

Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (1): Nomenklatur og klassifikasjon

Robert Bjerknes¹

*Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben,
Haukeland Universitetssykehus, Bergen*

Innledning

Hvert år fødes det rundt mellom 5 og 10 barn i Norge med så store misdannelser av genitalia at det er usikkerhet rundt barnets kjønn ved fødsel. Hvert slikt barn og deres familie har behov for et sammensatt tilbud som bl.a. innebærer spesialisert diagnostikk, behandling og langtidsoppfølging (1-4). Jørgen Knudzon og Dagfinn Aarskog publiserte i 1992 og 1993 to artikler om forstyrrelser i kjønnsdifferensieringen i *Pediatrisk Endokrinologi* (5,6). Siden da har det vært en betydelig utvikling, spesielt på den diagnostiske siden, som gjør det naturlig å omtale disse problemstillingene på nytt. I tillegg har The Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) og The European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) i år publisert felles konsensusdokumenter som presenterer oppdaterte retningslinjer for utredning og behandling av barn med genitale misdannelser (7,8).

Kjønnsbegrepet er multifasettert, og det er viktig å skille mellom somatisk kjønnsutvikling og psykoseksuell utvikling. Somatisk kjønnsutvikling inkluderer den genetisk styrte kjønnsdetermineringen, differensieringen av gonadene og utviklingen av den indre og ytre fenotype (1,7). På den andre

siden blir vanligvis psykoseksuell utvikling konseptualisert i tre hovedkomponenter: 1) Kjønnsidentitet ("Gender identity"); 2) Kjønnsrolle ("Gender role"); og 3) Seksuell orientering ("Sexual orientation") (7,9).

Kjønnsidentitet refererer seg til en persons selvoppfattelse som mann eller kvinne (9). Så skal man huske at noen individer ikke eksklusivt identifiserer seg med det ene eller andre alternativet. Kjønnsrolle refererer seg til kjønnstypisk atferd og beskriver de psykologiske dimorfe karakteristika som vi finner i populasjonen (for eksempel preferanse for spesielle typer leker eller aggressiv atferd). Endelig refererer seksuell orientering til retning(er) av erotisk interesse (heteroseksuell, biseksuell, homoseksuell), og inkluderer da både atferd, fantasier og tiltrekning. Psykoseksuell utvikling vil, som den somatiske kjønnsutviklingen, være påvirket av gener, androgener og hjernens struktur, men i tillegg spiller omgivelsene med sosiale og familiære faktorer en viktig rolle (7-9).

I det følgende blir oppdatert nomenklatur og klassifikasjon av tilstander med forstyrrelser i den somatiske kjønnsdifferensieringen presentert. I kommende nummer av *Pediatrisk Endokrinologi* vil prinsipper for utredning, behandling og oppfølging bli omtalt. Vi vil også i denne serien presentere artikler om psykoseksuell utvikling.

¹: Korrespondanse til:
Professor Robert Bjerknes
Seksjon for endokrinologi og metabolisme
Barneklubben
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Tlf. 55975250
Fax. 55975249
E-post: robert.bjerknes@helse-bergen.no

Forslag til ny nomenklatur

De siste 10-15 årene har den genetiske årsaken til en rekke tilstander som inkluderer genitale misdannelser blitt karakterisert, og dermed har molekylærgenetikken gjort en mer logisk og patofysiologisk basert nomenklatur mulig. I tillegg har både fagfolk og pasientgrupper i flere sammenhenger tatt til orde for at gjeldende nomenklatur bør revideres (7,8,10). Det er ikke vanskelig å forstå at betegnelser som "intersex", "et tredje kjønn", "pseudohermafrodit" og "hermafrodit" kan skape både forvirring og uro blant pasienter og pårørende, og at slike begreper kan være med på å holde fordommer ved like.

I det pediatrik endokrinologiske miljøet har man over noe tid tatt til orde for at nomenklaturen bør endres, og med konsensusdokumentet fra LWPES og ESPE er dette blitt en realitet (7,8). De gamle diagnosetermene blir forlatt og foreslås erstattes av fellestermen "forstyrrelser i kjønnsutviklingen" ("disorders of sex development (SDS)") (7,8). Denne defineres som alle medfødte tilstander der utviklingen av kromosomt,

gonadalt eller anatomisk kjønn er atypisk. Endringene er vist i tabell 1.

Forslaget til ny nomenklatur gir mulighet for økt presisjon. Den synes samtidig å legge til rette for en fleksibilitet som tillater at ny medisinsk kunnskap kan inkorporeres. I tillegg ser den ut til å være robust nok til å holde fast på den overordnede inndelingen av tilstandene som fortsatt gjelder. I bruk blir det viktig at den oppfattes som logisk for fagfolk, men like viktig at den kan forstås av pasienter og deres pårørende.

