

Interseksualiteit

Else Lotte van der Rijst

P-UB-2004-04

Interseksualiteit

Inventarisatie van aandoeningen met ambigue externe geslachtsorganen

Else Lotte van der Rijst

*Wetenschapswinkel Biologie, Universiteit Utrecht
Pediatrische Endocrinologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis*

Mei 2004

P-UB-2004-04

Colofon

<i>Rapportnummer</i>	P-UB-2004-04
<i>ISBN</i>	90-5209-138-2
<i>Prijs</i>	€6,50
<i>Verschenen</i>	mei 2004
<i>Druk</i>	eerste
<i>Titel</i>	Interseksualiteit Inventarisatie van aandoeningen met ambigue externe geslachtsorganen
<i>Auteur</i>	Else Lotte van der Rijst
<i>Uitgever</i>	Wetenschapswinkel Biologie, Universiteit Utrecht Padualaan 8, 3584 CH Utrecht. tel. 030-2537363 www.bio.uu.nl/wetenschapswinkel
<i>Begeleider</i>	Dr. M. de Vroede, Pediatrische Endocrinologie, Wilhelmina Kinderziekenhuis
<i>Projectcoördinator</i>	Drs. S. Verheijen, Wetenschapswinkel Biologie, Universiteit Utrecht
<i>Opdrachtgever</i>	F. de Haan en J. Jongen – Servais, NVACP
<i>Illustratie omslag</i>	Tobias Schalken
<i>Reproductie</i>	Repro FSB, Universiteit Utrecht
<i>Copyright</i>	Het is niet toegestaan (gedeelten van) deze uitgaven te vermenigvuldigen door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook. Overname van gedeelten van de tekst, mits met bronvermelding, is wel toegestaan. Toezending van een bewijsexemplaar wordt zeer op prijs gesteld.

Inhoudsopgave

Voorwoord	5
Samenvatting	7
1 Inleiding	9
1.1 <i>achtergrond</i>	9
1.2 <i>vraagstelling</i>	9
1.3 <i>afbakening</i>	10
1.4 <i>leeswijzer</i>	11
2 Interseksualiteit	12
3 Geslachtelijke ontwikkeling	14
3.1 <i>bevruchting en bepaling van het genetisch geslacht</i>	14
3.2 <i>vorming van de geslachtsorganen</i>	16
3.3 <i>differentiatie van de gonaden</i>	16
3.4 <i>differentiatie van de interne buizen</i>	16
3.5 <i>differentiatie van de externe geslachtsorganen</i>	17
4 Geslachtelijke ontwikkeling bij interseksuelen	20
4.1 <i>bevruchting en bepaling van het genetisch geslacht</i>	20
4.2 <i>vorming van de geslachtsorganen en differentiatie van de gonaden en interne buizen</i>	20
4.3 <i>differentiatie van de externe geslachtsorganen</i>	22
4.4 <i>andere aandoeningen die leiden tot interseksualiteit</i>	23

5	Adrenogenitaal Syndroom	25
5.1	<i>21-hydroxylase deficiëntie</i>	25
5.2	<i>andere vormen van AGS</i>	27
5.3	<i>erfelijkheid van AGS</i>	28
5.4	<i>diagnose</i>	29
5.5	<i>behandeling</i>	29
6	Androgeen Ongevoeligheid Syndroom	30
6.1	<i>complete AOS</i>	30
6.2	<i>partiële AOS</i>	32
6.3	<i>diagnose</i>	32
6.4	<i>behandeling</i>	32
7	5α-reductase deficiëntie	33
7.1	<i>diagnose</i>	34
7.2	<i>behandeling</i>	34
8	17β-hydroxysteroid dehydrogenase	35
8.1	<i>diagnose</i>	36
8.2	<i>behandeling</i>	36
9	Discussie en Conclusie	37
9.1	<i>beantwoording vraagstelling</i>	37
9.2	<i>informatie over interseksualiteit</i>	37
9.3	<i>suggesties voor vervolgonderzoek</i>	38
	Verklarende woordenlijst	42
	Literatuurlijst	44

Voorwoord

Voor u ligt mijn laatste schrijven als student Biologie. Na zes jaar Biologiestudent geweest te zijn houd ik het voor gezien en begin met de lerarenopleiding. Na twee keer zeveneneenhalve maand stage te hebben gelopen bij achtereenvolgens Didactiek van de Biologie en bij de afdeling Fysiologie van de faculteit Diergeneeskunde, wilde ik graag mijn literatuurscriptie bij de Wetenschapswinkel Biologie doen. Toevallig lag de vraag van de NVACP klaar. Zij vroegen om een inventarisatie van de aandoeningen die leiden tot interseksualiteit. Deze vraag sluit perfect aan op mijn stages. Omdat de scriptie leesbaar moet zijn voor de NVACP is er het een en ander geëist van mijn didactische kwaliteiten op het gebied van formuleringen. Daarnaast zijn veel aandoeningen die leiden tot interseksualiteit verbonden met het slecht functioneren van hormonen. Met de werking van hormonen heb ik in mijn tweede stage veel te maken gehad.

Een belangrijke kanttekening bij dit rapport is dat het uitdrukkelijk niet bedoeld is voor, of geschikt is als voorlichtingsmateriaal. Dit rapport is de weergave van een literatuuronderzoek naar de meest voorkomende aandoeningen die interseksualiteit kunnen veroorzaken. Dit onderzoek is bedoeld voor de NVACP, om mogelijk in de toekomst voorlichting over deze aandoeningen te gaan opzetten. Mocht u (zelf of in uw omgeving) te maken hebben met interseksualiteit, dan raad ik aan contact op te nemen met uw arts of een patiëntenvereniging op dit gebied. Als hierna nog steeds onduidelijkheden bestaan kunt u zich eventueel richten tot de afdeling pediatrie van de academische ziekenhuizen.

En natuurlijk wil ik nog wat mensen bedanken. Allereerst mijn begeleiders: Sonja Verheijen van de Wetenschapswinkel Biologie en Monique de Vroede van Pediatrie van het Wilhelmina Kinderziekenhuis. Bedankt voor jullie steun en hulp bij het doen van dit onderzoek. Ik heb veel gehad aan jullie tips en commentaar. Ook wil ik de medewerkers van de Wetenschapswinkel Biologie bedanken voor de gezelligheid en de vele antwoorden op mijn vragen. Als laatste wil ik Edy van Driel bedanken voor zijn heldere kijk als leek op dit onderzoek. Zonder jou zou het minder leesbaar zijn geworden voor het grote publiek.

Else Lotte van der Rijst
Utrecht, april 2004

Samenvatting

De Nederlandse Vereniging voor Addison en Cushing Patiënten (NVACP) benaderde de Wetenschapswinkel Biologie Utrecht met het verzoek om een literatuuronderzoek naar aandoeningen die leiden tot ambiguïteit van de externe genitaliën, en dus tot interseksualiteit.

Dit literatuuronderzoek biedt een overzicht van de oorzaken, medische problemen en behandelingen rondom interseksualiteit. Hierbij wordt alleen ingegaan op ambiguïteit van de externe geslachtsorganen. Alleen de medisch/biologische oorzaak van aandoeningen die leiden tot ambiguïteit van de externe geslachtsorganen wordt besproken. De vraagstelling hierbij is:

- *Wat is er bekend over de oorzaken, medische problemen en behandelingen met betrekking tot interseksualiteit?*

Allereerst is een definitie samengesteld uit verschillende bronnen. Hieruit is de volgende definitie voortgekomen:

“Het gemengd voorkomen in hetzelfde individu van kenmerken van beide geslachten door aangeboren afwijkingen in de geslachtelijke bepaling en ontwikkeling. Oorzaken hiervan zijn gelegen in veranderingen of het slecht functioneren van de geslachtschromosomen, genen of geslachtshormonen en hun receptoren, gedurende de ontwikkeling van het embryo.”

Bij een geslachtelijke ontwikkeling die kan leiden tot ambiguïteit van de externe geslachtsorganen komen de volgende aandoeningen het meest voor:

- Het Adrenogenitaal Syndroom (AGS)
- Het Androgeen Ongevoeligheid Syndroom (AOS)
- Een 5 α -reductase deficiëntie
- Een 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiëntie (17 β -HSD)

Deze aandoeningen worden daarom uitgebreid beschreven. Hierbij komen de verschillende vormen, mogelijke erfelijkheid, diagnose en behandeling aan bod.

De volgende aandoeningen die leiden tot ambiguïteit van de externe geslachtsorganen komen minder vaak voor:

- Mozaïeken van de geslachtschromosomen
- Het Denys-Drash syndroom
- Het Swyer syndroom

- XX-mannen
- Echte hermaphrodieten
- Gonadale dysgenese
- Een Leydigcel hypoplasie
- Androgeenproducerende tumoren
- Medicijngebruik door de moeder tijdens de zwangerschap

Deze aandoeningen worden kort genoemd, maar niet uitgebreid beschreven in dit rapport.

Er is voldoende literatuur beschikbaar over interseksualiteit. Er worden en werden veel artikelen gepubliceerd over dit onderwerp. Ook zijn er voldoende boeken die op interseksualiteit ingaan. De literatuur is echter vaak lastig leesbaar om de volgende redenen. In de boeken en artikelen worden vaak meerdere termen voor dezelfde aandoeningen gebruikt. Ook worden verzamelingen zoals mannelijk en vrouwelijk pseudohermaphroditisme gebruikt zonder dat er eerst wordt uitgelegd wat daaronder valt. Dit maakt het lastig om een inventarisatie te maken van welke aandoeningen onder interseksualiteit vallen. Sommige bronnen bevatten zelfs onjuiste informatie. Deze zijn voornamelijk te vinden op het internet. Hierdoor is het moeilijk te bepalen welke bron bruikbaar is.

Interseksualiteit is een erg breed onderwerp. De volgende onderwerpen vallen echter buiten dit rapport:

- De frequenties waarin de verschillende aandoeningen voorkomen in Nederland
- Geslachtskeuzeproblematiek rondom interseksualiteit
- Genderproblematiek rondom interseksualiteit
- De invloed van testosteron op de hersenen met betrekking tot interseksualiteit
- De psychische problemen rondom interseksualiteit

Inleiding

1.1 achtergrond

Vaak is één van de eerste vragen na een geboorte: is het een jongetje of een meisje? Soms echter is het geslacht van de nieuwe baby niet zonder meer duidelijk. Als dat zo is, is er sprake van interseksualiteit. Het kan bijvoorbeeld zijn dat een kind dat genetisch een jongen is, vrouwelijke geslachtsorganen lijkt te hebben. Of dat een meisje door een vergrote clitoris en vergroeide schaamlippen op een jongetje lijkt.

Er zijn verschillende medische oorzaken voor interseksualiteit. Het merendeel van de mensen met interseksualiteit heeft het Adrenogenitaal Syndroom (AGS) of het Androgeen Ongevoeligheid Syndroom (AOS). Een klein gedeelte van de interseksuelen heeft andere aandoeningen.

De Nederlandse Vereniging voor Addison en Cushing Patiënten (NVACP) zet zich in voor mensen met aandoeningen die een gevolg zijn van een overmaat of juist een tekort aan door de bijnier geproduceerde hormonen. Een van de doelgroepen van de NVACP zijn mensen met AGS. AGS ontstaat door een slecht werkende bijnier. Bij dit syndroom kan interseksualiteit een symptoom zijn. Om die reden is interseksualiteit een belangrijk thema voor de werkgroep "AGS volwassenen" van de NVACP.

De NVACP signaleert dat in de medische wereld (artsen, verloskundigen, verpleegkundigen, consultatiebureaus en thuiszorg) de kennis over de aandoeningen die leiden tot interseksualiteit vaak niet of onduidelijk aanwezig is. De NVACP wil daarom informatie verzamelen over de aard en omvang van mogelijke aandoeningen waarbij interseksualiteit een rol speelt en benaderde de Wetenschapswinkel Biologie met het verzoek om een verkennend onderzoek hiernaar te laten uitvoeren. De verzamelde informatie wil de NVACP daarna gebruiken ten behoeve van voorlichting aan en lotgenotencontact tussen interseksuelen die nog geen duidelijkheid hebben over hun aandoening en dus onzekerheid ervaren.

1.2 vraagstelling

Het literatuuronderzoek naar interseksualiteit moet een overzicht bieden van de oorzaken, medische problemen en behandelingen rondom interseksualiteit. De vraagstelling is daarom:

- *Wat is er bekend over de oorzaken, medische problemen en behandelingen met betrekking tot interseksualiteit?*

Deze vraagstelling is onderverdeeld in vier onderzoeksvragen:

- 1) Wat is de medische definitie van interseksualiteit?
- 2) Welke aandoeningen kunnen interseksualiteit veroorzaken?
- 3) Welke medische problemen brengen die aandoeningen met zich mee, met name in relatie tot interseksualiteit?
- 4) Welke behandelingen werden en worden in Nederland voor interseksualiteit gebruikt?

Voor het beantwoorden van deze vragen is gekozen voor een literatuuronderzoek. Voor literatuur over interseksualiteit is gezocht naar artikelen via Pubmed, en in de Bibliotheek van de Universiteit Utrecht en via internet zijn de verschillende patiëntenverenigingen bezocht. Ook voorlichtingsmateriaal van de NVACP is bestudeerd.

