

Mikropenis

E Martin Ritzén¹

*Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa och Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska Institutet och Karolinska Sjukhuset, Stockholm, Sverige*

Introduktion

Betyder penisstorleken någonting? Ja, det får man nog säga att den gör. Dels som en indikator på att det kan finnas ett underliggande problem som är viktigt att identifiera omedelbart under neonatalperioden, dels som ett psykologiskt problem för den uppväxande pojken och den vuxne. I vår alltmer sexualiserade värld är det svårt för många pojkar att acceptera sin kropp, inte minst sin penis, vare sig den verkligen är ovanligt liten (mätt i objektiva mått) eller liten endast i tonåringens eller den unge mannens sinne. En gammal studie (som jag inte har lyckats spåra) säger att 75 % av alla unga män anser sig ha en mindre penis än genomsnittet. I statistiska termer kan man kanske sätta gränsen för "normal" penislängd vid -2.5 eller -2.0 SD. Det kan översättas till en prevalens av c:a 0.3 - 2 %.

I barnendokrinologisk litteratur används termen "mikropenis" för att beskriva en för åldern liten, men i övrigt välformad penis. En liten penis vid samtidig hypospadi inkluderas alltså inte. Den distinktionen är en viktig fingervisning om de bakomliggande orsakerna till en ofullständig tillväxt av penis: En liten penisstorlek tillsammans med hypospadi betyder att organdifferentieringen

under första trimestern "gått snett", medan en isolerad liten storlek anger att den förväntade penistillväxten under andra och tredje trimestern inte varit fullgod. Båda kan indikera en bakomliggande sjukdom som kan ge allvarliga symptom redan i neonatalperioden. För att förstå sambanden och de differentialdiagnostiska resonemangen är det som alltid bra att börja med att analysera den normala, fysiologiska utvecklingen och de mekanismer som styr denna.

Normal penisutveckling

Manliga yttre könsorgan kan skiljas från kvinnliga från c:a 6:e graviditetsveckan, räknat från senaste menstruation. Fram till 12:e veckan sker en successiv förskjutning av urethras mynning från penisbasen till toppen av glans, samtidigt med en måttlig tillväxt. Denna utveckling kräver normala mängder och normal verkan av manliga könshormoner. En tidig störning av androgenproduktionen från de fetala Leydigcellerna kommer alltså att leda till hypospadi - urethramynningen kommer att mynna någonstans på penis ventrala sida. Det kan bero på en störd utveckling av själva testiklarna (testikulär dysgenesi), av Leydigcellerna (Leydigcellsaplasi, beroende på defekta receptorer för LH/hCG) eller på en brist på något av de fem enzymer som krävs för att Leydigcellerna ska kunna syntetisera testosteron från kolesterol.

¹: Korrespondans till:

Professor E Martin Ritzén
Institutionen för Kvinnors och Barns Hälsa och
Astrid Lindgrens Barnsjukhus
Karolinska Institutet och Karolinska Sjukhuset
Stockholm
Sverige
E-post: Martin.Ritzen@eki.se

Men det räcker inte med normal testosteronproduktion. Testosteron måste också kunna omvandlas till dihydrotestosteron i målorganen genom enzymet 5α -reduktas. Om den enzymaktiviteten saknas helt så kommer den maskulina utvecklingen av yttre genitalia att utebli eller bli bristfällig. Vid födelsen har då barnet i huvudsak kvinnliga yttre könsorgan, trots normal produktion av testosteron. Detta gäller också om känsligheten för androgena hormoner är nedsatt (androgenokänslighetssyndrom, eng. "Androgen Insensitivity Syndrome, AIS", också kallat testikulär feminisering eller Morris' syndrom). Androgenokänsligheten beror i allmänhet på en inaktiverande mutation i androgenreceptorgenen. Vid fullständig androgenokänslighet är yttre genitalia helt kvinnliga trots normal testikelutveckling och normalt manliga nivåer av testosteron. Partiell androgenokänslighet kan ge en mycket varierande fenotyp, från grav hypospadi till normal manlig utveckling - det senare ev. kombinerat med mikropenis och/eller nedsatt fertilitet.

