

Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (2): Normal fysiologi

Robert Bjerknes¹

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

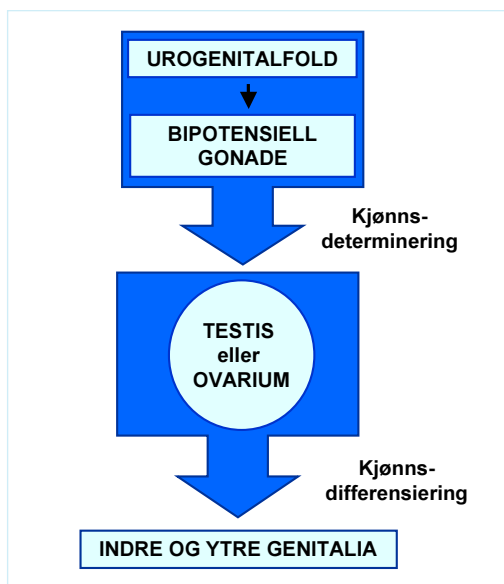
Innledning

Utviklingen fra et udifferensiert foster til en frisk jente eller gutt er avhengig av en kaskade av genetiske og hormonelle prosesser som inkluderer den genetisk styrte kjønnsdetermineringen, differensieringen av gonadene og utviklingen av den indre og ytre fenotypen (1-7) (Figur 1). I de første ukene etter gestasjonen, er alle embryoer kjønnsutviklingsmessig fenotypisk like, med bipotensielle gonader, dannelse av både Wolffske og Müllerske strukturer og med bipotensielle ytre genitalanlegg. Hos mennesket, som hos andre pattedyr, er kjønnsdifferensieringen Y-kromosom- og gonadeavhengig bare hos gutter, fordi hos 46,XX jenter blir fenotypen kvinnelig enten ovariene utvikles eller ikke. I tråd med dette er det fortsatt slik at vi oppfatter indre og ytre prenatal fenotypisk kjønnsutvikling som konstitusjonelt kvinnelig, og at mannlig utvikling bare kan skje om føtale testikler skiller ut to avgjørende hormoner i en kritisk periode tidlig i fosterlivet.

Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen representerer en variert og kompleks gruppe

1: Korrespondanse til:
Professor Robert Bjerknes
Seksjon for endokrinologi og metabolisme
Barneklubben
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Tlf. 55975200
Fax. 55975147
E-post: robert.bjerknes@helse-bergen.no

tilstander som omfatter flere enn de barn som har uklare eksterne kjønnskarakteristika ved fødsel (3,5,8-12). For eksempel vil et barn med karyotype 46,XY og komplett androgeninsensitivitet ha normal kvinnelig ytre fenotype, mens et barn med



Figur 1
Skjematisk fremstilling av trinnene i normal somatisk kjønnsutvikling.

karyotype 46,XY og en isolert defekt i reseptoren for anti-Müllersk-hormon (AMH) vil ha normal mannlig ytre fenotype oftest assosiert med varierende grad av testisretensjon. I begge tilfeller vil det imidlertid være feil i den indre utviklingen, der for eksempel barnet i det første tilfellet vil være født uten uterus, mens barnet i det andre tilfellet vil være født med uterus.

Det er nylig foreslått en ny nomenklatur og klassifikasjon av forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (Tabell 1) (10,11). Hensikten har vært å følge opp økt kunnskap om årsaker og å

komme bort fra gamle diagnosebegreper som både fagfolk, pasienter og pårørende har sett på som uklare og potensielt negativt ladede.

Den nye nomenklaturen og klassifiseringen ble omtalt i forrige nummer av *Pediatric Endocrinologi* (13), da vi også startet en serie artikler som har som målsetning å presentere så vel normal fysiologi, patofysiologiske mekanismer og praktiske klinikk innenfor den nye klassifikasjonens rammeverk. Denne andre artikkelen i serien omtaler hovedtrekkene i normal somatisk kjønnsutvikling.

Tabell 1

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)	Testikkeldysgenesier 1. <i>Komplett gonadedysgenesi</i> 2. <i>Partiell gonadedysgenesi</i> 3. <i>Gonaderegresjon</i> 4. <i>Ovotestikulær FKU</i>	Ovaredysgenesier 1. <i>Ovotestikulær FKU</i> 2. <i>Testikulær FKU</i> (f.eks. <i>SRY+</i> eller <i>dupl. SOX9</i>) 3. <i>Gonadedysgenesi</i>
47,XXY (Klinefelter syndrom og varianter)	Feil i androgensyntese eller resistens 1. <i>Androgensyntesedefekter</i> . (f.eks. 17-hydroksysteroid dehydrogenase defekt 5 α RD2 ² -mangel, StAR ³ mut.) 2. <i>Androgenresistens</i> (partiell / komplett) 3. <i>LH-reseptordefekt</i> 4. <i>Feil i syntese og effekt av AMH⁶</i>	Overskudd av androgener 1. <i>Fetal årsak</i> (f.eks. 21-hydroksylasesviikt, 11-hydroksylasesviikt) 2. <i>Fetoplacental</i> (f.eks. aromatasemangel, POR ⁴ -defekt) 3. <i>Maternell</i> (f.eks. luteom, medikamenter)
45,X0/46,XY (Blandet, gonadedysgenesi, ovotestikulær FKU), 46,XX/46,XY (chimeric, ovotestikulær FKU)	Andre tilstander 1. <i>Alvorlige hypospadier</i> 2. <i>Ulike syndromer</i> 3. <i>Andre</i>	Andre tilstander 1. <i>Kloakkextrofi</i> 2. <i>Vaginal atresi</i> 3. <i>MURCS⁵ og andre syndromer</i>

¹: Modifisert fra referanse (10); ²: 5- α -reduktase type 2; ³: Steroidogenic acute regulatory protein; ⁴: p450-oxidoreduktase; ⁵: Anti-Müllersk hormon; ⁶: Müllerian, renal, cervicothoracic, somite.

