

SYMPOSIUM

De klinische presentatie van aandoeningen van de seksuele ontwikkeling: het oriënterend diagnostisch bilan bij ambigue genitalia¹

J. DE SCHEPPER^{2, 3, 4}, K. DE WAELE², M. COOLS²

Samenvatting

Aandoeningen van de seksuele ontwikkeling omvatten een heterogene groep van aangeboren aandoeningen, die zich meestal manifesteren bij de geboorte. Congenitale bijnierschorshyperplasie en partiële androgeen-ongevoeligheid komen het meest voor. Nochtans wordt bij de helft van de patiënten geen oorzaak gevonden.

De geboorte van een zuigeling met ambigue genitalia is daarom een belangrijke uitdaging voor de arts, maar tevens een zeer stressvolle gebeurtenis voor de ouders. Voor een gestructureerde diagnostische aanpak, een snelle geslachtstoewijzing en therapeutisch heelkundige correctie is een gespecialiseerd team van artsen van verscheidene subdisciplines nodig; tevens is expertise in de psychosociale opvang van de ouders en de patiënt tijdens het opgroeien een must.

Dit artikel beschrijft de eerste stappen in de diagnose van de pasgeborene met ambigue genitalia.

Inleiding

Een aandoening van de seksuele ontwikkeling slaat op aangeboren aandoeningen die uitmonden in een abnormale ontwikkeling van het chromosomaal (of genetisch), het gonadaal, en/of het anatomisch (of fenotypisch) geslacht (1). Deze benaming vervangt de vroegere, eerder pejoratieve benamingen zoals interseks en (pseudo)hermafroditisme.

Een consensusvergadering in 2006 met 50 internationale experts, waaronder ook leden van de European Society of Pediatric Endocrinology en de Amerikaanse Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, resulteerde in een nieuwe nomenclatuur en het voorstel voor een beter georganiseerde aanpak door een ervaren multidisciplinair team (1, 2).

Verscheidene aandoeningen kunnen aan de basis liggen van een seksuele ontwikkelingsstoornis. Ze kunnen zich op verschillende momenten uiten. Voor sommige pathologieën is de therapeutische aanpak duidelijk, maar

voor andere bestaat nog steeds twijfel over de optimale houding (3, 4). In dit artikel wordt in het bijzonder de diagnostische aanpak van de pasgeborene met ambigue genitalia in de eerste lijn beschreven.

Prevalentie en klinische presentatie

De globale incidentie van aandoeningen van de seksuele ontwikkeling wordt geschat op 1/4.500 à 1/5.500 (5, 6). De prevalentie blijkt hoger bij de allochtone bevolking (6).

Een aandoening van de seksuele ontwikkeling kan al vóór de geboorte ontdekt worden wanneer het karyotype bij amniocentese in tegenspraak is met de echografische genitale bevindingen. De meerderheid van de seksuele ontwikkelingsstoornissen manifesteert zich bij de geboorte (1). Bij manifest ambigue genitalia, maar ook bij een op het eerste gezicht normaal lijkend vrouwelijk aspect maar met een vergrote clitoris, een afgeronde massa in een of beide liezen of schaamlippen, en een zekere mate van posterieure fusie van de schaamlippen of bij een mannelijk aspect met bilaterale cryptorchidie, een micropenis, een perineoscrotale hypospadias, en een peniele hypospadias met een niet-ingedaalde testis, dient een stoornis in de seksuele ontwikkeling te worden opgezocht (2, 4). Soms worden de hogerbeschreven genitale afwijkingen pas enkele weken of maanden na de geboorte opgemerkt, of wordt bij een liesbreukexploratie bij een zuigeling een testis bij een meisje of een uterus bij een jongen teruggevonden.

Tijdens de adolescentie zijn gynaecomastie, cyclische hematurie of uitblijven van genitale veranderingen

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

² Kinderen en Adolescenten Endocrinologie, Universitair Ziekenhuis Gent.

³ Kinderendocrinologie, Universitair Ziekenhuis Brussel.