Alla de ovanstående orsakerna till hypospadi kan dokumenteras efter barnets födelse. Men hos en majoritet av de pojkar som föds med hypospadi kan man inte påvisa någon patologisk testosteronproduktion eller -känslighet. En hypotetisk förklaring skulle kunna vara att androgenproduktionen kommit igång för sent, så att den organogenetiska perioden (i huvudsak under den första trimestern) hunnit avslutas innan penisutvecklingen har blivit färdig. Eftersom den första stimulationen av fostrets Leydigceller sker genom korigonadotropin (hCG) från placenta, utan medverkan av fostrets hypofysära gonadotropiner LH och FSH, skulle en försenad eller bristfällig hCG-produktion få hypospadi till följd. En sådan brist är svår att diagnostisera i efterhand.

Efter 12:e graviditetsveckan sker en fortsatt tillväxt av penis och skrotum. Detta kräver normala mängder testosteron i blodet, producerat i fostrets testiklar. Om fosterhypofysens gonadotropinproduktion är bristfällig kommer det att resultera i en alltför låg testosteronproduktion, och tillväxten av penis och skrotum blir dålig. Mikropenis vid födelsen kan alltså signalera hypofysinsufficiens. Om den drabbar flera framlobshormoner (förutom gonadotropinerna LH och FSH också somatotropin, ACTH och TSH) kan barnet under första dagarna utveckla mycket allvarlig hypoglykemi. Mikropenis kan också vara

tecken på isolerad brist på hypofysgonadotropiner (hypogonadotrop hypogonadism, ofta förenat med anosmi i Kallmanns syndrom). I det extrema fallet anencephali är hela den manliga utvecklingen styrd av hCG. Bristen på hypofysära gonadotropiner resulterar alltså i en normalt formad men mycket liten penis (Figur 1).

Den genetiska styrningen av testikelutveckling och därmed manlig könsdifferentiering är värd en särskild översikt (1,2).

Definition av mikropenis

Penislängd mäts i allmänhet från os pubis till toppen av glans på en sträckt penis. En praktisk mätmetod är att använda en trubbig träspatel som sätts mot os pubis, just dorsalt om penisroten, stäcka penis och markera toppen av glans på



Figur 1

De yttre könsorganen hos en pojke med fullständig anencephali. Bilden kan ses som en illustration av hur långt differentieringen av manliga könsorgan kan komma utan hypofysära gonadotropiner. Penis mätte 10 mm i längd, utan hypospadi. Testiklarna återfanns i buken och vägde vardera 50 mg.

spateln. Konturen av glans kan ses även om förhuden inte kan dras tillbaka. Omkretsen är svår att mäta på ett reproducerbart sätt - diametern är lättare. En fullgod undersökning bör också innefatta palpation av corpora cavernosa, liksom skrotum och testiklar. Den referens som fortfarande är mest använd publicerades av Schonfeld redan 1943 (3) (Figur 2) Nyare referensmaterial finns också för olika etniska grupper (4-8).

Vid födelsen varierar medelvärden för penislängd kring 3.0 - 3.7 cm i olika populationer, och den mest använda gränsen mot mikropenis, -2.5 SD, kring 2.3 - 2.6 cm. Under barndomen före pubertetsinträdet sker en relativt blygsam penistillväxt, parallellt med den allmänna kroppstillväxten. När testikelaktiviteten återigen aktiveras i början av puberteten tar penistillväxten fart och når sin slutlängd i slutet av puberteten, oftast vid 18-årsåldern. Hos den vuxne mannen anges penislängden i olika publikationer vara 13.2 - 16.7 cm, med små skillnader mellan kaukasier och afroafrikaner i USA (9).

