

# Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (4): Utredning av nyfødte med uklare kjønnskarakteristika

Robert Bjerknes<sup>1</sup>

*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 (disorders of sex development; DSD) 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 (1-5) (Tabell 1). For foreldrene, oppleves det imidlertid som særlig utfordrende å få et barn der det er uklare ytre kjønnskarakteristika, siden det første foreldrene gjerne må svare på etter at de har fått et barn er om det er en jente eller en gutt. Derfor er den første kontakten og oppfølgingen av foreldre som har fått et barn med en DSD-tilstand av stor betydning. Dialogen i denne fasen må formidle at selv om dette ikke er vanlige tilstander, så forekommer de og i Norge er lang erfaring og god kompetanse til å håndtere dette. Det aller viktigste er likevel å formidle at det i de aller, aller fleste tilfeller vil gå veldig bra med barn er født med slike tilstander, og at de vil vokse opp til å fungere godt i samfunnet og ha et godt liv.

Det har både nasjonalt og internasjonalt lenge vært enighet om at det er viktig å raskt få gitt foreldrene god og tilpasset informasjon om slike tilstander og at utredningen gjennomføres så målrettet som mulig (2,4-6). I Norge har Haukeland Universitetssykehus og Rikshospitalet flerregional funksjon på dette området (7), og det er ved begge sykehusene opprettet tverrfaglige multidisiplinære team som vil kunne ta i mot nyfødte og deres foreldre på kort varsel. Overflytting bør skje innen 1-2 døgn (6,8).

Målsetningen med utredningen er å kartlegge de genitale misdannelsene, om mulig avklare årsak og så raskt som mulig kunne gi en anbefaling om barnets kjønn. Det betyr at man ikke må gjette på hva barnets kjønn er, men fortelle foreldrene åpent og ærlig at det er usikkert, men at det skal man ved utredning avklare så snart som råd er. Den endelige beslutning om hva barnets kjønn skal være tas i samråd med foreldrene. Det betyr også at selv om dette er en situasjon der foreldrene føler stor utålmodighet og der det er viktig at utredningen gjennomføres uten opphold, så blir det viktigere at en beslutning om kjønn er velbegrunnet enn at det tas for raskt.

Denne oversikten oppsummerer medisinsk utredning av barn som er født med uklare

<sup>1</sup>: Korrespondanse til:  
Professor Robert Bjerknes  
Barneklubben  
Haukeland Universitetssykehus  
5021 Bergen  
Tlf. 55975287  
Fax. 55975159  
E-post: robert.bjerknes@pedi.uib.no

**Tabell 1****Klinisk presentasjon av DSD-tilstander**

Tidlig	Ser ut som gutt, men med bilateralt ikke palpable testes Isolert alvorlig hypospadi Uklare ytre kjønnskarakteristika Ser ut som jente, men med hevelser / tumores inguinalt Isolert klitorishypertrofi
Sent	Virilisering av jente ved pubertet Forsinket pubertet hos en jente Primær amenoré Gynekomasti Infertilitet

kjønnskarakteristika. Kunnskap om etiologi, patofysiologi og anatomi blir viktige, men på ingen måte alene bestemmende når valg av kjønn skal tas. I denne prosessen må det gjøres vurderinger av sannsynlig framtidig kjønnsidentitet, seksualfunksjon, mulighet for fertilitet, belastninger som behandlingen og oppfølgingen kan medføre, risiko for malignitetsutvikling, kulturelle hensyn og generell framtidig livskvalitet. Vi vil i en senere artikkel gå gjennom de viktigste overveielser som må gjøres når valg av kjønn skal tas.