Normal kjønnsdeterminering – embryologi og genetisk regulering

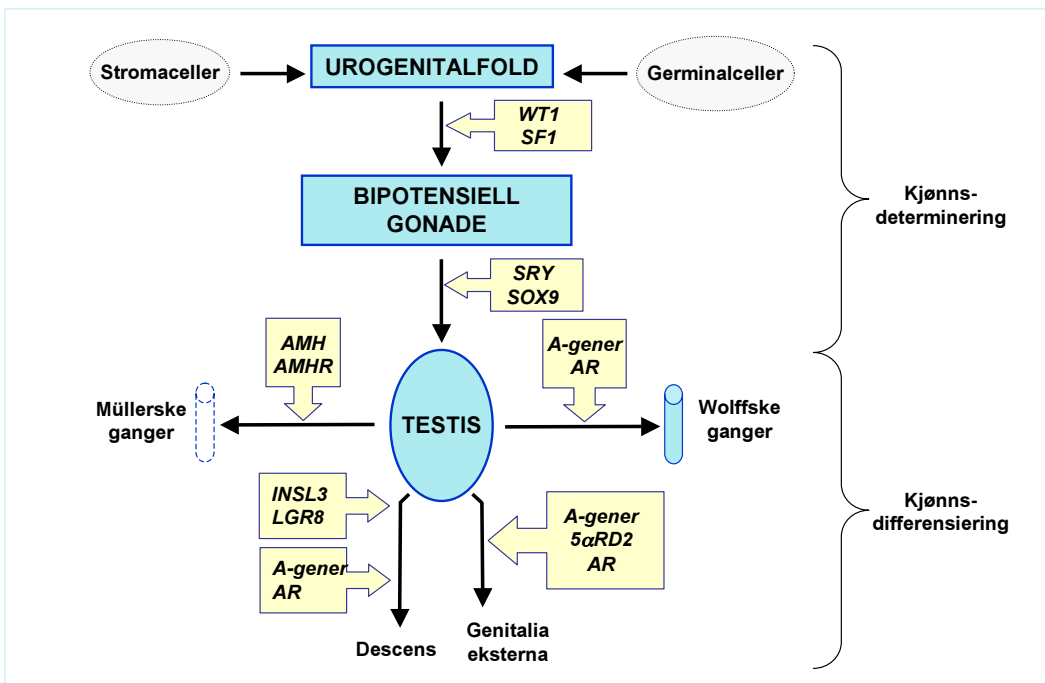
Det genetiske eller kromosomale kjønn fastlegges ved sammensmeltingen av den materielle og paternelle haploide kjønnsellen. Deretter følger kjønnsdetermineringen, dvs. den genetisk styrte omdannelsen av det primitive genitalanlegget først til en indifferent gonade og så videre til henholdsvis en testikkel eller et ovarium.

Dannelsen av de bipotensielle gonadene

Embryologisk skjer det en innvandring av germinceller fra plommesekken til urogenitalfolden som dannes som en ventral fortykkelse på den primitive mesonephros (Figur 2 og 3). Ved 5-6 ukers gestasjonsalder starter gonadedannelsen, og hos gutter kan erkjennbare histologiske karakteristika på at gonaden er i ferd med å omformes til en

testikkel ses allerede ved 6-7 ukers alder, bl.a. ved at pre-Sertoliceller kan identifiseres (1,3,5). Ved slutten av uke 9 kan Leydigceller også ses, parallelt med at disse starter steroidproduksjon og testosteron begynner å stige i fosterets sirkulasjon. Hos jenter derimot, ses ikke sikre histologiske ovarielle karakteristika før ved rundt 12 ukers gestasjonsalder (3). Parallelt med gonadedannelsen adskilles urogenitalsinus fra de primitive nedre tarmavsnittene, og opphavet til både de mannlige (Wolffske ganger) og kvinnelige (Müllerske ganger) duktsystemene utvikles.

Den normale kjønnsdetermineringen står under en kompleks genetisk kontroll som vi i dag bare delvis kjenner detaljene i. Når det gjelder første trinn i denne prosessen, dannelsen av den bipotensielle gonaden, har bl.a. forsøk med ulike musemodeller gjort at flere nye gener er karakterisert de siste årene (2,4,7). Likevel er bare to av disse er foreløpig sikkert vist å ha betydning for gonadedetermineringen hos mennesket (4,6,7).



