



Titel:	Disorders / Differences of sex development - DSD
Forfattergruppe:	Forfattere: Niels H Birkebæk, Anne Skakkebæk, Iben Bache, Lise Aksglæde, Claus H Gravholt, Dorte Hansen, Kurt Kristensen, Katharina Main, Gitte M Hvistendahl
Fagligt ansvarlige DPS-udvalg:	Endokrinologi udvalget
Tovholders navn og mail:	Niels H Birkebæk. nielbirk@rm.dk

Disorders / Differences of Sex Development - DSD

Indholdsfortegnelse

Resume	1
Baggrund	1-2
Symptomer og objektive fund	2-3
Differentialdiagnoser	3-4
Undersøgelser	4-6
Behandling	6
Monitorering	7
Diagnosekoder	8
Referencer	8
Interessekonflikter	8
Appendiks	9-13

Resume

”Disorders / Differences of Sex Development” (DSD) er et overordnet begreb, som dækker over mange forskellige tilstande med variationer i køns karakteristika, som kan være kromosomale / genetiske, hormonelle og nogle gange idiopatiske. DSD kan være karakteriseret ved variationer udelukkende i kønsorganerne, men derudover ofte også omfatte andre organsystemer og påvirke den generelle udvikling samt være led i et syndrom. I den daglige kliniske praksis og kommunikation med patienter og pårørende anvendes DSD begrebet sjældent, da det er mere meningsfyldt at anvende den specifikke betegnelse for patientens konkrete tilstand.

Mistanken om DSD kan opstå prænatalt, i neonatalperioden, i barndommen eller puberteten, men kan fremkomme så sent som i voksenlivet. Udredning, behandling og opfølgning af patienter med DSD er en højt specialiseret funktion, som varetages i et multidisciplinært team. Disse teams er placeret på Universitetshospitalerne - Odense Universitetshospital, Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital i henhold til Sundhedsstyrelsens specialeplan.

Baggrund

Normal føtal køns differentiering og udvikling

Det kromosomale køn, 46,XY eller 46,XX bestemmes ved befrugtningen. Tidligt i gestationen er gonaderne bipotentielle. Omkring 5. gestationsuge initieres differentieringen af de bipotentielle gonader til enten testikler eller ovarier. Denne differentiering er reguleret af et komplekst netværk af gener (appendix 1).

Ved differentiering af de bipotentielle gonader til testes vil Sertoli-cellerne i testes udskille anti-Müllerisk hormon (AMH), hvilket medfører regression af de Müllerske gange. Samtidig vil testosteron, som udskilles fra Leydig cellerne, stimulere udviklingen af de Wollfske gange til epididymus, vas deferens og vesicula seminalis. Under forudsætning af normal steroid metabolisme

metaboliseres testosteron til dihydrotestosteron, der stimulerer udviklingen af prostata, scrotum og penis (appendix 2).

Ved differentiering af de bipotentielle gonader til ovarier vil de Müllerske gange undergå differentiering til hunlige interne genitalier (salpinges, uterus og den øvre 1/3 af vagina) mens de Wolffske gange vil regrediere. De eksterne genitalier vil differentieres i hunlig retning (hormonuafhængig) (1), (appendix figur 2).

Disorders / Differences of sexual differentiation (DSD).

Enhver forstyrrelse i de komplicerede genetiske og hormonelle processer involveret i den føtale udvikling af kønsorganerne kan føre til en atypisk kønsudvikling, med atypiske indre og / eller ydre genitalier ved fødslen. Er der diskordans mellem det kromosomale, gonadale og / eller anatomiske køn er der tale om en DSD-tilstand (1). DSD omhandler således mange forskellige tilstande i kønsorganerne med baggrund i kromosomale / genetiske / hormonelle forandringer, og kan være kombineret med andre organforandringer og kan være led i et syndrom.

DSD inddeles i henhold til international gældende konsensus fra 2006 med opdatering i 2016 i tre grupper: 46,XX DSD, 46,XY DSD og kønskromosomal DSD (2, 3). I de tre grupper findes mange undertyper inklusive syndromer (figur 1) (1,4). Det er denne specifikke nomenklatur, der sædvanligvis anvendes i den kliniske praksis og i kommunikationen med patienter og forældre, mens DSD-begrebet anvendes som led i medicinsk og kirurgisk udredning og behandling af patienter samt i forskning.

DSD incidensen er estimeret til cirka 1 per 4500 - 5500 fødsler (3). Nævnte incidens er eksklusiv Turner syndrom (50 per 100,000 piger) (5) og Klinefelter syndrom (1-2 per 1000 drenge) (6).

