

# JOURNAL CLUB



## 11° RIUNIONE DEL GRUPPO ITALIANO DI STUDIO SUI DSD

Firenze – 1 dicembre 2018

M.Berra, A.Balsamo

OPEN

EXPERT CONSENSUS DOCUMENT

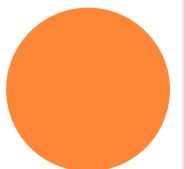
# Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement

*Martine Cools<sup>1</sup>\*, Anna Nordenström<sup>2</sup>, Ralitsa Robeva<sup>3</sup>, Joanne Hall<sup>4</sup>, Puck Westerveld<sup>5</sup>, Christa Flück<sup>6</sup>, Birgit Köhler<sup>7</sup>, Marta Berra<sup>8</sup>, Alexander Springer<sup>9</sup>, Katinka Schweizer<sup>10</sup> and Vickie Pasterski<sup>11</sup>, on behalf of the COST Action BM1303 working group 1*

CONSENSUS  
STATEMENT

NATURE REVIEWS | ENDOCRINOLOGY

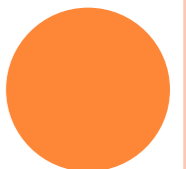
[Nat Rev Endocrinol.](#) 2018 Jul;14(7):415-429.



# Caring for individuals with a difference of sex development (DSD):

## DA DOVE ARRIVA

*Martine Cools<sup>1\*</sup>, Anna Nordenström<sup>2</sup>, Ralitsa Robeva<sup>3</sup>, Joanne Hall<sup>4</sup>, Puck Westerveld<sup>5</sup>, Christa Flück<sup>6</sup>, Birgit Köhler<sup>7</sup>, Marta Berra<sup>8</sup>, Alexander Springer<sup>9</sup>, Katinka Schweizer<sup>10</sup> and Vickie Pasterski<sup>11</sup>, on behalf of the COST Action BM1303 working group 1*



# COST ACTION BM 1303

European Cooperation in Science  
and Technology

COST Action BM1303: “A systematic elucidation of  
differences of sex development”.

COST is a European program, financing networking between  
researchers.



# COST ACTION BM 1303: WORKING GROUP 1

## PARTECIPANTI

Martine Cools Paediatric Endocrinology, University of Ghent, Ghent, Belgium.

Anna Nordestrom Paediatric Endocrinology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Ralitsa Robeva Clinical Center of Endocrinology, Medical University-Sofia, Bulgaria.

Joanne Hall CAH support group, Chester, UK.

Puck Westerveld DSDNederland, Amsterdam, Netherlands

Christa Fluck Paediatric Endocrinology, Bern University Hospital, Switzerland.

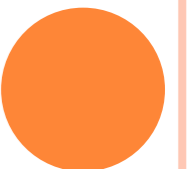
Birgit Kohler Paediatric Endocrinology, Humboldt University Berlin, Germany.

Marta Berra Obstetrics and Gynaecology, Ramazzini Hospital, AUSL Modena, Italy.

Alexander Springer Paediatric Surgery, Medical University Vienna, Vienna, Austria.

Katinka Schweizer Institute for Sex Research, Hamburg, Germany.

Vickie Pasterski Department of Psychology, University of Cambridge, Cambridge, UK.



# COST ACTION BM 1303: WORKING GROUP 1

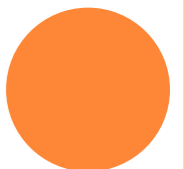
## OBIETTIVI DEL GRUPPO DI LAVORO

Sviluppo di un sistema di fenotipizzazione clinica standardizzato dei pazienti con DSD per tutta la durata della vita in modo tale da poter essere usato per ricerche prospettiche e possa essere inserito nel registro I-DSD.

### The External Genitalia Score validation in progress

Score EGS	Meatal opening	Location left gonad	Location right gonad	Genital tubercle (mm)	Labioscrotal fusion
3	typical male			>30	fused
2.5	coronal/ glandular			26-30	fused
2	penile			21-25	
1.5	penoscrotal	labioscrotal	labioscrotal		
1	scrotal	Inguino-scrotal	Inguino-scrotal	11-20	Posterior fusion
0.5	perineal	inguinal	inguinal		
0	typical female			<10	unfused

COST Action WGI – Cools M, Springer A et al.