1.3 afbakening

Er kan heel wat mis gaan bij de geslachtelijke ontwikkeling van een embryo. Daarom bestaat er ook een heel scala aan aandoeningen waarbij de geslachtsorganen zich niet volgens de gebruikelijke lijn hebben ontwikkeld. Er kan iets mis zijn gegaan bij de verdeling van de geslachtschromosomen, bij de ontwikkeling van de testes of ovaria, bij de ontwikkeling van de interne geslachtsorganen of bij de ontwikkeling van de externe geslachtsorganen. Dit alles kan op verschillende manieren tot uiting komen, soms direct te zien soms niet zichtbaar. Dit onderzoek is echter beperkt tot interseksualiteit uitgaand van afwijkingen van de externe geslachtsorganen. Met afwijkingen van de externe geslachtsorganen wordt een extern geslachtsorgaan bedoeld dat zowel vrouwelijke en mannelijke kenmerken heeft. Dit wordt ook wel ambiguïteit genoemd. Deze vorm van interseksualiteit is ook wat als eerste opgemerkt wordt na de geboorte. Bovendien wil de NVACP juist de mensen met afwijkende externe genitaliën van dienst kunnen zijn met informatievoorziening en lotgenotencontact.

De opbouw van dit onderzoek is geordend naar de medisch/biologische oorzaak van aandoeningen die leiden tot interseksualiteit en niet naar de uiterlijke verschijningsvormen ervan, ook wordt niet ingegaan op de psychische problemen en discussies rondom interseksualiteit. Dit onderzoek is namelijk vooral medisch-biologisch van aard. Dit is van belang vanwege de brede problematiek rondom interseksualiteit, zoals de discussies rondom geslachtskeuze. Sommige mensen zijn van mening dat het kind zelf moet kunnen kiezen of het een geslachtscorrectie laat doen. Andere mensen zijn van mening dat het beter is om het geslacht zo vroeg mogelijk te corrigeren. Deze problematiek wordt in dit rapport verder niet behandeld.

Daarnaast is er nog de genderproblematiek. Je 'voelt' je man, of je 'voelt' je vrouw. Gender is een complex begrip dat uit veel factoren bestaat en dat hier niet verder wordt behandeld. Omgevingsfactoren, en blootstelling aan testosteron tijdens de ontwikkeling, spelen daarbij een grote rol [Hrabovszky and Hutson, 2002]. Hoe iemand zijn of haar genderidentiteit ervaart in de loop van zijn of haar leven, wordt hier evenmin besproken. Het valt ook buiten het kader van dit onderzoek om te bespreken of het ethisch verantwoord is om mensen een geslachtsverandering te laten ondergaan.

Ook de psychische problemen die zich voordoen bij mensen met een aandoening die leidt tot interseksualiteit van de externe geslachtsorganen [Gooren, 2002] worden hier niet behandeld.

1.4 leeswijzer

Dit rapport bespreekt de meest voorkomende aandoeningen met betrekking tot interseksualiteit van de externe genitaliën. Allereerst is er in hoofdstuk 2 een algemene definitie van interseksualiteit geformuleerd. Daarna, in hoofdstuk 3, wordt de geslachtelijke ontwikkeling stap voor stap besproken zodat geslachtelijke ontwikkeling bij interseksuelen in hoofdstuk 4 beter begrepen kan worden. In dit hoofdstuk wordt per stap in de geslachtelijke ontwikkeling verteld wat er mis kan gaan en wat leidt tot ambiguïteit van de externe geslachtsorganen. Hierin staan de aandoeningen vermeld die maar weinig voorkomen. Deze aandoeningen worden daarom niet in aparte hoofdstukken behandeld. Daarnaast wordt het Adrenogenitaal Syndroom (AGS), het Androgeen Ongevoeligheid Syndroom (AOS), 5 α -reductase deficiëntie en 17 β -HSD deficiëntie achtereenvolgens uitvoerig behandeld in hoofdstuk 5, 6, 7, en 8. De diagnose en behandeling van deze aandoeningen is beknopt behandeld door tijdgebrek. In hoofdstuk 9 worden vervolgens discussiepunten besproken en conclusies getrokken. In dit hoofdstuk staat ook een overzichtstabel met alle aandoeningen die leiden tot ambiguïteit van de externe geslachtsorganen.

Interseksualiteit

Interseksualiteit is net zo oud als de mensheid. Oude beschavingen schreven dit verschijnsel toe aan hogere machten, omdat men het zelf niet kon verklaren. De bekendste verklaring is wellicht de Griekse mythe van Hermaphroditus, zoals die in 73 voor Christus is opgeschreven door Ovidius.

“Een zoon van Hermes en Aphrodite, die door de nimfen op de berg Ida opgevoed werd. Na zijn vijftiende jaar reisde hij naar Carië en baadde zich in een bron, welke door de nimf Salmacis bewoond werd. Vergeefs had zij haar liefde voor de schoone jongeling betuigd en daar Hermaphroditus haar wilde ontvluchten, klemde zij hem in haar armen, en bad de Goden, dat zij nimmer van hem mocht gescheiden worden. Deze wens werd op zulke wijze vervuld, dat zij met haren geliefden tot één lichaam samensmolt, welke echter de beide schaamdelen behield. Hermaphroditus vroeg vervolgens aan zijn ouders of iedereen die in de bron zou baaden er als een halve man uit zou komen. Volgens deze mythen, geeft men den naam van *hermaphrodit* aan iemand, die man en vrouw tegelijk schijnt te zijn, of die beide geslachten heeft.” [Ovidius, 2000]

Sinds Ovidius zijn vele andere definities voor interseksualiteit geformuleerd:

Errors in sex determination and differentiation [Moore and Persaud, 1998].

The condition of having ***both male and female characteristics***, being intermediate between the sexes [Online Medical Dictionary, 2004].

Aangeboren afwijkingen in geslachtelijke ontwikkeling door ***chromosomale, genetische*** en multifactoriële oorzaken [Heineman, 2001].

An intersex state is said to occur when there is contradiction between one or more of the morphologic criteria of sex, namely chromosomal complement, ***gonadal structure, or anatomy of the internal or external genitalia*** [Adashi et al., 1996].

Een abnormaal organisme waarvan de fysieke eigenschappen tussen mannelijk en vrouwelijk in liggen. Interseksen kunnen zowel mannelijke als vrouwelijke geslachtsorganen hebben. Ze zijn meestal onvruchtbaar. Over het algemeen ontstaan interseksen ***door veranderingen in of slecht functioneren van de geslachtschromosomen en/of de geslachtshormonen gedurende de ontwikkeling*** [Brinkman-Paauwe et al., 1990].

Bovenstaande definities bevatten elk belangrijke elementen van interseksualiteit, maar ze zijn allen op zich te beperkt. Een goede algemene definitie biedt namelijk ruimte voor alle mogelijke verschijningsvormen van interseksualiteit en beschrijft tevens waarin de oorzaken hiervan gelegen kunnen zijn. De vetgedrukte delen uit de bovenstaande definities leiden tot de volgende algemene definitie:

“Interseksualiteit is het gemengd voorkomen in hetzelfde individu van kenmerken van beide geslachten door aangeboren afwijkingen in de geslachtelijke bepaling en ontwikkeling. Oorzaken hiervan zijn gelegen in veranderingen of het slecht functioneren van de geslachtschromosomen, genen of geslachtshormonen en hun receptoren, gedurende de ontwikkeling van het embryo.”

Dit onderzoek beperkt zich zoals gesteld in hoofdstuk 1 echter tot de aandoeningen die leiden tot ambiguïteit van de externe genitaliën.

Geslachtelijke ontwikkeling

3.1 bevruchting en bepaling van het genetisch geslacht

De spermacellen en de eicellen zijn zeer gespecialiseerde voortplantingscellen. Zij bevatten slechts de helft van de chromosomen die elke andere lichaamscel bevat (23 in plaats van 46). Het aantal chromosomen dat een normale lichaamscel bevat wordt voor een voortplantingscel gehalveerd tijdens een speciaal soort celdeling die meiose wordt genoemd. Dit type celdeling vindt plaats tijdens de vorming van de spermacellen en de eicellen: de gametogenese (zie figuur 3.1). Dit proces bereidt de voortplantingscellen voor op de bevruchting. Bij de productie van spermacellen heet de gametogenese ook wel spermatogenese en bij de productie van eicellen heet het ook wel oögenese.

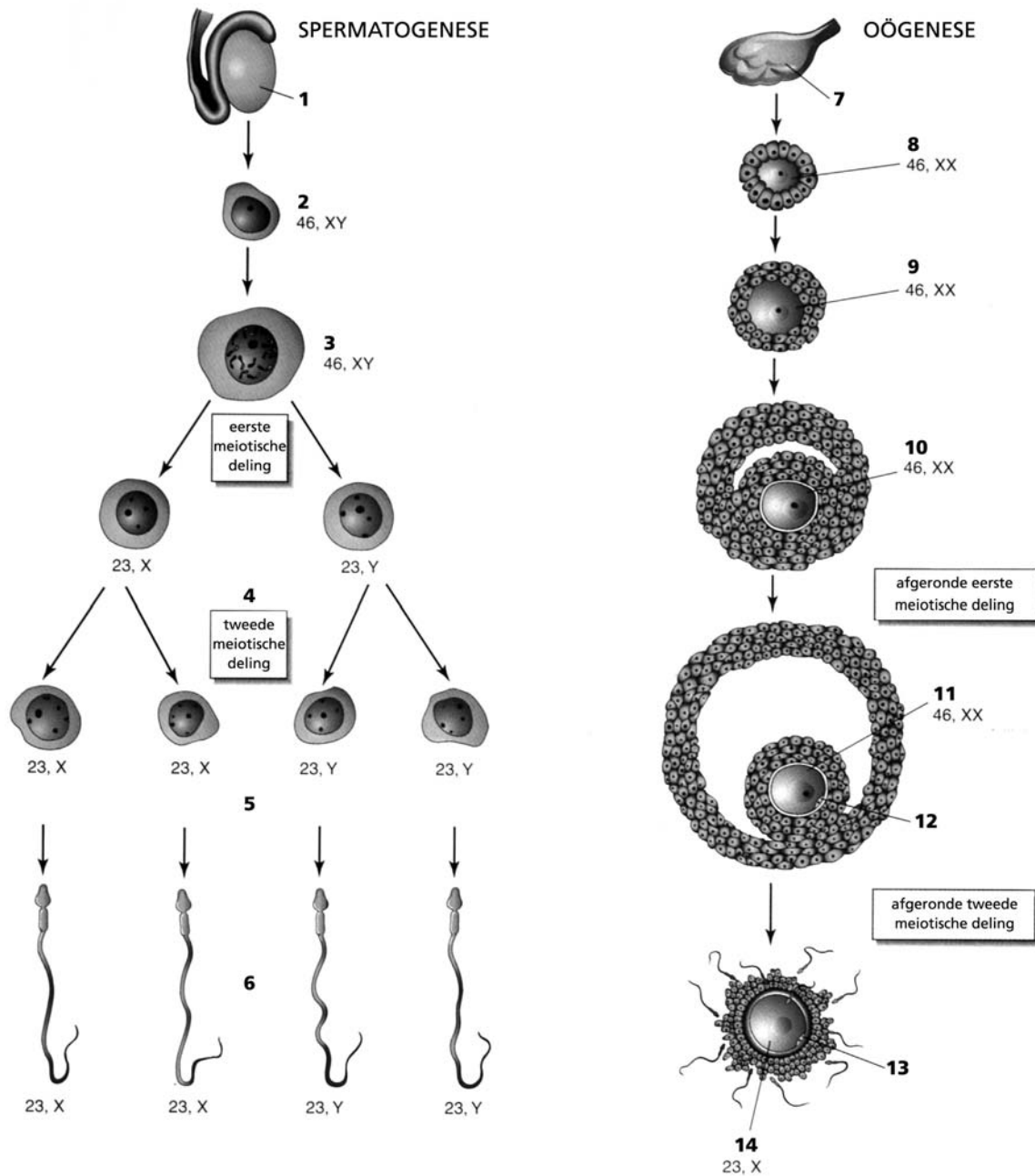
De menselijke ontwikkeling begint bij de bevruchting wanneer een spermacel versmelt met een eicel. De eerste stap van seksuele differentiatie tussen mannelijk danwel vrouwelijk begint hier met de combinatie van geslachtschromosomen. Een eicel bevat altijd één X-chromosoom, een spermacel heeft óf een X-chromosoom óf een Y-chromosoom. De 23 chromosomen waaronder het X-chromosoom van de eicel versmelten met de 23 chromosomen waaronder een X-chromosoom of een Y-chromosoom uit de spermacel. Hieruit komt een zygote met óf een 46,XX (genetische vrouw) óf een 46,XY (genetische man) chromosoomsamenstelling. Die samenstelling wordt karyotype genoemd.

eicel (23,X) + spermacel (23,X) = 46,XX karyotype, een genetische vrouw

of

eicel (23,X) + spermacel (23,Y) = 46,XY karyotype, een genetische man

Als tijdens de gametogenese de geslachtschromosomen niet goed verdeeld worden over de geslachtscellen treden er allerlei problemen op die ervoor kunnen zorgen dat de geslachtelijke ontwikkeling niet goed verloopt. Zo kan een 45,XO karyotype ontstaan omdat de spermacel die voor de bevruchting heeft gezorgd, tijdens de spermatogenese geen geslachtschromosoom meekreeg. Of bijvoorbeeld een 47,XXY karyotype omdat de spermacel twee geslachtschromosomen droeg. Hetzelfde principe geldt voor de oögenese. Hierdoor kunnen er dus bijvoorbeeld ook 47,XXX of 45,0Y karyotypes ontstaan. Een zygote met 45,0Y is echter niet levensvatbaar.



Figuur 3.1

Normale spermatogenese en oögenese. Naar: [Moore and Persaud, 1998].