⁴ Correspondentieadres: prof. dr. J. De Schepper, Kinderen en Adolescenten Endocrinologie, Universitair Ziekenhuis, De Pintelaan 185, 9000 Gent; e-mail: jean.deschepper@ugent.be

bij de jongen aanwijzingen voor een mogelijke onderliggende ontwikkelingsstoornis. Een afwezige of stilgevallen puberale ontwikkeling en het optreden van virilisatie bij het puberale meisje kunnen het signaal zijn van een onderliggende aangeboren gonadale afwijking (1).

Ambigue genitalia bij de pasgeborene

Van ambigue genitalia is sprake wanneer de fallus een lengte heeft tussen deze van een penis en een clitoris, de urethrale meatus aberrant uitmondt, de fusie van de labioscrotale plooien onvolledig is, en er ten minste 1 gonade niet kan gevoeld worden. Bij de voldragen mannelijke pasgeborenen heeft de penis een lengte van minimaal 2,5 cm, bij het meisje is de clitoris korter dan 0,8 cm.

Opvang van de ouders bij de geboorte

De geboorte van een zuigeling met ambigue genitalia vormt een zeer stressvolle gebeurtenis voor de ouders, zeker indien voordien bij de foetale echografie geen genitale afwijkingen werden genoteerd. In de eerste plaats mag geen overhaaste beslissing over het geslacht („het zal wel een jongen zijn”) worden genomen, omdat bij een verkeerde toewijzing blijvende ongerustheid en twijfel bij ouders worden veroorzaakt (1, 2).

Bij de geboorte dient men dus zich niet over het geslacht uit te spreken, maar moet aan de ouders uitgelegd worden dat een geslachtstoewijzing zal gebeuren in de komende weken na uitgebreid onderzoek. Het verdient de voorkeur om in afwachting van de geslachtstoewijzing geen voornaam toe te kennen, enkel van „uw baby” of „uw kindje” te spreken en op geen enkel document de verwijzing naar een mannelijk of vrouwelijk geslacht aan te brengen. De wettelijke aangifte van het geslacht kan tot de leeftijd van 3 maanden worden uitgesteld.

Diagnostiek

De meest voorkomende oorzaken van ambigue genitalia zijn congenitale bijnierschorshyperplasie, partieel androgeen ongevoeligheidssyndroom (PAOS), en 45,X/46,XY-gonadale dysgenese (7). Zelfs na uitgebreid genetisch en hormonaal onderzoek kan bij de helft van de patiënten geen etiologische diagnose gesteld worden (6).

De diagnosestelling berust klassiek op een grondige (familie)anamnese, een gericht fysiek onderzoek en bijkomende genetische, hormonale en beeldvormende onderzoeken (tabel 1-3) (8, 9). In de voorgeschiedenis wordt naar vorige geboorten met vroegtijdig overlijden of aangeboren genitale of andere misvormingen gevraagd. Ook wordt de maternale evolutie tijdens de zwangerschap in detail nagegaan: inname van medicijnen (meer bepaald anti-epileptica, progesteronderivaten (in de preventie van vroege miskramen), en antiandrogeenen (in de behandeling van hirsutisme), optreden van virilisatie

TABEL 1

Oriënterende anamnestiche gegevens bij ambigue genitaliën.

Gegevens bij anamnese	Mogelijkheden
Virilisatie tijdens de zwangerschap	Luteoom/bijnier tumor bij de moeder, placentair 5 α -reductasedefect
Medicijneninname tijdens de zwangerschap	Virilisatie door exogeen androgeen- of ondervirilisatie door antiandrogeeneffect van medicijnen
Geboorten van kinderen met ambigue genitalia	Ovotesticulair DSD, testosteron-synthesegedefecten
Vroege sterfte en/of aangeboren genitale afwijking bij vorige kinderen	Congenitale bijnierschorshyperplasie
Consanguïteit	Congenitale bijnierschorshyperplasie, testosteronsynthesegedefect, 5 α -reductasedefect
Amenorroe/infertiliteit bij zuster(s) van de moeder	Androgeenreceptorgedefect (androgeen ongevoeligheidssyndroom)
DSD: „disorder of sex development”.	

TABEL 2

Oriënterende fysieke bevindingen bij ambigue genitalia.

