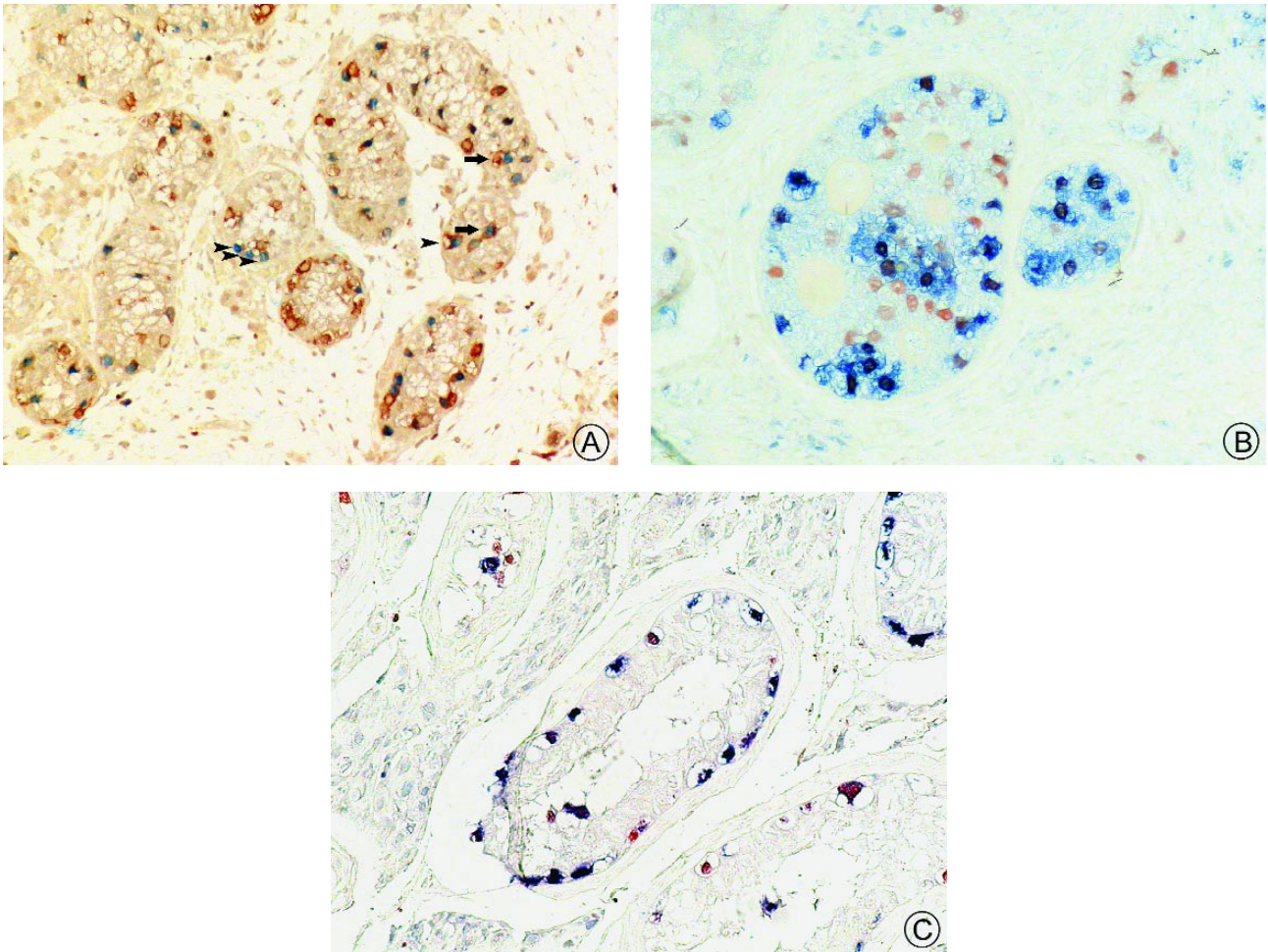


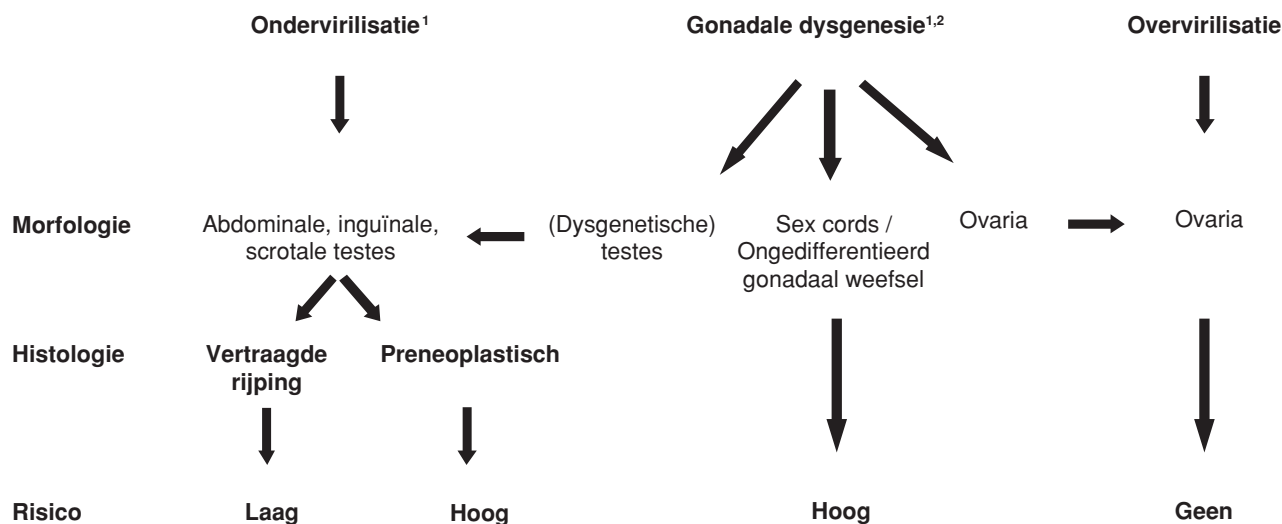
Fig. 5: OCT3/4 en TSPY-expressie in carcinoma in situ, gonadoblastoom en vertraagde rijping van kiemcellen.

- A:** Vertraagde rijping versus maligne ontanding van kiemcellen in de testis: Kiemcellen (te herkennen aan hun rode kleur, VASA-kleuring) liggen in de normale postnatale testis enkel op de basale membraan, maar worden in deze testis zowel in het centrum van de buisjes als op de basale membraan gezien. OCT3/4-positieve kiemcellen komen enkel voor in de foetale testis en liggen dan steeds in het centrum van de tubulus (pijltjes); deze cellen zijn dus enkel vertraagd in hun rijpingsproces, aangezien ze tot lang na het foetale leven OCT3/4-positief blijven. Daarnaast worden ook OCT3/4-positieve cellen op de basale membraan gezien (pijlpunten); deze cellen behouden dus de OCT3/4-expressie ook nadat ze contact maken met de basale membraan en worden als premaligne beschouwd. De verwachting is dat uit deze cellen carcinoma in situ (en later seminoom of non-seminoom) zou ontstaan zijn indien geen gonadectomie was uitgevoerd (OCT3/4 – VASA-dubbelkleuring, 400 X).
- B:** OCT3/4 en TSPY co-expressie in gonadoblastoom: kiemcellen binnen het gonadoblastoom brengen zowel OCT3/4 (rood) als TSPY (blauw) tot expressie (OCT3/4–TSPY-dubbelkleuring, 200 X)
- C:** OCT3/4 en TSPY co-expressie in carcinoma in situ: kiemcellen binnen het carcinoma in situ brengen zowel OCT3/4 (rood) als TSPY (blauw) tot expressie (OCT3/4–TSPY-dubbelkleuring, 200 X).

moelijk te omzeilen hindernis voor grootschalige toepassing van deze kennis in de toekomst lijkt de geringe representativiteit van een weefselbiopt voor de volledige gonade bij een kind met DSD.