Figur 2

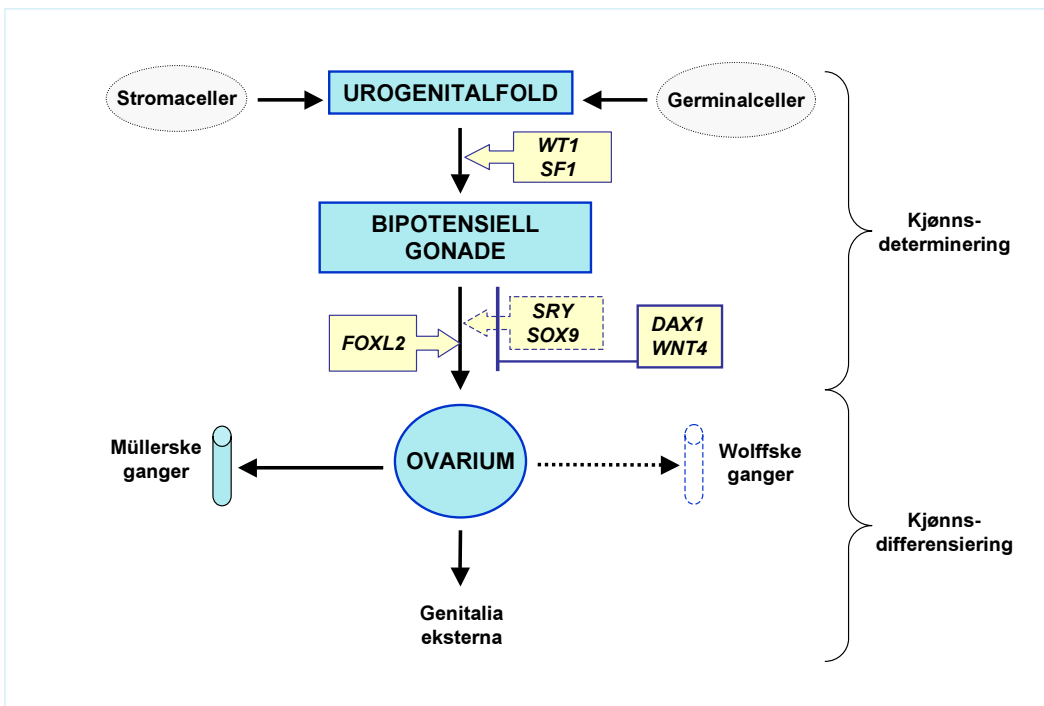
Skjematisk fremstilling av de viktigste trinnene i mannlig somatisk kjønnsutvikling med fokus på de viktigste genene som er involvert. *WT1*: Wilms' tumor suppressor 1; *SF1*: Steroidogenic factor 1; *SRY*: Sex-determining region Y; *SOX9*: SRY-related high-mobility group box 9; *A-gener*: Gener nødvendige for normal steroidogenese/testosteronsyntese; *AR*: Androgenreseptor; *AMH*: Anti-Müllersk hormon; *AMHR*: Reseptor for AMH; *5αRD2*: 5α-reduktase type 2; *INSL3*: Insulin-like peptid 3; *LGR8*: Reseptor for INSL3. Modifisert fra (2,4,31).

Dette er genene for Wilms' tumor suppressor 1 (*WT1*) (4,14) og steroidogenic factor 1 (*SF1*) (4,15) (Figur 2 og 3).

WT1: *WT1* uttrykkes i urogenitalfolden, mesonephros, nyrer og gonader, og det er viktig både for gonadedeterminering og dannelsen av flere strukturer i urinveiene. Under gonadedannelsen uttrykkes *WT1* i epiteliale celler, i Sertoliceller i hos gutter og i granulosa celler hos jenter (7,14). Genet som er lokalisert til kromosom 11p13, koder for et nukleært sinkfingerprotein, som kan fungere som en transkripsjonsfaktor eller en repressor avhengig av hvilken celletype genet er uttrykt i. Ved alternativ spleising dannes flere isoformer. To av disse, gjerne benevnt -KTS (mangler tre aminosyrer mellom tredje og fjerde sinkfinger i det DNA-bindende domenet) eller +KTS (har bevart de samme aminosyrene) har ulike roller i gonadedetermineringen. *WT1*(-KTS) synes å være nødvendig for overlevelse og differensiering av gonadeceller, og i tillegg har samme

isoform trolig en sentral rolle som aktivator av *SF1* (6,7). På den annen side synes *WT1*(+KTS) å ha en rolle som aktivator i oppreguleringen av Y-kromosomets *SRY* ("sex-determining region Y"), dvs. det prinsipielle genet som "skrur på" mannlig utvikling slik at den indifferente gonaden utvikles til en testikkel (7) (se også under). Mutasjoner i *WT1* gir opphav til flere kliniske bilder med feil i somatisk kjønnsutvikling (6,10,16).

SF1: *SF1* uttrykkes både i urogenitalfolden og i hypofysens fremlapp, noe som indikerer en rolle i tidlig funksjon av hypothalamus-hypofyse-gonadeaksen (7,15). Etter gonadedifferensieringen finnes genet i både Sertoliceller og Leydigceller i testis, forenlig med at *SF1* også er involvert i reguleringen av AMH og steroidhormonproduksjon. Genet for *SF1* er lokalisert på 9q33, og genproduktet er en nukleær hormonreseptor (*NR5A1*) som fungerer som transkripsjonsfaktor for en rekke ulike gener. Bl.a. synes *SF1*, sammen med andre transkripsjonsfaktorer, å fremme ekspresjon av *SRY* (17). I



Figur 3

Skjematisk fremstilling av de viktigste trinnene i kvinnelig somatisk kjønnsutvikling med fokus på de viktigste genene som er involvert. *WT1*: Wilms' tumor suppressor 1; *SF1*: Steroidogenic factor 1; *SRY*: Sex-determining region Y; *SOX9*: SRY-related high-mobility group box 9; *DAX1*: Dose-sensitive sex-reversal locus on the X chromosome; *WNT4*: Drosophila homologue of wingless protein 4; *FOXL2*: Forkhead/winged transcription factor FOXL2. Modifisert fra (2,4,31).

tråd med dette finner man i musemodeller uten funksjonelt *SF1* at dyrene har komplett manglende utvikling av binyrer og gonader, obesitas, samt hypofyse- og hypothalamusdysfunksjon (7). Gonadene utvikler seg altså ikke ut over det indifferente stadium, og hos 46,XY-individer oppstår dermed undervirilering eller kjønnsreversering og persisterende Müllerske strukturer (17,18).