# COST ACTION BM 1303: WORKING GROUP 1

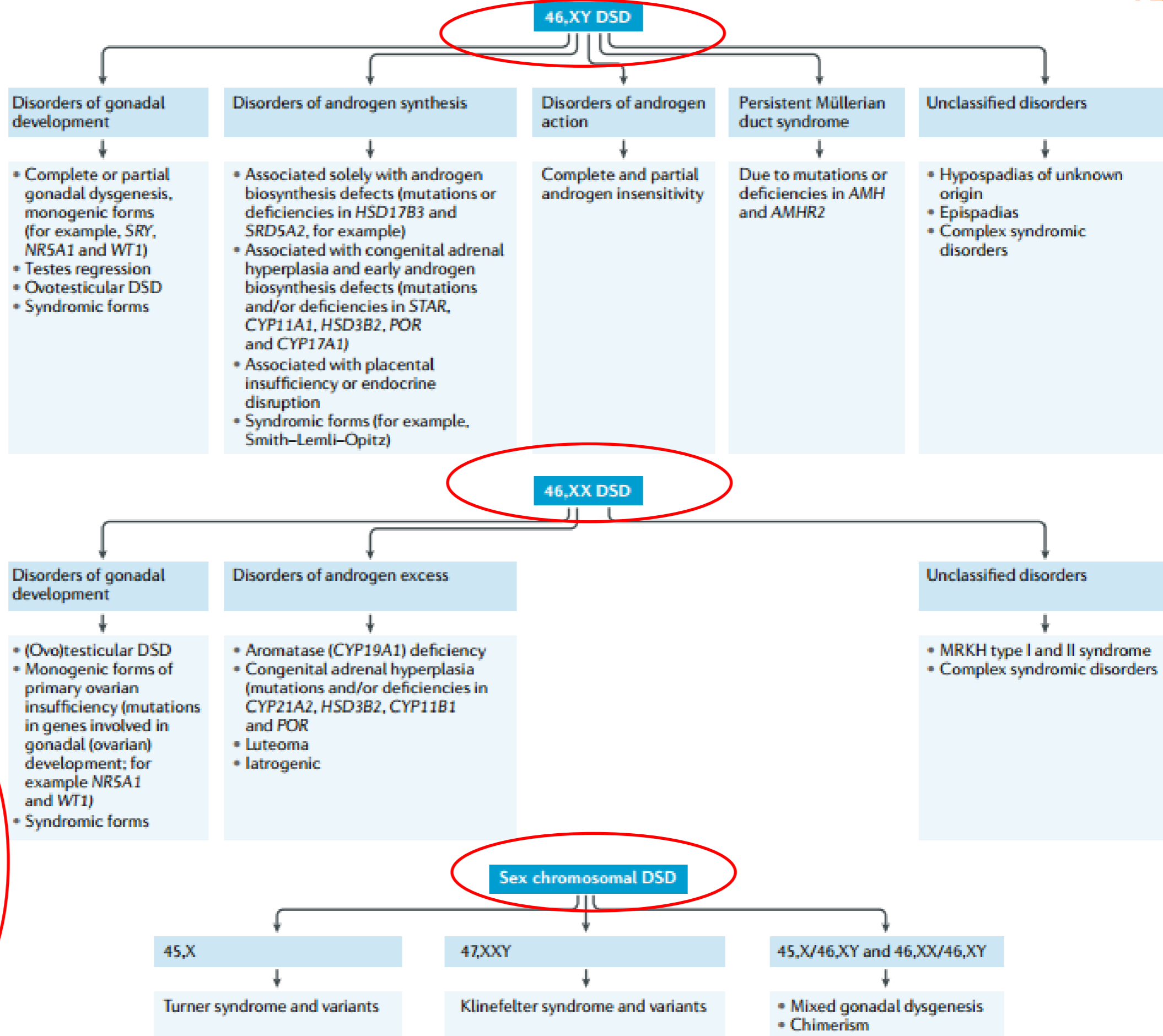
## LAVORO PRODOTTO

- La Dichiarazione di Consenso, riassume le raccomandazioni basate sull'evidenza e basate sull'esperienza per l'assistenza continuativa e la raccolta di dati in individui con DSD attraverso tutte le fasce età e mette in evidenza le priorità di ricerca clinica.
- In tal modo, si propone di contribuire a migliorare la comprensione e la gestione di queste condizioni da parte dei professionisti del settore.
- Inoltre, si propone di dare impulso agli studi multicentrici che faranno luce sui risultati e le comorbilità delle condizioni con DSD nel corso della vita.