Tekenen bij fysiek onderzoek	Mogelijkheden
Proteïnurie, wilmstumor	WT-1 mutatie (frasiërsyndroom, denys-drashsyndroom)
Kromme femur & ulna, trapezoïdocefalie	SOX9-mutatie
Bijnierschorsfalen	46,XX: congenitale bijnierschorshyperplasie 46,XY: SF-1-mutatie
Sterke pigmentatie van de genitalia	Congenitale bijnierschorshyperplasie
Faciaal dysmorfisme	Chromosomale afwijking
Gespleten gehemelte	Gonadotrofinedeficiëntie
Asymmetrie van de labioscrotale plooï	45,X/46,XY-gonadale dysgenese, ovotesticulair DSD
DSD: „disorder of sex development”.	

TABEL 3

Oriënterende diagnostische onderzoeken bij ambigue genitalia.

Genetisch laboratorium	Karyotype; FISH met X- en Y-probe
Hormonaal laboratorium	FSH, LH, 17-OH-progesteron, DHEAS, androsteendion, testosteron, dihydrotestosteron, AMH, Proteïnurie, elektrolyten
Scheikundig laboratorium	Echografie van het abdomen
Beeldvorming	Echografie van het kleine bekken
AMH: antimülleriaans hormoon; DHEAS: dehydro-epiandrosteronsulfaat; FISH: fluorescentie-in-situhybridisatie; FSH: follikelstimulerend hormoon; LH: luteïniserend hormoon.	

(hirsutisme, stemverzwaring, acné ...), mogelijke consanguiniteit en het familiaal voorkomen van amenorroe en onvruchtbaarheid (10). De resultaten van voorafgaande amniocentese en foetale echografie dienen te worden opgevraagd (11). De juiste zwangerschapsduur is van belang, aangezien de normale scrotale testisindaling zich pas na 34 weken voordoet.

Dysmorphe afwijkingen (zoals epicanthus, ptose, prominente oren) moeten een chromosoomafwijking doen vermoeden. Een syndactylie II – III bij een zuigeling met een opvallende microcefalie verwijst naar een mogelijk syndroom van Smith-Lemli-Opitz.

Bij het genitaal onderzoek wordt zorgvuldige palpatie naar een mogelijke gonade uitgevoerd. De lengte van de penis dient te worden gemeten en de aanwezigheid van chordae te worden opgezocht. De plaats van de urethrale meatus en de aanwezigheid van corpora cavernosa worden opgetekend (12). De graad van virilisatie kan gescoord worden volgens de prader-classificatie. Deze bestaat uit 5 graden (graad 1 = meest vrouwelijk

aspect en graad 5 = meest mannelijk aspect) en houdt rekening met de relatieve grootte van de fallus, het aantal zichtbare genitale orificia en de graad van middellijn fusie van de labioscrotale plooien (fig. 1). Alternatieve scoresystemen – zoals de „external masculinisation score” (EMS) – bestaan eveneens. Een bruinzwarte verkleuring van de genitalia wijst op een congenitale bijnierschorshyperplasie. Vaginale afscheiding wijst op de aanwezigheid van een uterus.

Een echografie van het kleine bekken is in de eerste plaats gericht op het aantonen van een uterus, maar kan ook een bijniervergroting of een cerebriform aspect van de bijnier aantonen in geval van een congenitale bijnierschorshyperplasie (13). Het is ook aanbevolen een echografische evaluatie van de nieren uit te voeren. De aanwezigheid van een uterus en de aan- of afwezigheid van een gonade kunnen richtinggevend zijn voor de verdere diagnostiek (fig. 2). De aan- of afwezigheid van een uterus is evenwel zeer moeilijk in te schatten bij echografisch onderzoek. Zeer vaak wordt bij laparoscopie of