1.testis 2.spermatogonium 3.primaire spermatocyt 4.secundaire spermatocyten 5.spermiën 6.normale spermacellen

7.ovarium 8.primaire eicel in primaire follicel 9.primaire eicel in groeiende follicel 10.primaire eicel in grote follicel 11.secundaire eicel in volgroeide follicel 12.eerste poollichaampje 13.tweede poollichaampje 14.bevruchte eicel

3.2 vorming van de geslachtsorganen

Herhaalde deling na de bevruchting leidt tot een snelle toename van het aantal cellen. Deze cellen zijn allemaal hetzelfde. Op een gegeven moment in de ontwikkeling gaan deze cellen van elkaar verschillen en treedt er orgaanvorming op: de organogenese. Tijdens deze ontwikkeling vormen zich ook de geslachtsorganen. Nu heeft de zygote zich ontwikkeld tot een embryo. In dit stadium zijn de geslachtsorganen van de 46,XX en 46,XY embryo's hetzelfde. De volgende structuren zijn dan gevormd:

- *De gonadale richels:* Deze zijn al vier tot vijf weken na de bevruchting makkelijk te herkennen. Hierin zitten onder andere de ongedifferentieerde gonaden. Later zullen deze gonaden de testes of ovaria gaan vormen. De richels bevatten ongedifferentieerde geslachtscellen die totipotent zijn. Dit betekent dat deze cellen in staat zijn later in zowel eicellen als spermacellen te kunnen differentiëren. De organisatie van deze cellen naar en in de gonadale richels staat onder invloed van verschillende genen (bijvoorbeeld: Emx2, GATA-4, SF-1, Lim1, Lhx9 en WT1). Een defect van een van deze genen leidt tot een stoornis in de geslachtelijke ontwikkeling.
- *De interne buizen:* Na zes tot zeven weken hebben de embryo's van beide geslachten twee soorten interne buizen: de buizen van Müller die later de eileiders, de baarmoeder en het bovenste deel van de vagina gaan vormen, en de buizen van Wolff die de zaadleiters en de bijballen kunnen gaan vormen (zie figuur 3.2).
- *De externe geslachtsorganen:* Bij 6-7 weken lijken deze vrouwelijk en hebben een genitaal tuberkel, urogenitale randen, labioscrotale zwellingen en een urogenitale opening (zie figuur 3.3).

3.3 differentiatie van de gonaden

Een belangrijke gebeurtenis in de geslachtsdifferentiatie is de verandering van de ongedifferentieerde gonaden in testes of ovaria.

- *Ontwikkeling van de testes:* embryo's met een Y-chromosoom ontwikkelen normaliter testes. Het SRY-gen (Sex determining Region of the Y-chromosoom) is een klein gen bestaande uit enkele basenparen op de korte arm van het Y-chromosoom. Het is het belangrijkste gen dat ervoor zorgt dat de ongedifferentieerde gonaden zich ontwikkelen tot testes. Andere genen zijn bijvoorbeeld SOX9 en DAX1.
- *Ontwikkeling van de ovaria:* embryo's met twee X-chromosomen ontwikkelen normaliter ovaria. Het afwezig zijn van het SRY-gen op het Y-chromosoom en het aanwezig zijn van een tweede X-chromosoom zorgt ervoor dat zich uit de gonadale richels ovaria ontwikkelen. De spontane foetale geslachtelijke ontwikkeling is dus in vrouwelijke richting. Als het SRY-gen in een XY-embryo niet of niet goed werkt, leidt dit tot een gestoorde mannelijke ontwikkeling, maar niet tot een volledige vrouwelijke ontwikkeling. Hiervoor is een tweede X-chromosoom nodig.

3.4 differentiatie van de interne buizen

De volgende stap in de geslachtelijke ontwikkeling hangt af van de productie en secretie van twee belangrijke hormonen door de testes: Müllerian Inhibiting Substance (MIS), en testosteron. Deze stoffen

worden geproduceerd door de Sertolicellen en Leydigcellen. De Sertolicellen produceren MIS en tegelijkertijd produceren de Leydigcellen testosteron. MIS zorgt voor het verdwijnen van de buizen van Müller, waardoor deze zich niet verder kunnen ontwikkelen in de eileiders, de baarmoeder en het bovenste deel van de vagina. Testosteron zorgt voor de differentiatie van de buizen van Wolff in de zaadleiters en de bijballen.

De differentiatie is het gevolg van een paracrien effect. Dit houdt in dat alleen de structuren in de directe omgeving van de testes worden beïnvloed door de hormonen uit deze testes. De linkertestis zorgt dus voor het verdwijnen van de buizen van Müller en de ontwikkeling van de buizen van Wolff aan linkerkant, en de testis aan de rechterkant zorgt voor het verdwijnen van de buizen van Müller en de ontwikkeling van de buizen van Wolff aan de rechterkant.

Met andere woorden, twee producten van de ontwikkelende testes zijn nodig voor normale mannelijke ontwikkeling. Andersom is het echter zo dat in een vrouwelijk embryo zonder MIS- en testosteronproductie de buizen van Müller ontwikkelen, en de buizen van Wolff degenereren (zie figuur 3.2).

3.5 differentiatie van de externe geslachtsorganen

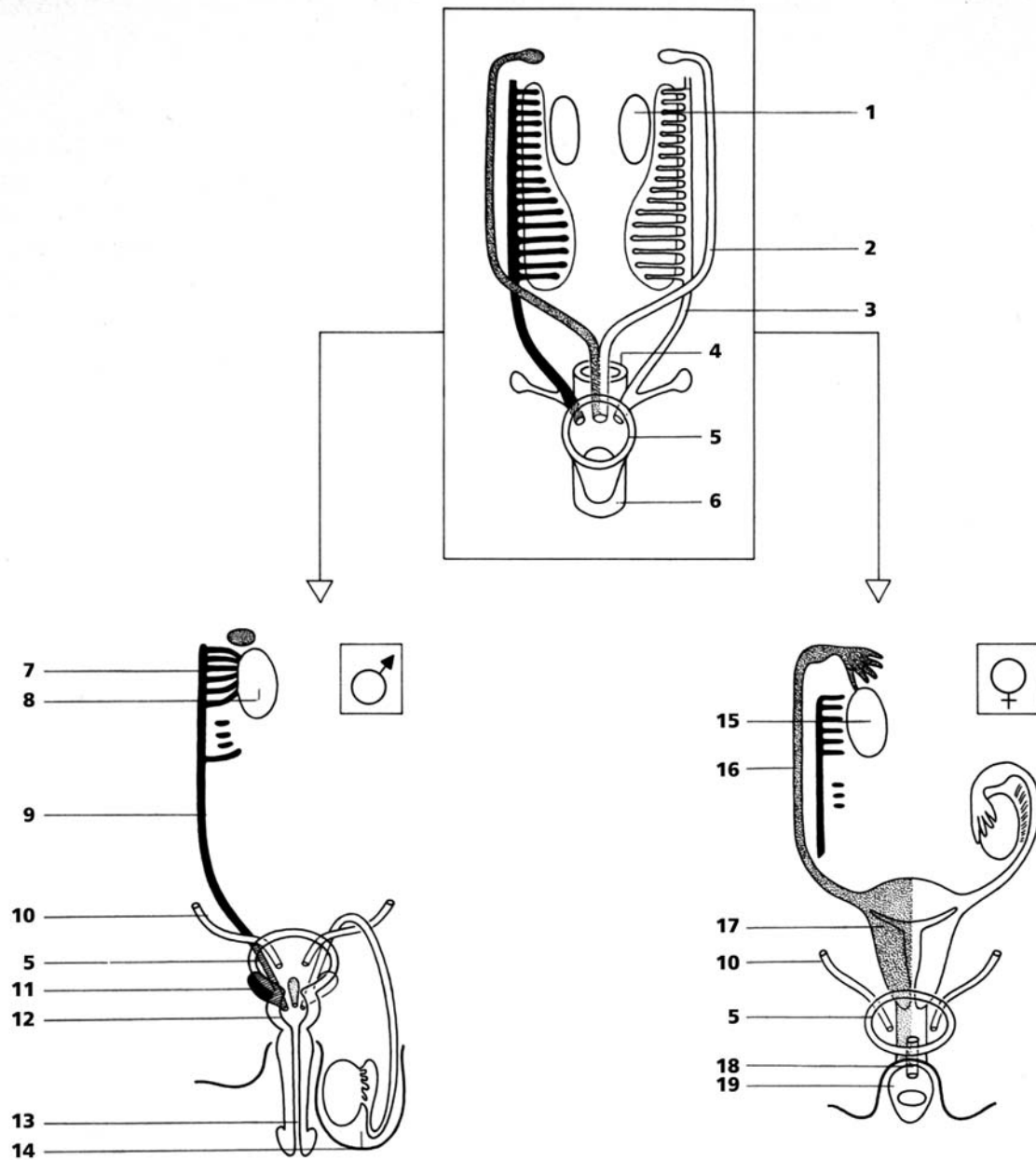
De ontwikkeling van de uitwendige geslachtsorganen is endocrien geregeld. Dit betekent dat de hormonen die moeten zorgen voor de ontwikkeling van de externe genitaliën aan het bloed worden afgegeven en effect hebben op de structuren die receptoren bezitten voor dit hormoon: het doelwitweefsel. Testosteron kan dus zowel paracrien als endocrien werken: bij de ontwikkeling van de interne buizen werkt het paracrien en bij de ontwikkeling van de externe geslachtsorganen werkt het endocrien.

Bij een man maken de Leydigcellen in de testes uit cholesterol in verschillende stappen en met behulp van verschillende enzymen testosteron. In het doelwitweefsel wordt testosteron met behulp van het enzym 5- α -reductase omgezet in dihydrotestosteron. Dit zorgt samen met testosteron voor een virilisatie van de externe genitaliën.

De genitale tuberkel groeit en wordt de eikel van de penis, de urogenitale randen groeien rond de plasbuis aan elkaar. Zij vormen de corpus van de penis. De labioscrotale zwellingen fuseren en vormen het scrotum. Als er geen testosteron aanwezig is ontwikkelen de externe genitaliën van een vrouwelijke embryo zich in vrouwelijke richting. De genitale tuberkel wordt dan de clitoris, de labioscrotale zwellingen worden de labia majora (grote schaamlippen) en de urogenitale randen worden de labia minora (kleine schaamlippen) (zie figuur 3.3).

Dit hoofdstuk is geschreven op basis van de volgende bronnen:

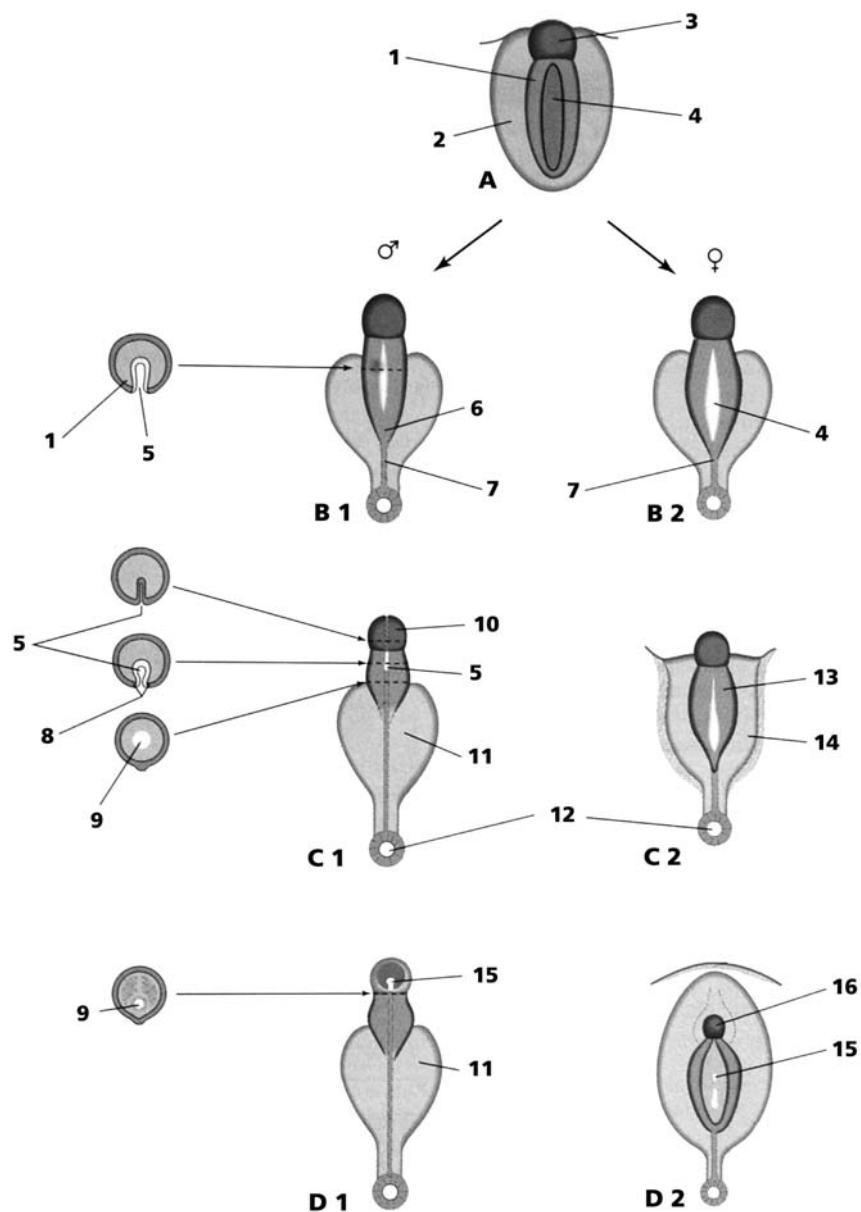
[Blackless et al., 2000; MacLaughlin and Donahoe, 2004; Migeon et al., 2004; Moore and Persaud, 1998; Sultan et al., 2002; Warne and Kanumakala, 2002; Wilson et al., 1998; Zaparackaite and Barauskas, 2003]



Figuur 3.2

Buizen van Müller en Wolff. Naar: [Eskes, 1969].

