

## Een 78, XX ovotesticulaire geslachtsontwikkelingsstoornis, voorheen beschreven als een ‘vrouwelijke echte hermafrodiet’, bij een hond

*A 78, XX ovotesticular disorder of sex development, previously known as a ‘female true hermaphrodite’, in a dog*

<sup>1</sup>H. De Bosschere, <sup>1</sup>A.-S. Platteeuw <sup>2</sup>E. Kindermans, <sup>3</sup>M. Boussemaere, <sup>4</sup>B. Menten

<sup>1</sup>Medisch Labo Bruyland – Afdeling Diergeneeskunde, Beneluxpark 2, B-8500 Kortrijk, België

<sup>2</sup>Handzamestraat 157, B-8610 Handzame, België

<sup>3</sup>Pereboomstraat 7, B-8610 Kortemark, België

<sup>4</sup>Departement Biomoleculaire Geneeskunde, Centrum voor Medische Genetica, Medisch Onderzoekgebouw 1, Universitair Ziekenhuis Gent, C. Heymanslaan 10, B-9000 Gent, België

hendrik.de.bosschere@bruyland.be

### SAMENVATTING

Een twee jaar oude, intacte, zwarte Engelse cocker spaniël werd aangeboden voor electieve castratie. Tijdens het klinisch onderzoek werd een vergrote clitoris met de aanwezigheid van een clitorisbotje waargenomen. De ovaria zagen er macroscopisch groter en vleziger uit dan normaal gezien wordt bij middelgrote hondenrassen van die leeftijd. Microscopisch werden naast normaal ovarieel weefsel ook rudimentaire tubuli seminiferi (testiculair weefsel) waargenomen. Karyotypering op een volbloedstaal toonde een normale 78, XX-euploidie met de aanwezigheid van twee X-chromosomen en de afwezigheid van een Y-chromosoom. De diagnose van een 78, XX ovotesticulaire geslachtsontwikkelingsstoornis werd gesteld. Deze stoornis werd voorheen beschreven als een ‘vrouwelijke echte hermafrodiet’.

### ABSTRACT

A two-year-old, intact, black English Cocker Spaniel was presented for elective spaying. At clinical examination, an enlarged clitoris with an os clitoridis was observed. Laparotomy revealed macroscopically, larger and fleshier looking ovaria than expected in this dogbreed. Histologically, normal ovarian tissue was observed next to rudimentary tubuli seminiferi (testicular tissue). Karyotyping on a blood sample revealed a normal 78, XX euploidy at the chromosomal level with the presence of two X-chromosomes and the absence of a Y-chromosome. Taking everything into consideration, the diagnosis of a 78, XX ovotesticular disorder of sex development was made. This type of sexual developmental disorder was formerly referred to as a ‘female true hermaphrodite’.

### INTRODUCTIE

Interseksualiteit is een zeldzame congenitale afwijking bij huisdieren (Schlafer en Miller, 2007). De termen ‘interseks’ en ‘hermafroditisme’ betekenen dat er genitale kenmerken van beide geslachten aanwezig zijn bij hetzelfde individu (Hare, 1976; Meyers-Wallen, 2001; Passello en Mowat, 2004; Alam et al., 2007). Het woord hermafrodiet is afkomstig uit het Griekse mythologische verhaal van Hermaphro-

ditus, de zoon van Hermes en Aphrodite, die na versmelting met een waternimf mannelijke en vrouwelijke geslachtskenmerken vertoonde.