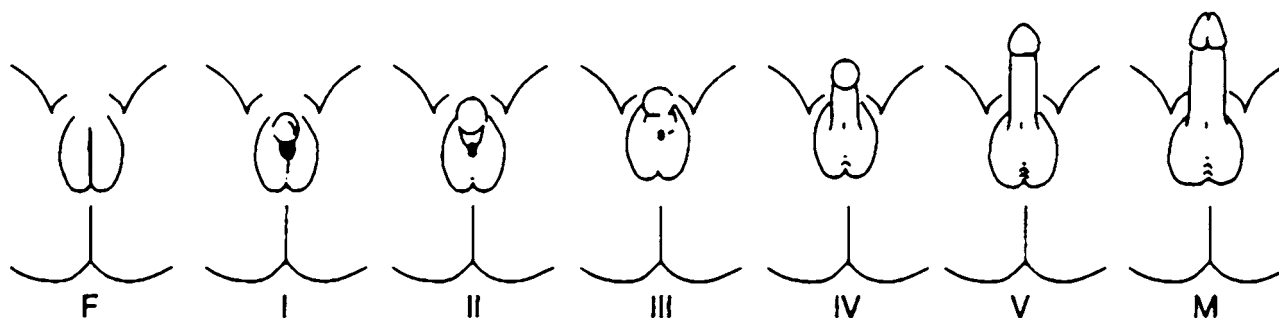


Fig. 1: Schematische voorstelling van de prader-classificatie van virilisatie.

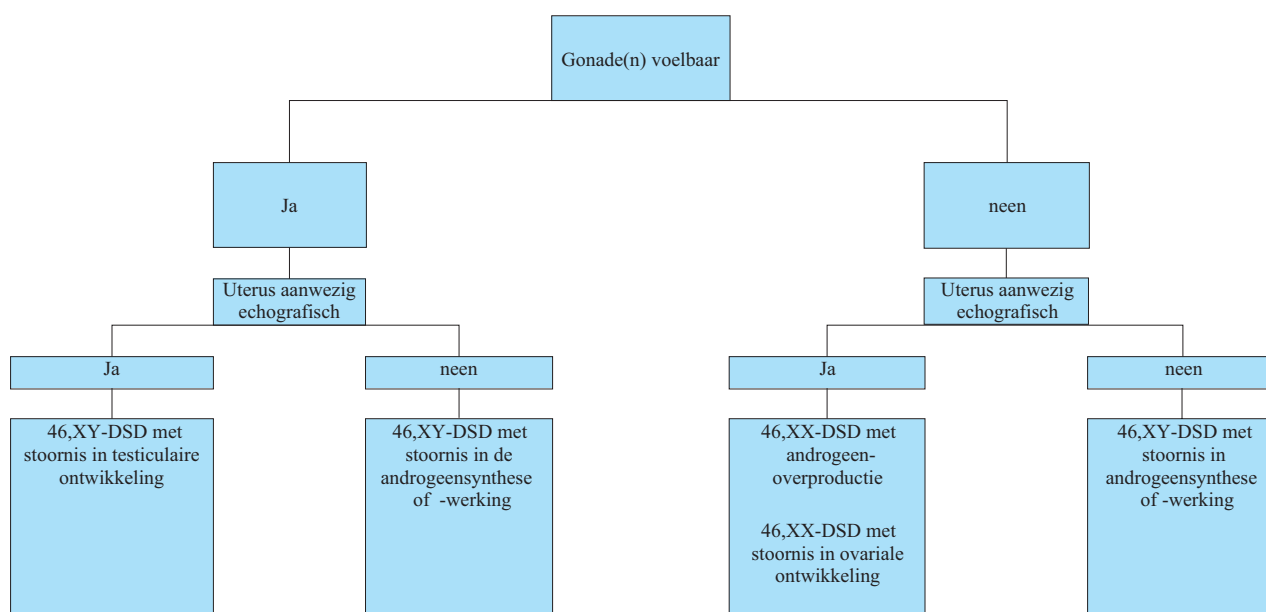


Fig 2: Oriënterende classificatie op basis van aanwezigheid uterus/gonaden. (DSD: „disorder of sex development”).

na pathologisch-anatomisch onderzoek toch een rudimentaire uterus gevonden, daar waar het echografisch beeld deze niet kon aantonen.