Dannelsen av testiklene

Frem til dannelsen av den bipotensielle gonaden, synes prosessene som spiller en rolle i kjønnsutviklingen å være like hos gutter og jenter. Når så *SRY* begynner å uttrykkes i den bipotensielle gonaden med Y-kromosom, starter utviklingen av testis (Figur 2). I dag oppfatter man fortsatt det slik at *SRY* normalt er nødvendig og tilstrekkelig for å initiere testisdeterminering og etterfølgende mannlig kjønnsutvikling (4,7,19). Følgelig vil det hos de fleste pattedyr ikke dannes testikler i fravær av funksjonelt *SRY*. Det skal likevel legges til at det overveiende sannsynlig finnes andre hittil ikke karakteriserte gener av betydning for den tidlige testisdetermineringen hos mennesket, og dette kan bl.a. slutes ut fra dyrestudier og den observasjon at det er beskrevet flere 46,XX menn uten translokert *SRY* (6,7).

***SRY*:** *SRY* er lokalisert på Yp11.3, og genet har ett enkelt exon som koder for et protein på 204 aminosyrer (2,7,19). *SRY* er en transkripsjonsfaktor, der den sentrale regionen på 79 aminosyrer utgjør en såkalt HMG-boks (high-mobility group) med DNA-bindende egenskaper. Sertolicellene i føtale testikkelen uttrykker *SRY*, mens det etter hvert synes klart at Leydigcellene ikke har ekspresjon av genet. Som nevnt over synes bl.a. *WT1* og *SF1* å regulere ekspresjonen av *SRY* hos mennesker, mens det er beskrevet flere andre kandidatgener bl.a. hos mus (7). Det er fortsatt uklart hva som er målgenet eller målgenene for *SRY* in vivo, men den klart beste kandidaten er nok *SOX9* (se under) (7,19). Dette genet uttrykkes svært kort tid etter *SRY*, og utbredelsen av ekspresjonen er også svært lik. Mutasjoner i *SRY* gir gonadedysgenesi av både sporadisk og familær type og gir kliniske bilder med stor fenotypisk variasjon (4,12,20).

***SOX9*:** Det har vært postulert at pattedyr har en felles nedstrøms reaksjonsskjede uavhengig av om det er *SRY* eller andre gener som trigger testisdannelsen. Uansett om dette er riktig eller ikke,

så synes det som nevnt som om *SOX9* er den beste kandidaten til å være målgen for *SRY* (7,17,19). *SOX9* er lokalisert på 17q24-25, og det koder for et protein på 509 aminosyrer og som har en HMG-boks med rundt 70% homologi med tilsvarende del av *SRY* (7). *SOX9* er uttrykt i lav grad i den indifferente gonaden hos begge kjønn, men blir dramatisk oppregulert i testiklenes Sertoliceller nærmest umiddelbart etter at *SRY*-ekspresjonen kommer, og til forskjell fra *SRY* blir *SOX9* uttrykt i Sertolicellene også etter fødsel (7). *SOX9* er en transkripsjonsfaktor, men hittil er det begrenset kunnskap om hvilke gener som får sin ekspresjon regulert av *SOX9*. Det er imidlertid klart at *SOX9*, sammen med *SF1*, er ansvarlige for reguleringen av *AMH* genekspresjonen, der *SOX9* synes å være det gen som initierer *AMH* transkripsjon (21).

I studier med såkalte knockout-mus uten *SOX9*-funksjon i de indifferente gonadene, er det vist at gonadene hos XY-embryoer utvikler seg til ovarier (7). Tilsvarende vil XX-mus som har overekspresjon av *SOX9* utvikle seg som hanner (7). Dermed kan man si at *SOX9* både er nødvendig, men også i noen tilfeller tilstrekkelig for mannlig kjønnsutvikling. *SOX9* er videre viktig for utviklingen av bruskvev, og i tråd med dette er det vist at haploinsuffisiens av *SOX9* hos mennesker medfører campomelisk dysplasi (2,4,12). Dette er en skjelettdysplasi tilstand som er assosiert med kjønnsreversering hos rundt 75% av barn med karyotype 46,XY (22). Tilsvarende er det vist at duplikasjon av *SOX9* kan gi kjønnsreversering hos individer med kromosommønster 46,XX (såkalte XX males) (4,22).

Andre gener: I tillegg til *SRY* og *SOX9* er det karakterisert flere gener hos mus som synes å regulere testikkeldannelsen, bl.a. *Dax1*, *Sox8* og *Fgf9* og *Dmrt1* (7). *DAX1* (dose-sensitive sex-reversal locus on the X chromosome) uttrykkes hos mennesket både i de tidlige stadiene av testis- og ovarieutviklingen (4,7). I tillegg finnes ekspresjon i binyrer og i gonadotrope celler i hypofysen. Basert på den kliniske observasjon at duplikasjoner av *DAX1* medfører testikkeldysgenesi og kjønnsreversering hos 46,XY individer, ble det postulert at dette genet kunne være et ovariedeterminerende gen eller et anti-testisgen. Det var derfor en overraskelse da man kunne vise at såkalte "loss of function"-mutasjoner hos XX mus ikke hadde noen konsekvenser for kjønnsutviklingen, mens testikkelutviklingen hos XY mus ble

unormal (7). De molekylære mekanismene for denne tilsynelatende doseavhengige testisfremmende vs. anti-testis-effekten gjenstår å avklare. Hos mennesket er det videre vist at mutasjoner i *DAX1* resulterer i et sykdomsbilde med medfødt hypoplasia av binyrebarken med binyrebarksvikt og testisdysgenesi med defekt i dannelsen av tubuli (23).

