

Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (3): Patofysiologi og kliniske bilder

Robert Bjerknes¹

*Seksjon for pediatri, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Bergen og
Seksjon for endokrinologi og metabolisme, Barneklubben,
Haukeland Universitetssykehus, Bergen*

Innledning

Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen representerer en variert og kompleks gruppe tilstander som omfatter barn som har uklare eksterne kjønnskarakteristika ved fødselen, men også barn som ved fødsel har en ytre fenotype som gjør at det ikke stilles spørsmål ved barnets kjønn (1-8). Utviklingen fra et uddifferensiert 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 (8).

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 (6,8,10,11). 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 kjønns-

determinering og -differensiering, og mutasjoner i disse forklarer mange av de tilstandene og syndromer som inkluderer feil i den somatiske kjønnsdifferensieringen (6,10,11).

Det er nylig foreslått en ny nomenklatur og klassifikasjon av forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (disorders of sex development; DSD) (Tabell 1) (4,5,7). 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. Inndelingen tar utgangspunkt i kjønnskromosommønsteret, der første undergruppe er tilstander med forstyrrelser i kjønnskromosomene (så kalt kjønnskromosom DSD), andre undergruppe inkluderer barn med karyotype 46,XY og tredje undergruppe inkluderer barn med karyotype 46,XX. De to siste undergruppene deles igjen i gonadedysgenesier, hormonelle feil og andre tilstander (for eksempel syndromer, og ulike strukturelle utviklingsfeil). Som vi skal se er dette en inndeling som er patofysiologisk logisk, men der klinisk presentasjon kan være overlappende mellom gruppene. Dette må det tas hensyn til både i utredning, behandling og oppfølging av pasientene.

Den nye nomenklaturen og klassifiseringen ble nylig omtalt i *Pediatrisk Endokrinologi* (7,8), da

¹: Korrespondanse til:
Professor Robert Bjerknes
Barneklubben
Haukeland Universitetssykehus
5021 Bergen
Tlf. 55975287
Fax. 55975147
E-post: robert.bjerknes@pedi.uib.no

Tabell 1

Klassifikasjon av tilstander med forstyrrelser i kjønnsutviklingen (disorders of sex development - DSD) ved hjelp av ny nomenklatur¹

| Kjønnskromosom DSD | 46,XY DSD | 46,XX DSD |
|---|---|---|
| 45,X0 (Turner syndrom og varianter) | Testikkeldysgenesier 1. <i>Komplett gonadedysgenesi</i> 2. <i>Partiell gonadedysgenesi</i> 3. <i>Gonaderegresjon</i> 4. <i>Ovotestikulær DSD</i> | Ovariedysgenesier 1. <i>Ovotestikulær DSD</i> 2. <i>Testikulær DSD</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 avdrogener 1. <i>Fetal årsak</i> (f.eks. 21-hydroksylasesvikt, 11-hydroksylasesvikt) 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 DSD), 46,XX/46,XY (chimeric, ovotestikulær DSD) | Andre tilstander 1. <i>Alvorlige hypospadiet</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.

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 tredje artikkelen i serien omtaler patofysiologi og de viktigste kliniske bilder der det er feil i den somatiske kjønnsutviklingen. De ulike tilstandene omtales ikke i detalj, og hovedvekten er lagt på beskrivelse av koplingen mellom de ulike genetiske feil og klinisk presentasjon.

Kjønnskromosom DSD

I denne gruppen finnes fire grupper pasienter som har feil ved sitt kjønnskromosommønster (Tabell 1).

45,X0 – Turner syndrom og varianter

Utviklingen av genitalia hos jenter med Turner syndrom inkluderer en gonadedysgenesi som hindrer normal utvikling av ovariene (3,13). Typisk

finnes strekgonader, som ikke verken kan produsere hormoner eller egg. Det betyr at i tillegg til de andre karakteristika ved tilstanden (dysmorfe kroppstrekk og kortvoksthet) har jenter med Turner syndrom normale feminine ytre genitalia, normale Müllerske strukturer (indre del av vagina, uterus og tuber), men altså strekgonader, hypergonadotrop hypogonadisme og manglende pubertet. Ved mosaisme med karyotype 45,X0/46,XX, kan jentene både ha spontan pubertet og være fertile, men dette vil være avhengig av hvor mye normalt ovarieev som finnes. Ved tilstedeværelse av Y-elementer er det økt risiko for utvikling av gonadetumores (4,13).

47,XXY – Klinefelter syndrom og varianter

Genitalia hos gutter med Klinefelter syndrom utvikles slik at det så godt som aldri er tvil om at barnet er en gutt. Det vil si at det både er normale ytre genitalia og duktsystemer, mens testiklene er preget av dysgenesi, og de er typisk små og faste (14). Selv om mange gutter starter pubertet spontant, utvikles oftest kraftig hypergonadotropinemi og fallende kjønnshormonproduksjonen i løpet av puberteten. Ved tilstedeværelse av mosaisme med karyotype 47,XXY/46,XY, kan behovet for kjønnshormonsubstitusjon være lite og guttene være fertile. Gutter med Klinefelter syndrom uten mosaisme kan i praksis kun få egne barn ved bruk av spesielle teknikker for in vitro-fertilisering.