Een dringende karyotypering kan binnen de 3 dagen of zelfs eerder ter beschikking zijn, indien een FISH-studie van de geslachtschromosomen gebeurt (12). Een screening voor een 21-hydroxylasedeficiëntie door bepaling van 17-OH-progesteron en androsteendion in het serum is de eerste stap in het hormonaal nazicht, aangezien deze stoornis in de cortisolsynthese de meest voorkomende oorzaak is van ambigue genitalia. Bij voorkeur zullen ook de gonadotrofinen, het dehydro-epiandrosteronsulfaat (DHEAS), het dihydrotestosteron, en het testosteron bepaald worden om andere aangeboren enzymdeficiënties in de testosteron-, dihydrotestosteron- en cortisolaanmaak op te sporen. Bepalingen van de steroïdhormonen worden best na het 48e levensuur uitgevoerd om de invloed van moederlijke hormonen uit te sluiten, en voor de 4e–5e dag wegens het wegvallen van de gonadotrofinestimulatie. Resultaten met directe assays zijn ook dan doorgaans weinig betrouwbaar gelet op de belangrijke kruisreactiviteit tussen de verschillende steroïdhormonen en de te lage gevoeligheid van de meeste methoden. Doseringen van het testosteron en 17-OH-progesteron gebeuren bij voorkeur na extractie en chromatografische scheiding en gebeuren enkel in gespecialiseerde (universitaire) laboratoria (14). Bepaling van het antimülleriaans hormoon in het serum, dat ook uitgevoerd wordt door de meeste universitaire hormonale laboratoria, is een eerste-lijnsoriënterend onderzoek van de gonadale functie bij de pasgeborene geworden (15). Vanaf de 5e levensdag is een dagelijkse monitoring van de serumelektrolyten noodzakelijk, tot de diagnose van een congenitale bijnierschorshyperplasie kan uitgesloten worden.

Na consultatie door het multidisciplinaire team kunnen ook bijkomende hormonale doseringen van het 11-deoxycortisol en/of 17-OH-pregnenolon, een genitografie, een hCG- of een adrenocorticotroop hormoon (ACTH)-stimulatietest en een gerichte moleculaire DNA-diagnostiek aangewezen zijn. De geneticus van het team wordt ook steeds geraadpleegd, zeker in geval van dysmorfie en/of andere morfologische afwijkingen. Het advies van de uroloog van het multi-disciplinaire team is van groot belang aangezien de mogelijkheden van peniele correctie de keuze voor mannelijke geslachts-toewijzing in sterke mate zullen bepalen. In veel gevallen dient ook overgegaan te worden tot een laparoscopie en een diagnostisch biptie.

Hormonale behandeling

Bij bevestiging van een onderliggende deficiëntie in de cortisolaanmaak zal een behandeling met hydrocortison gestart worden. In geval van een stijgende kaliëmie en urinair zoutverlies kan, na de afname van een plasmastaal voor de bepaling van renine en aldosteron, een behandeling met fludrocortison en zoutsupplementen worden gestart. In geval van een mannelijke

geslachts-toewijzing wordt ter behandeling van de micro-penis klassiek een behandeling met testosteron (25 mg i.m. om de maand gedurende 3 maanden) gepland, bij voorkeur toe te dienen tijdens de minipuberteit (van 1 tot 4 maanden). Ook met lokale applicatie van dihydrotestosteron crème 2,5% worden goede resultaten bekomen.

Geslachtskeuze

De therapeutische aanpak van een pasgeborene met ambigue genitalia heeft de laatste jaren een sterke verandering ondergaan. In het verleden werd de geslachts-toewijzing als hoogdringend beschouwd met vaak een toewijzing binnen de 3 à 4 dagen zonder de beschikbaarheid van alle resultaten en zonder geïnformeerde toestemming van de ouders (9).

De *huidige houding* bestaat erin de ouders volledig in te lichten over alle resultaten en hen mee in de keuze van het geslacht van hun kind te betrekken (1, 3).