Intersekse honden worden doorgaans onderverdeeld in ‘echte hermafrodieten’ en ‘pseudohermafrodieten’ (Poth et al., 2010). Echte hermafrodieten (dieren waarvan het chromosomale en gonadale geslacht niet overeenstemmen) worden gekenmerkt door de aanwezigheid van zowel ovarieel als testiculair weefsel in verschillende combinaties: bilaterale ovotestes;

unilaterale ovotestis of de combinatie van een ovarium aan de ene kant en een testis aan de andere. Deze honden hebben ambigue externe genitalia, waarbij de graad van masculinisatie bepaald wordt door de hoeveelheid testiculair weefsel in de gonaden (Poth et al., 2010). Men spreekt van pseudohermafroditisme wanneer het chromosomale geslacht en het gonadale geslacht overeenstemmen, maar niet het fenotypische geslacht, namelijk de externe genitalia. Een hond heeft bijvoorbeeld XX-chromosomen en eierstokken, maar ook een penis. Pseudohermafrodieten worden als mannelijk of vrouwelijk beschouwd naargelang het gonadale geslacht (Poth et al., 2010).

Het stellen van een correcte diagnose bij honden met een geslachtsontwikkelingsstoornis is uitdagend door de vele verschillende interseksmogelijkheden en de aanwezigheid van ambigue externe genitaliën (Poth et al., 2010). Het bepalen van het chromosomale geslacht en het gonadale geslacht is noodzakelijk voor een correcte classificatie van geslachtsontwikkelingsstoornissen en bijgevolg ook voor het stellen van een correcte diagnose (Hare, 1976; Chaffaux et al., 1980; Meyers-Wallen en Patterson, 1986; Melniczek et al., 1999). In tegenstelling tot in de humane geneeskunde ontbreekt een gestandaardiseerde en precieze nomenclatuur in de diergeneeskunde (Poth et al., 2010). Poth et al. (2010) hebben daarom een nieuwe classificatie opgesteld voor geslachtsontwikkelingsstoornissen op basis van het chromosomale, gonadale en fenotypische geslacht. De nieuwe terminologie is gebaseerd op het aantal chromosomen (namelijk 77, 78 (= normaal aantal), 79); het gonadale geslacht (normaal XX of XY, maar ook XO, XXX of XXY) en fenotypische geslachtsafwijkingen.

Hieronder volgt de beschrijving van een ‘vrouwelijke echte hermafrodit’, aan de hand van karyotypering, histologisch onderzoek van de gonaden en het inwendige geslachtsapparaat, en het macroscopisch uitzicht van de externe genitalia. Volgens de recente nomenclatuur is dit een hond met een 78, XX ovotestculaire geslachtsontwikkelingsstoornis.

## CASE REPORT

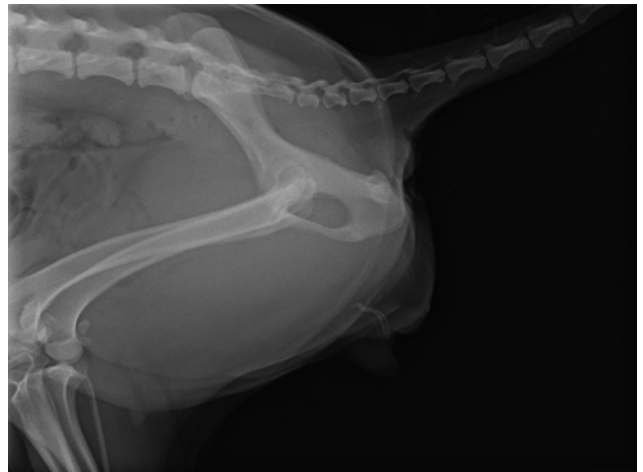
Een twee jaar oude, intacte, zwarte Engelse cocker spaniël werd aangeboden voor electieve castratie.