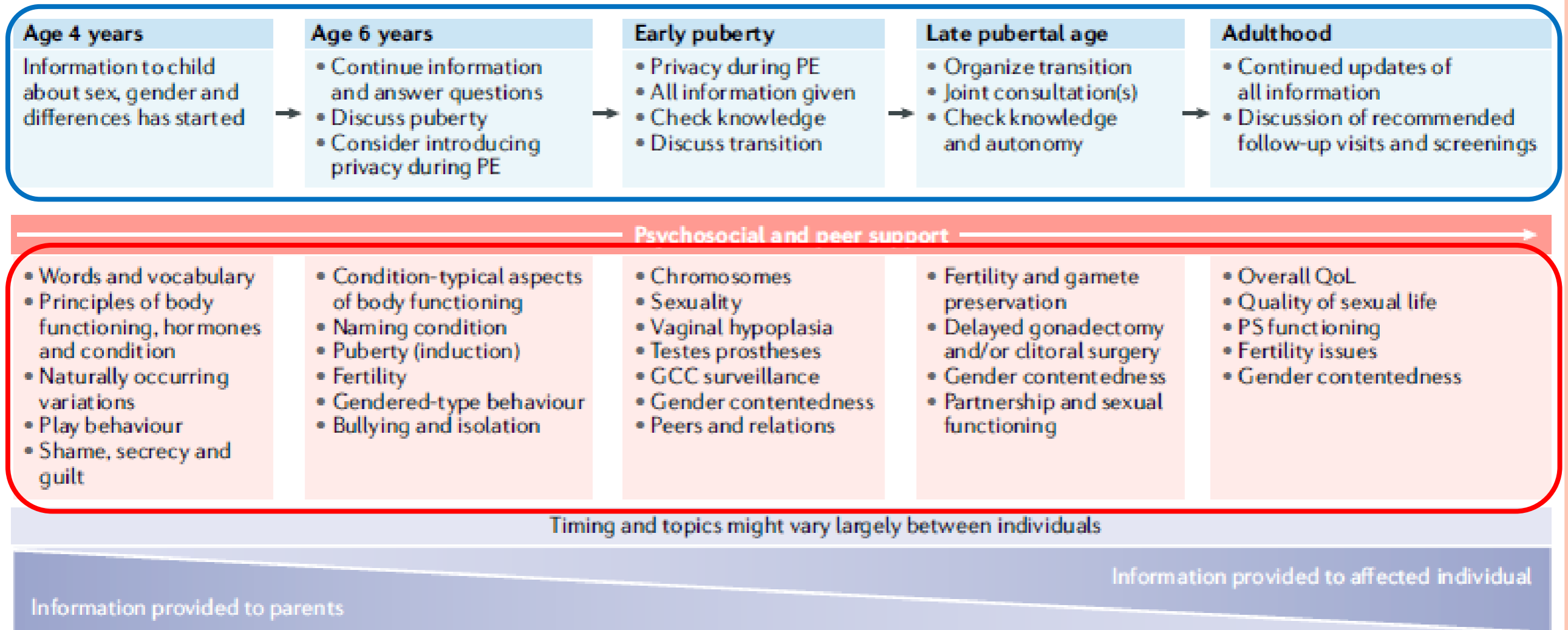


CONDIZIONI CONGENITE IN CUI SESSO CROMOSOMICO, GONADICO O ANATOMICO NON COINCIDONO CON SVILUPPO DELLE GONADI E/O DEI GENITALI.

Primary cause  
 Secondary root  
 Tertiary root



# PROPOSAL FOR MULTIDISCIPLINARY CARE AND DATA COLLECTION IN DSDS ACROSS AGES



L'assistenza multidisciplinare e la raccolta dei dati iniziano alla diagnosi e continuano per tutta la vita dell'individuo.

L'obiettivo del processo di informazione passa gradualmente dai genitori al bambino con DSD.