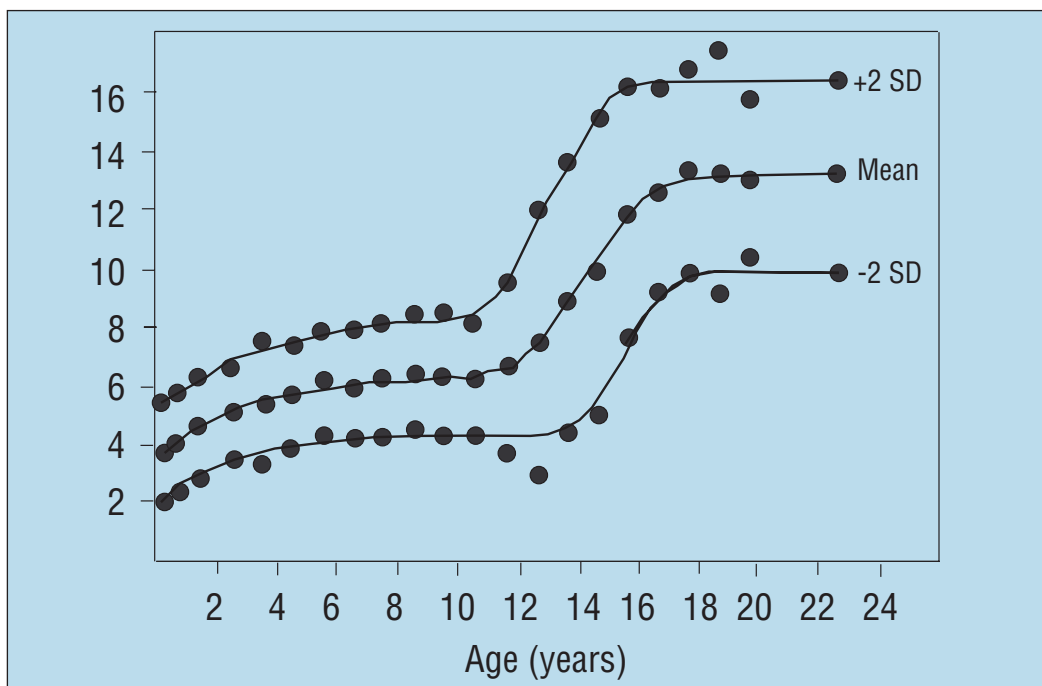
Penislängden hos pojkar födda i vecka 24 - 36 är nästan linjärt proportionell mot gestationsåldern (4-5). I dessa artiklar återfinns nomogram för penislängd för pojkar födda vecka 24 - 36 resp. 36 - 42.

Naturalförlopp

De publikationer som beskriver uppföljning av barn med mikropenis till vuxen ålder är få och små vad gäller antal patienter (9-12). Dessutom har de under barn- och ungdomsåren oftast behandlats med testosteron i någon form. Det är sannolikt omöjligt att sammanfatta naturalförloppet för gruppen i stort, eftersom de bakomliggande orsakerna är så olika.

Bakomliggande orsaker till mikropenis

Gemensamt för alla är att androgenstimulationen av penistillväxten från gestationsvecka 12 har varit bristfällig. Den vanligaste orsaken till detta är bristande produktion av gonadotropiner. Denna gonadotropa stimulation av Leydigcellernas androgenproduktion sker fram till dess huvudsakligen genom hCG - därefter sjunker det placentära gonadotropinet snabbt och en fortsatt testosteronproduktion (och därmed penistillväxt) kräver fungerande LH- sekretion från fosterhypofysen. Några olika kliniska tillstånd som ger pre-



Figur 2

Medelvärden och +/- 2 SDS för penislängd vid olika åldrar; enl. ref. (3).

natal hypogonadotropism och mikropenis listas i tabell 1. Se också översikten av Aaronson (13).