### Klinisch onderzoek

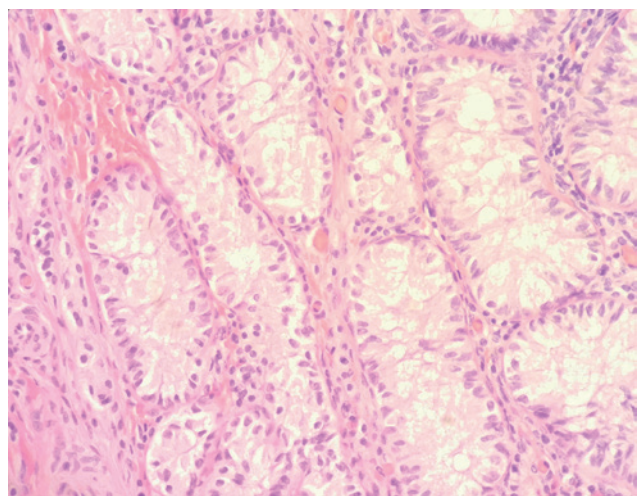
Tijdens het lichamelijk onderzoek werd als toevallsbevinding een sterk vergrote, uit de vulva puijende clitoris waargenomen (Figuur 1). Tijdens het radiografisch onderzoek werd een duidelijk os clitoridis vastgesteld (Figuur 2). Voor dit hondenras waren de ovaria macroscopisch gezien eerder groot, rond en erg vlezig, waardoor de ovaria min of meer op testes leken. De uterus en cervix hadden een normaal macroscopisch aspect. Gezien de zeldzame presentatie



**Figuur 1. Macroscopische opname van de clitoris.**



**Figuur 2. Radiografische opname met een os penis in de clitoris.**



**Figuur 3. Microscopisch beeld van de ovotestis. In het ovariumparenchym is er een uitgebreide aanwezigheid van rudimentaire tubuli seminiferi (testisweefsel) met vermoedelijk sertolicellen (400x-vergroting - hematoxiline-eosinekleuring).**

werden de ovaria en de uterus opgestuurd naar Medlab Bruyland (Kortrijk) voor histologisch onderzoek en werd aanvullend een bloedstaal genomen voor hormoonbepaling en genetisch onderzoek.

De resultaten van de serum-hormoonanalyses waren: 2,91 µg/l anti-Mülleriaan hormoon; <0,5 ng/l 17-beta-oestradiol; 0,43 ng/l progesteron; <2,6 µg/l testosteron.

### Histologie

De uterushoornen (afmetingen beiderzijds 8,5x0,8cm) vertoonden een normale histologische opbouw van de verschillende tunica's met een erge stuwning van de bloedvaten en lokaal oedeem van het endometrium. De ovaria maten 1,5x1,8x1,0cm. Het ene ovarium bevatte vijf corpora lutea en enkele kleine follikels aan de periferie. Centraal in het ovarium waren er talrijke rudimentaire tubuli seminiferi (testisweefsel) met vermoedelijk sertolicellen ingebed in collageen bindweefsel (Figuur 3). Het andere ovarium vertoonde hetzelfde histologisch beeld als het reeds beschreven ovarium, maar dan zonder de corpora lutea.

### Genetisch onderzoek

Het DNA werd onderzocht door middel van lage resolutie volledige genomsequencing. Alle gesequencende DNA-fragmenten werden vervolgens gemapt ten opzichte van het ROS\_Cfam\_1,0 referentiegenoom (National Center of Biotechnology Information), omdat hierin ook het Y-chromosoom vertegenwoordigd is. Het resultaat van deze analyse was op een normaal vrouwelijk individu. Er bleken twee X-chromosomen aanwezig te zijn en er kon geen materiaal van het Y-chromosoom gevonden worden in het DNA.

Uit bovenstaande bevindingen kan geconcludeerd worden dat het chromosomale geslacht van deze hond 78, XX en dus vrouwelijk was. Maar op gonadaal niveau was er sprake van de aanwezigheid van bilaterale ovotestes, die op hun beurt geleid hebben tot het afwijkende vrouwelijke fenotype met als duidelijk masculinisatiekenmerk de vergrote clitoris met aanwezigheid van een os clitoridis. Uit het voorgaande kan besloten worden dat deze hond een 'echte hermafrodiet' is.