- 1.ongedifferentieërde gonade 2.buis van Müller 3.buis van Wolff 4.dikke darm 5.blaas 6.endeldarm
 7.bijbal 8.testis 9.zaadleider 10.urineleider 11.zaadblaasje 12.prostaat 13.penis 14.scrotum
 15.ovarium 16.eileider 17.baarmoeder 18.urinebuis 19.vagina



Figuur 3.3

Ontwikkeling van de externe genitaliën. Naar: [Moore and Persaud, 1998].

1.urogenitale rand 2.labioscrotale zwellingen 3.genitaal tuberkel 4.urogenitale opening 5. urogenitale groeve 6.gefuseerde urogenitale randen 7.gefuseerde labioscrotale zwellingen 8.fuserende urogenitale randen 9.urinebuis 10.eikel van de penis 11.scrotum 12.anus 13.labia minora 14.labia majora 15.opening van de urinebuis 16.clitoris

Geslachtelijke ontwikkeling bij interseksuelen

4.1 bevruchting en bepaling van het genetisch geslacht

De verdeling van de geslachtschromosomen tijdens de gametogenese kan verkeerd gaan. Meisjes met bijvoorbeeld het Turner syndroom hebben 45,X0 karyotype en jongens met het Klinefelter syndroom hebben een 47,XXY of 48,XXYY karyotype. Er zijn ook vrouwen bekend met een 47,XXX karyotype en mannen met een 47,XYY karyotype.

In embryo's met abnormale chromosoomcomplexen is het aantal X-chromosomen in eerste instantie onbelangrijk bij de geslachtelijke ontwikkeling. Als een Y-chromosoom aanwezig is ontwikkelt het embryo zich namelijk toch in mannelijke richting. Als er geen Y-chromosoom aanwezig is of het SRY-gen op het Y-chromosoom is verloren gegaan, zal het embryo zich ontwikkelen in vrouwelijke richting.

Dat het verlies van een X-chromosoom geen effect heeft op de verplaatsing van de primaire geslachtscellen naar de gonadale richels kan afgeleid worden uit het feit dat de gonaden van 45,X0 individuen wel geslachtscellen bevatten. Er zijn echter twee X-chromosomen nodig voor een complete ontwikkeling van de ovaria [Moore en Persaud, 1998]. Mensen met het Turner syndroom, het Klinefelter syndroom, 47,XXX of 47,XYY hebben slecht ontwikkelde interne geslachtsorganen, maar geen ambiguïteit van de externe geslachtsorganen. Daarom worden deze aandoeningen in dit onderzoek verder niet behandeld.

Er bestaan ook mozaïeken zoals 45,X0/47,XYY; 45,X0/46,XY. Hierbij bestaat meer dan één chromosoompatroon in één lichaam en dus komen er genetisch verschillende cellen in aan elkaar grenzende weefsels voor. Dit is ontstaan door onvolkomenheden in de kerndelingen. Bij mensen met deze aandoeningen komt ambiguïteit van de interne en externe genitaliën vaak voor.

4.2 vorming van de geslachtsorganen en differentiatie van de gonaden en interne buizen

Tijdens de organogenese ontstaan de gonadale richels, de interne buizen en de externe geslachtsorganen. In dit stadium van de ontwikkeling hebben zowel de 46,XX als de 46,XY embryo's dezelfde geslachtsorganen. De organisatie van cellen in en naar de gonadale richels staat onder invloed van een

aantal genen zoals *Emx2*, *GATA-4*, *SF-1*, *Lim1*, *Lhx9* en *WT1* [MacLaughlin and Donahoe, 2004]. Als in één van deze genen een mutatie voorkomt zullen de gonadale richels zich niet goed vormen en vindt hierdoor ook geen of slechte ontwikkeling van testes of ovaria plaats.

Een mutatie van het *WT1*-gen bijvoorbeeld, ook wel het Frasier syndroom genoemd, leidt tot gonaden waarbij het testisweefsel of het ovariumweefsel geheel of gedeeltelijk vervangen is door bindweefsel. Hierdoor ontwikkelen de interne en externe geslachtsorganen van het embryo zich in vrouwelijke richting bij zowel XY- als XX-individueen [Dewing, 2002; MacLaughlin and Donahoe (2004)].

Een andere mutatie in het *WT1*-gen leidt tot nog wel enigszins functionerende gonaden. Deze aandoening wordt het Denys-Drash syndroom genoemd. De testes van deze patiënten maken voldoende MIS aan om de buizen van Müller te laten verdwijnen, maar te weinig testosteron om de ontwikkeling van de buizen van Wolff normaal te laten verlopen. De interne en externe geslachtsorganen zijn hierdoor slecht ontwikkeld. [MacLaughlin et al., 2004].

Tijdens de differentiatie van de gonaden kan het zo zijn dat een totipotente gonade niet in staat is zich te ontwikkelen in een testis of een ovarium. Dit probleem kan zich voordoen als het *SRY*-, *SOX9*- of het *DAX1*-gen afwezig is of slecht functioneert. Er bestaan bijvoorbeeld mensen met een XY-karyotype die er vrouwelijk uitzien, omdat het *SRY*-gen op het Y-chromosoom verloren is gegaan door bijvoorbeeld een mutatie. Hierdoor worden er geen testis aangemaakt die MIS uitscheiden. De buizen van Müller en de externe geslachtsorganen kunnen zich hierdoor ontwikkelen in vrouwelijke richting. Ook wordt er geen testosteron aangemaakt door de testes, waardoor de buizen van Wolff degenereren. Maar door de afwezigheid van een tweede X-chromosoom zullen de interne geslachtsorganen zich niet volledig kunnen ontwikkelen. Als in het *SRY*-gen een mutatie bestaat die ervoor zorgt dat het gen nog deels werkt kan het gebeuren dat deze mensen wel testes ontwikkelen die dan minder testosteron en MIS dan normaal produceren. Dit leidt tot een slechte ontwikkeling van zowel de interne als externe geslachtsorganen. Een deletie in het *SRY*-gen bij XY-individueen wordt het Swyer syndroom genoemd [Iliopoulos et al., 2003].

Er bestaan ook mannen met een XX-karyotype waarvan het *SRY*-gen door een translocatie op één van de X-chromosomen voorkomt [López et al., 1995]. Door dit *SRY*-gen ontwikkelen zich de testes die testosteron en MIS aanmaken. Deze producten zorgen voor een ontwikkeling van het embryo in mannelijke richting. Daarom worden deze mensen XX-mannen genoemd. Deze mannelijke ontwikkeling is echter niet volledig en zorgt voor een onderontwikkeld geslachtsorgaan.

Echte hermaphrodieten zijn mensen met zowel testisweefsel als ovariumweefsel. Verschillende vormen zijn mogelijk:

- 1) Twee gonaden die zowel ovariumweefsel als testisweefsel bevatten (ovotestis). Het ovariumweefsel ligt centraal in de gonade en het testiculairweefsel ligt aan de polen.
- 2) Eén ovarium en één testikel.
- 3) Eén normale gonade (of een testis of een ovarium) en één gemengde gonade.

De meeste echte hermaphrodieten hebben een XX-karyotype maar er zijn ook gevallen bekend waarbij het karyotype 46,XY is of waarbij het een mozaïek betreft. Er is meestal een slecht aangelegde baarmoeder aanwezig, samen met gemengde interne geslachtsorganen en afwijkende geslachtsorganen [Zaparackaité en Barauskas, 2003].

Ook kan gebeuren dat de structuren die ontstaan zijn uit de buizen van Müller en Wolff, naast elkaar voorkomen maar onderontwikkeld zijn. Dit is het geval bij mensen met gonadale dysgenese. De gonaden van deze mensen bestaan voornamelijk uit bindweefsel, dat ze onderscheidt van de echte hermaphrodieten. Als er zowel testisweefsel als ovariumweefsel aanwezig is, noemt men het gemengde gonadale dysgenese. Als de gonaden helemaal vervangen zijn door bindweefsel, dan spreekt men van pure gonadale dysgenese. 31% van de mensen met gemengde gonadale dysgenese heeft een 46,XY-karyotype. De rest heeft een mozaïekstructuur. 45,XO/46,XY komt het meeste voor: 35% [Zaparackaité en Barauskas, 2003]. Ook hier zijn de externe geslachtsorganen afwijkend.

De buizen van Müller ontwikkelen zich als er geen MIS aanwezig is, en de buizen van Wolff ontwikkelen zich onder invloed van testosteron. MIS en testosteron worden geproduceerd door de testis. Als er iets mis is in de synthese van MIS zullen de buizen van Müller niet degenereren en zullen deze zich in vrouwelijke richting ontwikkelen. Als testosteron niet juist gesynthetiseerd wordt, kunnen de buizen van Wolff zich niet ontwikkelen. Testosteron wordt onder andere door de testis gemaakt uit cholesterol. Hiervoor zijn verschillende enzymen nodig die de verschillende stappen ondersteunen. Als een van deze enzymen door een mutatie wegvalt of slecht werkt is de synthese van testosteron gestagneerd of onvolledig en zullen de buizen van Wolff zich niet of slecht ontwikkelen en zal de geslachtelijke ontwikkeling van de externe geslachtsorganen ook gestoord zijn. Dit is bijvoorbeeld het geval bij mensen met een 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiëntie. Deze aandoening wordt in hoofdstuk 8 behandeld.

Ook als er iets mis is met de ontvangst van testosteron door het doelwitweefsel ontwikkelen de buizen van Wolff zich niet. Dit is het geval bij mensen met het Androgeen Ongevoeligheid Syndroom (AOS). Zij hebben een mutatie in het gen dat voor de aanmaak van testosteronreceptoren zorgt. Ook bij deze mensen zal de differentiatie van de externe geslachtsorganen gestoord zijn. Deze aandoening wordt in hoofdstuk 6 behandeld.

Daarnaast bestaat er nog een andere aandoening: Leydigcel hypoplasie. Dit is een aandoening waarbij een XY-foetus zich niet in mannelijke richting kan ontwikkelen omdat de Leydigcellen van de testes niet in staat zijn testosteron te produceren. Hierdoor is er zowel een slecht ontwikkeld intern als extern geslachtsorgaan.

4.3 differentiatie van de externe geslachtsorganen

De vrouwelijke geslachtsorganen ontwikkelen zich in vrouwelijke richting als er geen blootstelling is aan testosteron en dihydrotestosteron (DHT). Is er wel blootstelling, dan ontwikkelen de externe geslachtsorganen zich in mannelijke richting. Testosteron wordt voor een groot gedeelte omgezet met behulp van het enzym 5 α -reductase in het sterkere androgeen DHT. Een deficiëntie van dit enzym door een mutatie, zorgt voor geen of een mindere productie van DHT. Hierdoor ontwikkelen de mannelijke geslachtsorganen in een XY-individu zich slecht en ontstaat ambiguïteit van de externe geslachtsorganen. Deze aandoening wordt besproken in hoofdstuk 7.

Er ontstaat ook ambiguïteit van de externe geslachtsorganen als tijdens de ontwikkeling van een XX-embryo een overmaat aan androgenen (een verzamelnaam voor mannelijke hormonen) wordt gepro-

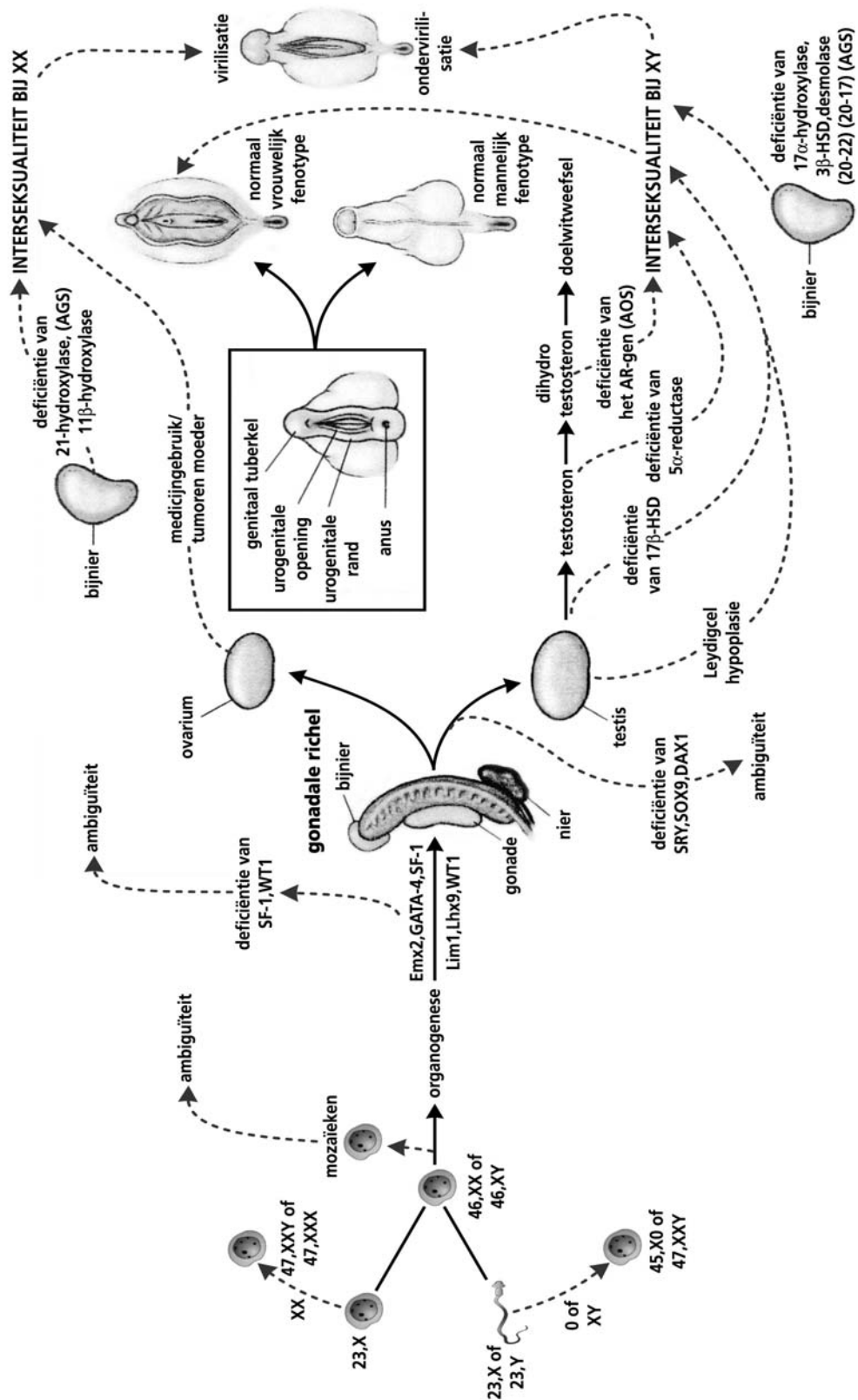
duceerd. Dit is het geval bij het Adrenogenitaal Syndroom (AGS). Deze aandoening wordt besproken in hoofdstuk 5.