Handläggning av mikropenis hos nyfödda

Under en period på 1960- och 70-talet ansåg man att en manlig könsroll var oförenlig med en mycket liten penis, och att det inte fanns några metoder att postnalt öka penistillväxten. Därför ändrades könstillhörigheten för ett antal barn med mikropenis från pojke till flicka (9). De flesta av dessa har accepterat sin kvinnliga könsroll även som vuxna (10), men många har uttryckt motsatsen. Med dagens kunskap om resultat av behandling med testosteron, liksom ökad insikt i att prenatala androgener präglar framtida beteende i manlig riktning, är könsbyte p.g.a. mikropenis hos nyfödda närmast kontraindicerat (14-15).

När en pojke föds med mikropenis är det mycket angeläget att bevaka utveckling av ev. hypoglykemi. Den är särskilt uttalad vid en samtidig brist på gonadotropiner, somatotropin och ACTH, men kan förekomma även vid isolerad somatotropinbrist. Om hypoglykemien får gå för långt kan även en enstaka episod leda till allvarlig hjärnskada. Sedvanlig utredning av hypoglykemi bör göras, innefattande bestämning av kortisol, thyroxin, somatotropin, LH, FSH och insulin. Insatt substitution av konstaterade brister hindrar fortsatt hypoglykemi.

Konstaterad mikropenis, d.v.s. penislängd

mindre än -2.5 SDS (hos nyfödda < 2.5 cm) är indikation för behandling med androgener. Det mest använda protokollet innefattar 25 mg testosteronenat i.m. per månad, totalt tre doser. För barn över ett års ålder ges 50 mg per dos. Sannolikt är effekten bättre ju tidigare behandlingen sätts in, men det saknas vetenskapligt belägg för detta. Min mentor Judson Van Wyk brukade säga att "the penile epiphyses close, if not treated early"! Testosteronenat kommer inte att finnas tillgängligt som registrerat preparat i Sverige efter 2005. Tyvärr saknas erfarenhet för användning av dess efterföljare, testosteronundekanonat i olja för i.m. bruk, för denna indikation. Det senare preparatet har en längre duration, upp till tre månader, är dyrt och saknar barnanpassade förpackningsstorlekar (finns endast i 1000 mg-doser). Testosteronenat kan dock fortfarande levereras efter individuell licens från läkemedelsmyndigheten.

Ett alternativ är att använda testosteron löst i en gel, eller att låta apoteket komponera en kräm eller en gel med testosteron eller dihydrotestosteron (16) i lagom styrka, för lokal applikation. Den teoretiska fördelen med DHT snarare än testosteron är att DHT är aktivt i nyföddhetsperioden även vid 5 α -reduktasbrist, och att en del av DHT hinner metaboliseras till inaktiva steroider innan det når cirkulationen. Vid normal androgenkänslighet räcker oftast 1 % testosteron eller DHT i en lämplig krämbas, ex. Essex B. För att kunna dosera exakt kan man använda en avklippt tunn injektionsspruta i plast för att aspirera en lämplig

Tabell 1

Några sjukdomar eller syndrom som ofta är förenat med mikropenis vid födelsen.

Sjukdom/syndrom	Vanliga fynd hos den nyfödde, förutom mikropenis och små testiklar
Panhypopituitarism	GH-, TSH och ACTH-brist. N.B. hypoglykemi!
Anencephali	Hypotalamus saknas. Retinerade, mycket små testiklar.
Isolerad LH- och FSH-brist	Inga obligata symptom. Retentio testis är vanligt.
Kallmanns syndrom	Anosmi eller hyposmi, retentio testis
Isolerad grav tillväxthormonbrist	Neonatal hypoglykemi.
Prader-Willis syndrom	Muskulär hypotoni, retentio testis.
Testikelatrofi ("Vanishing testes")	Tom skrotum
49, XXXY-syndrom	Retentio testis
Robinows syndrom	Kortvuxenhet, karakteristiskt ansikte. Primär hypogonadism.