45,X0/46,XY

Denne gruppen pasienter omfatter to ulike tilstander, nemlig blandet gonadedysgenesi og en gruppe av såkalt ovotestikulær DSD (synonymt: ekte hermafroditisme).

Blandet gonadedysgenesi: Den genitale fenotypen til pasienter med denne tilstand er svært variabel, inkluderende nærmest normal mannlig fenotype, uklare kjønnskarakteristika ved fødsel og normal kvinnelig fenotype med eller uten stigmata som ved Turner syndrom (15). Det betyr bl.a. at pasientene, også de med mannlig fenotype, kan være kortvokste. Eunukoide kroppsporsjoner ses også i en del tilfeller. Pasienter med 45,X0/46,XY har en samlet risiko for å utvikle gonadetumores på mellom 15-35% (4,15). Risikoen øker med økende alder, og den hyppigste tumortypen er gonadoblastomer.

Ovotestikulær DSD (ekte hermafroditisme): Denne tilstanden er en histologisk diagnose, i og

med at den krever tilstedeværelse av både testikkel- og ovarieev (3,4,9). Karyotypen og det kliniske bildet ved ekte hermafroditisme varierer svært mye (se under).

46,XY DSD

I denne gruppen finnes pasienter som har karyotype 46,XY og samtidig en forstyrrelse i kjønnsutviklingen (Tabell 1) (4,8). Feil i den normale utviklingsprosessen kan da ramme kjønnsdetermineringen (dvs. utviklingen fra gonadeanlegg til testikkel) eller kjønnsdifferensieringen (dvs. den endokrint styrte dannelsen av de indre og ytre mannlige genitalia). Det betyr at denne hovedgruppen (dvs. barn med karyotype 46,XY) kan deles i tre underkategorier:

- feil i dannelsen av testiklene (testikkeldysgenesier)
- feil i testiklenes endokrine funksjon – syntesesvikt og resistens
- andre tilstander – først og fremst isolerte alvorlige hypospadiar og ulike syndromer

Patofysiologisk har denne gruppen pasienter gjerne blitt omtalt som "undervirilized males", siden det er har skjedd en feil i den normale mannlige utviklingen. Det må da med en gang presiseres at den ytre fenotypen kan variere svært mye – fra nærmest normal mannlig ved for eksempel AMH-mangel til helt normal kvinnelig ved for eksempel komplett gonadedysgenesi.

I tråd med dette må det også med en gang minnes om at verken kromosommønster, patofysiologisk mekanisme eller fenotype *alene* skal være avgjørende for kjønnsvalg hos barn født med uklare kjønnskarakteristika (3,4,5,16). Dette vil vi komme tilbake til i senere artikler i denne serien.

Testikkeldysgenesier

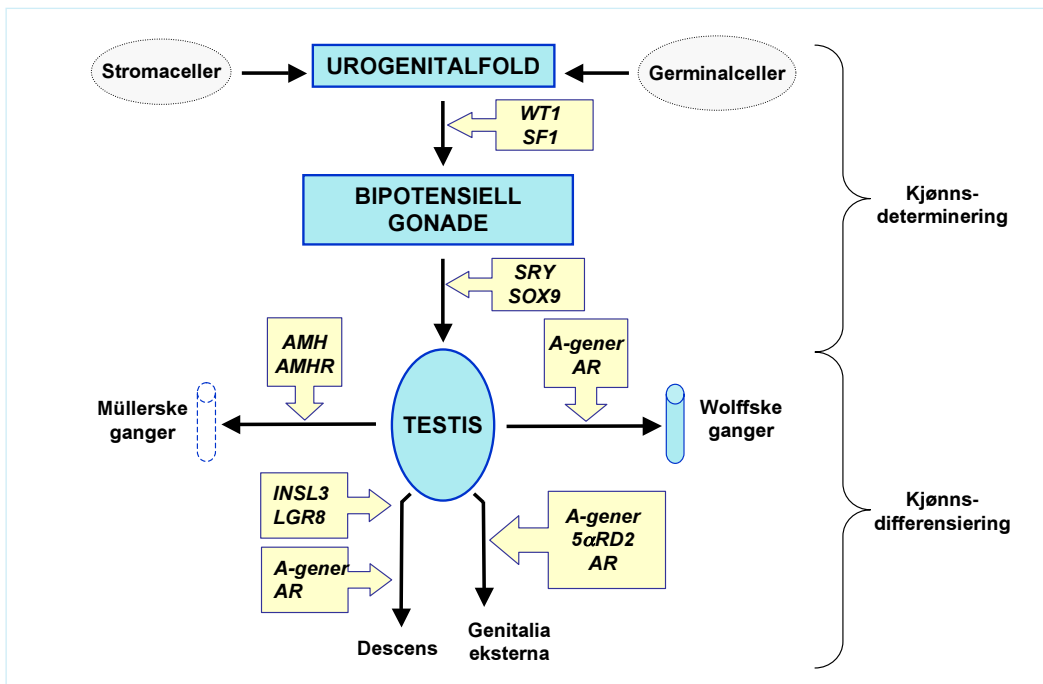
Ved testikkeldysgenesiene vil selvsagt alvorlighetsgraden være helt avgjørende for det kliniske bildet. Ved **komplett testikkeldysgenesi** vil konsekvensen være at det blir totalt fravær av de endokrine faktorer som skal styre kjønnsdifferensieringen i mannlig retning, og fravær av AMH vil da gjøre at de Müllerske strukturer utvikles, mens fravær av androgener vil gjøre at den ytre fenotypen blir kvinnelig (3,4,17). Ved **partiell testikkeldys-**