Dannelsen av ovariene

Den tidlige utviklingen av den bipotensielle gonaden til et ovarium er svært lite karakterisert både på det histologiske, cellulære og molekylære plan. Det kan være mange årsaker til dette, men i flere miljøer har det lenge vært en oppfatning om at ovarieutvikling kunne være resultatet av en slags underliggende "default state", der det ikke kreves aktive genetiske prosesser verken for ovariedeterminering eller -differensiering. Dette synes imidlertid å være lite sannsynlig, og flere forhold taler for at ovarieutviklingen på samme måte som utviklingen av testes må involvere koordinert genetisk aktivitet (24). For det første er ovariene bygget opp av en rekke spesialiserte celletyper arrangert i en typisk vevsarkitektur, der det ville være brudd med alt vi ellers ser i biologien om ikke mange gener var nødvendige for å orkestrere celledifferensiering, signaloverføring, proliferasjon, migrasjon og apoptose i dannelsen av et så komplekst organ. For det andre, ved flere sykdommer ses dysgenetiske ovarier, noe som indikerer at aktive kontrollmekanismer må være involvert i tidlig fase av ovariedannelsen. For det tredje har studier av kjønnsreversering hos mus vist at det er et kort tidsvindu som *SRY* må virke i for å indusere testikkeldannelse. Dette impliserer at et slikt vinduet blir begrenset av virketiden til konkurrerende, aktive ovarie-determinerende gener. I tråd med dette er det i dag kunnskap om tre ulike gener som svært sannsynlig er med i den tidlige utviklingen av ovariene, *WNT4*, *DAX1* og *FOXL2*, uten at noen av dem fyller kriteriene for å være et ovariedeterminerende gen analogt til den rolle *SRY* spiller i determineringen av testiklene (7) (Figur 3).

WNT4: *WNT4* er lokalisert 1p35 og koder for et signalmolekyl i familien såkalte "wingless"-proteiner (7). I musemodeller er det vist at dobbel null-mutasjon for *Wnt4* hos XX dyr medfører delvis kjønnsreversering, der gonaden har flere testiskarakteristika, de Müllerske strukturer tilbake-

dannes, mens de Wolffske gangene består (25). Det er også vist at *Wnt4* hemmer et såkalt mannlig vaskulariseringsmønster i ovariene, og sammen med follistatin beskytter mot germinalcelleapoptose.

DAX1: I musemodeller er det vist at *Dax1* blir oppregulert av *Wnt4* (7). I tråd med dette er det beskrevet en pasient med duplikasjon av *WNT4*, som hadde en fenotype som var svært lik det man ser ved *DAX1* duplikasjon (26). Som nevnt over er det vist at *DAX1* ikke er et ovariedeterminerende gen, men at genet har funksjoner under utviklingen av både i ovarier og testikler. De molekylære mekanismene for de doseavhengige testisfremmende vs. anti-testis-effekten gjenstår som nevnt å avklare.

FOXL2: Dette genet er medlem av en stor familie av såkalte "forkhead"-transkripsjonsfaktorer, og det er vist at det uttrykkes i gonadene hos XX mus (7). Det er ekspresjon i mesenchymale pregranulosaceller og senere i granulosaceller, og er antatt å være viktig for follikeldannelsen i ovariene (27). Flere dyrestudier har vist at mutasjoner i *Foxl2* medvirker til ovariesvikt. Hos mennesket forårsaker mutasjon i *FOXL2* et karakteristisk misdannelsessyndrom som også bl.a. inkluderer prematur ovariesvikt.

Mangelen på kunnskap om hvilke gener som initierer ovariedetermineringen gjør det vanskelig å sette opp en utviklingskaskade slik vi begynner å se den når det gjelder dannelsen av testiklene. Nylig gjennomførte storskala transkripsjonsanalyser ved hjelp av bl.a. mikroarray-teknikk tyder imidlertid på at det hos pattedyr finnes et ovariespesifikt genetisk program som aktiveres svært tidlig (7). Identifiseringen av hvilke gener dette dreier seg om gjenstår.

Normal kjønnsdifferensiering – embryologi og hormonell regulering

Etter dannelsen av testikler og ovarier følger kjønnsdifferensieringen, dvs. de prosessene som styrer den videre utviklingen av de indre og ytre mannlige og kvinnelige genitalia (Figur 2 og 3). Disse er i overveiende grad styrt av hormonelle faktorer. Hos gutter er prosessene helt avhengig av produksjonen av AMH og testosteron, og at disse produseres til riktig tid og i optimal mengde.

Hos jenter vil fravær av de samme hormonene medføre en alternativ utviklingsvei. Det er også som ellers i endokrinologien avgjørende at korresponderende funksjonelle reseptorer dannes i målorganene, og at enzymer som inngår i syntese og omdannelse av bl.a. steroidhormonene produseres på riktig måte.