mängd, 0.3 - 0.5 ml, som appliceras på glans och peniskropp en gång per dag under 2-3 månader. Koncentrationen testosteron i blod bör kontrolleras c:a en vecka efter start eller dosändring. En nivå av 3-10 nmol/L eftersträvas. Vid sällsynta fall av mikropenis och samtidig hypospadi kan den bakomliggande orsaken vara partiell androgenokänslighet eller 5 α -reduktasbrist. Då kan en högre koncentration av dihydrotestosteron användas. Tyvärr är maximala lösligheten för de aktuella steroiderna i Essex B kräm 1%. Man kan då förskriva en gel med följande komposition:

Androstanolonum (dihydrotestosteron) eller testosteronum 3g

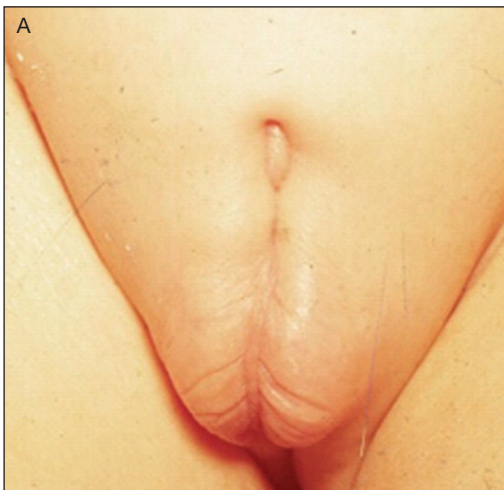
Ethanolum 60 ml

Hydroxypropylcellulosum 4 g

Glycerolum 85% 40 ml

Den höga koncentrationen alkohol gör att den svider under någon minut efter applikation på tunna slemhinnor.

Behandling med dessa doser testosteron eller dihydrotestosteron under 3 månader torde inte ha någon signifikant effekt på skelettålder och tillväxt, särskilt inte under första levnadsåret, då skelettets känslighet för androgener förefaller vara mindre än efter 1½ års ålder (17). Observera att om den bakomliggande orsaken till mikropenis är hypopituitarism (Fig 3) bör behandling med somatotropin inledas samtidigt med testosteron.



Sannolikt har man en additiv effekt av de båda hormonerna även på penistillväxt.

Uppföljning av behandlingsresultat till vuxen ålder

De få publikationer som behandlar detta omfattar få patienter med varierande orsaker till mikropenis. De flesta har också behandlats på något sätt vid en varierande ålder (18-20).

Det är därför svårt att dra generella slutsatser om både naturalförlopp och resultat av behandling. Den bästa effekten kan mätas i slutet av den aktuella behandlingen - sedan sjunker storleken tillbaka något, fram till den förnyade androgena stimulationen under puberteten, med eller utan hjälp av substitutionsbehandling. Det verkar inte finnas någon klar korrelation mellan penislängd före behandling och slutlängd, inte heller mellan det initiala tillväxtsvaret och slutresultatet i vuxen ålder. Även om en stor del av den penistillväxt som man åstadkommer med testosteronbehandling under prepubertal ålder ändå skulle ha kommit under pubertetsåren får man anta att det innebär psykologiska vinster att växa upp utan att vara alltför generad av sin diminutiva penis.

De som vid utredning under barndomen visar sig ha primär eller sekundär hypogonadism ska givetvis få sedvanlig substitutionsbehandling med testosteron under adolescensen och senare. Det medför alltid en ytterligare tillväxt av penis, men tyvärr blir slutlängden ofta ändå subnormal.



Figur 3

a: En 1½-årig pojke med mikropenis p.g.a. hypopituitarism.

b: Samma pojke som i figur 3a, efter totalt 6 månaders behandling med testosteron.