genesi vil en viss endokrin funksjon påvirke utviklingen, med varierende grader av undervillisering som resultat. Ved såkalt blandet gonadedysgenesi foreligger typisk en strekgonade på en side, mens det på den andre finnes en mer eller mindre dysgenetisk testikkel. I denne gruppen finnes også noen barn med **ovotestikulær DSD** (se under).

De molekylære mekanismene som styrer testikkeldannelsen er komplekse (Figur 1). En del av genene som er involvert i denne prosessen er kjente, og dermed er også kliniske bilder assosiert med mutasjoner i disse genene kartlagt. To gener er sikkert vist å ha betydning for gonadedetermineringen hos mennesket (9,12). Dette er genene for Wilms' tumor suppressor 1 (*WT1*) (9,18) og steroidogenic factor 1 (*SF1*) (9,19) (Figur 1).

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 og i Sertoliceller i hos

gutter (12,18), og en isoform, *WT1(+KTS)*, synes å ha en rolle som aktivator i oppreguleringen av Y-kromosomets *SRY* ("sex-determining region Y"), dvs. det prinsipielle genet som "skruer på" mannlig utvikling slik at den indifferente gonaden utvikles til en testikkel (12) (se også under). Mutasjoner i *WT1* gir opphav til flere kliniske bilder med feil i somatisk kjønnsutviklingen. Ved *WAGR*-syndromet finnes typisk Wilms tumor, aniridi, (uro)-genitale misdannelser og mental retardasjon (20), mens ved *Denys-Drash*-syndrom har pasientene typisk nyresvikt, genitale misdannelser og Wilms tumor (21). Et tredje klinisk bilde utgjøres av det såkalte *Frasier*-syndrom der pasientene gjerne presenterer seg normale kvinnelige ytre genitalia, strekgonader og progressiv nyresvikt (20,21). Disse pasientene utvikler ikke Wilms tumor, men har som alle andre individer med gonadedysgenesi og samtidig tilstedeværelse av Y-elementer klart økt risiko for utvikling av gonadetumores og malignitet (3,4).



Figur 1

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 hormone; *AMHR*: Reseptor for *AMH*; *5αRD2*: 5α-reduktase type 2; *INSL3*: Insulin-like peptid 3; *LGR8*: Reseptor for *INSL3*. Modifisert fra (9,10,40).

SF1 uttrykkes både i urogenitalfolden og i hypofysens fremlapp, og etter gonadedifferensieringen finnes genet i både Sertoliceller og Leydigceller i testis, forenlig med at *SF1* også er involvert i reguleringen av AMH og steroidhormonproduksjon (12,19). *SF1* fungerer som transkripsjonsfaktor for en rekke ulike gener. Bl.a. synes *SF1*, sammen med andre transkripsjonsfaktorer, å fremme ekspresjon av *SRY* (19). I 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 (12). Hos mennesker vil feil i *SF1* hos 46,XY-individer medføre undervirilisering eller kjønnsreversering og persisterende Müllerske strukturer (22,23). Det er imidlertid nylig vist at ikke alle pasientene i denne siste kategorien har binyresvikt (24).

Når så *SRY* begynner å uttrykkes i den bipotensielle gonaden med Y-kromosom, starter utviklingen av testiklene (Figur 1). I dag oppfatter man fortsatt det slik at *SRY* normalt er nødvendig og tilstrekkelig for å initiere testisdeterminering og etterfølgende mannlig kjønnsutvikling (9,12,25). Det skal likevel legges til at det overveiende sannsynlig finnes andre hittil ikke karakteriserte gener av betydning for den tidligere 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* (12,26).

SRY er uttrykt i Sertolicellene i føtale testikkelen, 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 fortsatt uklart hva som er målgenet eller målgenene for *SRY* in vivo. Den klart beste kandidaten er likevel *SOX9* (se under) (6,12). Mutasjoner i *SRY* gir gonadedysgenesi av både sporadisk og familiær type og gir kliniske bilder med stor fenotypisk variasjon (6,9,26). I tråd med dette mutasjoner i *SRY* er også funnet ved komplett og partiell testikkeldysgenesi, samt ved ovotestikulær DSD (6,25,26).