## DISCUSSIE

De normale seksuele differentiatie van het geslacht verloopt bij zoogdieren in drie fasen: het chromosomale geslacht wordt bepaald bij de bevruchting, nadien volgt de ontwikkeling van het gonadale geslacht en tot slot is er de ontwikkeling van het fenotypisch geslacht.

Interseksualiteit is het gevolg van een afwijking

tijdens een van deze drie fasen (Kim en Kim, 2006; Lyle, 2007; Poth et al., 2010). Dit uit zich in een grote verscheidenheid aan afwijkingen waarbij de overkoepelende term 'interseksualiteit' niets zegt over de basis van de afwijking (Kim en Kim, 2006; Lyle, 2007; Poth et al., 2010). Geslachtsontwikkelingsstoornissen worden veroorzaakt door genetische of chromosomale afwijkingen, maar ook iatrogene hormonale of chemische blootstelling kan een rol spelen (Pasello-Legrand en Mowat, 2004).

Het chromosomale geslacht wordt bij de bevruchting bepaald door de versmelting van de vrouwelijke en mannelijke gameet. Onder normale omstandigheden kan het vrouwelijke (XX) dier enkel een X-chromosoom doorgeven terwijl het mannelijke individu (XY) een X- of een Y-chromosoom kan doorgeven. Onder normale omstandigheden hebben de nakomelingen het vrouwelijke XX-chromosomale of het mannelijke XY-chromosomale geslacht. Afwijkingen op dit niveau resulteren in afwijkingen in het aantal geslachtschromosomen (XO, XXX, XXY) of XXY-chimerisme, i.e. het voorkomen van cellen met verschillende genetische achtergronden in één enkel individu of XX-XY-mozaïcisme, i.e. een variatie van genetisch materiaal in verschillende cellen in het lichaam. Het onderscheidt zich van chimerisme doordat bij mozaïcisme alle cellen voortkomen uit één enkele bevruchte eicel (Pasello-Legrand en Mowat, 2004). De hond in deze casereport had de chromosomencombinatie XX. De afwijking bevindt zich in dit geval niet op het chromosomale niveau.

Wanneer het chromosomale geslacht niet overeenstemt met het gonadale geslacht, spreekt men van *sex reversal*. Er worden twee types onderscheiden, namelijk XX *sex reversal* (XXSR) en XY *sex reversal* (XYSR). Zowel bij XXSR als bij XYSR is er een variabele ontwikkeling van ambigue externe genitaliën in positieve correlatie met de hoeveelheid testiculaire weefsel in de gonaden (Meyers-Wallen en Patterson, 1989; Feldman en Nelson, 2004). Er zijn twee subcategorieën van XXSR, namelijk 'XX echt hermafroditisme' en 'XX mannelijk syndroom' (Meyers-Wallen en Patterson, 1989; Feldman en Nelson, 2004). De kenmerken van een XX echte hermafrodiet zijn de aanwezigheid van zowel ovarieel als testiculaire weefsel in één van de drie verschillende mogelijke variaties (zie supra) (Meyers-Wallen en Patterson, 1989; Feldman en Nelson, 2004). Bij deze dieren is het paramesonefrotisch buisjessysteem (vrouwelijk geslachtsapparaat: uterus) niet beïnvloed, terwijl het mesonefrotisch buisjessysteem (mannelijk geslachtsapparaat) deels kan ontwikkeld zijn. Dit was het geval bij de hond beschreven in deze casuïstiek. Bij een XX mannelijk individu is er geen ovarieel weefsel, maar wel bilateraal niet-spermatogene testes in een ovarieële positie en afgeleiden van zowel het mesonefrotisch als paramesonefrotisch buisjessysteem. Het resultaat is een gelijktijdige vorming van zowel vrouwelijke als mannelijke genitale organen in een variabele

graad van ontwikkeling (Meyers-Wallen en Patterson, 1986).