## Anamnese

I gjennomgangen av anamnesen er det viktig å avklare forhold med slekten som om foreldrene kan være i slekt, om noen i nær familie har vært utredet eller fått behandling for infertilitet, om det er kjente genitale misdannelser hos noen i slekten og etnisk opphav (6,9,10). Dette henspeiler bl.a. på at flere DSD-tilstander har recessiv arvegang (for eksempel kongenitt binyrebark hyperplasi (CAH)), og fordi en infertilitet hos en tante for eksempel kan være forårsaket av komplett androgeninsensitivitet. Det er videre viktig å spørre om det er tilfeller der barn har dødd tidlig av tilsynelatende ukjent årsak (obs. binyrebarksvikt) eller om noen har hatt forstyrrelser med sin pubertetsutvikling (obs.  $5\alpha$ -reduktasemangel). Moren bør også spørres om bruk av medikamenter i svangerskapet, spesielt P-pillar, samt om hun i løpet av denne tiden utviklet kliniske tegn til hyperandrogenisme (obs. androgenproduserende tumor eller

aromatasemangel i placenta). Endelig bør man spørre om mulig eksposisjon for miljøgifter eller løsningsmidler, for eksempel gjennom sitt arbeid.

## Kliniske undersøkelser

I den generelle undersøkelsen av barnet er det viktig å se etter andre malformasjoner eller om barnet har dysmorphe trekk, for eksempel trekk som ved Turner syndrom som kan indikere tilstedeværelse av en celleklon med karyotype 45,X0 (2,6,9,10). Videre registreres om barnet er vekstretardert, om det er hypotonet eller har tegn på nevrologiske utfall, samt at blodtrykket måles.

Ved undersøkelse av genitalia måles lengde og bredde på phallus (Tabell 2) (6,11). Dette gjøres ved å strekke phallus ut og så måle avstanden på dorsalsiden fra os pubis til ytterst på glans. I denne sammenheng er det viktig å se etter chordae, som nesten alltid er tilstede og som kan gjøre det umulig å strekke phallus held ut. Bredden måles uten kompresjon (Tabell 2). Videre lokaliseres urethraåpningen, og det undersøkes om det kan være en vaginalåpning tilstede. Labioskrotalfoldene undersøkes så for særlig å se etter pigmentering, "skrotalisering" av huden og symmetri. Dersom fenotypen tyder på at det dreier seg om en virilisert jente, ser man etter økt avstand mellom anus og vestibulum, da sammenvoksing baktil ses ved androgenpåvirkning. Man måler derfor avstanden mellom anus og bakre vaginalrand, samt avstanden mellom bakrevaginalrand og klitoris og regner ut forholdet mellom disse. Er anogenital ratio  $> 0,5$

Tabell 2

Genitale mål hos fullbårne nyfødte<sup>1</sup>

Penis			Referanse
Strukket lengde (mean (cm) ± 2SD):	3,1 ± 0,6	(Kina)	(16)
	3,4 ± 0,6	(Nord-Amerika)	(16)
	3,6 ± 0,6	(India)	(16)
	3,5 ± 0,8	(USA)	(17)
Bredde (mean (cm) ± 2SD):	1,07 ± 0,09	(Kina)	(16)
	1,13 ± 0,16	(Nord-Amerika)	(16)
	1,14 ± 0,07	(India)	(16)
	1,10 ± 0,20	(USA)	(17)
<b>Klitoris</b>			
Lengde (mean (mm) ± 2SD):	4 ± 2,5	(USA)	(18)
Bredde (mean (mm) ± 2SD):	3,32 ± 1,56		
<b>Anogenital ratio hos jenter</b>			
Avstand anus – klitoris	29,6 ± 6,3	(USA)	(12)
Avstand anus – bakre vaginalrand (AV)	10,9 ± 3,5		
Avstand bakre vaginalrand – klitoris (VK)	19,4 ± 4,3		
Ratio AV/VK	0,37 ± 0,07 <sup>2</sup>		

<sup>1</sup>: Modifisert etter refs. (6,11).