Diagnosetidspunkter

En klinisk mistanke om DSD kan opstå fra føtallivet til voksenalder. DSD kan i sjældne tilfælde mistænkes før eller umiddelbart efter fødslen på baggrund af atypiske ydre genitalia eller pga. diskrepans mellem prænatal karyotype og de kliniske fund ved fødslen / føtal ultralydskanning. Børn med den salttabende form af adrenogenitalt syndrom (AGS) (men ikke de milde former) (7) fanges i screeningsprogrammet for nyfødte. I barnealderen kan DSD mistanken fremkomme ved f.eks. nedsat højdevækst eller dysmorphe træk (bl.a. Turner syndrom), pubertas præcox (bl.a. ikke klassisk AGS), udfyldning i inguen, inguinalhernie eller i labium major hos en fænotypisk pige (androgen insensitivitet), eller fund af Müllerske strukturer ved operation for kryptorkisme hos en fænotypisk dreng. I puberteten kan mistanken om DSD fremkomme ved tiltagende virilisering af en pige eller pga. delvis eller helt manglende pubertetsudvikling hos en fænotypisk pige eller dreng. Endelig kan mistanken om DSD opstå hos voksne kvinder med primær amenore, præmatur menopause og hypogonadisme samt mænd med infertilitet, gynækomasti og / eller hypogonadisme (bl.a. Klinefelter syndrom (6) og mænd med 45,X/46,XY mosaik).

Da DSD omhandler mange forskellige sjældne og komplekse tilstande, er det her kun muligt at give meget overordnede retningslinjer for diagnostik og behandling.

Symptomer og objektive fund

Udredning og behandling af børn og unge på mistanke om DSD varetages på speciallægeniveau i et af de godkendte højt specialiserede DSD-teams. Den lægefaglige hjælp til børn og unge med atypiske køns karakteristika kan kræve en særlig følsomhed ift. vanskelige spørgsmål og valg ift. barnets udvikling. Indsatsen skal bygge på respekt, lydhørhed, rummelighed og fleksibilitet. Den patientansvarlige læge drøfter alle overvejelser og beslutninger med familien. Barnet / den unge skal inddrages aktivt i information og beslutninger i et omfang, der svarer til alder og udvikling (4). Unge over 15 år kan selv samtykke, og der skal gives fyldestgørende information om tilbudte undersøgelser og behandlinger. Både udredning og behandling kan indebære vanskelige valg.

Generelt skal der tages hensyn til barnets helbred, funktion samt generelle udvikling og livskvalitet ift. valg af omfang og tidspunkt for behandling, herunder mulig kirurgisk behandling. Kompliserede og sjældne tilstande med vanskelige faglige vurderinger, herunder mulig kirurgisk behandling, bør drøftes ved tværfaglig konference i det nationale multidisciplinære DSD-team.

Anamnesen

Anamnesen er aldersafhængig og bør omfatte oplysninger om:

- Konsangvinitet.
- Graviditet, inklusive oplysninger om der er tale om naturlig graviditet eller IVF, om moderen tidligere har aborteret, medicinforbrug i graviditeten, og om moderen er blevet viriliseret under graviditeten.
- Familiær disposition inklusive oplysning om kryptorkisme, hypospadi, urogenitale misdannelser, testiscancer, uventet dødt barn, pubertas præcox, amenore, tidlig menopause, infertilitet.
- Gestationsalder.
- Fødselsvægt og længde.
- Psykomotorisk udvikling og sociale kompetencer samt co-morbiditet.

Objektiv undersøgelse

Der foretages en grundig generel objektiv undersøgelse herunder vurdering af vækst og pubertetstegn, pigmentering, psykomotorisk udvikling og registrering af evt. syndrom stigmata.

Vurdering af genitalia interna og eksterna bør afhængigt af alder udføres under hensyntagen til blufærdighed og kan evt. gennemføres i anæstesi. Børn og unge inddrages i dette valg og informeres alderssvarende om formålet og fremgangsmåde.

Ved undersøgelse af de ydre genitalia beskrives udseende og længden af phallus/klitoris (1), samt størrelsen og lokaliseringen af gonader. Lokalisation af meatus urethra externa og evt. vaginalåbning/kloakdannelse beskrives, og der noteres om der er udfyldninger i inguen eller i labium majores. Hos spædbørn noteres anogenital afstanden (8), og om der er labioscrotal fusion og labioscrotale folder / rugae. Der kan anvendes Praders stadietinddeling og ekstern maskuliniseringsscore (EMS) eller den kønsneutrale "eksterne genitalia score" (1,9).