SOX9 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 (27). *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 genekspressjonen, der *SOX9* synes å være det gen som initierer AMH transkripsjon (27). *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 (6,9,10). Dette er en skjelett dysplasi tilstand som er assosiert med kjønnsreversering hos rundt 75 % av barn med karyotype 46,XY (28).

DAX1 (dose-sensitive sex-reversal locus on the X chromosome) uttrykkes hos mennesket både i de tidlige stadiene av testis- og ovarieutviklingen (9,12,29). I tillegg finnes ekspresjon i binyrer og i gonadotrope celler i hypofysen. Duplikasjoner av *DAX1* medfører testikkeldysgenesi og kjønnsreversering hos 46,XY individer (17). I tillegg vil mutasjoner i *DAX1* gi medfødt hypoplasi av binyrebarken med binyresvikt og hypogonadotrop hypogonadisme. Denne tilstanden er ikke assosiert med genitale misdannelser.

Feil i testiklenes endokrine funksjon – syntesedefekter og resistens

Etter dannelsen av testikler følger de prosesser som regulerer utviklingen av de indre og ytre mannlige genitalia (Figur 1). 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. 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.

Allerede fra uke 7 begynner Sertolicellene i den føtale testikkelen å produsere AHM, mens Leydigceller starter sin produksjon av testosteron rundt to uker senere (3,8). AMH er ansvarlig for regresjon av de Müllerske ganger, mens normal syntese av testosteron og intakt androgenreseptor sikrer persistens og utvikling av de Wolffske kanaler, samtidig som de ytre genitalia differensieres (Figur 1). Produksjonen av steroidhormonet testosteron, krevende intakte synteseveier fra den første prekursor kolesterol til endeproduktene, noe som bl.a. innebærer normal funksjon av en rekke enzymer. De Wolffske ganger utvikles til epididymis, vas deferens og vesicula seminalis. Fra 9-10 ukers gestasjonsalder tilkommer vekst

av genitaltuberkelen de andre strukturene i anlegget til ytre genitalia (3,8). Bakgrunnen for dette er de økende nivåene av androgener, der testosteron omdannes til dihydrotestosteron ved hjelp av enzymet 5- α -reductase. I den videre utviklingen utvikles genitaltuberkelen til penis, urethralfoldene fusjonerer og danner urethra med åpning på tuppen av penis, mens genitalfoldene smelter sammen i midtlinjen og danner skrotum. 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 1). Denne prosessen er bl.a. avhengig av insulin-like petid 3 (INSL3) og dets reseptor LGR8, samt androgener (30).

Gitt at den indifferente gonade utvikles til en testikkel, er det mange muligheter for genetiske feil som kan gi feil i den somatiske kjønnsdifferensieringen og opphav til en rekke ulike tilstander karakterisert av en ytre fenotype som kan variere fra normal mannlig til normal kvinnelig (3,4,9,10).

Defekter i LH-reseptor og Leydig-cellehypoplasi: Defekter i LH-reseptor eller mangel på androgenproduserende Leydigceller i testiklene, vil gi et klinisk bilde der fravær av androgener gjør at det utvikles normale kvinnelige ytre genitalia (3,4,9). Det er imidlertid et hittil ikke forklart fenomen at Wolffske strukturer består, mens tilstedeværelse av AMH gjør at de Müllerske strukturer tilbakedannes. Ikke sjelden diagnostiseres denne tilstand først når normal pubertetsutvikling uteblir eller ved at man ved operasjon for lyskebrokk oppdager at det ligger en dysgenetisk testikkel i brokksekken.

Defekter i androgensyntese: Det er beskrevet flere genetiske defekter som rammer enzymene som er nødvendige for normal androgensyntese (3,4,9,10,31). Det inkluderer mutasjoner i *StAR*, *CYP11A1*, *HSD3B2*, *CYP17* og genet for p450-oxidoreductase (*POR*) (Tabell 2). Ved alle disse tilstandene vil det dannes AMH som gir tilbakedannelse av de Müllerske strukturene, mens graden av androgenmangelen vil være avgjørende for graden av undervirilisering.

Mangel på 5- α -reduktase medfører at testosteron ikke omdannes til dihydrotestosteron (DHT), og typisk vil defekt i genet for type 2 av dette enzymet (*SRD5A2*) presentere seg ved fødsel med

alvorlig undervirilisering siden vekst av genitaltuberkelen og fusjon av de labioskrotale foldene i fosterlivet i hovedsak er en DHT-avhengig prosess (3,4,9,31). Det skjer imidlertid en markant virilisering av de eksterne genitalia ved pubertet, trolig som følge av de økte mengdene av testosteron kan omdannes perifert ved hjelp av alternative isoenzymer av det muterte enzymet. Graden av undervirilisering er sjelden så uttalt at barna ikke har vokst opp som gutter. Det er verdt å merke seg at i noen tilfeller kan noen tilfeller av feil i *SD5A2* kun presentere seg som mikropenis eller isolert hypospadi. Dette har vært tatt til inntekt for at også testosteron muligens kan ha en direkte effekt på de ytre genitanleggene hos gutter. Defekt i *HSD17B3* gir også et bilde med undervirilisering ved fødsel, men med kraftig virilisering ved pubertet (3,31).