Tot slot heeft de consensusmeeting van 2005 geleid tot een vernieuwde nomenclatuur, een toegenomen aandacht voor de psychologische problematiek waarmee

DSD-patiënten geconfronteerd worden, een interesse tot samenwerking en het opzetten van grootschalige onderzoeksprotocollen over de landsgrenzen heen en – zeker niet onbelangrijk – de erkenning door een aantal nationale en internationale overheidsinstanties van de problematiek van DSD en de noodzaak tot verder onderzoek, met nieuwe financieringsmogelijkheden tot gevolg.



<sup>1</sup> Geen risico bij afwezigheid van kiemcellen.

<sup>2</sup> Geen risico als de GBY-regio niet aanwezig is in het (gonadale) karyogram.

Fig. 6: Stroomdiagram voor het inschatten van het risico op kiemceltumoren bij patiënten met een aandoening van de geslachtsontwikkeling (35).

Het risico op de ontwikkeling van kiemceltumoren is gerelateerd aan de differentiatiegraad en het differentiatiepatroon van het gonadale weefsel.

TABEL 5

Overzichtstabel: incidentie van kiemceltumoren bij patiënten met een aandoening van de geslachtsontwikkeling (35).

Risico	Aandoening	Risico (%)	Voorgesteld beleid	Aantal studies	Aantal patiënten
Hoog	GD (Y+), intra-abd	15-35	Gonadectomie	12	> 350
	PAOS, non-scrotaal	15	Gonadectomie	3	80
	frasiërsyndroom (Y+)	60	Gonadectomie	1	15
	danys-drashsyndroom (Y+)	40	Gonadectomie	1	5
Intermediair	Turnersyndroom (Y+)	12	Gonadectomie	11	43
	17β-HSD	28	Strikte follow-up; zo nodig biopsie	2	7
Laag	CAOS	0,8	Biopsie / bij CIS: irradiatie of gonadectomie	3	120
	Ovotesticulair DSD	3	Verwijderen van testiculair weefsel indien mogelijk bij vrouwelijke GID	3	426
	Turnersyndroom (Y-)	1	Geen	11	557
Ongekend	5α-reductasedeficiëntie	0	Niet gekend	1	3
	leydigcelhypoplasië	0	Niet gekend	1	2
	GD (Y+), scrotaal	?	Biopsie, bij CIS: bestraling?	0	0
	PAOS, scrotale gonaden	?	Biopsie, bij CIS: bestraling?	0	0

CAOS: compleet androgeenon gevoeligheidssyndroom; CIS: carcinoma in situ; DSD: aandoening van de geslachtsontwikkeling; GD: gonadale dysgenese; GID: genderidentiteit; intra-abd: intra-abdominale gonaden; PAOS: partieel androgeenon gevoeligheidssyndroom.

Een en ander zal in de toekomst zeker leiden tot verschuivingen in het beleid bij DSD-patiënten, zoals het vaker kiezen voor de mannelijke genderidentiteit i.g.v. ernstige ondervirilisatie, een meer conservatieve

houding m.b.t. gonadectomie bij o.a. CAOS en ovotesticulair DSD en het maximaliseren van fertiliteitskansen door de toepassing van nieuwe cryopreservatietechnieken op zeer jonge leeftijd.

## Mededeling

Dr. M. Cools wordt betaald door het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen (FWO).

Geen belangenconflict gemeld.

### Abstract

#### Disorders of sex development: genetic base, terminology and risk for the development of germ cell tumors

In recent years, considerable progress has been made in the characterization of genes involved in normal sex development as well as how mutations in these genes may induce abnormalities during this process. Moreover, promising results have been obtained in research concerning the development of germ cell tumors in these patients. At the same time, the commonly used nomenclature and classification system describing the various forms of disorders of sex development (DSD) have been revised.

This manuscript summarizes our actual knowledge concerning normal sex development and the various genes involved in this process, while describing how mutations in these genes may induce a disturbed sex development. The revised nomenclature and classification, which are in use since 2006 are explained; finally the risk for the development of germ cell tumors in patients with DSD is discussed, while it is detailed how recent research offers tools estimating the risk in the individual patient.