Specielle forhold ved fund af atypiske genitalia neonatalt

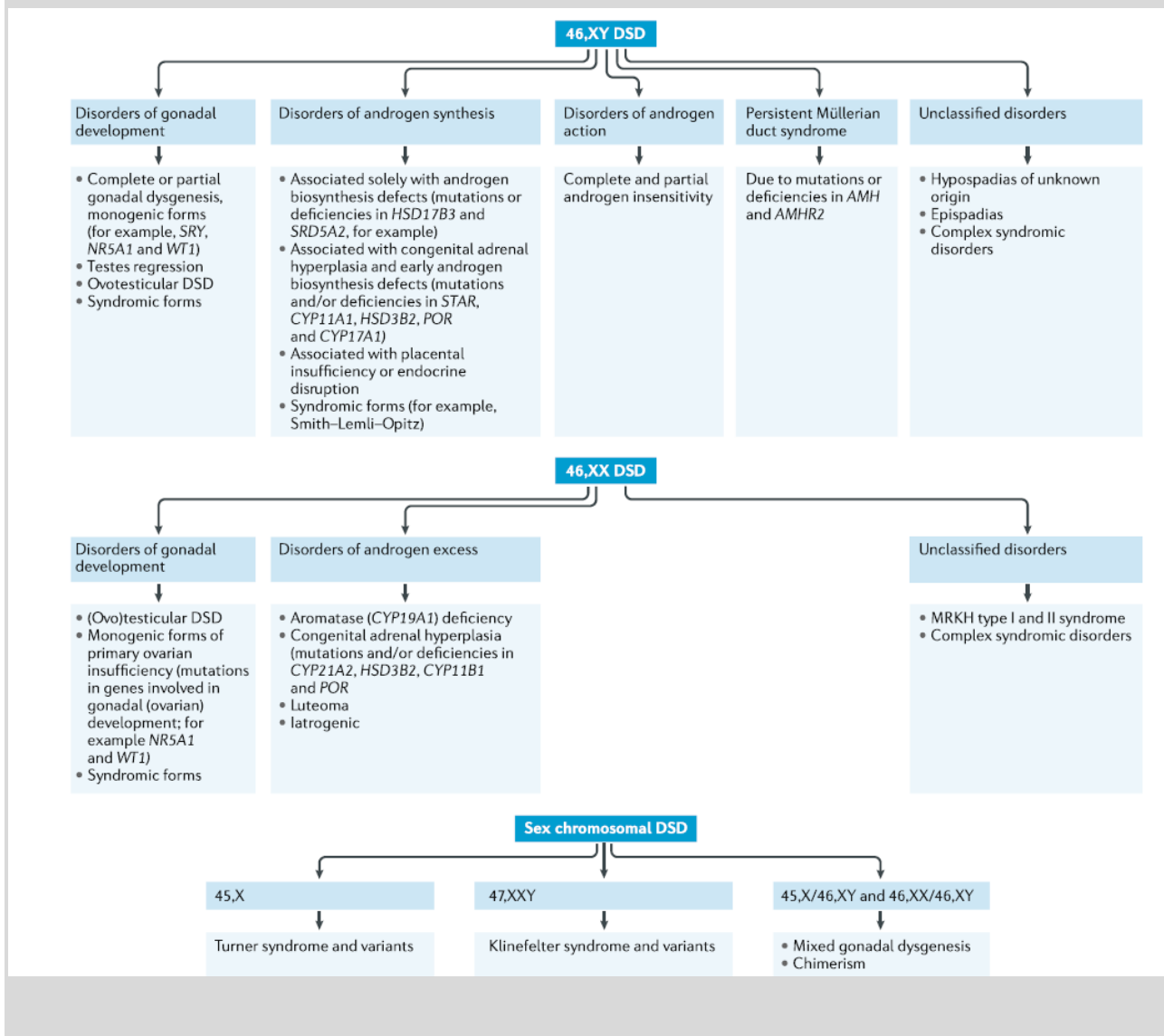
Atypiske genitalia forekommer sjældent. Generelt bør man i denne situation undgå at betegne barnet som dreng eller pige, men i stedet forklare og vise forældrene, hvorfor man ikke umiddelbart ved at se på kønsorganerne kan sige noget om kønnet. Det er vigtigt at forklare, at der er behov for yderligere undersøgelser af barnets kromosomer, hormoner og indre kønsorganer m.v. Hos et nyfødt barn med atypiske genitalia tildeles af praktiske grunde et CPR med enten lige eller ulige endetal, idet man samtidig forklarer forældre og personale, at dette ikke er betegnende for barnets køn, men at CPR kan ændres senere efter afsluttet udredning og vurdering.

Differentialdiagnoser

Figur 1 (4) viser de væsentligste DSD differentialdiagnoser. Ud fra karyotypen klassificeres DSD i de tre hovedgrupper 46,XY, 46,XX og kønskromosomal DSD, der igen er inddelt i subgrupper

f.eks. ”abnorm gonadeudvikling” eller ”abnorm androgen syntese”. I hver subgruppe er der specifikke diagnoser. Mulige mangler i hypothalamus - hypofyse - gonadeaksen hos XY-individer med mikropenis og / eller kryptorkisme (hypogonadotropisk hypogonadisme) er ikke medtaget. Desuden er de specifikke syndromer hvor DSD indgår ikke specificeret. Der henvises til ref. 1,8 for beskrivelse af de enkelte tilstande.

Figur 1



Undersøgelser

Der vælges de relevante undersøgelser ud fra anamnesen og klinik. Dette er en specialistopgave og bør koordineres af den pædiatriske endokrinolog (børn) / endokrinolog (voksne) i samarbejde med det lokale DSD-team. En eller to medlemmer af DSD-teamet er kontaktlæge for patienten/familien, og al information inklusive svar på prøver, plan for udredning og behandling bør gives af kontaktlægen /lægerne (8).

Nedennævnte mulige undersøgelser er kun groft vejledende. I parentes er noteret anbefalet tidspunkt for undersøgelsen blandt nyfødte (1).