Tabell 2 gir en oversikt over hvordan de ulike genfeilene som rammer androgensyntesen er koplet til ulike kliniske bilder som bl.a. kan inkludere binyrebarksvikt, hypertensjon, pubertetsforstyrrelser eller dysmorphe kroppstrekk.

Androgenresistens: Komplett androgenresistens (CAIS) gir kjønnsreversering med normale kvinnelig ytre genitalia, mens tilstedeværelse av en viss androgenfølsomhet omtales som partiell androgeninsensitivitet (PAIS) (3,4,10,26). Her kan vi ha alle grader, med korresponderende kliniske bilde som går fra mild isolert clitorishypertrofi, via uklare kjønnskarakteristika ved fødsel, til isolert hypospadi eller redusert fertilitet hos en fenotypisk helt normal mann (10,26). Som vi skal komme tilbake til i senere artikler byr pasienter med alvorlige former for PAIS på spesielle utfordringer når det kommer til substitusjonsbehandling med androgener.

Pasienter med CAIS, men særlig pasienter med PAIS, har økt risiko for gonadetumores. Det gjelder både gonadoblastomer, seminomer og germinalcelletumores, og for ikke-skrotalt beliggende gonades hos pasienter med PAIS er malignitetsrisikoen angitt så høyt som 50% (4).

AMH-mangel og resistens: Ved mangel på AMH eller resistens tilbakedannes ikke de Müllerske strukturer, samtidig som gutten viriliseres normalt av androgener (3,32). Det betyr at det indre finnes rørstrukturer derivert både fra de Müllerske og Wolffske strukturer, mens den ytre fenotypen er normal mannlig. Det er imidlertid ikke uvanlig med gutter med disse tilstandene har testisretensjon.

Tabell 2

Genfeil som gir svikt i androgensyntesen og som er assosiert med undervirilisering av gutter med karyotype 46,XY¹.

| Gen | Protein | Lokus | Arvegang | Affeksjon av genitalia ved alvorlig mutasjon | | Andre kliniske manifestasjoner |
|---------|------------------------------|----------|-----------------|--|--|--|
| | | | | Gonade | Ytre genitalia | |
| DHCR7 | Enzym | 2p21 | AR ² | Testis | Varierer | Smith-Lemli-Optiz syndrom |
| StAR | Mitokondrielt membranprotein | 8p11.2 | AR ² | Testis | Kvinnelige | Kongenital lipoid adrenal hyperplasi (primær binyrebarksvikt); pubertetssvikt |
| CYP11A1 | Enzym | 15q23-24 | AR ² | Testis | Typisk uklare kjønnskarakteristika ved fødsel eller nærmest normale kvinnelige | Kongenitt binyrebark hyperplasi (primær binyrebarksvikt); pubertetssvikt |
| HSD3B2 | Enzym | 1p13.1 | AR ² | Testis | Typisk uklare kjønnskarakteristika ved fødsel | Kongenitt binyrebark hyperplasi (primær binyrebarksvikt); pubertetssvikt |
| CYP17 | Enzym | 10.q24.3 | AR ² | Testis | Typisk uklare kjønnskarakteristika ved fødsel eller nærmest normale kvinnelige | Kongenitt binyrebark hyperplasi (primær binyrebarksvikt), hypertensjon (unntatt ved isolert 17,20-lyasemangel) |
| POR | CYP-enzym elektrondonor | 7q11.2 | AR ² | Testis | Typisk mannlige eller uklare kjønnskarakteristika ved fødsel | Kongenitt binyrebark hyperplasi (primær binyrebarksvikt) med blandingsbilde av 21-hydroksylasedefekt, 17,20-lyasedefekt og aromatasedefekt; kan være assosiert med Antley Bixler syndrom |
| HSD17B3 | Enzym | 9q22 | AR ² | Testis | Typisk uklare kjønnskarakteristika ved fødsel eller nærmest normale kvinnelige | Delvis virilisering ved pubertet |
| SRD5A2 | Enzym | 2p23 | AR ² | Testis | Typisk uklare kjønnskarakteristika ved fødsel eller mikropenis | Delvis virilisering ved pubertet |

1: Modifisert fra ref (3,4); 2: AR: Autosomal recessiv.

Andre tilstander

Hos barn med karyotype 46,XY finnes det også flere andre kliniske bilder som inkluderer genitale misdannelser. Det kan være gutter med **isoleret, alvorlig hypospadi**, der vi i dag i mange tilfeller ikke greier å avklare den underliggende årsak til (3,4). I tillegg er flere **syndromer** som for eksempel Robinow syndrom, Aarskog syndrom, samt **epispadier, blære-ekstrofier** og **kloakkekstrofier** assosiert med genitale misdannelser (3,4).