Er wordt een genetische etiologie voor *sex reversal* gesuggereerd (Sarafoglou en Ostrer, 2000; Cotinot et al., 2002). Bij de Amerikaanse cocker spaniël is er een autosomaal recessieve genvariant (allel) bekend die aanleiding geeft tot XX echt hermafroditisme en XX mannelijke dieren (Selden et al., 1984). Waarschijnlijk is dit gen ook aanwezig bij andere rassen zoals de Duitse kortharige pointer, Noorse elandhond, mopshond, de beagle, Engelse cocker spaniël, kerry blue terriër, de weimaraner en Duitse herder (Stewart et al., 1972; Williamson, 1979; Meyers-Wallen et al., 1985; Randolph et al., 1987; Meyers-Wallen en Patterson, 1989; Melniczek et al., 1999; Switonski et al., 2004). De hond in deze casereport was een Engelse cocker spaniël.

Hormoonbepalingen (AMH, oestradiol, progesteron en testosteron) leverden geen specifieke abnormaliteiten of diagnostische indicaties op die van nut waren voor de diagnosestelling.

Tot slot zijn er nog de pseudohermafrodieten, waarbij het fenotypische geslacht afwijkt van het chromosomale en het gonadale geslacht, en waarbij deze laatste wel in overeenstemming zijn. Bij mannelijke en vrouwelijke pseudohermafrodieten kunnen zowel de externe als de interne genitaliën afwijkend zijn (Poth et al., 2010).

## CONCLUSIE

Geslachtsontwikkelingsstoornissen dienen onderverdeeld te worden op basis van het chromosomale, het gonadale en het fenotypische geslacht (Poth et al., 2010). Gebaseerd op de nieuwe nomenclatuur (Poth et al., 2010) moet deze hond gedefinieerd worden als een hond met een 78, XX ovotesticulaire geslachtsontwikkelingsstoornis. Dit werd voorheen beschreven als een ‘vrouwelijke echte hermafrodit’.

## DANKBETUIGING

De auteurs willen het personeel van Medlab Bruyland en het Centrum voor Medische Genetica bedanken voor hun assistentie bij de analyses. Prof. dr. K. Chiers en Prof. dr. L. Van Brantegem (Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent) worden bedankt voor hun tweede opinie betreffende de histologie van de ovaria.

## REFERENTIES

Alam M. R., Cho Y. G., Cho S. J., Lee J. I., Lee H. B., Tae H. J., Kim I. S., Kim N. S. (2007). Male pseudohermaphroditism in dogs: three case report. *Veterinarni Medicina* 52(2), 74-78.  
Chaffaux S., Mailhac J. M., Cribiu E. P., Popescu C. P.,