4.4 andere aandoeningen die leiden tot interseksualiteit

Androgeenproducerende tumoren in de moeder komen niet vaak voor, maar kunnen virilisatie tijdens de geslachtelijke ontwikkeling van de XX-foetus tot gevolg hebben. De placenta zet androgenen om in oestrogenen, maar als de androgeentoevoer erg hoog is kunnen deze via de placenta het embryo bereiken. Als deze androgeentoevoer in de kritische periode tussen de 9^e en 15^e week plaatsvindt, hebben zij een viriliserend effect op de externe geslachtsorganen van de foetus [Adashi et al., 1996].

Ook kunnen er afwijkingen aan de externe geslachtsorganen ontstaan door medicijngebruik tijdens de zwangerschap. Progestine bijvoorbeeld werd vroeger voorgeschreven aan zwangere vrouwen om een miskraam te voorkomen. Ook danazol en lynestrenol zijn medicijnen die een virilisatie van de foetus veroorzaken [Adashi et al., 1996].

Figuur 4.1 geeft een samenvatting van de geslachtelijke ontwikkeling, toegespitst op de oorzaak van ambigue externe geslachtsorganen.



Figuur 4.1

Samenvatting van het ontstaan van ambigüiteit van de externe genitaliën tijdens de geslachtelijke ontwikkeling van een embryo. Naar: [McLaughlin, 2004].

Adrenogenitaal Syndroom

5.1 21-hydroxylase deficiëntie

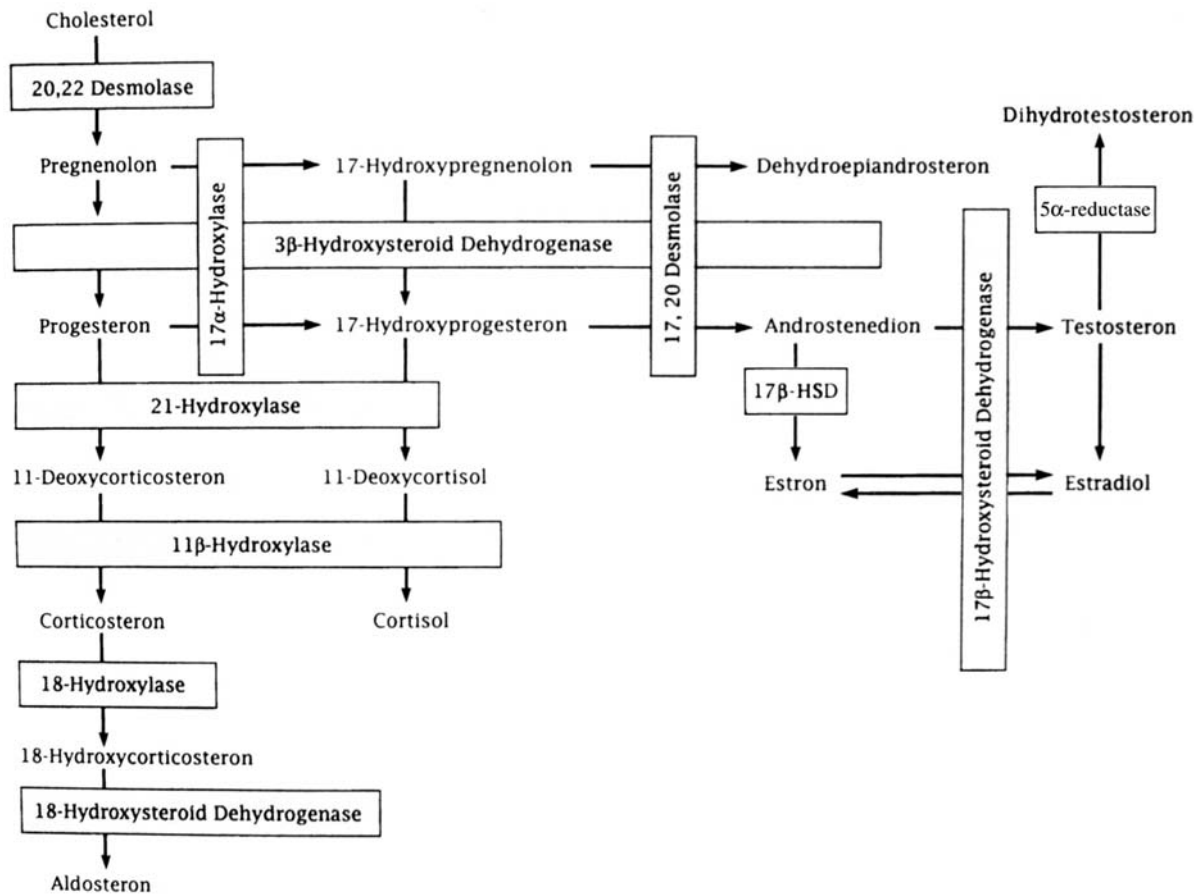
Het Adrenogenitaal Syndroom (AGS) of congenital adrenal hyperplasia (CAH) is de voornaamste oorzaak van ambigue genitaliën bij een vrouw. Er zijn meerdere enzymdefecten in de synthese van hormonen door de bijnierschors die tot AGS kunnen leiden.

De bijnierschors maakt verschillende hormonen:

- cortisol, dat nodig is voor een goede stofwisseling en het op peil houden van de bloeddruk
- aldosteron, dat het zout en water gehalte in het lichaam regelt
- androgenen, oftewel mannelijke geslachtshormonen

Met behulp van verschillende enzymen worden deze hormonen gesynthetiseerd uit cholesterol (zie figuur 5.1).

De hormoonhuishouding van het lichaam wordt geregeld door de hypofyse, een orgaantje onderaan de hersenen. Deze hypofyse reageert op een te laag gehalte van cortisol in het bloed door meer adrenocorticotroop hormoon (ACTH) te maken. Dit is een bijnierstimulerend hormoon dat ervoor zorgt dat de bijnier harder gaat werken. De hypofyse probeert zo het lichaam weer in evenwicht te brengen. Als de extra stimulatie lang aanblijft, leidt dat uiteindelijk tot hyperplasie van de bijnierschors die door een toename van het aantal cellen groeit in volume.



Figuur 5.1
Synthese van Aldosteron, Cortisol en Androgenen. Naar: [Adashi et al.,1996]

90 tot 95% van de AGS patiënten heeft 21-hydroxylase deficiëntie [White en Speiser, 2000]. Als er onvoldoende enzym 21-hydroxylase aanwezig is wordt progesteron niet meer omgezet in 11-deoxycorticosteron. Daarnaast wordt 17-hydroxyprogesteron niet meer omgezet in 11-deoxycortisol (zie figuur 5.1). Hierdoor wordt er geen aldosteron en cortisol meer gemaakt. De hypofyse signaleert deze tekorten en gaat ACTH produceren. De bijnierschors wordt hierdoor gestimuleerd. De bijnierschors is niet in staat aldosteron en cortisol aan te maken, maar wel androgenen. De bijnierschors wordt dus steeds gestimuleerd en produceert daardoor extra veel androgenen. Deze androgenen zorgen voor een virilisatie van het vrouwelijke embryo tijdens de ontwikkeling in de baarmoeder. Alleen de externe geslachtsorganen worden hierdoor beïnvloed, omdat deze androgenen een endocriene secretie hebben en dus door het bloed vervoerd worden. De interne geslachtsorganen zijn normaal vrouwelijk omdat er bij het vrouwelijk embryo geen testes aanwezig zijn die de degeneratie van de buizen van Müller paracrien (lokaal) regelen. De overproductie van androgenen heeft geen of weinig effect op de geslachtelijke ontwikkeling van jongetjes.

21-Hydroxylase deficiëntie wordt veroorzaakt door een mutatie in het gen CYP21 dat codeert voor het enzym P450 21-hydroxylase. Er bestaan verschillende soorten mutaties in het CYP21-gen die leiden tot deze deficiëntie. Er zijn mutaties waarbij er helemaal geen enzym meer wordt gemaakt en er zijn vormen waarbij er maar weinig enzym wordt gemaakt. Bij complete AGS wordt helemaal geen enzym aangemaakt, bij partiele AGS maar 1% en bij de late onset vorm wordt 20-50% enzym aangemaakt [White en Speiser, 2000].

Er bestaan drie vormen van 21-hydroxylase deficiëntie:

- Zoutverliezende vorm
- Simpele viriliserende vorm
- Late onset AGS

Alle drie worden hier achtereenvolgens kort beschreven.

zoutverliezende vorm

De zoutverliezende vorm van AGS (ook wel complete AGS genoemd), leidt tot een volledig aldosteron- en cortisoltekort. Zonder behandeling treedt al direct na de geboorte door het aldosteron-tekort zoutverlies op, dat leidt tot uitdroging. Het cortisoltekort kan leiden tot misselijkheid, braken, lage bloeddruk en shock. Dit heet een Addison-crisis en kan dodelijk aflopen.

Al in de baarmoeder is er een gebrek aan cortisol en aldosteron. Door het cortisol gebrek maakt de hypofyse veel ACTH aan, dat de bijnierschors stimuleert. De bijnierschors kan geen cortisol of aldosteron produceren en maakt door de grote hoeveelheid ACTH een overmaat aan androgenen aan. Omdat de androgenen invloed hebben op de ontwikkeling van de externe geslachtsorganen zullen deze bij een meisje er afwijkend uit zien. Bij jongens is er uiterlijk niets te zien, maar doordat zij ook zout verliezen is AGS ook voor hen levensbedreigend.

Om te voorkomen dat veel jongetjes met AGS vlak na de geboorte overlijden, is AGS opgenomen in de hielprik. Bij de geboorte van een kind wordt altijd een hielprik gedaan om te testen op verschillende aandoeningen. Door het bloed van de hielprik te testen op een verhoogd 17-hydroxyprogesteron, wordt er getest op AGS.

simpele viriliserende vorm

Bij de simpele viriliserende vorm van AGS, ook wel partiële AGS genoemd, is er geen tekort aan aldosteron, maar wel een cortisoltekort. Bij complete AGS wordt cortisol helemaal niet meer aangemaakt, bij de partiële vorm wordt nog maar een minimale hoeveelheid aangemaakt. Ook bij partiële AGS maakt de hypofyse ACTH aan, om de bijnierschors te stimuleren tot productie. Er ontstaat dus een overproductie van androgenen. Ook bij deze vorm zijn de externe geslachtsdelen van meisjes afwijkend. Maar de mensen met deze vorm hebben geen zoutverlies, omdat zij wel aldosteron aanmaken.

late onset

Deze vorm is niet geassocieerd met genitale ambiguïteit, en wordt meestal pas op latere leeftijd gesignaleerd. Door een overproductie van mannelijke hormonen hebben vrouwen last van menstruatiestoornissen, acne of overmatige haargroei. Ook kunnen zowel mannen als vrouwen minder vruchtbaar zijn.

5.2 andere vormen van AGS

5% van de mensen met AGS hebben een 11 β -hydroxylase deficiëntie (ook wel een mutatie in het CYP11B1-gen genoemd). Hierdoor wordt 11-deoxycorticosteron niet omgezet in corticosteron en wordt 11-deoxycortisol niet omgezet in cortisol. Deze vorm van AGS heeft dezelfde eigenschappen als de zoutver-

liezende vorm van 21-hydroxylase deficiëntie, maar omdat 11-deoxycorticosteron een zoutregulerend hormoon is treedt er geen uitdroging op door zoutverlies. Maar omdat 11-deoxycorticosteron zo'n goed zoutregulerend hormoon is, kan er wel een hoge bloeddruk ontstaan bij patiënten met een 11β-hydroxylase deficiëntie.

Daarnaast zijn er nog een aantal aandoeningen die leiden tot AGS. Deze komen in minder dan 5% van de gevallen voor. Het gaat hierbij om een deficiëntie in de enzymen:

- 17α-hydroxylase (mutatie in het CYP17 gen)
- 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (ook wel 3β-HSD genoemd, mutatie in het HSD3B2 gen)
- desmolase (20-22) (ook wel Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia, StAR deficiëntie of mutatie in het StAR gen genoemd)
- desmolase (17-20).