Il sostegno psicologico e tra pari sono elementi chiave a tutte le età.

Sebbene i tempi e gli argomenti possano variare a seconda delle circostanze individuali, è generalmente accettato che i bambini debbano essere informati sulle loro condizioni in tenera età.

I temi suggeriti che devono essere discussi dai membri del team sono mostrati in riquadri blu nella parte superiore della figura e gli elenchi (non esaustivi) di argomenti importanti all'interno di questi temi sono rappresentati in riquadri rosa al centro della figura.

# ASSESSMENT OF A PATIENT WITH A DSD IN THE CLINICAL PRACTICE

Genetic assessment: appropriate consultations in case of hereditary gonadal disease or susceptibility prior to conception				
Genetic assessment: karyotype and investigations aimed at obtaining a molecular genetic diagnosis and determining heredity				
Clinical assessment				
Milestones	Signs and markers	Focus and/or aims	Specific tools	Current gaps and future developments
External phenotype	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aspects of genitalia</li> <li>Spontaneous pubertal signs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Function and appearance</li> <li>Appropriate pubertal development</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EMS</li> <li>Prader scale</li> <li>Tanner staging</li> <li>FGS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non-binary and objective external genitalia scoring system</li> </ul>
Internal genitalia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Position and size of gonads</li> <li>Development of Müllerian and Wolffian structures</li> <li>Functional capacity</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Function and appearance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Orchidometer</li> <li>US</li> <li>MRI</li> <li>Laparoscopy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>New non-invasive tools for evaluation of gonadal function</li> </ul>
Urological assessment	<ul style="list-style-type: none"> <li>History</li> <li>Bladder function</li> <li>Uroflow and urodynamics</li> <li>External genitalia appearance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevention of incontinence and urinary tract infection</li> <li>LUTS</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>US</li> <li>Cystourethrogram</li> <li>MRI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSD-specific standardized tool to describe long-term urogynaecological outcome</li> </ul>
Gynaecological assessment	<ul style="list-style-type: none"> <li>History</li> <li>External and internal genitalia appearance and function</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Function and appearance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>US</li> <li>MRI</li> <li>Laparoscopy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSD-specific standardized tool to describe long-term urogynaecological outcome</li> </ul>
Sexual assessment	<ul style="list-style-type: none"> <li>Appearance of external genitalia and breasts</li> <li>Sensation</li> <li>Erectile function and QoSL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Satisfactory sexual life in non-operated and operated patients</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>QoSL</li> <li>Questionnaires</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSD-specific QoSL questionnaires</li> </ul>
Growth and bone development	<ul style="list-style-type: none"> <li>Neonatal biometry and detailed anthropometry</li> <li>Bone maturation</li> <li>Bone mass accrual</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Normal growth and development</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Growth chart</li> <li>Skeletal age</li> <li>DXA</li> <li>pQCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Age-specific reference values for bone mass</li> </ul>
Associated features and diseases	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gonadal cancers</li> <li>Involvement of other organs and systems</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Treatment of concomitant diseases</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>X-ray</li> <li>US, CT and/or MRI</li> <li>Gonadal biopsy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non-invasive screening methods for gonadal cancers</li> </ul>
Fertility assessment	<ul style="list-style-type: none"> <li>History</li> <li>Folliculometry and sperm quality</li> <li>Hormonal markers</li> <li>Biopsy (number and maturation of germ cells)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Preservation and enhancement of fertility</li> <li>Follow-up of the offspring's health</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sperm analysis and/or US</li> <li>ART</li> <li>Gamete and tissue cryopreservation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Further development of ART</li> <li>Uterus transplantation</li> <li>Cell reprogramming</li> </ul>
Biochemical assessment				
Milestones	Gonadal function	Adrenal function	Pituitary function	Other organ and systems function
Psychological assessment				
Milestones	Signs and markers	Focus and/or aims	Specific tools	Current gaps and future developments
<ul style="list-style-type: none"> <li>QoL</li> <li>Gender contentedness</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>QoL components</li> <li>Gender dysphoria signs</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Satisfactory QoL</li> <li>(Lack of) gender dysphoria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>QoL and Gender dysphoria questionnaires</li> <li>Personal assessment</li> <li>Sexual assessment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>DSD-specific QoL</li> <li>Questionnaires</li> <li>Age-specific tool for assessment of gender</li> </ul>

La valutazione di un individuo con un (potenziale) (DSD) inizia in epoca prenatale, seguita da valutazioni rilevanti dipendenti dall'età per tutta la vita. La valutazione olistica include indagini genetiche, cliniche, biochimiche e psicologiche (colonna di sinistra). L'uso di una serie di strumenti predefiniti consente la valutazione standardizzata per ciascun dominio, concentrandosi sui risultati rilevanti.