Cotard J. P. (1980). L'intersexualité chez le chien (*canis familiaris*). A propos de quatre cas. *Record Médecin Vétérinaire* 156, 179-192.  
Cotinot C., Pailhoux E., Jaubert F., Fellous M. (2002). Molecular genetics of sex determination. *Seminars in Reproductive Medicine* 20, 157-168.  
Feldman E. C., Nelson R. W. (2004). Infertility, associated breeding disorders, and disorders of sexual development. In: Feldman, E.C., Nelson, R.W. (editors). *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. Third edition, Saunders, pp. 893-898.  
Hare W. C. D. (1976). Intersexuality in the dog. *Canadian Veterinary Journal* 17, 7-15.  
Kim K. S., Kim O. (2006). A hermaphrodite dog with bilateral ovotestes and pyometra. *Journal of Veterinary Science* 7(1), 87-88.  
Lyle S. K. (2007). Disorders of sexual development in the dog and cat. *Theriogenology* 68, 338-343.  
Melniczek J. R., Dambach D., Prociuk U., Jezyk P. F., Henthorn P. S., Patterson D. F., Giger U. (1999). Sry-negative XX sex reversal in a family of Norwegian Elkhounds. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 13, 564-569.  
Meyers-Wallen V. N., Patterson D. F. (1986). Disorders of sexual development in the dog. In: Morrow, D.A. (editor). *Current Therapy in Theriogenology: Diagnosis, Treatment and Prevention of Reproductive Diseases in Animals*. Second edition, WB Saunders, pp. 567-574.  
Meyers-Wallen V. N., Patterson D. F. (1989). Sexual differentiation and inherited disorders of sexual development in the dog. *Journal of Reproduction and Fertility Supplement* 39, 57-64.  
Meyers-Wallen V. N., Bowman L., Acland G. M., Palmer V. L., Schlafer D., Fajt V. (1995). Sry-negative XX sex reversal in the German Shorthaired Pointer dog. *Journal of Heredity* 86, 369-373.  
Meyers-Wallen V. N., Schlafer D., Barr I., Lovell-Badge R., Keyzner A. (1999). Sry-negative XX sex reversal in purebred dogs. *Molecular Reproduction and Development* 53, 266-273.  
Meyers-Wallen V. N. (2001). Inherited abnormalities of sexual development in dogs and cats. In: Concannon P.W., England G., Versteegen III J. and Linde-Forsberg C. (editors). *Recent Advances in Small Animal Reproduction, International Veterinary Information Service*. Ithaca NY (www.ivis.org), A1217.0901.  
Meyers-Wallen V.N. (2009). Review and update: genomic and molecular advances in sex determination and differentiation in small animals. *Reproduction in Domestic Animals* 44, 40-46.  
Passello-Legrand F., Mowat V. (2004). Two cases of spontaneous pseudohermaphroditism in cyanomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Journal of Veterinary Medicine* 51, 344-347.  
Poth T., Breuer W., Walter B., Hecht W., Hermanns W. (2010). Disorders of sex development in dog – Adoption of a new nomenclature and reclassification of reported case. *Animal Reproduction Science* 121, 197-207.  
Randolph J. F., Center S. A., McEntee M., Goldberg E. H. (1987). H-Y antigenpositive XX true bilateral hermaphroditism in a German Shorthaired Pointer. *Journal of the American Animal Hospital Association* 24, 417-420.  
Sarafoglou K., Ostrer H. (2000). Familial sex reversal: a review. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85, 483-493.

Schlafer D. H., Miller R. B. (2007). Pathology of the genital system of the non gravid female. In: Grant Maxie, M. (editor). *Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Volume 3, fifth edition. Elsevier Saunders, pp. 431-444.

Selden J. R., Moorhead P. S., Koo G. C., Wachtel S. S., Haskins M. E., Patterson D. F. (1984). Inherited XX sex reversal in the cocker spaniel dog. *Human Genetics* 67, 62-69.

Stewart R. W., Menges R. W., Selby L. A., Rhoades J. D., Crenshaw D. B. (1972). Canine intersexuality in a Pug breeding kennel. *The Cornell Veterinarian* 62, 464-473.

Switonski M., Nowacka J., Skorczyk A., Chmurzynska A., Nizanski W. (2004). Hereditary sex-reversal syndrome (78,XX; SRY-negative) in German Shepherd puppies. *Medycyna weterynaryjna* 60, 705-707.

Williamson J. H. (1979). Intersexuality in a family of Kerry Blue Terriers. *Journal of Heredity* 70, 138-139.



© 2024 by the authors. Licensee Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift, Ghent University, Belgium. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## OP EEN PAARD

Een paard stond meer dan honderd jaar  
te wachten voor de Horse Shoe Bar.  
Daarin zat dokter J. van Dieren  
De Slag bij Waterloo te vieren.  
“Hij lust hem”, sprak de trouwe klepper  
“die oude streptococconmepper.  
Dit wordt beslist weer nachtwerk, net  
als laatst, toen Leiden was ontzet.”

Trijntje Fop (Kees Stip, 1951)

*Noot voor de Vlaamse lezers: Leiden ontzet (uit een langdurige belegering verlost) is een beruchte episode uit de opstand van de Nederlanden tegen de Spanjaarden in 1573-1574.*