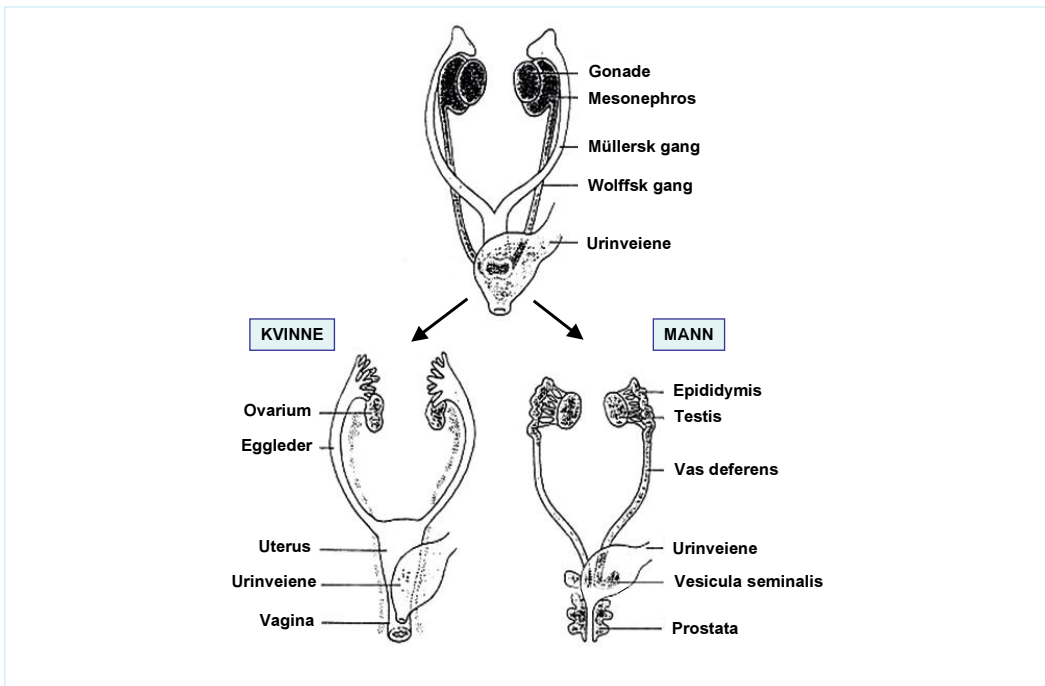
Kjønnsdifferensieringen hos gutter

Allerede fra uke 7 begynner Sertolicellene i den føtale testikkelen å produsere AHM, mens Leydigceller starter sin produksjon av testosteron rundt to uker senere (1,3,4). AMH er ansvarlig for regresjon av de Müllerske ganger, det første tegn på at kjønnsdifferensieringen går i mannlig retning (Figur 2 og 4). På den annen side vil normal syntese av testosteron og intakt androgenreseptor sikre persistens og utvikling av de Wolffske kanaler, samtidig som de ytre genitalia differensieres. Produksjonen av testosteron, som er et steroidhormon, krever intakte synteseveier fra den første prekursor kolesterol til endeproduktene, noe som bl.a. innebærer normal funksjon av en rekke enzymer (Figur 5). De Wolffske ganger

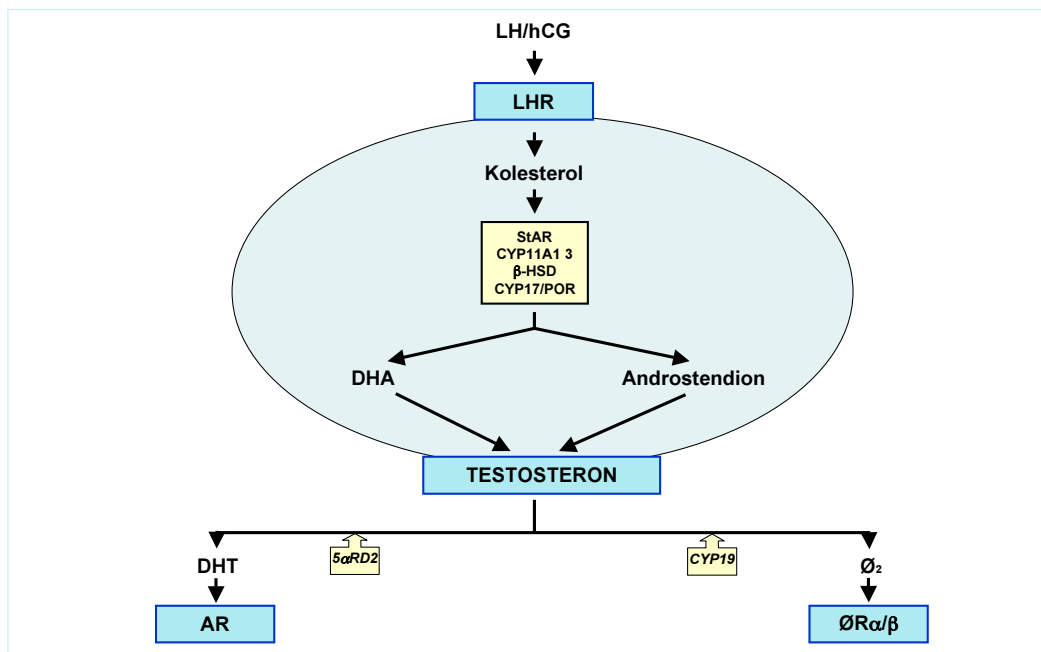
utvikles til epididymis, vas deferens og vesicula seminalis (Figur 2 og 4).

Fra 9-10 ukers gestasjonsalder tilkommer vekst av genitatuberkelen de andre strukturene i anlegget til ytre genitalia (1,3,4). Bakgrunnen for dette er de økende nivåene av androgener, der testosteron omdannes til dihydrotestosteron ved hjelp av enzymet 5α -reductase (Figur 6). I den videre utviklingen utvikles genitatuberkelen til penis, urethralfoldene fusjonerer og danner urethra med åpning på tuppen av penis, mens genitalfoldene smelter sammen i midtlinjen og danner skrotum (Fig. 7). Normalt er mannlig differensiering fullført i 12.-14. gestasjonsuke (5) Høye androgennivåer i gestasjonsuke 9-14 er således kritisk for mannlig kjønnsdifferensiering. Den første tiden skjer dette autonomt. Deretter er produksjonen drevet først av hCG og senere av LH fra fosterets hypofyse.

I fosterlivet avsluttes normalt mannlig fenotypisk differensiering med migrasjon av testiklene ned i skrotum (Figur 2). Denne prosessen involverer to steg, der det første er en såkalt transabdominal fase som varer til uke 15 (28,29). Den etterfølgende inguinoskrotale fasen er vanligvis



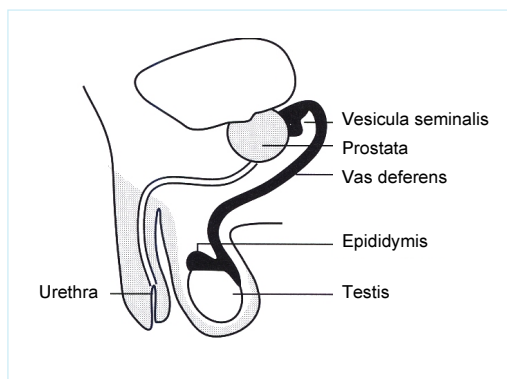
Figur 4
Differensieringen av de indre genitalia hos kvinner og menn. Modifisert fra (32).