Le lacune attuali e gli sviluppi futuri sono elencati nella colonna di destra. Le linee tratteggiate indicano le interrelazioni tra il paziente con DSD e i familiari e / o i partner; le linee continue indicano interrelazioni tra i diversi aspetti delle valutazioni in base all'età del paziente con DSD.

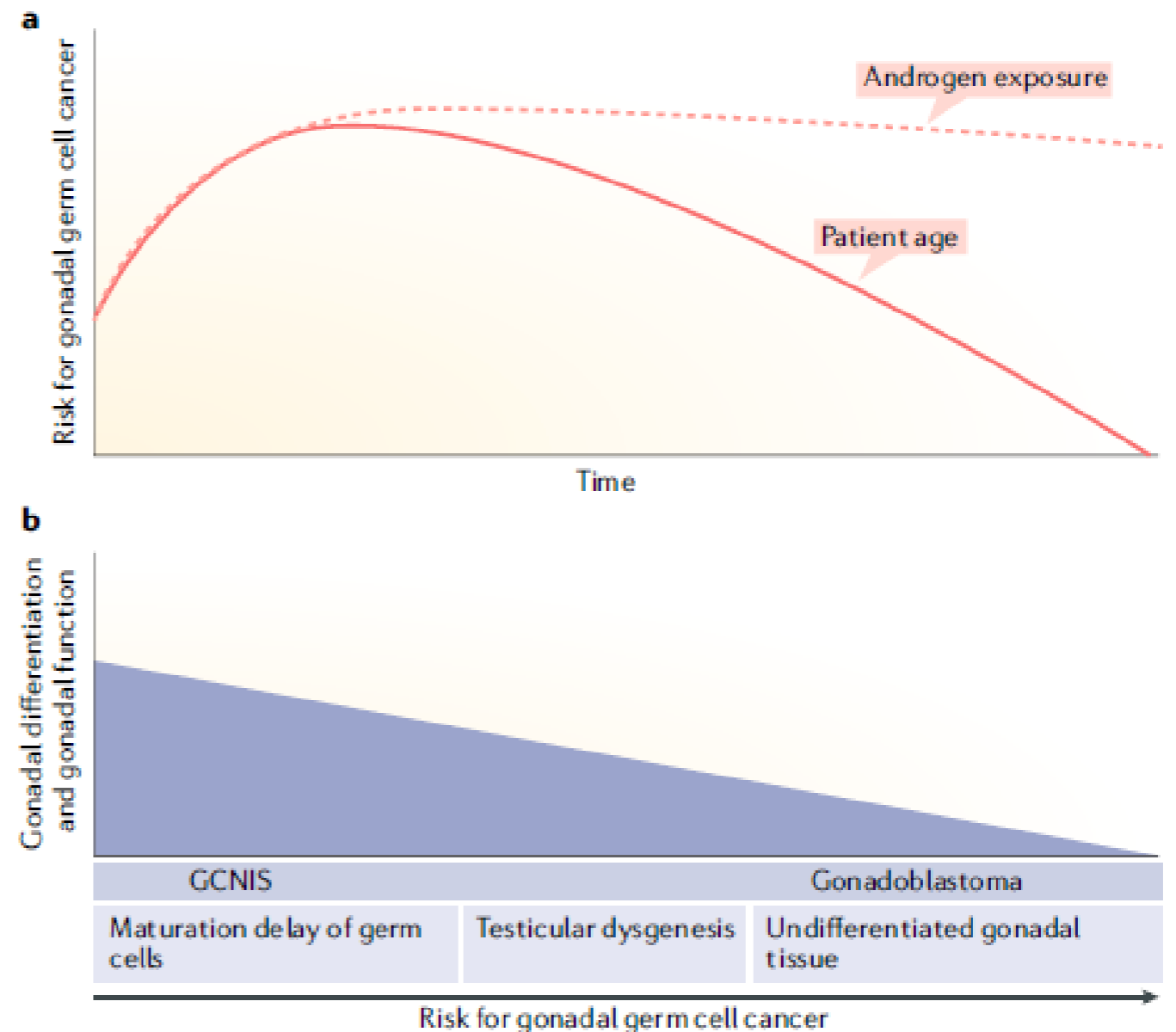
# QUALITY OF LIFE

- L'ottimizzazione della qualità della vita è un obiettivo primario dell'assistenza olistica e della ricerca focalizzata sui risultati.
- Data la rarità delle singole condizioni, la maggior parte degli studi include un conglomerato di diagnosi, che produce risultati incoerenti e la conclusione generale che la QoL correlata alla persona con DSD è sottostimata.
- Inoltre, gli studi precedenti si basano su donne che non hanno sperimentato l'attuale standard di cura centrato sul paziente da un team multidisciplinare.



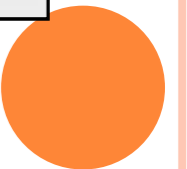
# RISCHIO DI GERM CELL CANCER

- Le varie forme di XY e X / XY DSD hanno un rischio variabile di sviluppare un tumore gonadico delle cellule germinali, modulato da
  - età del paziente,
  - posizione della gonade
  - possibilmente, dalla predisposizione genetica
- Un numero crescente di adulti con DSD tende a mantenere le gonadi. Solo nei prossimi decenni e con meticolosa documentazione di tutti i fattori coinvolti, saranno evidenti gli effetti dell'avanzare dell'età, di malattie concomitanti, terapia sostitutiva inadeguata, uso di farmaci alternativi o esposizione a lungo termine a endocrine disruptors e abitudini di vita sullo sviluppo e la prognosi del cancro gonadico.



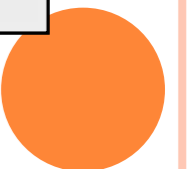
# CONCLUSIONI 1

- L'istituzione di corrette correlazioni genotipo-fenotipo e l'indirizzamento delle lacune identificate nelle nostre attuali conoscenze sono compiti primari della ricerca futura.