46,XX DSD

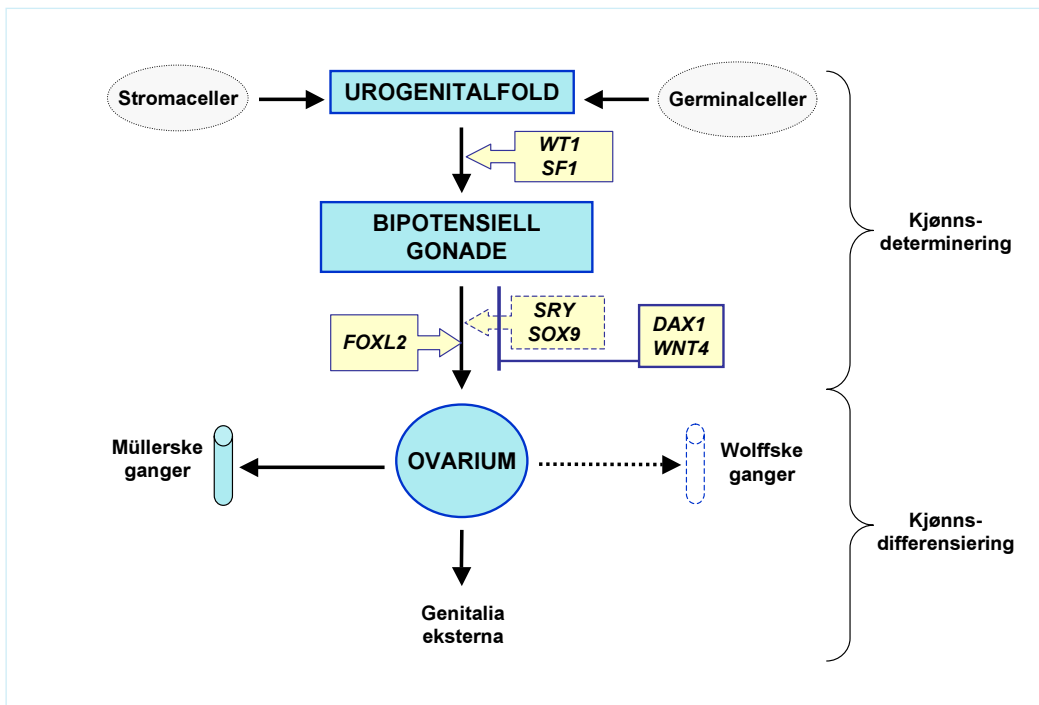
I denne gruppen finnes pasienter som har karyotype 46,XX og samtidig en forstyrrelse i kjønnsutviklingen (Tabell 1). Feil i den normale utviklingsprosessen kan da ramme kjønnsdetermineringen (dvs. utviklingen fra gonadeanlegg til ovarium) eller kjønnsdifferensieringen (dvs. dannelsen av de indre og ytre kvinnelige genitalia) (3,8). Det betyr at denne hovedgrupp-

en (dvs. barn med karyotype 46,XX) kan deles i tre underkategorier:

- feil i dannelsen av ovariene (ovarietydgenesier)
- overskudd av androgener
- andre tilstander – først og fremst strukturelle utviklingsfeil og ulike syndromer

Patofysiologisk har denne gruppen pasienter gjerne blitt omtalt som "virilized females", siden det er her skjedd en feil i den normale kvinnelige utviklingen. Det må da presiseres at den ytre fenotypen kan variere svært mye, fra kun minimal virilisering ved lettere former for kongenitt binyrebarkhyperplasi til nærmest normal mannlig fenotype hos for eksempel en 46,XX-male (se også under).

Hos jenter trenger ikke utviklingen av normal indre og ytre fenotype tilstedeværelse av østrogener, men utvikles i fravær av androgener og AMH (Figur 2) (3,8,9). Det betyr at de Wolffske ganger tilbake-dannes, mens de Müllerske strukturer består og dif-



Figur 2

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 (9,10,40).

ferensieres. 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 klitoris, mens urethralfoldene danner labia minora og urethralåpningen lokaliseres under clitoris. Labioskrotalfoldene danner labia majora, mens vaginalplaten, en vevsfortykkelse i bakre vegg av urogenitalsinus, kanaliseres til nedre del av vagina.

Gonadedysgenesier

Feil i *WT1* vil også hos barn med karyotype 46,XX kunne gi misdannelser i ytre genitalia, uterus, samt ovariedysgenesi (20), mens mutasjon i *SF1* er beskrevet å være assosiert med normal ovarieutvikling og normale genitalia (33).

Dersom *SRY* er translokert, dannes enten testes eller ovotestes (3,17). Genetiske studier har vist at over 90 % av mannlige pasienter med karyotype 46,XX har Y-kromosomalt materiale med *SRY* i sitt genom (17). Fenotypen kan da være preget av undervirilisering eller det kan være normale eksterne genitalia. *SRY* påvises også i rundt 10 % av pasienter med ovotestikulær DSD (34). Hos de rundt 10 % XX-males uten påvisbart Y-kromosomalt materiale kan fenotypen være normal mannlig, ulike grader av undervirilisering eller ovotestikulær DSD (17). I noen tilfeller kan kjønnsreverseringen skyldes duplikasjon av *SOX9* (17). Andre mekanismer for denne type kjønnsreversering er ikke avklart, men flere kasuistikker peker mot et hittil ikke karakterisert gen på kromosom 22 (35).