Genetiske analyser basis (begge nedennævnte undersøgelser bestilles dag 1):

- Haste analyse på blodprøve (litium-heparin glas) til afklaring af om der er tale om kønskromosomal DSD, 46,XY DSD eller 46,XX DSD. Hvilken af de to analysemetoder, der anvendes, kan variere mellem de genetiske laboratorier (ex. array-CGH, QF-PCR). Svartid – 2-3 dage.

-Haste kromosomanalyse (+/- FISH-analyse) på blodprøve (EDTA-glas) med henblik på nærmere karakterisering af kønskromosomerne (herunder undersøgelse for strukturelt re-arrangement, mosaicisme og tilstedeværelse af SRY gen). Svartid – 4-7 dage.

Almindelig biokemi. Daglig måling af blodglukose og elektrolytter (dag 1-4) til adrenogenitalt syndrom er udelukket.

Binyrehormoner, renin. ACTH, renin, deoxykortisol, DHEAS, androstendion. Synacthentest med 17OHP og kortisol til tiden 0 og 30 minutter. Der nedfryses 1 ml plasma til tiden 0 og 30 minutter* (dag 3).

Reproduktionshormoner. FSH, LH, testosteron, dihydrotestosteron, østradiol, inhibin B, AMH (dag 7).

Hypofysehormoner. TSH, T4, IGF-1. (dag 7).

Øvrige. Eventuel multisteroid analyse*

HCG stimulations test

Urinundersøgelse for proteinuri (i neonatalperioden)

Ultralyd skanning (erfaren operatør). Genitalia interna, nyrer / urinveje, binyre (dag 1) samt evt. hjerte.

MRI. Genitalia interna, nyre, urinveje.

Cystoskopi. Evt. med indgift af kontrast

Laparoskopi. Evt. med gonadebiopsi til kromosomanalyse inklusive mosaik screening, histologi samt immun-histokemiske us.

Klinisk foto Af genitalia eksterna neonatal perioden (når eventuelt ødem er forsvundet).

Minipubertets prøver. Ved udredning af tilstande, hvor man kan udnytte den fysiologiske minipubertet hos spædbørn, tages reproduktionshormoner mellem 1 - 3 måneder postnalt hos et maturt barn.

Supplerende genetiske analyser. Ved 46,XX DSD (undtagen ved tilstedeværelse af SRY translokation til X eller autosomal kromosom) og 46,XY DSD er der indikation for at foretage yderligere genetiske analyser. Hvilken genetisk analysestrategi, der vælges, afhænger af den

kliniske mistanke (ex. der foretages enkelt gen analyse ved klinisk mistanke om AGS, mens (trio)genom sekventering (+/- genpanel (appendix 3) (10)) oftest anvendes, når man ønsker at undersøge et større antal gener som led i udredningen. Genpanelet drøftes løbende i det nationale genetiske netværk under Dansk Selskab for Medicinsk Genetik mhp. at anvende et fælles gen panel. Hvis diagnosen fortsat er uafklaret efter ovenstående genetiske analyser kan der være indikation for at foretage genetisk analyse på væv (ex. hud, gonader).

*Hvis synachtentesten påviser en meget lav kortisol og meget lav 17OHP koncentration udføres multisteroid analyse mhp at påvise niveauet af defekten i steroidsyntesen.

Appendix 4 og appendix 5 viser en diagnostisk algoritme for henholdsvis overviraliserede XX DSD individer og underviraliserede XY DSD individer.

Behandling

Ved enkelte DSD-tilstande er behandlingen akut og livreddende, f.eks. ved ikke diagnosticeret svær salttabende binyrebarkinsufficiens ved AGS. Generelt er der ved DSD-tilstande ofte behov for medicinsk behandling, herunder hormonel behandling, mens der sjældnere er behov for kirurgisk behandling i barndommen.

Eksempler på medicinsk behandling

- I akutte situationer ved binyrebarkinsufficiens: iv. NaCl, glukose, og glukokortikoid.
- Livslang substitution med binyrebarkhormoner ved klassisk AGS.
- Testosteron eller dihydrotestosteron behandling ved mikropenis.
- Substitution med østrogen / gestagen eller testosteron i forbindelse med puberteten og i voksenalder ved gonadeinsufficiens og sekundær/tertiær hypogonadisme.
- andre supplerende behandlinger, f.eks. væksthormon til patienter med nedsat højdevækst og kønskromosomal DSD, (f.eks. patienter med Turner syndrom).

Eksempler på kirurgisk behandling

Nyfødte, børn og unge med variationer i køns karakteristika har sjældent behov for kirurgisk behandling, og årligt bliver meget få vurderet med henblik på kirurgisk behandling. Endnu færre får foretaget et kirurgisk indgreb.

I Danmark vil kirurgi altid ske af helbredsmæssige årsager (på Rigshospitalet eller Aarhus Universitetshospital) og efter grundig lægefaglig drøftelse primært i det lokale multidisciplinære DSD-team og efterfølgende ved et af de kvartalsvise nationale DSD møder. Hele forløbet vil være i tæt samarbejde med barnet/den unge og forældre.