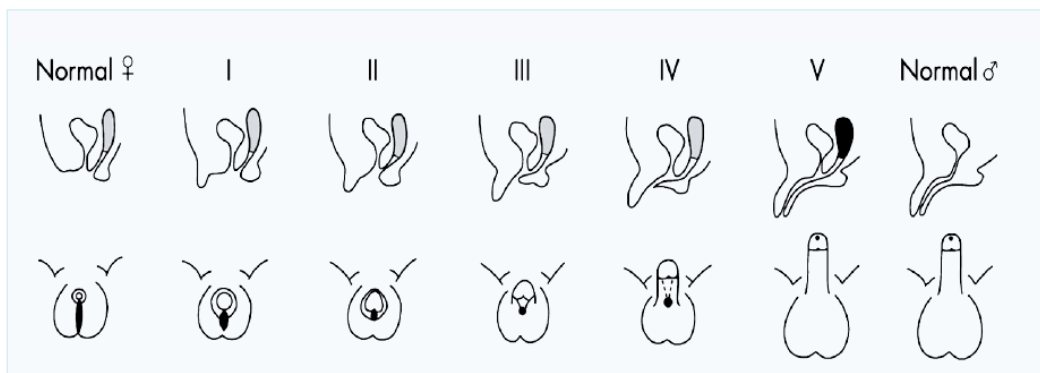
<sup>2</sup>: Om AV/VK > 0,5 anses dette som indikativt på prenatal virilisering.

tyder dette på prenatal virilisering (Tabell 2) (12). Det er videre naturlig å relatere funnene til Praders klassifiseringssystem (Figur 1).

For å kunne palpere evt. gonader kreves det at barnet ligger avslappet og rolig, og at man selv har varme hender, riktig teknikk og tålmodighet. Man begynner ovenfor indre lyskeåpning og fører hånden nedover langs lyskekanalen, og noterer seg størrelse og konsistens. En hver gonade som palperes langs nedvandringsruten er en testis, men på ingen måte nødvendigvis en normal testis.

Det er uklokt å forsøke å stille en endelig diagnose på bakgrunn av anamnese og klinisk undersøkelse alene. En konklusjon kan likevel trekkes dersom man med sikkerhet kan palpere en gonade, og det er at det aktuelle barnet ikke har

46,XX DSD på grunn av CAH, da disse jentene har normale ovarier beliggende på normal plass intraabdominalt. Man kan også slutte at tilstedeværelse av en velutviklet phallus indikerer at det intrauterint har vært signifikante nivåer av testosteron til stede, og at om det er tydelig assymetri av skrotum, så tyder det på testosteronsekresjon på den siden som er mest velutviklet. Endelig vil tydelig hudpigmentering kunne dra i retning av høye verdier av ACTH hos fosteret og dermed indikere CAH, mens kraftige tegn på hyperandrogenisme hos mor kan være tegn på placentær aromatasewikt eller androgenproduserende tumor hos mor.



Figur 1

Praders graderingssystem for virilisering av eksterne genitalia fra normal kvinnelig (venstre) til normal mannlig (høyre).

## Endokrine og genetiske analyser

Det er en lang rekke laboratorieanalyser som kan gi informasjon om etiologi og patofysiologi når et barn er født med uklare ytre kjønnskarakteristika. Problemet med noenav disse er at de tar lang tid å få svar på, og i tillegg er flere ikke tilgjengelige som rutineanalyser. Det er også et poeng at man i slike situasjoner arbeider under et visst tidspress med tanke på å kunne gi foreldrene en anbefaling om oppdragerkjønn. I praksis skal alltid DSD-teamets utredning skreddersys etter funn ved status og evt. initiale prøvesvar. Som hovedregel ser man likevel utredningen litt skjematisk i to faser – en første fase rettet mot å avklare noen av de vanligste formene av feil i somatisk kjønnsdifferensiering som kan ha umiddelbare medisinske konsekvenser for behandling (først og fremst CAH og binyrebarksvikt), samt avklare forhold til er viktige i forhold til valg av oppdragerkjønn, og påfølgende fase der tidligere utredning evt. må utvides eller kompletteres (for eksempel med tanke på underliggende genetisk årsak til de medfødte forandringene).