Bij al deze vormen verliezen de patiënten zout door een aldosterontekort en is de androgeenproductie juist verlaagd omdat de synthese van androgenen gestoord wordt. Hierdoor ontstaan afwijkende externe genitaliën bij jongens. Bij desmolase (20-22) ziet een XY-individue er volledig vrouwelijk uit [White en Speiser, 2000; Adashi et al., 1996].

5.3 erfelijkheid van AGS

Als een chromosoom een defect gen bevat, kan dit opgevangen worden door het gezonde gen op het andere chromosoom (de homologe tegenhanger). Iemand met een defect gen en een gezond gen voor 21-hydroxylase heeft geen AGS maar is wel drager. Maar als bij iemand alle twee de genen defect zijn kan hij of zij geen tot weinig 21-hydroxylase maken en heeft dus AGS.

Iemand met AGS heeft, in allebei de CYP21A2-genen een mutatie. De kinderen die deze persoon krijgt met iemand zonder AGS hebben dus geen AGS, maar zijn wel drager (zie voorbeeld 1). Maar als mensen met AGS kinderen krijgen met iemand die drager is van AGS (zie voorbeeld 2), dan is de kans 50% dat de kinderen ook AGS hebben. Als alle twee de ouders drager zijn, is er 25% kans dat er een kind komt met AGS en 50% kans op een kind dat drager is (zie voorbeeld 3).

AGS is dus een erfelijke aandoening. Ook komt het voor dat een mutatie in het gen spontaan is ontstaan tijdens de ontwikkeling van de foetus. De ouders zijn dan geen drager van een mutatie in het gen.

A= gezond CYP21A2-gen

a= gemuteerd CYP21A2-gen

1)	A	A	
	A	Aa	Aa
	A	Aa	Aa

2)	A	a	
	A	Aa	Aa
	A	Aa	aa

3)	A	a	
	A	AA	Aa
	A	Aa	aa

Als de ouders van een kind met AGS nog een verdere kinderwens hebben, is het aan te raden ook een DNA-test te doen waar gekeken wordt of de mutatie die het eerste kind heeft ook voorkomt bij een van de ouders. Als blijkt dat het kind een spontaan ontstane mutatie heeft (dit gebeurt zelden), dan heeft het broertje of zusje geen risico op AGS. Als het kind met AGS wel een erfelijke mutatie heeft, moet bekeken worden met behulp van een vlokcentest of het embryo ook die mutatie en dus AGS heeft.

Als iemand met AGS kinderen wil, is het ook mogelijk om de partner te screenen. Hierbij wordt dan niet getest op alle soorten mutaties, maar op de meest bij AGS-patiënten voorkomende mutaties.

5.4 diagnose

21-hydroxylase deficiëntie bij meisjes wordt als volgt gediagnosticeerd:

- Externe geslachtsorganen zijn ambigu.
- Karyotype is 46,XX.
- Er is verhoogde productie van androgenen door de bijnierschors. Ook is er een hoog 17-hydroxyprogesteron gehalte.
- De beeldvorming met behulp van een echo laat normale ovaria, normale eileiders en een normale baarmoeder zien.

5.5 behandeling

Alle patiënten met AGS worden behandeld met glucocorticoïden. Dit onderdrukt de secretie van ACTH door de hypofyse en hierdoor wordt de androgeenproductie van de bijnierschors minder [White et al.,2000]. Het aldosterontekort wordt aangevuld met fludrocortison. De bijnierfunctie wordt zo gecorrigeerd, zodat er een goede verhouding ontstaat tussen het ontbrekende cortisol en aldosteron en het teveel aan androgenen. De juiste dosering van de medicijnen moet nauwkeurig worden vastgesteld en is bij elke patiënt anders. Over het algemeen zal worden aanbevolen een correctie van de externe geslachtsorganen uit te voeren in vrouwelijke richting, omdat de ovaria, eileiders en baarmoeder volledig aanwezig zijn.

Er bestaat ook prenatale therapie. Bij zwangerschappen van een kind met AGS is het gelukt om de productie van androgenen door de bijnierschors van het embryo omlaag te brengen door dexamethason toe te dienen aan de moeder [David, 1984]. Dexamethason is het enige glucocorticoïd dat de placenta kan passeren. Virilisatie van de externe genitaliën begint vanaf de negende week van de zwangerschap. Om deze reden zal het toedienen van dexamethason voor deze tijd moeten plaatsvinden. Ongeveer 70% van de prenataal behandelde meisjes werd geboren met normale of met licht geviriliseerde externe genitaliën [White en Speiser, 2000].

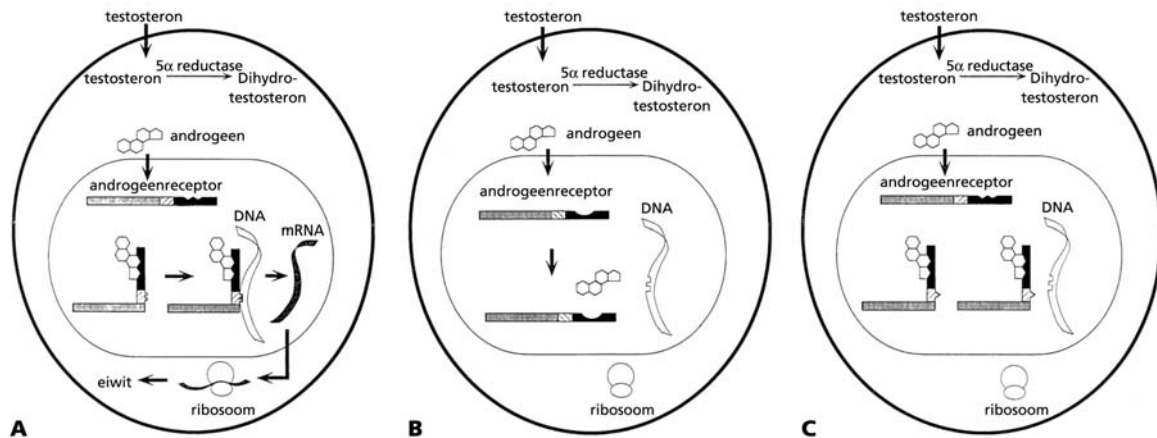
Dit hoofdstuk is naast de genoemde referenties in de tekst geschreven op basis van de volgende bronnen: [Dungen, den et al., 2002; Hughes, 2002; Peter, 2002; Simard, 2002].

Androgeen Ongevoeligheid Syndroom

6.1 complete AOS

Complete Androgeen Ongevoeligheid Syndroom wordt ook wel testiculaire feminisatie of syndroom van Morris genoemd. AOS is een erfelijke aandoening waarbij het doelwitweefsel van androgenen in mensen met een 46,XY karyotype niet reageren op deze androgenen. Normaliter komt het testosteron uit de testes door diffusie de cel van het doelwitweefsel binnen. In de cel wordt testosteron omgezet in dihydrotestosteron (DHT) door het enzym 5- α -reductase. DHT bindt aan een receptor in de kern van de cel. Het DHT-receptorcomplex bindt zich weer aan het DNA in de kern. Het complex geeft zo aan het DNA de opdracht om de cel aan te zetten tot het differentiëren van bijvoorbeeld de buizen van Wolff. Bij mensen met AOS kan óf het DHT niet binden aan de receptor óf kan het complex niet binden aan het DNA [Adashi and Rock, 1996] (zie figuur 6.1).

Het niet reageren op androgenen door een XY-embryo met testes en normale androgene secretie tijdens de geslachtelijke ontwikkeling in de baarmoeder, leidt tot een baby met normale vrouwelijke externe genitaliën. De testes hebben zich wel normaal kunnen ontwikkelen omdat het SRY-gen aanwezig is. De buizen van Müller zijn verdwenen onder invloed van het MIS uit de testes. Hierdoor is er geen ontwikkelde baarmoeder. De buizen van Wolff zijn niet verder gedifferentieerd in mannelijke interne genitaliën, omdat dit systeem niet heeft kunnen reageren op het testosteron uit de testes.



Figuur 6.1
Het mechanisme van androgeen activiteit op cellulair niveau. Naar: [Adashi et al., 1996]

Het androgeenreceptor-gen (AR) ligt op het X-chromosoom [McPhaul, 2002]. Als er een mutatie in één van de AR-genen is, vangt het 'gezonde' gen op het andere X-chromosoom de mutatie op. Met andere woorden, vrouwen kunnen hoogstens drager zijn van de afwijking. Als er echter maar één X-chromosoom aanwezig is (bij mannen) en er een mutatie in dit gen is, dan is er sprake van AOS.

Omdat XY-individen met deze aandoening zich niet kunnen voortplanten kan iemand het X-chromosoom met de mutatie niet van de vader kunnen krijgen maar alleen van de moeder. De moeder moet dan wel draagster zijn. Vrouwen die een gemuteerd AR-gen op een van de X-chromosomen hebben 50% kans dat ze hun X-chromosoom met het defecte gen doorgeven aan hun kinderen (zie voorbeeld). Bij een kind met een XY-karyotype zal dan AOS ontstaan, een XX-kind zal dan een draagster zijn. Er is ook 50% kans dat de kinderen geen AOS hebben en deze zullen ook geen drager zijn (zie voorbeeld).

Het AR-gen kan echter ook spontaan muteren aan het begin van de ontwikkeling. Dan is er geen sprake van overerving.

X = X-chromosoom zonder gemuteerd AR-gen

X^a = X-chromosoom met gemuteerd AR-gen

	X	Y
X ^a	X ^a X : drager	X ^a Y : AOS
X	XX : geen drager	XY : geen drager

AOS wordt soms vlak na de geboorte gediagnosticeerd als de testes in de liezen worden aangetroffen (als gevolg van indalen). Meestal wordt het pas na de puberteit ontdekt, omdat er geen schaam- en okselbehaarung optreedt en geen menstruatie. Tijdens de puberteit ontwikkelen de borsten zich normaal maar er is geen schaamhaarontwikkeling. Er is een hoog testosterongehalte in het bloed, dat omgezet wordt tot oestrogenen. Omdat borstklierweefsel bij zowel mannen als vrouwen gevoelig is voor oestrogenen, is er borstontwikkeling.

6.2 partiële AOS

Partiële AOS wordt ook wel het Reifenstein syndroom genoemd. Deze incomplete vorm van AOS kan leiden tot een scala aan ambiguïteit van de externe genitaliën. Dit varieert van een vergrote clitoris bij een kind dat meer vrouwelijke geslachtsorganen heeft, tot een milde hypospadie (een verplaatsing van het uiteinde van de urinebuis in de penis) bij een kind dat meer mannelijke geslachtsorganen heeft. Deze vorm van AOS komt door een mutatie in het AR-gen die ervoor zorgt dat er weinig androgeenreceptoren worden gemaakt. Dit in tegenstelling tot de complete vorm van AOS, waarbij helemaal geen androgeenreceptoren worden gemaakt. Net als bij complete AOS zullen zich bij partiële AOS nooit vrouwelijke interne geslachtsdelen ontwikkelen, omdat er wel MIS wordt uitgescheiden door de testes. Hierdoor verdwijnen de buizen van Müller. De mate van ontwikkeling in mannelijke richting van interne en externe geslachtsorganen hangt af van de ernst van de mutatie. Partiële AOS patiënten zullen tijdens de puberteit ook borsten ontwikkelen en er zal weinig schaamhaar ontstaan.

6.3 diagnose

Partiële AOS wordt als volgt gediagnosticeerd:

- Externe geslachtsorganen zijn ambigu.
- Karyotype is 46,XY.
- Er is een hoog testosterongehalte.
- De beeldvorming met behulp van een echo laat normale testes zien. De interne genitaliën kunnen variëren van gewone tot slecht ontwikkelde mannelijke interne geslachtsorganen. Er zal geen baarmoeder aanwezig zijn.

6.4 behandeling

De keuze van het geslacht van een kind met AOS is afhankelijk van de graad van virilisatie. De graad van virilisatie geeft een idee over de ongevoeligheid voor testosteron. Bij volledige ongevoeligheid heeft toedienen van testosteron geen effect. Bij partiële AOS kan soms wat effect gezien worden. Patiënten met ernstige ongevoeligheid worden meestal opgevoed als vrouw. Vaak werden ze bij de geboorte als meisje aangegeven. Het kind chirurgisch corrigeren in mannelijke richting is dan nutteloos, aangezien er toch weinig effect van testosteron te verwachten is. Meestal worden de externe genitaliën gecorrigeerd in vrouwelijke richting en de testes worden verwijderd met een chirurgische ingreep. Tijdens de puberteit wordt oestrogeentherapie aanbevolen om de ontwikkeling van de vrouwelijke secundaire geslachtskenmerken te bevorderen. Voor patiënten die een mannelijke correctie hebben ondergaan, zal later misschien een borstamputatie nodig zijn.

Dit hoofdstuk is naast de genoemde referenties in de tekst geschreven op basis van de volgende bron: [Sultan, 2002].

5 α -reductase deficiëntie

Gedurende de foetale ontwikkeling van de externe geslachtsorganen viriliseren deze als ze blootgesteld worden aan androgenen. Androgenen is een verzamelnaam voor mannelijke hormonen zoals testosteron en dihydrotestosteron (DHT). DHT is een sterker androgeen dan testosteron en wordt gevormd doordat het enzym 5 α -reductase testosteron omzet in DHT. In het geval van een 5 α -reductase deficiëntie, wat ook wel het Imperato-McGinley syndroom genoemd wordt, wordt in de cellen van het doelwitweefsel testosteron niet meer omgezet in dihydrotestosteron (DHT). Hierdoor kan het doelwitweefsel niet adequaat reageren op DHT.