På grund af kompleksiteten og heterogeniteten skal behandlingen individualiseres og tidspunkt for evt kirurgi varierer betydeligt. Kirurgisk behandling af børn og unge med DSD-tilstande har til formål at sikre barnets helbred, funktion, udvikling og livskvalitet, herunder:

- At forebygge urinvejssygdomme som infektioner og inkontinens.
- At forebygge risiko for væskeretention i vaginal- eller uterinkaviteten.
- At bevare muligheden for fremtidig reproduktion.
- At forebygge udvikling af cancer i gonader (appendix 6 (1,4))
- At give barnet de bedst mulige betingelser for udvikling, funktion og livskvalitet.
- At understøtte den unges udvikling af seksualfunktion og kønsidentitet.

Eksempler på kirurgisk behandling ved disse DSD-tilstande er bl.a. vulvoplastik, hypospadi operation, orchiopexi og i meget sjældne tilfælde gonadektomi (11).

I Danmark er det forbudt at udføre kosmetisk behandling på personer under 18 år, hvor det kosmetiske hensyn udgør den afgørende begrundelse, eller hvor hovedformålet har til hensigt at forandre eller forbedre udseendet.

Monitorering

Genetisk opfølgning

Indenfor de senere år er der sket en hastig udvikling af nye genetiske teknologier samtidig med analysetiden er reduceret og analyserne er blevet billigere (12). Det har betydet at den genetiske ætiologi påvises hos et tiltagende antal individer med DSD. Dog har ca 50 % af XY DSD-individer fortsat ikke en genetisk diagnose, men med den hastighed, hvormed den genetiske diagnostik udvikler sig, kan man forvente at flere vil få påvist en mulig genetiske baggrund indenfor de kommende år, dels på grund af at metoderne forbedres, men også pga fund af nye gener af betydning for den føtale køns differentiering (12). Det kan derfor være relevant at genundersøge DSD individer, der ikke ved første undersøgelse har fået påvist patogene gen varianter (1). Med det tiltagende kendskab til genvarianter hos DSD-patienter er det blevet klart, at der findes få DSD tilstande med god overensstemmelse mellem genotype og fænotype, men mange DSD tilstande med varierende fænotype eksemplificeret ved variationer i NR5A1 gen (10). De genetiske og hormonelle undersøgelser bør således være komplementære (12) og tilsvarende bør rådgivningen af forældre og patienten forestås i en fælles konsultation, hvor såvel kliniker som genetiker deltager.

Hvis der findes en genetisk forklaring på patientens DSD-tilstand, som kan være arveligt, tilbydes forældrene og relevante familiemedlemmer genetisk undersøgelse og rådgivning.

Klinisk opfølgning af patienter med DSD

Ved de ambulante kontakter vurderes den fysiske og psykiske udvikling, der sikres optimal medicinsk behandling, og nogle patienter får taget regelmæssige blodprøver. Hyppigheden af de ambulante besøg afhænger af diagnosen og individuelle behov. Der gentages relevant information til forældre indtil barnet selv kan profitere af information, siden informeres svarende til barnets / den unges forståelses niveau (4). Der gives støtte til patienten og familien via psykolog, udfærdiges statuserklæringer til kommuner m.v. Der bør tilbydes fortrolige 'ungesamtaler', som har bredt fokus på den unges helhedssituation. Ved afsluttet vækst og pubertet bør patienten sikres videre opfølgning i voksenregi blandt teamets medlemmer efter fast transitionsprocedure. Uanset om der er et somatisk behov for ambulant opfølgning bør barnet / den unge ses i ambulatoriet en gang per 1-2 år (4) og familien / den unge bør have mulighed for direkte kontakt til DSD-teamet ved behov.

Alle behandlingssteder bør deltage i internationale arbejdsgrupper og konsortier, herunder Endo-ERN, ERN-eUROGEN. Da DSD-tilstande er sjældne, kan det være vanskeligt at få et tilstrækkeligt stort patient grundlag til at lave undersøgelser, der er konklusive. Samtidig er der mange DSD-områder, hvor der mangles viden (4), herunder viden om overensstemmelse mellem genotype og fænotype (10), livskvalitet efter tidlig kirurgi versus sen/ingen kirurgi af DSD patienter med atypiske eksterne genitalia osv. Patienter bør derfor opfordres til - efter samtykke - at blive anonym registreret i internationale databaser, herunder I-DSD og I-CAH som har til sigte at optimere fremtidig udredning, behandling og hjælp, såvel medicinsk, kirurgisk som psykologisk (4,12).

DSD-centre bør afsætte ressourcer til deltagelse i ovennævnte internationale samarbejde og forskning.

DSD-teamet

Undersøgelse og behandling af DSD varetages jvf. internationale guidelines af et multidisciplinært team bestående af eksperter indenfor mange fagområder: pædiatrisk endokrinologi, pædiatrisk kirurgi, pædiatrisk urokirurgi, klinisk genetik, gynækologisk endokrinologi, medicinsk endokrinologi, billeddiagnostik, klinisk biokemi, patologi, plastikkirurgi, sexologi og psykologi (4,8,13). Der tilstræbes national konsensus baseret på internationale guidelines og videnskabelig evidens.