Psykologiska aspekter på mikropenis

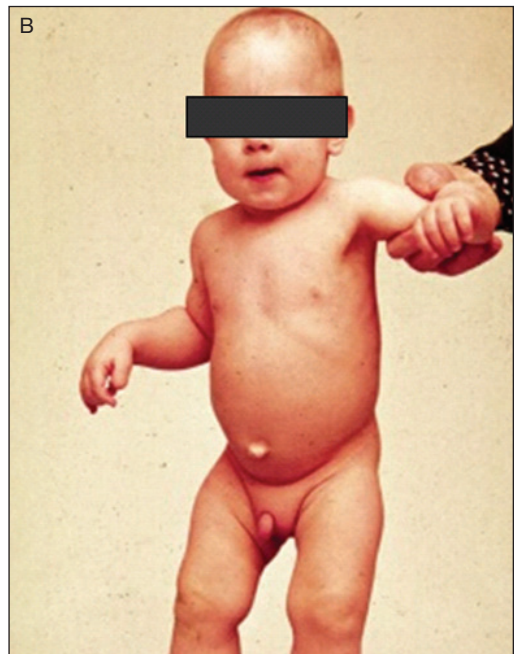
Genom retrospektiva intervjuer med 9 vuxna män som i nyföddhetsperioden konstaterats ha mikropenis fann Johns Hopkins-gruppen, med John Money som främste företrädare (21), att många under uppväxten blivit retade och känt sig utsatta p.g.a. sin lilla penis. I vuxen ålder hade männen många problem i sexuella förhållanden. Två av nio hade funderat på könsbyte eller suicid, sex hade en mycket låg sexuell aktivitet och tre var homosexuella.

De dystra slutsatserna i denna undersökning återfinns inte i en motsvarande uppföljning vid Great Ormond Street (22) av tolv vuxna män som hade mikropenis som nyfödda. Trots att alla hade en penislängd under den 10:e percentilen var 11 heterosexuellt aktiva (ålder 17-43 år), med vaginal penetration. Alla var heterosexuella. Sju av de tolv var gifta eller sammanboende. I en omfattande litteraturoversikt fann Mazur (23) inga dokumenterade fall av könsbyte hos 89 vuxna som i nyföddhetsperioden konstaterats ha mikropenis, vare sig bland de 79 som uppfostrats som pojkar eller bland de 10 som hade fått en kvinnlig könsroll. Fyra av de 5 som svarade på frågan hade dock någon gång ifrågasatt sin kvinnliga könsroll. Konklusionen är att alla anpassat sig någorlunda till "tilldelat" kön.

Konklusion

Synen på nyfödda pojkar med mikropenis har förändrats under de senaste decennierna. När jag 1971 konsulterade världsauktoriteterna angående lämpligt könsval för patienten i fig. 4 var några ledande barnendokrinologer försiktigt avvaktande, men psykologen John Money, gurun inom området, svarade tveklöst att barnet borde uppfostras som flicka, och opereras om till flicka. Så blev det som synes inte, och i dag ter sig den rekommendationen som absurd. Anledningarna till den förändrade attityden är förmodligen flera: Dels insikten om att en man kan leva ett gott liv även med en penisstorlek som är mindre än de flestas, dels rapporterna om relativt god effekt av testosteronbehandling i tidig ålder. Även om en onormalt liten penis vid födelsen talar för att barnet haft en låg exposition för androgena hormoner under andra hälften av graviditeten så har bar-

nets hjärna blivit betydligt mer präglad av androgener än vad är fallet för en flicka. Vi vet i dag betydligt mer om sådan prägling av beteende, och fäster mycket större avseende vid detta än vid penisstorlek. Det är också viktigt att man inför rådgivning om könstillhörighet vid intersextillstånd tar hänsyn till kulturella skillnader i synen på manlighet. Allt sitter inte i könsorganen.



Figur 4

a: Nyfödd pojke med mikropenis. En fullständig endokrinologisk genomgång kunde inte avslöja någon endokrin orsak. Något små (0.5 ml) testiklar kunde palperas i skrotum, som är ovanligt slät. Det senare kan ses som ett tecken till låg grad av stimulation av androgena hormoner före födelsen.

b: Samma pojke som i figur 4a, vid ett års ålder och efter tre månaders testosteronbehandling mellan 3 och 6 månaders ålder.