- Per raggiungere questi obiettivi, è fondamentale che il follow-up dei pazienti continui per tutta la vita in centri di riferimento dedicati.
- La raccolta prospettica di dati multicentrici negli adulti è uno dei bisogni più urgenti dato che questo gruppo di età è stato a lungo trascurato rispetto alla ricerca clinica.
- Molti adulti DSD sono probabilmente ad aumentato rischio di varie comorbidità cardiovascolari, metaboliche e neuropsicologiche, possibilmente correlate alla costituzione genetica specifica o ai trattamenti attuali.
- I benefici e i rischi della TOS sono in gran parte sconosciuti
- Preoccupazioni per quanto riguarda gli effetti della chirurgia genitale e gonadica ritardata sull'accettazione sociale, il benessere psicologico, il legame genitore-figlio, l'immagine corporea e il funzionamento sessuale, nonché il rischio di malignità delle gonadi mantenute.



# CONCLUSIONI 2

- La creazione di team multidisciplinari dedicati alla gestione delle condizioni DSD in tutto il mondo pone le proprie sfide.
- Per facilitare il follow-up sistematico e strutturato dei pazienti parallelamente all'accumulo di dati per la ricerca DSD, il consenso tra i fornitori di assistenza sanitaria, i ricercatori e gli utenti dei servizi è fondamentale.
- Si raccomanda una valutazione standardizzata, non binaria e olistica delle persone in ogni specifica fase della vita e nel contesto di una valutazione o revisione clinica obbligatoria.
- Gli studi prospettici sono meglio gestiti in un contesto multidisciplinare, inclusi specialisti sia pediatrici che adulti.
- Reti su larga scala che si stanno formando attualmente, l'assistenza sanitaria olistica e la ricerca clinica dovrebbero sempre essere eseguite in accordo con le aspettative di ogni paziente e con il sincero rispetto per la loro integrità.



Grazie alla  
Dott.ssa Marta BERRA  
per il contributo alla  
presentazione  
e a voi tutti per l'attenzione