Tijdens de foetale ontwikkeling van een embryo met het XY-karyotype differentiëren de gonaden normaal in testes onder invloed van het SRY-gen. De buizen van Müller verdwijnen onder invloed van MIS en de buizen van Wolff ontwikkelen zich onder invloed van testosteron in mannelijke richting bij mensen. DHT beïnvloedt de ontwikkeling van de externe genitaliën en van de prostaat. Door de deficiëntie ontstaat dus een afwijking van de externe geslachtsorganen. De meeste patiënten hebben een hypospadie, in sommige gevallen een vaginale opening en in zeldzame gevallen zien de externe geslachtsorganen er vrouwelijk uit. Ook komt het voor dat er een blinde vaginale ruimte aanwezig is [Marcelli, 1990]

In de puberteit is testosteron en niet DHT het androgeen dat voor virilisatie van de externe geslachtsorganen zorgt. Om deze reden zullen de patiënten met deze aandoening een normale mannelijke puberale ontwikkeling hebben. Ze hebben een normale schaamhaarontwikkeling, maar weinig tot geen gezichtshaar. Ontwikkeling van gezichtshaar is namelijk wel DHT-afhankelijk.

Ook 5 α -reductase deficiëntie is erfelijk. Het SRD5-gen is verantwoordelijk voor het aanmaken van het enzym 5 α -reductase [Imperato-McGinley et al., 1974]. Net als bij AGS en AOS moet ook het SRD5-gen in beide genen gemuteerd zijn om de aandoening te hebben. Als maar één gen gemuteerd is, is men alleen drager en kan deze persoon het doorgeven aan zijn of haar kinderen. Ook komt het voor dat er een mutatie in het gen spontaan is ontstaan tijdens de ontwikkeling van het embryo en dus niet overgeërfd is van de ouders.

7.1 diagnose

5 α -reductase deficiëntie bij jongens wordt als volgt gediagnosticeerd:

- Externe geslachtsorganen zijn ambigu.
- Karyotype is 46,XY.
- Er is een normaal tot verhoogd testosterongehalte in het bloed en een laag DHT gehalte ten opzichte van het testosterongehalte. Ook is er een verlaagd gehalte van 5 α -reductase metabolieten in de urine.
- De beeldvorming met behulp van een echo laat normale testes, zaadleiters en bijballen zien.

7.2 behandeling

Omdat tijdens de puberteit de secundaire geslachtelijke ontwikkeling in mannelijke richting verloopt, is het aan te raden kinderen die met deze deficiëntie geboren zijn in mannelijke richting chirurgisch te corrigeren. Naast een chirurgische ingreep is behandeling van baby's met dihydrotestosteron-crème een mogelijkheid. Dit vergroot de eikel waardoor een hypospadie makkelijk te verhelpen is. De crème wordt ook gebruikt om tijdens de puberteit de groei van het gezichtshaar te bevorderen [Adashi et al., 1996].

Dit hoofdstuk is naast de genoemde referenties in de tekst ook geschreven op basis van de volgende bron: [Sultan, 2002].

17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiëntie

17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiëntie (17 β -HSD deficiëntie) wordt ook wel 17-ketosteroid reductase deficiëntie genoemd. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase is een enzym dat voor de omzetting van androstenedion in testosteron, en estron in estradiol zorgt en omgekeerd. Het is het enige enzym dat zorgt voor enzymreacties in beide richtingen (zie figuur 5.1). Dit enzym komt in het hele lichaam voor, maar de deficiëntie heeft alleen effect op de vorming van androgenen door de testes.

De meeste patiënten met 17 β -HSD deficiëntie hebben vrouwelijke externe geslachtsorganen met een blind eindigende vagina, maar een XY-karotype. Ze hebben testes en ontwikkelde mannelijke interne geslachtsorganen. In een aantal gevallen is er wel virilisatie opgetreden. Deze vorm van de deficiëntie komt door een minder ernstige vorm van een mutatie in het gen dat het enzym 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase synthetiseert.

De deficiëntie wordt vaak in de eerste maanden opgemerkt wanneer de testes in de liezen worden aangetroffen. Meestal wordt de diagnose pas in de puberteit gesteld als het testosteronniveau in het bloed stijgt en er mannelijke secundaire geslachtsontwikkeling plaats vindt. De testes zijn niet in staat testosteron te synthetiseren. Door verhoging van de androstenedionproductie tijdens de puberteit wordt veel testosteron geproduceerd door andere testosteronproducerende organen zoals de bijnier [Andersson et al., 1996]. Er kan ook borstontwikkeling plaatsvinden tijdens de puberteit. Dit komt door de verhouding testosteron / estradiol in het bloed. Estradiol stimuleert de borstontwikkeling. Hoe meer estradiol, hoe meer kans op borstontwikkeling [Adashi et al., 1996].

Ook 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiëntie is erfelijk. Een mutatie in het 17 β -HSD-gen leidt tot 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiëntie. De ernst van de deficiëntie hangt af van de soort mutatie in het gen. Het mechanisme van overerving is hetzelfde als bij AGS en 5 α -reductase deficiëntie. En ook dit gen kan spontaan muteren tijdens de ontwikkeling van het embryo en is dan dus niet overgeërfd van de ouders.

8.1 diagnose

17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiëntie bij jongens wordt als volgt gediagnosticeerd:

- Externe geslachtsorganen zijn ambigu.
- Karyotype is 46,XY.
- Er is een verhoogd androstenedionniveau en een normaal tot verlaagd testosterongehalte in het bloed.
- De beeldvorming met behulp van een echo laat normale testes, zaadleiters en bijballen zien.

8.2 behandeling

De patiënten met complete vrouwelijke externe genitaliën worden meestal opgevoed als meisjes. De testes zullen voor de puberteit verwijderd moeten worden om mannelijke secundaire geslachtelijke ontwikkeling te voorkomen. Ook zal er een behandeling met oestrogenen nodig zijn. Correctie van de externe genitaliën in mannelijke richting is aan te raden als de mate van virilisatie dit toelaat. Deze deficiëntie lijkt sterk op het Androgeen Ongevoeligheid Syndroom. Maar in tegenstelling tot AOS heeft behandeling met testosteron hier wel effect aangezien bij mensen met 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiëntie wel de benodigde receptoren aanwezig zijn.

Discussie en Conclusie

9.1 beantwoording vraagstelling

De vraagstelling was:

- *Wat is er bekend over de oorzaken, medische problemen en behandelingen met betrekking tot interseksualiteit?*

Deze vraagstelling was onderverdeeld in vier onderzoeksvragen:

- 1) Wat is de medische definitie van interseksualiteit?

Uit verschillende bronnen is de volgende definitie samengesteld:

“Het gemengd voorkomen in hetzelfde individu van kenmerken van beide geslachten door aangeboren afwijkingen in de geslachtelijke bepaling en ontwikkeling. Oorzaken hiervan zijn gelegen in veranderingen of het slecht functioneren van de geslachtschromosomen, genen of geslachtshormonen en hun receptoren, gedurende de ontwikkeling van het embryo.”

- 2) Welke aandoeningen kunnen interseksualiteit veroorzaken?
- 3) Welke medische problemen brengen die aandoeningen met zich mee, met name in relatie tot interseksualiteit?
- 4) Welke behandelingen werden en worden in Nederland voor interseksualiteit gebruikt?

Een overzicht van de aandoeningen die leiden tot interseksualiteit van de externe geslachtsorganen wordt gegeven in tabel 9.1. Aangezien complete AOS niet leidt tot interseksualiteit van de externe geslachtsorganen, is deze aandoening niet opgenomen in de tabel. Deze mensen zien er volledig vrouwelijk uit. Alleen tijdens de puberteit ontwikkelt zich geen oksel- en schaamhaar. AGS daarentegen komt drie maal voor in de tabel. Dit komt omdat de deficiënties van de verschillende enzymen die leiden tot AGS andere verschijningsvormen hebben.

9.2 informatie over interseksualiteit

Er is veel informatie te vinden op het gebied van interseksualiteit. Er is en wordt nog steeds veel onderzoek gedaan op dit gebied waardoor er veel wetenschappelijke artikelen zijn gepubliceerd. In de

betere gynaecologie- en endocrinologieboeken wordt interseksualiteit uitgebreid behandeld. Ook is er op internet veel te vinden. Er zijn veel websites van bijvoorbeeld patiëntenorganisaties. Er zijn echter een aantal redenen waardoor deze literatuur zich slechts met moeite laat begrijpen.

Met informatie van internet is het altijd oppassen, maar het valt op dat de informatie over interseksualiteit vaak verwarrend en soms ook onjuist wordt gebracht. Ook veel boeken en artikelen zijn lastig te lezen. Dit is vooral lastig voor wie probeert de diverse aandoeningen in te delen. In de medische wereld is het bijvoorbeeld gebruikelijk om interseksualiteit in te delen in vrouwelijk en mannelijk pseudohermaphroditisme. Vrouwelijk pseudohermaphroditisme komt voor bij XX-individen die een afwijking van de externe geslachtsorganen in mannelijke richting hebben en mannelijk pseudohermaphroditisme komt voor bij XY-individen waarbij de externe geslachtsorganen een afwijking in vrouwelijke richting hebben. Pseudohermaphroditisme is dus een verzamelnaam voor de verschillende aandoeningen. Als de aandoeningen die hieronder vallen, daarna apart behandeld zouden worden, is er verder geen onduidelijkheid. Veel boeken en artikelen doen dat juist niet en beginnen meteen de verschillende verschijningsvormen te beschrijven. Hierdoor is het moeilijk inzicht te krijgen in de biologische oorzaak van de verschillende aandoeningen en kan er geen duidelijke indeling worden gemaakt.

Daarnaast worden woorden als 'gonadale dysgenese' vaak gebruikt als verzamelnaam om een afwijking aan te geven van de gonaden. Dit is op zich niet heel raar, maar er bestaat een andere aandoening die ook al gonadale dysgenese heet. En daar vallen aandoeningen als Leydigcelhypoplasie en echte hermaphrodieten, die ook een afwijking van de gonaden geven, niet onder.

Ook bestaan er verschillende namen voor dezelfde aandoening. AGS wordt ook wel 21-hydroxylase deficiëntie genoemd en partiële AOS wordt ook wel het Reifenstein syndroom genoemd. Bovendien zijn niet alle bronnen even netjes in de naamgeving van aandoeningen. De verschillende namen worden nog wel eens bij de verkeerde aandoening gebruikt.

9.3 suggesties voor vervolgonderzoek

De volgende onderwerpen vielen niet binnen het kader van dit onderzoek:

- Interseksualiteit met betrekking tot de interne geslachtsorganen
- Geslachtskeuzeproblematiek rondom interseksualiteit
- Genderproblematiek rondom interseksualiteit
- De invloed van testosteron op de hersenen met betrekking tot interseksualiteit
- De psychische problemen rondom interseksualiteit
- De frequenties waarin de verschillende aandoeningen voorkomen in Nederland

Over de frequenties waarmee aandoeningen voorkomen, is literatuur te vinden. Echter deze frequenties verschillen per bron omdat de aandoeningen die leiden tot interseksualiteit verschillend in groepen worden onderverdeeld. Over hoe vaak interseksualiteit in Nederland voor komt is erg weinig gepubliceerd. Om de frequenties in Nederland te achterhalen moet een apart onderzoek opgezet worden. Blackless heeft een goede mondiale schatting gedaan, maar deze frequenties verschillen nogal van frequenties in andere literatuur [Blackless, 2000].

Interseksualiteit met betrekking op de interne geslachtsorganen viel niet binnen het kader. Maar is ook een zeer interessant onderwerp om apart te laten onderzoeken door een biologie student.

Het onderwerp over de invloed van testosteron op de hersenen is een omvangrijk onderwerp waar het niet mogelijk is de psychische kant ervan achterwege te laten. Bovendien zijn de meningen erg verdeeld over dit onderwerp. Hierdoor wordt het onderwerp erg complex en past niet in het kader van dit onderzoek. Behandeling van dit probleem zou in een vervolgonderzoek gedaan kunnen worden.

De overige onderwerpen zijn niet aan bod gekomen in dit rapport omdat ze niet medisch/biologisch van aard zijn. De geslachtskeuze-problematiek, genderproblematiek en de psychische problemen rondom interseksualiteit zijn uitgebreide en interessante onderwerpen, maar meer psychologisch van aard. Deze zouden apart behandeld kunnen worden door opnieuw een bronnenonderzoek te (laten) doen, bijvoorbeeld door een student psychologie.