DSD teamet arbejder sammen med relevante patientfora og foreninger.

Diagnosekoder

Der anvendes ICD10 klassifikationen.

Referencer

1. Flück CE, Güran T. <https://www.endotext.org/chapter/ambiguous-genitalia-in-the-newborn/>. November 2023.
2. Hughes A, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of DSD. *Arch Dis Child* 2006; 91: 554-63.
3. Lee PA et al. Global Disorders of Sex Development update since 2006: Perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr.* 2016; 85: 158-80.
4. Cools M, Nordenström A, Robeva R et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a consensus statement. *Nat Rev Endocrin* 2018;14:415-29.
5. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S et al. Clinical practice guidelines for the care of girls with Turner syndrome. *EJE* 2024;190:G53-G151.
6. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology* 2021;9:145-67.
7. Speiser PW, Azziz R et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21 hydroxylase deficiency. An endocrine society clinical practice guideline. *JCEM* 2018; 103: 4043-4088.
8. Ahmed SF, Achermann JC, Alderson J et al. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development. *Clin Endocrinol* 2021; 95: 818-840.
9. Van der Straaten S, Springer A, Zecic A et al. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(3):e222–e230.
10. Luppino G, Wasniewska M, Coco R. Role of NR5A1 Gene Mutations in Disorders of Sex Development: Molecular and Clinical Features. *Curr. Issues Mol. Biol.* 2024, 46, 4519–4532.
11. Mouriquand PD et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with gender issue: if (why), when and how? *J Pediatr Urol* 2016; 12: 139-149.

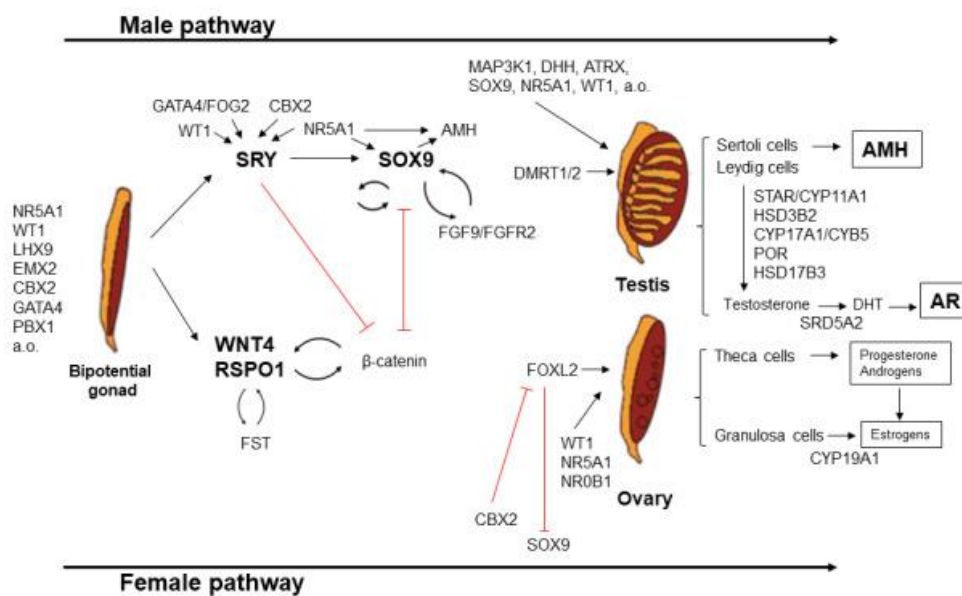
12. Audi L, Ahmed F, Krone N et al. Approaches to molecular genetic diagnosis in the management of differences/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'. *European Journal of Endocrinology* (2018) **179**, R197–R206.

13. Hiort O, Holterhus PM et al. Management of disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 2014; 10: 520-29.