Overskudd av androgener

En rekke feil i enzymer som er viktige for syntesen av steroidhormoner kan forårsake overskudd av androgener med ledsagende virilisering av fosteret med karyotype 46,XX (3,4,9,36). Dette kan være enzymfeil hos mor, i placenta eller hos fosteret selv. I disse tilfellene er det normale ovarier og Müllerske strukturer, mens det er de ytre genitalia som viriliseres.

Placenta har et aromatase enzymssystem som er svært effektivt i å beskytte jentefostre fra androgener i den maternelle sirkulasjonen. Ved androgenproduserende **tumores** i ovarier eller binyrer hos mor kan denne aromatasekapasiteten overskrides, med det resultat at både mor og jentefoster viriliseres (3).

Videre er **aromasemangel** i placenta en velkjent, om enn sjelden, årsak til viriliserte ytre genital-

ia hos jentefostre, og samtidig virilisering av mor (3,4,9). Ved aromatasemangel kan viriliseringen være nokså uttalt både hos mor og foster, men moren kan unnsnippe tegn på hyperandrogenisme ved så lite som 1-2 % restaktivitet i det muterte enzymet. Dette illustrerer den meget store kapasiteten som enzymet har til å omdanne androgener til østrogen. *CYP19* uttrykkes også i flere andre vev, inkludert gonader og fettvev, og hos affiserte jenter vil det typisk utvikle seg ovariecyster og etter hvert også tegn på hyperandrogenisme. Ved puberteten tilkommer symptomer på østrogenmangel, som for eksempel manglende brystutvikling (37).

En rekke enzymfeil er klassisk samlet under fellesbetegnelsen **kongenitt binyrebarkhyperplasi** (CAH) eller adrenogenitale syndromer (3,4,36). Her er defekt i genet for 21-hydroksylase (*CYP21A2*) den klart hyppigste (36) (Tabell 3). Opphopning av androgener og virilisering av jentefostre skjer også ved feil i genet for 11-hydroksylase (*CYP11B1*) og for 3- β -hydroksysteroid-dehydrogenase (*HSD3B2*). Ved de to første tilstandene kan viriliseringen være svært uttalt, med nærmest normale mannlige eksterne genitalia (men tom skrotum!) og lang urogenitalsinus, mens det ved den siste vanligvis kun er varierende grader av klitorishypertrofi (3). Mutasjoner i genet som koder for cytokrom p450 oxidoreductase (*POR*) gir også androgenoverskudd og virilisering, med et steroidmønster som ville være forenlig med kombinert defekt i 17 β -hydroksylase og 21-hydroksylasen (38).

Tabell 3 gir en oversikt over hvordan de ulike genfeilene som medfører androgenoverskudd er koplet til ulike kliniske bilder som bl.a. kan inkludere binyrebarksvikt, salttap, hypertensjon, pubertetsforstyrrelser eller dysmorphe trekk.

Andre tilstander

Hos barn med karyotype 46,XX finnes det også flere andre kliniske bilder som inkluderer genitale misdannelser. Det kan være for eksempel være jenter med vaginal agenesi eller atresi. 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 (39). I tillegg er flere **syndromer** som for eksempel MURC (Müllerian, renal, cervicothoracic, somite)-syndrom, samt **kloakkekstrofier** assosiert med genitale misdannelser hos barn med karyotype 46,XX (3,4).

Tabell 3

Genfeil som gir overproduksjon av androgener og som er assosiert med virilisering av jenter med karyotype 46,XX¹.

| Gen | Protein | Lokus | Arvegang | Affeksjon av genitalia ved alvorlig mutasjon | | Andre kliniske manifestasjoner |
|---------|-------------------------|---------|-----------------|--|---|---|
| | | | | Gonade | Ytre genitalia | |
| HSD3B2 | Enzym | 1p13.1 | AR ² | Ovarium | Typisk clitorishypertrofi og lettere grader av virilisering | Kongenitt binyrebark hyperplasi (primær binyrebarksvikt) |
| CYP21A2 | Enzym | 6p21-23 | AR ² | Ovarium | Typisk uklare kjønns-karakteristika ved fødsel | Kongenitt binyrebark hyperplasi (primær binyrebarksvikt); ved de alvorlige formene også salttap; ved de mildeste formene normale kvinnelige genitalia assosiert med tegn på hyperandrogenisme |
| CYP11B1 | Enzym | 8q21-22 | AR ² | Ovarium | Typisk uklare kjønns-karakteristika ved fødsel | Kongenitt binyrebark hyperplasi (primær binyrebarksvikt); hypertensjon |
| POR | CYP-enzym elektrondonor | 7q11.2 | AR ² | Ovarium | Typisk uklare kjønns-karakteristika ved fødsel | Kongenitt binyrebark hyperplasi (primær binyrebarksvikt) med blandingsbilde av 21-hydroksylasedefekt, 17,20-lyasedefekt og aromatedefekt; kan være assosiert med Antley Bixler syndrom |
| CYP19 | Enzym | 15q21 | AR ² | Ovarium | Typisk uklare kjønns-karakteristika ved fødsel | Maternell virilisering i svangerskapet; manglende brystutvikling i pubertet |

1: Modifisert fra ref (3,4); 2: AR: Autosomal recessiv.