Tabel 9.1: Overzicht van de aandoeningen die leiden tot ambiguïteit van de externe geslachtsorganen

<i>Aandoening</i>	<i>Genetische defecten</i>	<i>Oorzaak</i>	<i>Karyotype</i>	<i>Buizen van Müller/Wolff</i>	<i>Ontwikkeling van testes en ovaria</i>	<i>Externe geslachtsorganen</i>	<i>Beschreven in</i>
Mozaïeken	45,X0/47,XY; 45,X0/46,XY	Slechte verdeling X/Y chromosomen tijdens gametogenese	45,X0/47,XY; 45,X0/46,XY	Beide slecht ontwikkeld	Beide slecht ontwikkeld	Ambigu	Paragraaf 4.1
Denys-Drash syndroom	Deletie WT1	Mutatie in gen dat zorgt voor organisatie van cellen in gonadale richels	46,XX ; 46,XY	In beide geslachten slecht ontwikkeld	In beide geslachten slecht ontwikkeld	Ambigu	Paragraaf 4.2
Swyer syndroom	Deletie SRY	Mutatie in gen dat zorgt voor mannelijke ontwikkeling	46,XY	Buizen van Müller slecht ontwikkeld	Slecht ontwikkeld ovaria weefsel	Ambigu	Paragraaf 4.2
XX-mannen	SRY-gen om X-chromosoom	Ontwikkeling testes	46,XX	Buizen van Wolff slecht ontwikkeld	Normale testes	Ambigu tot man	Paragraaf 4.2
Echte hermaphrodieten		Naast elkaar voorkomen van ovarium en testes weefsel	46,XX ; 46,XY ; Mozaïeken	Beide in hetzelfde individu	ovotestes, 1 ovarium en 1 testis, 1 normale gonade en 1 ovotestis	Ambigu	Paragraaf 4.2
Gonadale dysgenese		Naast elkaar voorkomen van ovarium en testes weefsel wat vervangen is door bindweefsel	46,XY ; Mozaïeken	Beide in hetzelfde individu maar vaak slecht ontwikkeld	beide slecht ontwikkeld	Ambigu	Paragraaf 4.2
Leydigcel hypoplasie		Niet of slecht functionerende cellen van Leydig	46,XY	Buizen van Wolff slecht ontwikkeld	Slecht ontwikkeld testesweefsel	Ambigu	Paragraaf 4.3
Adrenogenitaal syndroom (AGS)	- 17 α -hydroxylase deficiëntie - desmolase (17-20)	Mutatie in gen, hierdoor onderproductie van androgenen	46,XY	Buizen van Wolff goed ontwikkeld, geen buizen van Müller	Slecht ontwikkeld testesweefsel tot normale testes	Ambigu tot vrouw	Hoofdstuk 5
Adrenogenitaal syndroom (AGS)	- 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiëntie (3 β -HSD)	Mutatie in gen dat zorgt voor onderproductie van androgenen	46,XY	Buizen van Wolff goed ontwikkeld, geen buizen van Müller	Normale testes	Ambigu	Hoofdstuk 5

<i>Aandoening</i>	<i>Genetische defecten</i>	<i>Oorzaak</i>	<i>Karyotype</i>	<i>Buizen van Müller/Wolff</i>	<i>Ontwikkeling van testes en ovaria</i>	<i>Externe geslachtsorganen</i>	<i>Beschreven in</i>
Partiële Androgeen Ongevoeligheid Syndroom (PAOS) of Reifenstein syndroom	- Deletie AR-gen	Mutatie in gen dat zorgt voor de aanmaak van receptoren voor androgenen in doelwitweefsel	46,XY	Buizen van Wolff slecht ontwikkeld, geen buizen van Müller	Slecht ontwikkeld testesweefsel	Ambigu	Hoofdstuk 6
Imperato-McGinley syndroom	5 α -reductase deficiëntie	Mutatie in gen dat zorgt voor omzetting testosteron in DHT	46,XY	Buizen van Wolff goed ontwikkeld, geen buizen van Müller	Normale testes	Ambigu, virilisatie tijdens puberteit	Hoofdstuk 7
17 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiëntie	-17 β -HSD deficiëntie - 17-ketosteroid reductase deficiëntie	Mutatie in gen dat zorgt voor synthese van testosteron in de testis	46,XY	Buizen van Wolff goed ontwikkeld, geen buizen van Müller	Normale testes	Ambigu tot vrouw, virilisatie tijdens puberteit	Hoofdstuk 8

Verklarende woordenlijst

Ambigüiteit van de externe geslachtsorganen	Voorkomen van zowel vrouwelijke als mannelijke geslachtskenmerken in de externe geslachtsorganen
Androgenen	Mannelijke geslachtshormonen (testosteron en dihydrotestosteron).
Buizen van Müller	Structuren in een embryo die zich kunnen ontwikkelen tot eileiders, uterus en bovenste deel vagina.
Buizen van Wolff	Structuren in een embryo die zich kunnen ontwikkelen tot zaadleiders, zaadblaasjes.
Dihydrotestosteron (DHT):	Mannelijk geslachtshormoon. Ontstaat uit de omzetting van testosteron door het enzym 5 α -reductase.
Eikel	Vrouwelijke geslachtscel.
Embryo	Jong ontwikkelingsstadium van een organisme.
Endocriene secretie	Afscheiding van een klier waarbij het product aan het bloed afgegeven wordt.
Externe geslachtsorganen	De geslachtsorganen die aan de buitenkant van het lichaam te zien zijn. Bij mannen: het scrotum (met testes en bijballen) en de penis. Bij vrouwen: de schaamlippen, de clitoris en het onderste deel van de vagina.
Gametogenese	Het proces van de vorming van de geslachtscellen (gameten): eicellen en spermacellen.
Genitaal tuberkel	Vorstadium in de ontwikkeling van de eikel en clitoris.
Gonadale richel	De richel in het embryo waar de gonaden gesitueerd zijn voordat deze zijn gedifferentieerd tot ovaria of testes.
Gonaden	Geslachtsklier. Bij vrouwen: ovaria. Bij mannen: testes.
Homologe chromosomen	Chromosomen met daarop genen voor gelijke eigenschappen.
Hyperplasie	Overmatige groei door toeneming van het aantal cellen.

Interne geslachtsorganen	De geslachtsorganen die aan de binnenkant van het lichaam zitten. Bij mannen: onder andere zaadleiders, zaadblaasjes. Bij vrouwen: onder andere ovaria, eileiders, baarmoeder, vagina.
Karyotype	Een profiel van de chromosomen. In een karyotype zijn chromosomen gerangschikt en genummerd naar grootte, van de grootste tot de kleinste. De ordening is een hulpstuk voor onderzoekers om afwijkingen die leiden tot aandoeningen van genetische oorsprong, snel te kunnen ontdekken.
Leydigcellen	Cellen van de testis die testosteron produceren.
Müllerian Inhibiting Substance (MIS)	Product geproduceerd door de Sertollicellen in de testis. Stimuleert degeneratie van de buizen van Müller.
Oögenese	Vorming van eicellen tijdens de gametogenese.
Ovarium	Eierstok: vrouwelijke geslachtsklier waar de rijpe eicellen vrijkomen. Meervoud: ovaria.
Ovotestis	Samengestelde geslachtsklier bestaande uit ovarium- en testisweefsel.
Paracrien	Afgifte van een stof aan het nabijgelegen weefsel.
Secretie	Afgifte van een stof.
Sertollicellen	Cellen van de testis die MIS produceren.
Spermacel	Mannelijke geslachtscel.
Spermatogenese	Vorming van spermacellen tijdens de gametogenese
Testis	Mannelijke geslachtsklier waar testosteron en MIS geproduceerd wordt. Meervoud: testes.
Testosteron	Mannelijk geslachtshormoon.
Totipotent	Het vermogen hebben zich te ontwikkelen in alle richtingen.
Virilisatie	Vermannelijking.
X-chromosoom	Geslachtschromosoom, dat een rol speelt bij de overerving van het geslacht.
Y-chromosoom	Geslachtschromosoom, dat een rol speelt bij de overerving van het geslacht.
Zygote	De cel, die ontstaan is na versmelting van de kernen van de eicel en de spermacel.

Deze woordenlijst is samengesteld op basis van de volgende bronnen:
[Brinkman-Paauwe et al., 1990; Klaauw, van der en Van Oordt's, 1993].

Literatuurlijst

Adashi, E.Y., J.A. Rock, and Z. Rosenwaks (1996)

Reproductive Endocrinology, Surgery, and Technology, Part 1: Section 10 Disorderd Sexual Differentiation. Lippincott-Raven, Philadelphia, USA.

Andersson, S., D.W. Russell en J.D. Wilson (1996)

17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 3 Deficiency. TEM 7(4): 121-126.

Blackless M., A. Charuvastra, A. Derryck, A. Fausto-Sterling, K. Lauzanne and E. Lee (2000)

How Sexually Dimorphic Are We? Review and synthesis. American Journal of Human Biology 12: 151-166.

Brinkman-Paauwe, K.N., Y.M. de Klerk-Kiebert, A.M. Kessler-Geschiere en G.T. van Wingerden-Klinge (1990)

KIJK Woordenboek biologie, een praktische handig naslagwerk voor studie en beroep, Nederlandse vertaling en bewerking, oorspronkelijke titel: Dictionary of Biologie. De geïllustreerde Pers BV., Haarlem.

David, M. and M.G. Forest (1984)

Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. Journal of Pediatrics 105: 799-803.

Dewing, P (2002)

Disorders of Gonadal Development. Seminars in Reproductive Medicine. 20(3): 89-198.

Dungen, E.G.H.C. den, L.V. Mijnders, B.J. Otten en M.M.L. Stikkelbroeck (2002)

Een volwassen leven, met AGS. De Nederlandse Vereniging voor Addison en Cushing Patiënten, Den Haag.

Eskes, Th.K.A.B. (1969)

Anatomie van de vrouwelijke en mannelijke geslachtsorganen, p.15-17. In: Gynaecologie en Obstetrie. Spruyt, Van Mantgem & De Does N.V., Leiden.

Gooren, L.J.G. (2002)

Psychological Consequences. *Seminars in Reproductive Medicine* 20(3): 285-296.

Heineman, M.J. (2001)

De voortplanting van de mens, p. 31-47. In: *Obstetrie en Gynaecologie*. Elsevier gezondheidszorg, Maarsse.

Hrabovszky, Z. and J.M. Hutson (2002)

Androgen imprinting of the brain in animal models and human with intersex disorders: review and recommendations. *The Journal of Urology* 168: 2142-2148.

Hughes, I.A. (2002)

Congenital Adrenal Hyperplasia: 21-Hydroxylase Deficiency in the Newborn and During Infancy. *Seminars in Reproductive Medicine* 20(3): 229-242.

Iliopoulos, D., N. Volakakis, A. Tsiga, I. Rousso and N. Voyiatzis (2003)

Description and molecular analysis of SRY and AR genes in a patient with 46,XY pure gonadal dysgenesis (Swyer syndrome). *Annales de Génétique*, In Press, Corrected Proof, Available online 10 February 2004.

Imperato-McGinley, J., L. Guerrero, T. Gautier and R.E. Peterson (1974)

Steroid 5 α -reductase deficiency in man: an inherited form of male pseudohermaphroditism. *Science* 186:1213–1216.

Klaauw, van der en Van Oordt's (1993)

Technische Termen, voor het gebruik bij het Zoölogisch en Medisch-anatomisch Onderwijs aan de Nederlandse Universiteiten en Hogescholen. Opnieuw bewerkt door: J.W.M. Osse, J.F.J. Frings en C. Zitman-Elferink. E.J. Brill, Leiden.

López, M., L. Torres, J.P. Mendez, A. Cervantes, G. Pérez-Palacios, R.P. Erickson, G. Alfaro and S. Kofman-Alfaro (1995)

Clinical traits and molecular findings in 46,XX males. *Clinical Genetics* 48: 29-34.

Marcelli, M., W.D. Tilley and C. Wilson (1990)

Definitions of the human androgen receptor gene structure permits the identification of mutations that cause androgen resistance: premature termination of the receptor protein at amino acid residue 588 cause complete androgen resistance. *Mol. Endocrinol.* 4: 1150-1116.

MacLaughlin, D.T. and P.K. Donahoe (2004)

Sex Determination and Differentiation. *The New England Journal of Medicine* 350: 367-78.

McPhaul, M.J. (2002)

Androgen receptor mutations and androgen insensitivity. *Molecular and Cellular endocrinology* 198: 61-67.

Migeon, C.J., A.B. Wisniewski and J.P. Gearhart (2004)

Syndromes of Abnormal Sex Differentiation, A guide for patients and their families. The Johns Hopkins Children's Centre, Baltimore, USA.

Moore, K.L. and T.V.N. Persaud (1998)

The urogenital System. In: Before We Are Born p. 306-327. London, UK.

On-line Medical Dictionary (2004)

Intersexuality. <http://cancerweb.ncl.ac.uk/omdl/>, Januari 2004.

Ovidius (2000)

Hermaphroditus. In: Metamorphosen, boek IV, vers 274-388. Vertaald door M. D'Hane-Scheltema 2000: Athenaeum-Polak & Van Gennepe, Amsterdam.

Peter, M. (2002)

Congenital Adrenal Hyperplasia: 11 β -Hydroxylase Deficiency. Seminars in Reproductive Medicine 20(3): 249-254.

Simard, J., A.M. Moisan and Y. Morel (2002)

Congenital Adrenal Hyperplasia due to 3 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase/ Δ^5 - Δ^4 Isomerase Deficiency. Seminars in Reproductive Medicine 20(3): 255-276.

Sultan, C., F. Paris, C. Jeandel, S. Lumbroso and R.B. Galifer (2002)

Ambiguous Genitalia in the Newborn. Seminars in Reproductive Medicine 20(3): 181-188.

Sultan, C., S. Lumbroso, F. Paris, C. Jeandel, B. Terouanne, C. Belon, F. Audran, N. Poujol, V. Georget, J. Gobinet, S. Jalaguier, G. Auzou and J.C. Nicolas (2002)

Disorders of Androgen action. Seminars in Reproductive Medicine 20(3): 217-227.

Warne, G.L. and M.B.B.S. Kanumakala (2002)

Molecular Endocrinology of Sex Differentiation. Seminars in Reproductive Medicine 20(3): 169-180.

White, P.C. and P.W. Speiser (2000)

Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. Endocrine Reviews 21(3): 245-291.

Wilson, J.D., D.W. Foster, H.M. Kronenberg and P.R. Larsen (1998)

Williams tekstboek of Endocrinology 9th edition, hoofdstukken 15, 16 en 19. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA.

Zaparackaite, I. and V. Barauskas (2003)

Congenital genital anomalies. Aspects of diagnosis and treatment. Medicina 39(2): 105-113.

Wetenschapswinkel Biologie, Padualaan 8 / Z 402, 3584 CH Utrecht, (030) 253 73 63