Interessekonflikter Ingen

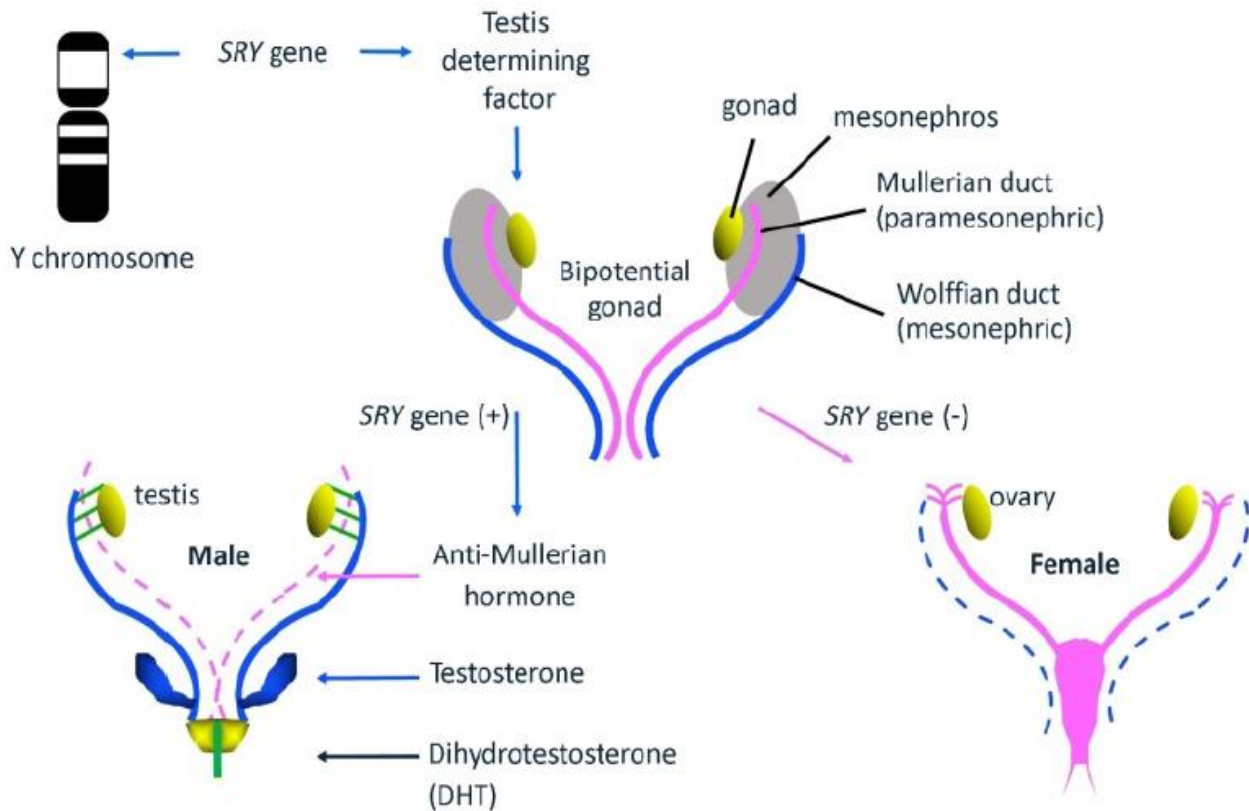
Appendiks

Appendiks 1. Oversigt over gener og transkriptionsfaktorer, der er nødvendige for udviklingen af gonaderne (1).





Appendiks 2. Typisk mandlig og kvindelig køns differentiering i føtal perioden. Tilstedeværelse af SRYgenet giver anledning til mandlig kønsudvikling, mens mangel på SRY-genet giver anledning til kvindelig kønsudvikling (se også appendix 1).

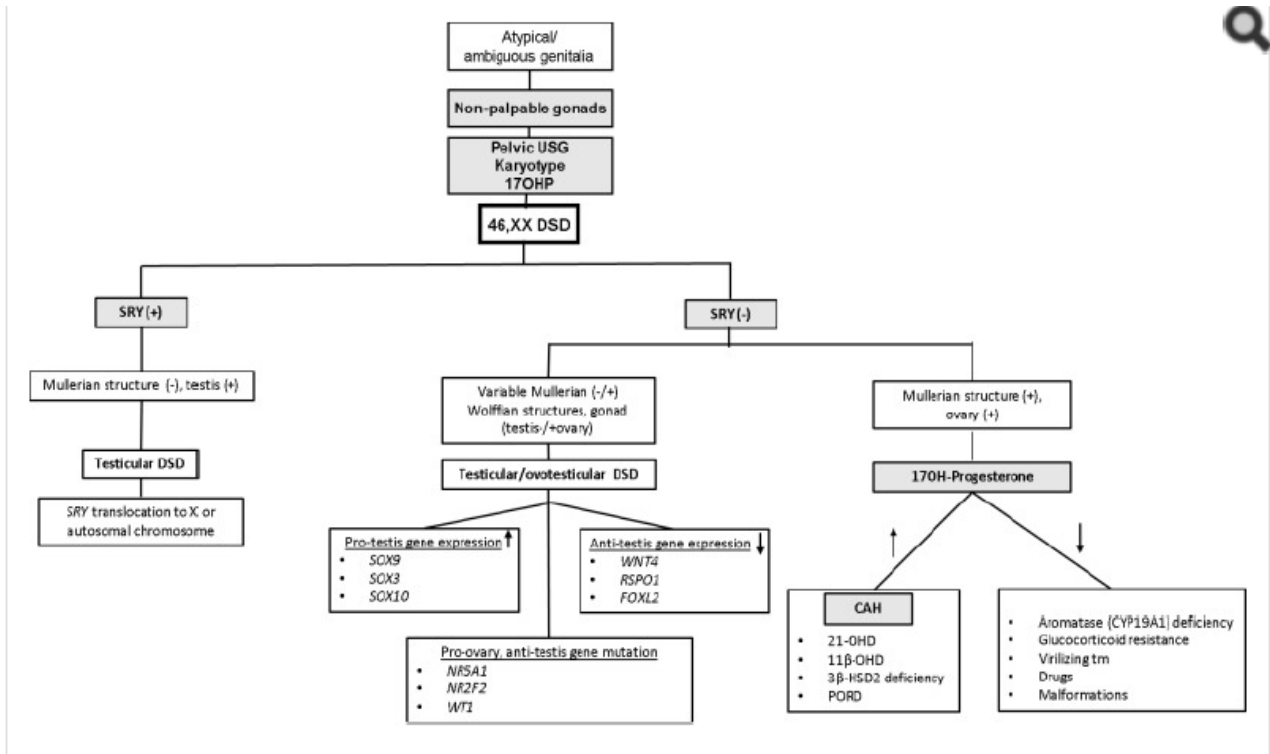


Appendiks 3. Gener impliceret i DSD (10).