Klassifikasjon og bruk av ny nomenklatur

Det er nyttig å ta utgangspunkt i kromosommønstret når tilstander med forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen skal klassifiseres (Tabell 2), samtidig som det ikke er karyotypen som avgjør om et barn med forstyrrelse i kjønnsutviklingen er jente eller gutt (7,8). Med karyotypen som utgangspunkt kan tilstandene klassifiseres i tre

Tabell 1

Revidert nomenklatur av forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen¹

Tidligere nomenklatur	Nytt forslag
INTERSEX	FORSTYRRELSER I KJØNNSUTVIKLINGEN (FKU)
Mannlig pseudohermafroditisme Undervirilisering av en XY gutt/mann Undermaskulinisering av en XY gutt/mann	46,XY FKU
Kvinnelig pseudohermafroditisme Overvirilisering av en 46 XX jente/kvinne Maskulinisering av en 46 XX jente/kvinne	46,XX FKU
Ekte hermafrodit	Ovotestikulær FKU
XX gutt/mann eller XX kjønnsreversering	46,XX testikulær FKU
XY kjønnsreversering	46,XY komplett gonadedysgenesi

1: Modifisert fra referansene 7 og 8.

hovedgrupper: 1) Kjønnskromosom FKU (inkluderer bl.a. Turner syndrom, Klinefelter syndrom og 45,X0/46,XY); 2) 46,XY FKU (inkluderer bl.a. ulike former for testikkeldysgenesi og feil i androgen-syntese og virkning); og 3) 46,XX FKU (inkluderer bl.a. ulike former for ovariedysgenesi og tilstander med androgenoverskudd) (Tabell 2).

Det er likevel, som vi skal komme tilbake til i senere artikler, fornuftig å ikke unødvendig referere til karyotypen når diagnosen er klar og barnet skal følges opp. Da bør heller diagnoser som er beskrivende for patofysiologien (for eksempel androgeninsensitivitet) benyttes.

Oppsummering

For å følge opp den økte kunnskap om årsaker til forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen, og for å komme bort fra gamle diagnosebegreper som av både fagfolk, pasienter og pårørende blir sett på som uklare og potensielt negativt ladede, er en ny nomenklatur for disse tilstandene foreslått. Fellesbetegnelsen "forstyrrelser i kjønnsutviklingen" ("disorders of sex development (SDS)") foreslås innført for alle medfødte tilstander der utviklingen av kromosomalt, gonadalt eller anatomisk kjønn er atypisk.

Tabell 2

Klassifikasjon av tilstander med forstyrrelser i kjønnsutviklingen (FKU) ved hjelp av ny nomenklatur¹

Kjønnskromosom FKU	46,XY FKU	46,XX FKU
45,X0 (Turner syndrom og varianter)	<p>Testikkeldysgenesier</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Komplett gonadedysgenesi</i> 2. <i>Partiell gonadedysgenesi</i> 3. <i>Gonaderegresjon</i> 4. <i>Ovotestikulær FKU</i> <p>Feil i androgensyntese eller resistens</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Androgen syntese defekter</i> (f.eks. 17-hydroksysteroid dehydrogenase defekt, 5αRD2²-mangel, StAR³ mut.) 2. <i>Androgen resistens</i> (partiell / komplett) 3. <i>LH-reseptordefekt</i> 	<p>Ovariedysgenesier</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Ovotestikulær FKU</i> 2. <i>Testikulær FKU</i> (f.eks. SRY+ eller dupl. SOX9) 3. <i>Gonadedysgenesi</i> <p>Overskudd av androgener</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Fetal årsak</i> (f.eks. 21-hydroksylasesvikt, 11-hydroksylasesvikt) 2. <i>Fetoplacental</i> (f.eks. aromatase-mangel, POR⁴ -defekt) 3. <i>Maternell</i> (f.eks. luteom, medikamenter)
47,XXY (Klinefelter syndrom og varianter)	<p>Andre tilstander</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Alvorlige hypospadier</i> 2. <i>Ulike syndromer</i> 3. Andre 	<p>Andre tilstander</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Kloakkextrofi</i> 2. <i>Vaginal atresi</i> 3. <i>MURCS⁵ og andre syndromer</i>
45,X0/46,XY (Blandet gonadedysgenesi, ovotestikulær FKU) 46,XX/46,XY (chimeric, ovotestikulær FKU)		

¹: Modifisert fra referanse 7; ²: 5 α -reduktase; ³: Steroidogenic acute regulatory protein; ⁴: p450-oxidoreductase;

⁵: Anti-Müllerian hormone; ⁶: Müllerian, renal, cervicothoracic, somite.

Referanser

1. Grumbach MM, Hughes IA, Conte. Disorders of sex differentiation. I: Larsen PR, Kronenberg HM, Melamed S, et al., red. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders, 2003:842-1002.
2. Nihoul-Fékété C. Surgical management of the intersex patient: An overview in 2003. J Pediatr Surg 2004;39:144-5.
3. Lee PA. A perspective on the approach to the intersex child born with genital ambiguity. J Pediatr Endocrinol Metab 2004;17:133-40.
4. Brown J, Warne G. Practical management of the intersex infant. J Pediatr Endocrinol Metab 2005;18:3-23.
5. Knudtzon J, Aarskog D. Forstyrrelser i seksuell differensiering, del 2. Pediatrisk Endokrinologi 1992;6:40-66.
6. Knudtzon J, Aarskog. Forstyrrelser i seksuell differensiering, del 3, utredning og behandling. Pediatrisk Endokrinologi 1993;7:3-22.
7. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPES1/ESPE2 Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch Dis Child 2006;91:554-63 (også publisert i Pediatrics 2006;118:488-500).
8. Houk CA, Hughes IA, Ahmed SF, Lee PA and Writing Committee for the International Intersex Consensus Conference Participants. Summary of consensus statement on intersex disorders and their management. Pediatrics 2006;118:753-7.
9. Zucker KJ. Intersexuality and gender identity differentiation. Annu Rev Sex Res 1999;10:1-69.
10. Dreger AD, Chase C, Sousa A, et al. Changing the nomenclature/taxonomy for intersex: A scientific and clinical rationale. J Pediatr Endocrinol Metab 2005;18:729-33.