Figur 5

Oversikt over de viktigste komponentene i androgensyntese, -metabolisme og -virkning. LHR: LH-reseptor; StAR: Steroidogenic acute regulatory enzyme; CYP11A1: Side-chain cleavage enzyme; 3β-HSD: 3β-hydroksysteroid dehydrogenase; CYP17: Steroid 17-hydroksylase/17,20-lyase; POR: Cytokrom P450 oxidoreduktase; DHEA: Dihydroepiandrosteron; 17βHSD3: 17β-hydroksysteroid dehydrogenase type 3; CYP19: Aromatase; 5αRD2: 5α-reduktase type 2; DHT: dihydrotestosteron; Ø²: Østradiol; AR: Androgenreseptor; ØRα/β: Østrogenreseptor α/β. Modifisert fra (32).

avsluttet ved 35 ukers gestasjonsalder. Den transabdominale fasen er avhengig av insulin-like petid 3 (INSL3) og dets reseptor LGR8, mens normal produksjon av androgener er en forutset-



Figur 6

Normal mannlig kjønnsdifferensiering: Oversikt over testosteron-sensitive (svart) og dihydrotestosteron-sensitive (skravert grå) strukturer i genitalia. Modifisert fra (32).

ning for komplett vanding i den inguinokrotale fasen (28,29). Ved at INSL3 produseres i Sertolicellene og Leydigcellene er ansvarlig for produksjonen av androgener ser vi at den føtale testikkelen er hoveddirigert for normal descens.

Gitt at den indifferente gonade utvikles til en testikkel, er det således en rekke muligheter for genetiske feil i hormonsyntese og virkning som kan gi feil i den somatiske kjønnsdifferensieringen hos gutter. Dette involverer bl.a. defekter LH-reseptor, en rekke enzymer involvert i normale steroidhormonsyntese, androgeninsensitivitet, feil i produksjon av AMH, defekt AMH-reseptor, samt mutasjoner i *INSL3* og *LGR8*. Disse gir opphav til en rekke ulike tilstander karakterisert av en ytre fenotype som varierer fra normal mannlig til normal kvinnelig (3,4,10-12).

Kjønnsdifferensieringen hos jenter

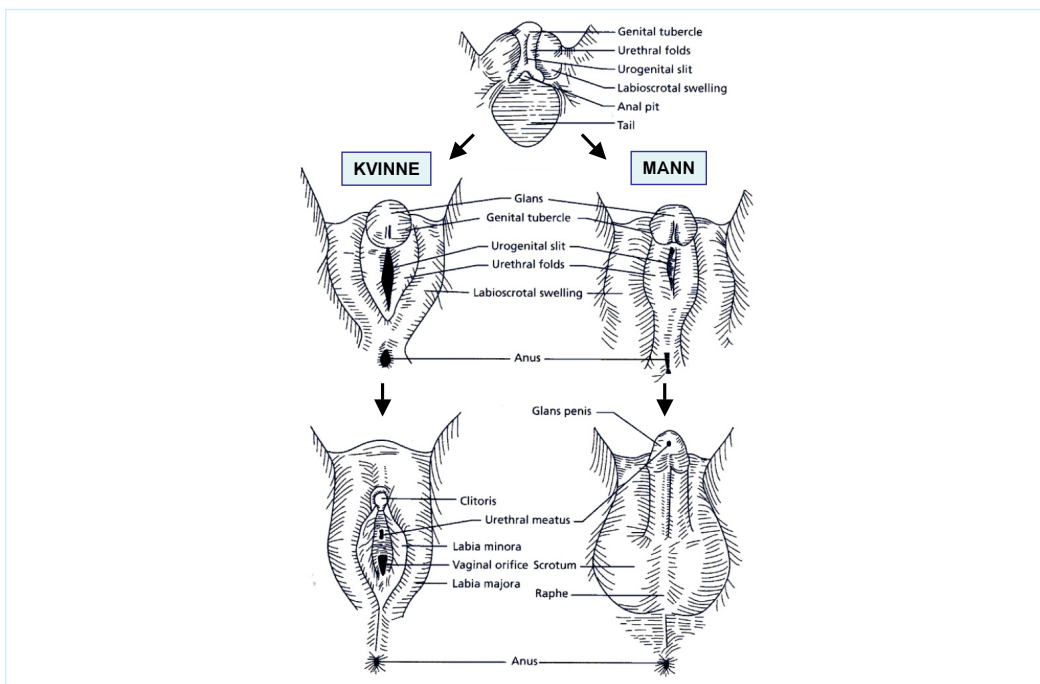
Hos jenter trenger ikke utviklingen av normal indre og ytre fenotype tilstedeværelse av østrogen, men utvikles i fravær av androgener og AMH

(Figur 3) (1,3,4). Det betyr at de Wolffske ganger tilbakedannes, mens de Müllerske strukturer består og differensieres (Figur 4). De nederste deler av de to Müllerske gangene smelter sammen og danner uterus med cervix og den øvre del av vagina, mens de øvre delene blir egglederne med fimbriaeapparatet. Genitaltuberkelen blir utgangspunkt for dannelsen av clitoris, mens urethralfoldene danner labia minora og urethralåpningen lokaliseres under clitoris (Figur 7). Labioskrotalfoldene danner labia majora, mens vaginalplaten, en vevsfortykkelse i bakre vegg av urogenitalsinus, kanaliseres til nedre del av vagina.