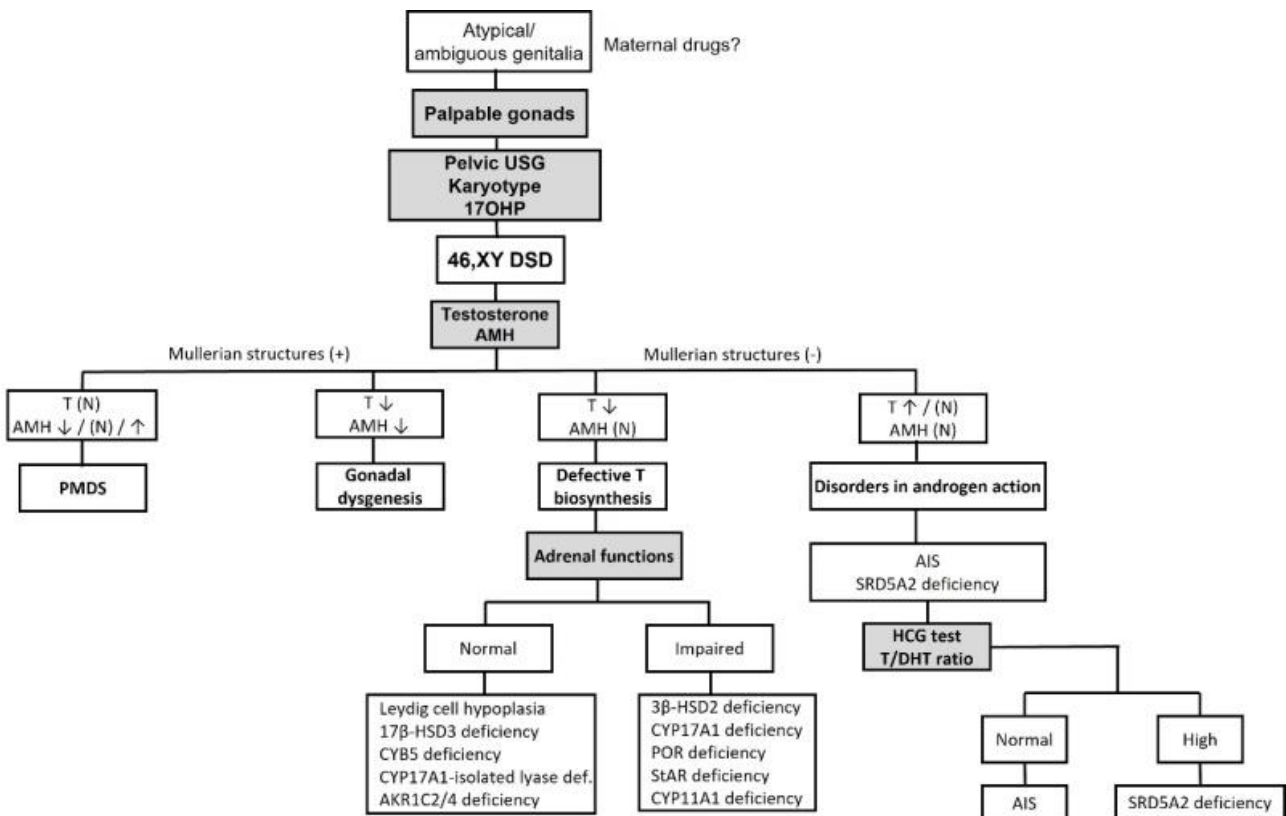
DSD	Genes
Complete or Partial Gonadal Dysgenesis	<i>ARX, AMH, ATRX, BMP15, CBX2, DAX1, DHH, DMRT1, EMX2, ESR2, FGF9, FGFR2, FOXL2, GATA4, HHAT, HOXA13, MAP3K1, NR2F2, NR5A1, NUP107, RSP01, SOX3, SOX9, SOX10, SRY, TSPYL1, WNT4, WT1, ZFPM2, and ZNRF3</i>
Defects of Steroidogenesis	<i>AKR1C2, AKR1C4, CYB5A, CYP11A1, CYP11B1, CYP17A1, CYP19A1, CYP21A2, DHCR7, HSD3B2, HSD17B3, POR, SRD5A2, and STAR</i>
Hormone resistance syndromes	<i>AMHR, AR, ESR1, and LHCGR</i>



Appendix 4. Algoritme til udredning af 46,XX DSD (1).



Appendix 5 Algoritme til udredning af 46,XY DSD (1).



Appendix 6. Malignitets risiko gradering ved DSD ud fra gonade differentiering, histopatologi, alder og beliggenhed af testes (1).