In cases of severe undervirilization, it is emphasized to consider male gender identity, whenever possible. Patient advocacy groups demand a more conservative approach as regards gonadectomy. Medical doctors, scientists, as well as governmental instances are more and more interested in developing international research protocols in order to optimize in the future the management of patients with DSD. As a consequence, it may be expected that new guidelines for the optimal care of these patients will be developed in the coming years.

### Literatuur

- HUGHES IA, HOUK C, AHMED SF, LEE PA; LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on the management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; *91*: 554-563.
- LEE PA, HOUK CP, AHMED SF, HUGHES IA. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics* 2006; *118*: e488-e500.
- BRENNAN J, CAPEL B. One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nat Rev Genet* 2004; *5*: 509-521.
- GRUMBACH MM, HUGHES IA, CONTE FA. Disorders of sex differentiation. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KM, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 10th edition. Philadelphia: W.B. Saunders (Elsevier), 2003: 842-1002.
- WYLIE C. Germ cells. *Curr Opin Genet Dev* 2000; *10*: 410-413.
- WILHELM D, PALMER S, KOOPMAN P. Sex determination and gonadal development in mammals. *Physiol Rev* 2007; *87*: 1-28.
- VAIMAN D, PAILHOX E. Mammalian sex reversal and intersexuality: deciphering the sex-determination cascade. *Trends Genet* 2000; *16*: 488-494.
- PARMA P, RADI O, VIDAL V, et al. R-spondin1 is essential in sex determination, skin differentiation and malignancy. *Nat Genet* 2006; *38*: 1304-1309.
- KOBAYASHI A, BEHRINGER RR. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nat Rev Genet* 2003; *4*: 969-980.
- ANDERSON RA, SHARPE RM. Regulation of inhibin production in the human male and its clinical applications. *Int J Androl* 2000; *23*: 136-144.
- FERLIN A, FORESTA C. Insulin-like factor 3: a novel circulating hormone of testicular origin in humans. *Ann N Y Acad Sci* 2005; *1041*: 497-505.
- BIASON-LAUBER A, KONRAD D, NAVRATIL F, SCHOENLE EJ. A WNT4 mutation associated with Mullerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. *N Engl J Med* 2004; *351*: 792-798.
- MILLER WL. Disorders of androgen biosynthesis. *Semin Reprod Med* 2002; *20*: 205-216.
- QUIGLEY CA, DE BELLIS A, MARSCHKE KB, EL-AWADY MK, WILSON EM, FRENCH FS. Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr Rev* 1995; *16*: 271-321.
- HANNEMA SE, SCOTT IS, HODAPP J, et al. Residual activity of mutant androgen receptors explains wolffian duct development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; *89*: 5815-5822.
- BOEHMER AL, BRINKMANN O, BRUGGENWIRTH H, et al. Genotype versus phenotype in families with androgen insensitivity syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; *86*: 4151-4160.
- HOUK CP, LEE PA. Intersexed states: diagnosis and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; *34*: 791-810, xi.
- 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*: 293-300.
- SCULLY RE. Gonadoblastoma. A review of 74 cases. *Cancer* 1970; *25*: 1340-1356.
- VERP MS, SIMPSON JL. Abnormal sexual differentiation and neoplasia. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; *25*: 191-218.
- TSUCHIYA K, REIJO R, PAGE DC, DISTECHE CM. Gonadoblastoma: molecular definition of the susceptibility region on the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 1995; *57*: 1400-1407.
- SALO P, KÄÄRIÄINEN H, PETROVIC V, PELTOMÄKI P, PAGE DC, DE LA CHAPELLE A. Molecular mapping of the putative gonadoblastoma locus on the Y chromosome. *Genes Chromosomes Cancer* 1995; *14*: 210-214.
- PAGE DC. Hypothesis: a Y-chromosomal gene causes gonadoblastoma in dysgenetic gonads. *Development* 1987; *101 Suppl*: 151-155.
- LAU YF. Gonadoblastoma, testicular and prostate cancers, and the TSPY gene. *Am J Hum Genet* 1999; *64*: 921-927.
- LAU Y, CHOU P, IEZZONI J, ALONZO J, KÖMÜVES L. Expression of a candidate gene for the gonadoblastoma locus in gonadoblastoma and testicular seminoma. *Cytogenet Cell Genet* 2000; *91*: 160-164.
- KERSEMAEKERS AM, HONECKER F, STOOP H, et al. Identification of germ cells at risk for neoplastic transformation in gonadoblastoma: an immunohistochemical study for OCT3/4 and TSPY. *Hum Pathol* 2005; *36*: 512-521.
- LI Y, TABATABAI ZL, LEE TL, et al. The Y-encoded TSPY protein: a significant marker potentially plays a role in the pathogenesis of testicular germ cell tumors. *Hum Pathol* 2007; *38*: 1470-1481.
- COOLS M, HONECKER F, STOOP H, et al. Maturation delay of germ cells in fetuses with trisomy 21 results in increased risk for the development of testicular germ cell tumors. *Hum Pathol* 2006; *37*: 101-111.
- COOLS M, VAN AERDE K, KERSEMAEKERS AM, et al. Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilization syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; *90*: 5295-5303.
- COOLS M, STOOP H, KERSEMAEKERS AM, et al. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; *91*: 2404-2413.