De ouders dienen op de hoogte te zijn van de noodzaak van het uitvoeren van verschillende onderzoeken en van de te verwachten tijdsduur voor het bekomen van resultaten om tot een correcte geslachtskeuze te kunnen komen. Ouders dienen dan ook op de bijstand van een ervaren „disorders of sex development” (DSD)-team met een specifiek opgeleide psycholoog te kunnen rekenen, zodat er ook meer tijd is voor geruststelling en opvang van zowel de ouders, alle gezins- en familieleden en de patiënt tijdens het opgroeien. De huidige consensus over de aanpak van ambigue genitalia bij de geboorte legt dan ook *de nadruk op een open communicatie met de ouders en de multidisciplinaire aanpak door een gespecialiseerd team* (1). Ook is men afgestapt van de preferentiële vrouwelijke geslachtskeuze bij sterke ondervirilisatie van een fenotypisch en/of genotypisch mannelijk geslachtsdeel door de verbeterde peniele reconstructietechnieken (16, 17).

Bij het voorstel tot geslachtskeuze dienen niet alleen de voor- en nadelen van de geplande feminiserende of masculiniserende heelkundige correctie, maar ook de te verwachten langetermijnevolgen ervan (levenslange hormoonsubstitutie, onvruchtbaarheid, kans op maligne ontaarding, genderidentiteitsstoornissen ...) aan de ouders te worden uitgelegd. Ook dienen zij ervan op de hoogte gebracht te worden dat hun persoonlijke keuze van het geslacht, die sterk door culturele en psychosociale redenen lijkt bepaald te worden, zo veel mogelijk zal worden gevolgd (18).

De *huidige aanbevelingen* zijn de keuze voor een vrouwelijk geslacht in geval van 46,XX-congenitale bijnierschorshyperplasie en 46,XY-compleet androgeen-ongevoeligheidssyndroom, en een mannelijke geslachtskeuze bij 46,XY-5 α -reductasedeficiëntie en 17 β -hydroxysteroiddehydrogenasedeficiëntie, weliswaar afhankelijk van de leeftijd waarop de diagnose gesteld wordt (1).

In geval van ovotesticulair DSD zal de mogelijkheid van latere vruchtbaarheid de beslissing in grote mate beïnvloeden. Het partieel androgeenongevoeligheidssyndroom (PAOS) en andere vormen van ondervirilisatie vormen niet enkel een diagnostisch probleem, maar zijn ook een dilemma voor de geslachtskeuze, gezien de sterke heterogeniteit van deze aandoeningen.

Chirurgische correctie

Bij het meisje met een sterk viriliserende vorm van congenitale bijnierschorshyperplasie wordt chirurgische correctie aanbevolen rond de leeftijd van 3 maanden – zeker niet vroeger aangezien het uitzicht van de genitaliën nog aanzienlijk kan wijzigen na het starten van de hydrocortisonbehandeling en het wegvallen van de androgeenstimulatie – terwijl bij geringe virilisatie en onzekere diagnose de raad wordt gegeven om een heelkundige interventie uit te stellen (19). Bij een mannelijke geslachtstoewijzing zal tussen 2 en 12 maanden een orchidopexie worden uitgevoerd.

Besluit

De meeste seksuele ontwikkelingsaandoeningen manifesteren zich bij geboorte. In de anamnese worden consanguïteit, vorige geboorten met vroegtijdig overlijden of aangeboren afwijkingen, de inname van medicijnen en optreden van virilisatie tijdens de zwangerschap opgezocht.

De lengte van de penis wordt gemeten en de aanwezigheid van chordae en corpora cavernosa, alsook de plaats van de meatus urethrae nagekeken. Bij niet-voelbare gonaden is naast de bepaling van het antimülleriaans hormoon, deze van het serum 17-OH-progesteron (en eventueel androsteendion) de eerste stap in de hormonale evaluatie, aangezien een aangeboren stoornis in de cortisolsynthese (21-hydroxylasedeficiëntie) de meest voorkomende oorzaak is van ambigue genitalia. Een karyotypering dient dringend te worden uitgevoerd.

Tevens wordt een echografisch onderzoek van het kleine bekken en de liezen verricht: de aanwezigheid van een uterus en de aan- of afwezigheid van een gonade kan richtinggevend zijn voor de verdere diagnostiek.