Referanser

1. Knudtson J, Aarskog D. Forstyrrelser i seksuell differensiering, del 2. *Pediatrisk Endokrinologi* 1992;6:40-66.
2. Knudtson J, Aarskog. Forstyrrelser i seksuell differensiering, del 3, utredning og behandling. *Pediatrisk Endokrinologi* 1993;7:3-22.
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. 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).
5. 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.
6. MacGillivray MH, Mazur T. Intersex. *Adv Pediatr* 2005;52:295-319.
7. Bjerknes R. Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (1): Nomenklatur og klassifikasjon. *Pediatrisk Endokrinologi* 2006;20:48-51.
8. Bjerknes R. Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (2): Normal fysiologi. *Pediatrisk Endokrinologi* 2007;21:12-22.
9. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004;350:367-78.
10. Hughes IA. Sex differentiation. *Endocrinology* 2001;142:3281-7.
11. Aarskog D. Kjønnsutviklingens genetikk. *Pediatrisk Endokrinologi* 2006;20:38-40.
12. Wilhelm D, Palmer S, Koopman P. Sex determination and gonadal development in mammals. *Physiol Rev* 2007;87:1-28.
13. Gravholt C. Clinical practice in Turner syndrome. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1:41-52.
14. Bojesen A, Gravholt C. Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nature Clin Pract Urol* 2007;4:192-204.
15. Knudtson J, Aarskog D. 45,X/46, mosaicism: A clinical review and report of ten cases. *Eur J Pediatr* 1987;146:266-71.
16. Brown J, Warne G. Practical management of the intersex infant. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:3-23.
17. Dewing P, Bernard P, Vilain E. Disorders of gonadal development. *Semin Reprod Med* 2002;20:189-97.
18. 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.
19. 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.
20. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis C, Sika M. WAGR syndrome: A clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005;116:984-8.
21. Niaudet P, Gubler M-C. WT1 and glomerular disease. *Pediatr Nephrol* 2006;21:1653-60.
22. 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.
23. 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.
24. Köhler B, Lin L, Ferraz-de-Souza B, et al. Five novel mutations in the steroidogenic factor 1 (SF1, NR5A1) in 46,XY patients with severe underandrogenization but without adrenal insufficiency. *Hum Mutat* 2007, Aug.10 (Epub ahead of print).
25. Clarkson MJ, Harley VR. Sex with two SOX on: SRY and SOX9 in testis development. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13:106-11.
26. Ahmed SF, Hughes IA. The genetics of male undermasculinization. *Clin Endocrinol* 2002;56:1-18.

27. 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.
28. Harley VR, Clarkson MJ, Argentaro A. The molecular action and regulation of the testis factors *SRY* and *SOX9*. *Endocr Rev* 2003;24:466-87.
29. Meeks JJ, Weiss J, Jameson JL. *DAX1* is required for testis determination. *Nature Genet* 2003;34:32-3.
30. Hutson J, Hasthorpe S. Testicular descent and cryptorchidism: The state of the art in 2004. *J Pediatr Surg* 2005;40:297-302.
31. Warne GL, Zajac JD. Disorders of sexual differentiation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:945-67.
32. Josso N, Picard JY, Rey R, Di Clemente N. Testicular anti-Müllerian hormone: history, genetics, regulation and clinical applications. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006;3:347-58.
33. Bason-Laubert A, Schoenle EJ. Apparently normal ovarian differentiation in a prepubertal girl with transcriptionally inactive steroidogenic factor 1 (*NR5A1/SF1*) and adrenocortical insufficiency. *Am J Hum Genet* 2000;66:1563-8.
34. McElreavy K, Fellous M. Sex determination and the Y chromosome. *Am J Med Genet* 1999;4:176-84.
35. MacVillemVE, Loneus WH, Marcus-Soekarman D, et al. XX male with sex reversal and a de novo 11;22 translocation. *Am J Med Genet* 2006;140A:1973-7.
36. White PC, Speiser PW. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine Rev* 2000;21:245-91.
37. Jones ME, Boon WC, McInnes K, Maffei L, Carani C, Simpson ER. Recognizing rare disorders: aromatase deficiency. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:414-21.
38. Flück CE, Miller WL. P450 oxidoreductase deficiency: A new form of congenital adrenal hyperplasia. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:435-41.
39. Bison-Laubert 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.
40. Hughes IA. Disorders of sexual differentiation. *Horm Res* 2007;67(Suppl 1):91-5.