Med dette bakteppet blir vår kunnskap om feil i somatisk kjønnsdifferensiering hos jenter i hovedsak knyttet til ulike former for androgenoverskudd (3,4,10,12). Vi vet svært lite om de genetiske mekanismene for kvinnelig fenotypisk differensiering, men det kan nevnes at en mutasjon i *WNT4* nylig er beskrevet hos en kvinne med agenesi av vagina, uterus og høyre nyre forårsaket av Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrom (30). Det er sannsynlig at flere slike gendefekter vil karakteriseres i tiden fremover.

Oppsummering

Utviklingen fra et udifferensiert foster til en frisk jente eller gutt er avhengig av en kaskade av genetiske og hormonelle prosesser som inkluderer den genetisk styrte kjønnsdetermineringen, differensieringen av gonadene og utviklingen av den indre og ytre fenotypen. Kjønnsdetermineringen inkluderer en rekke molekylære prosesser som ved tilstedeværelse av et intakt Y-kromosom (46,XY) induserer dannelsen av testikler og ved tilstedeværelse av et X-kromosom nummer to (46,XX) medfører dannelsen av ovarier. Den etterfølgende somatiske kjønnsdifferensieringen er et resultat av vevsspesifikke responser på gonadehormoner som driver utviklingen i mannlig eller kvinnelig retning. En rekke gener er vist å være viktige for kjønnsdeterminering og -differensiering, og mutasjoner i disse forklarer mange av de tilstander og syndromer som inkluderer feil i den somatiske kjønnsdifferensieringen



Figur 7

Differensieringen av de ytre genitalia hos kvinner og menn. Modifisert fra (32).

Referanser

1. Knudtson J, Aarskog D. Normal seksuell differensiering. *Pediatrik Endokrinologi* 1991;5:34-51.
2. Hughes IA. Sex differentiation. *Endocrinology* 2001;142:3281-7.
3. 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.
4. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004;350:367-78.
5. Brown J, Warne G. Practical management of the intersex infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:3-23.
6. Aarskog D. Kjønnutviklingens genetik. *Pediatrik Endokrinologi* 2006;20:38-40.
7. Wilhelm D, Palmer S, Koopman P. Sex determination and gonadal development in mammals. *Physion Rev* 2007;87:1-28.
8. Knudtson J, Aarskog D. Forstyrrelser i seksuell differensiering, del 2. *Pediatrik Endokrinologi* 1992;6:40-66.
9. Knudtson J, Aarskog. Forstyrrelser i seksuell differensiering, del 3, utredning og behandling. *Pediatrik Endokrinologi* 1993;7:3-22.
10. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, LWPE1/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).
11. 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.
12. MacGillivray MH, Mazur T. Intersex. *Adv Pediatr* 2005;52:295-319.
13. Bjerknes R. Forstyrrelser i den somatiske kjønnutviklingen (1): Nomenklatur og klassifikasjon. *Pediatrik Endokrinologi* 2006;20:48-51.
14. Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, Jaenisch R. WT-1 is required for early kidney development. *Cell* 1993;74:679-91.
15. Luo X, Ikeda Y, Parker KL. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. *Cell* 1994;77:481-90.
16. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis C, Sika M. WAGR syndrome: A clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005;116:984-8.
17. Nikolova G, Vilain E. Mechanisms of disease: Transcription factors in sex determination – relevance to human disorders of sex development. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 2006;2:231-8.
18. Acherman JC, Ito M, Hindmarsch PG, Jameson JL. A mutation in the gene encoding steroidogenic factor 1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nature Genet* 1999;22:125-6.
19. Clarkson MJ, Harley VR. Sex with two SOX on: SRY and SOX9 in testis development. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:106-11.
20. Ahmed SF, Hughes IA. The genetics of male under-masculinization. *Clin Endocrinol* 2002;56:1-18.
21. Arango N, Lovell-Badge R, Behringer R. Targeted mutagenesis of the endogenous mouse *Mis* gene promoter: In vivo definition of genetic pathways of vertebrate sexual development. *Cell* 1999;99:409-19.
22. Harley VR, Clarkson MJ, Argentaro A. The molecular action and regulation of the testis factors SRY and SOX9. *Endocr Rev* 2003;24:466-87.
23. Meeks JJ, Weiss J, Jameson JL. DAX1 is required for testis determination. *Nature Genet* 2003;34:32-3.
24. Hughes IA. Female development - All by default? *N Engl J Med* 2004;351:748-50.
25. Vainio S, Heikkila M, Kispert A, Chin N, McMahon AP. Female development in mammals is regulated by Wnt-4 signalling. *Nature* 1999;397:405-9.
26. Jordan B, Mohammed M, Ching S, et al. Up-regulation of WNT-4 signalling and dosage-sensitive sex reversal in humans. *Am J Hum Genet* 2001;68:1102-9.

27. Schmidt D, Ovitt CE, Anlag K, Fehsenfeld S, Gredsted L, Treier AC, Treier M. The murine winged-helix transcription factor *Foxl2* is required for granulosa cell differentiation and ovary maintenance. *Development* 2004;131:933-42.
28. Hutson J, Hasthorpe S. Testicular descent and cryptorchidism: The state of the art in 2004. *J Pediatr Surg* 2005;40:297-302.
29. Ivell R, Hartung S. The molecular basis of cryptorchidism. *Mol Hum Reprod.* 2003;9:175-81.
30. Bison-Lauber A, Konrad D, Navrati F, Schoenle EJ. A *WNT4* mutation associated with Müllerian-duct repression and virilization in a 46,XX woman. *N Engl J Med* 2004;351:792-8.
31. Hughes IA. Disorders of sexual differentiation. *Horm Res* 2007;67(Suppl 1):91-5.
32. Saenger P. Physiology of sexual determination and differentiation. I: CGD Brook, red. *Clinical paediatric endocrinology*. Oxford: Blackwell Science, 1995:41-52.