Na consultatie van het multidisciplinaire team kunnen bijkomende onderzoeken nodig zijn voor de diagnostiek en finale geslachtstoewijzing. Bij de toewijzing van het geslacht dienen niet alleen de voor- en nadelen van de geplande heelkundige ingreep, maar ook de te verwachte langetermijngevolgen besproken te worden.

Dankbetuiging

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

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Abstract

Clinical presentation of disorders of sex development: diagnostic procedures in case of ambiguous genitalia

Disorders of sex development include a heterogeneous group of congenital disorders, which are usually discernible at birth. Congenital adrenal hyperplasia and androgen insensitivity syndrome occur most frequently. Still, no definitive cause for the disorder can be found in half of the patients affected.

Thus, the birth of a child with ambiguous genitalia constitutes a vast challenge for the medical team and an exceedingly stressful situation for the parents. For an organized diagnostic procedure as well as for a rapid gender choice and therapeutic surgical interventions, an expert team of physicians of various subspecialties is needed; also experienced specialists focusing on the psychosocial care of the parents and of the patient at older age are essential.

In the present manuscript, the first steps for diagnosing newborns with ambiguous genitalia are detailed.

Literatuur

1. LEE PA, HOUK CP, AHMED SF, et al. International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006; 118: 488-500.
2. HUGHES IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 119-134.
3. DIAMOND DA, BURNS JP, MITCHELL C, LAMB K, KARTASHOV AI, RETIK AB. Sex assignment for newborns with ambiguous genitalia and exposure to fetal testosterone: attitudes and practices of pediatric urologists. *J Pediatr* 2006; 148: 445-449.
4. SIKLAR Z, BERBEROĞLU M, ADIYAMAN P, et al. Disorders of gonadal development: a broad clinical, cytogenetic and histopathologic spectrum. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 4: 210-217.
5. SAX L. How common is intersex? A response to Anne Fausto-Sterling. *J Sex Res* 2002; 39: 174-178.
6. THYEN U, LANZ K, HOLTERHUS PM, HIORT O. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res* 2006; 66: 195-203.
7. PARISI MA, RAMSDALL LA, BURNS MW, et al. Gender Assessment Team: experience with 250 patients over a period of 25 years. *Genet Med* 2007; 9: 348-57.
8. LOW Y, HUTSON JM. Rules for clinical diagnosis in babies with ambiguous genitalia. Murdoch Childrens Research Institute Sex Study Group. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 406-413.
9. OGILVY-STUART AL, BRAIN CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2004; 89: 401-417.
10. SPITZER RF, WHERRETT D, CHITAYAT D, et al. Maternal luteoma of pregnancy presenting with virilization of the female infant. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 835-840.
11. KOLON TF, GRAY CL, BORBOROĞLU PG. Prenatal karyotype and ultrasound discordance in intersex conditions. *Urology* 1999; 54: 1097.

12. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 2000; 106: 138-142.
13. KUTTEH WH, SANTOS-RAMOS R, ERMEL LD. Accuracy of ultrasonic detection of the uterus in normal newborn infants: implications for infants with ambiguous genitalia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 109-113.
14. FUQUA JS, SHER ES, MIGEON CJ, BERKOVITZ GD. Assay of plasma testosterone during the first six months of life: importance of chromatographic purification of steroids. *Clin Chem.* 1995; 41: 1146-1149.
15. REY RA, BELVILLE C, NIHOUL-FÉKÉTÉ C, et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 627-631.
16. THYEN U, RICHTER-APPELT H, WIESEMANN C, HOLTERHUS PM, HIORT O. Deciding on gender in children with intersex conditions: considerations and controversies. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 1-8.
17. NIHOUL-FÉKÉTÉ C. The Isabel Forshall Lecture. Surgical management of the intersex patient: an overview in 2003. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 144-145.
18. USLU R, OZTOP D, OZCAN O, et al. Factors contributing to sex assignment and reassignment decisions in Turkish children with 46XY disorders of sex development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2007; 20: 1001-1015.
19. RANGE-CROFT L. Surgical management of ambiguous genitalia. British Association of Paediatric Surgeons Working Party on the Surgical Management of Children Born With Ambiguous Genitalia. *Arch Dis Child* 2003; 88: 799-801.