Referanser

1. Wedell A, Ritzén M, Nordenskjöld A. Pojke eller flicka? Molekylära mekanismer vid könsdifferentiering. *Läkartidningen* 2000;97:449-57.
2. Tohonen V, Ritzen EM, Nordqvist K, Wedell A. Male sex determination and prenatal differentiation of the testis. *Endocr Dev* 2003;5:1-23.
3. Schonfeld WA. Primary and secondary sexual characteristics. *Am J Dis Child* 1943;65:535-49.
4. Tuladhar R, Davis PG, Batch J, Doyle LW. Establishment of a normal range of penile length in preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1998;34:471-3.
5. Fok TF, Hon KL, So HK, Wong E, Ng PC, Chang A, Lau J, Chow CB, Lee WH; Hong Kong Neonatal Measurements Working Group. Normative data of penile length for term Chinese newborns. *Biol Neonate* 2005;87:242-5.
6. Lian WB, Lee WR, Ho LY. Penile length of newborns in Singapore. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:55-62.
7. Cheng PK, Chanoine JP. Should the definition of micropenis vary according to ethnicity? *Horm Res* 2001;55:278-81.
8. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975;86:395-8.
9. Money J, Lehne GK, Pierre-Jerome F. Micropenis: adult follow-up and comparison of size against new norms. *J Sex Marital Ther* 1984;10:105-16.
10. Wisniewski AB, Migeon CJ, Gearhart JP, Rock JA, Berkovitz GD, Plotnick LP, Meyer-Bahlburg HF, Money J. Congenital micropenis: long-term medical, surgical and psychosexual follow-up of individuals raised male or female. *Horm Res* 2001;56:3-11.
11. Lee PA, Houk CP. Normal male childhood and adolescent sexual interactions: implications for sexual orientation of the individual with intersex. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:235-40.
12. Kogan SJ, Williams DI. The micropenis syndrome: clinical observations and expectations for growth. *J Urol* 1977;118:311-3.
13. Aaronson IA. Micropenis: medical and surgical implications. *J Urol* 1994;152:4-10.
14. Bin-Abbas B, Conte FA, Grumbach MM, Kaplan SL. Congenital hypogonadotropic hypogonadism and micropenis: effect of testosterone treatment on adult penile size why sex reversal is not indicated. *J Pediatr* 1999;134:579-83.
15. Grumbach MM. A window of opportunity: the diagnosis of gonadotropin deficiency in the male infant. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3122-7.
16. Choi SK, Han SW, Kim DH, de Lignieres B. Transdermal dihydrotestosterone therapy and its effects on patients with micropenis. *J Urol* 1993;150:657-60.
17. Thilén A, Woods KA, Perry LA, Savage MO, Wedell A, Ritzén EM. Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency. *Acta Paediatr* 1995;84:894-8.
18. Ishii T, Sasaki G, Hasegawa T, Sato S, Matsuo N, Ogata T. Testosterone enanthate therapy is effective and independent of SRD5A2 and AR gene polymorphisms in boys with micropenis. *J Urol* 2004;172:319-24.
19. Danish RK, Lee PA, Mazur T, Amrhein JA, Migeon CJ. Micropenis. II. Hypogonadotropic hypogonadism. *Johns Hopkins Med J* 1980;146:177-84.
20. Lee PA, Danish RK, Mazur T, Migeon CJ. Micropenis. III. Primary hypogonadism, partial androgen insensitivity syndrome, and idiopathic disorders. *Johns Hopkins Med J* 1980;147:175-81.
21. Money J, Lehne GK, Pierre-Jerome F. Micropenis: gender, erotosexual coping strategy, and behavioral health in nine pediatric cases followed to adulthood. *Compr Psychiatry* 1985;26:29-42.
22. Reilly JM, Woodhouse CR. Small penis and the male sexual role. *J Urol* 1989;142:569-71.
23. Mazur T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. *Arch Sex Behav* 2005;34:411-21.