- 31 HONECKER F, STOOP H, DE KRUGER RR, CHRIS LAU YF, BOKEMEYER C, LOOIJENGA LH. Pathobiological implications of the expression of markers of testicular carcinoma in situ by fetal germ cells. *J Pathol* 2004; 203: 849-857.
- 32 STOOP H, HONECKER F, COOLS M, DE KRUGER R, BOKEMEYER C, LOOIJENGA LH. Differentiation and development of human female germ cells during prenatal gonadogenesis: an immunohistochemical study. *Hum Reprod* 2005; 20: 1466-1476.
- 33 KEHLER J, TOLKUNOVA E, KOSCHORZ B, et al. Oct4 is required for primordial germ cell survival. *EMBO Rep* 2004; 5: 1078-1083.
- 34 SCHNIEDERS F, DÖRK T, ARNEMANN J, VOGEL T, WERNER M, SCHMIDTKE J. Testis-specific protein, Y-encoded (TSPY) expression in testicular tissues. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1801-1807.
- 35 COOLS M, DROP SL, WOLFFENBUTTEL KP, OOSTERHUIS JW, LOOIJENGA LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev* 2006; 27: 468-484.
- 36 LOOIJENGA LH, HERSMUS R, GILLIS AJ, et al. Genomic and expression profiling of human spermatocytic seminomas: primary spermatocyte as tumorigenic precursor and DMRT1 as candidate chromosome 9 gene. *Cancer Res* 2006; 66: 290-302.
- 37 VAN NIEKERK WA, RETIEF AE. The gonads of human true hermaphrodites. *Hum Genet* 1981; 58: 117-122.
- 38 BERTHELSEN JG, SKAKKEBAEK NE. Value of testicular biopsy in diagnosing carcinoma in situ testis. *Scand J Urol Nephrol* 1981; 15: 165-168.
- 39 KILDAL W, KRAGGERUD SM, ABELER VM, et al. Genome profiles of bilateral dysgerminomas, a unilateral gonadoblastoma, and a metastasis from a 46, XY phenotypic female. *Hum Pathol* 2003; 34: 946-949.
- 40 FLEMING A, VILAIN E. The endless quest for sex determination genes. *Clin Genet* 2005; 67: 15-25.
- 41 ACHERMANN JC, MEEKS JJ, JAMESON JL. Phenotypic spectrum of mutations in DAX-1 and SF-1. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 185: 17-25.
- 42 AHMED SF, HUGHES IA. The genetics of male undermasculinization. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56: 1-18.
- 43 HIORT O, HOLTERHUS PM. The molecular basis of male sexual differentiation. *Eur J Endocrinol* 2000; 142: 101-110.