Innen de første 1-2 døgn skal det tas prøver med tanke på bestemmelse av elektrolytter (Na, K), blodsukker og kreatinin (5,6,9,10,13). I tillegg skal det tas prøve til kromosomanalyse (selv om det foreligger karyotype tatt under svangerskapet). Det er her mulig å få et preliminært og raskere svar ved å bruke teknikker som involverer bruk av henholdsvis X- og Y-kromosom spesifikke prober (FISH eller QF-PCR). Innen samme tidsrom tas også prøver til bestemmelse av 17-OH-pro-

gesteron, 11-deoksykortiol, testosteron, inhibin-B, androstendion, DHEAS, ACTH, kortisol, LH, FSH, samt ekstra plasmaprøve til evt. senere kompletterende analyser. Det er viktig at prøve til bestemmelse av testosteron tas så tidlig som mulig. Disse initiale analysene vil i de aller fleste tilfelles avklare i hvilken gruppe av DSD-tilstander barnet hører hjemme (5,6,9).

I de videre forløpet er det viktig at elektrolytter i serum og urin følges sammen med blodsukker for evt. å påvise utvikling av salttapende former for binyrebarksvikt. I tillegg vil det kunne bli aktuelt å gjøre Synacthen-test eller hCG-test for å undersøke binyrebarkens og testiklens evne til steroidhormonproduksjon. Synacthen-testen brukes for å se etter patologisk opphopning av steroidprekursorer som kan indikere enzymsvikt i binyrebarken, først og fremst i 21-hydroksylase eller 11-hydroksylase (Tabell 3) (11,14). Synacthen-test vil også kunne være nyttig i de tilfeller der det er mistanke om en tilstand der enzymdefekten deles av både binyrebark og testikler. hCG-testen er helt sentral i påvisningen av funksjonelt testisvev, og svaret på denne kan brukes til å vurdere om testiklene er i stand til å produsere normale (aldersjusterte) mengder med androgener. Det finnes en rekke ulike varianter av hCG-testen i litteraturen, men en mye brukt prosedyre er å gi 1500 IE på tre påfølgende dager for så å ta prøver ett døgn etter siste injeksjon (11). En lengre variant der samme dose gis to ganger ukentlig i tre uker har også vært benyttet. Tolkningen av denne testen blir lettest om man venter til Leydigcelleaktiviteten har tatt seg opp, dvs. til rundt 4 uker etter fødsel.

Tabell 3

Former for CAH som er assosiert med uklare kjønnskarakteristika hos nyfødte<sup>1</sup>

	SCC/StAR <sup>2</sup> -mangel	3β-HSD <sup>3</sup>	17α-OHD <sup>4</sup>	11β-OHD <sup>5</sup>	21-OHD <sup>6</sup>
Genitalia	46,XY/ undervirilisert	46,XY/ undervirilisert 46,XX/virilisert	46,XY/ undervirilisert	46,XX/virilisert	46,XX/virilisert
Salttap	+	+	-	-	+
Hypertensjon	-	-	+	+	-
Steroider - økte	Ingen	17-OH- pregnenolon DHEA <sup>8</sup>	DOC <sup>7</sup> Kortikosteron	11-deoksykortisol DOC	17-OH-progesteron Androstendion
Steroider - lave	Alle	Aldosteron Kortisol Testosteron	Kortisol Testosteron	Kortisol	Kortisol Aldosteron

<sup>1</sup>: I tillegg til formene listet i tabellen vil POR-mangel affisere flere av enzymene i steroidsyntesen med det resultat at barn med 46,XY får undervirilisering på grunn av redusert 17,20-lyase-aktivitet, samt virilisering av 46,XX barn trolig på grunn av en økning i syntesen av dihydro-testosteron (8); <sup>2</sup>: Side chain cleavage / steroidogenic acute regulatory protein; <sup>3</sup>: 3β-hydroksysteroid dehydrogenase type 2; <sup>4</sup>: 17α-hydroksylase; <sup>5</sup>: 11β-hydroksylase type 1; <sup>6</sup>: 21-hydroksylase; <sup>7</sup>: 11-deoksykortikosteron; <sup>8</sup>: dihydroepiandrosteron

De ovennevnte undersøkelsene vil kunne suppleres med analyser av steroidhormonprofil i urin, en undersøkelse som kan være spesielt nyttig ved mistanke om 5-α-reduktasemangel eller p450-oksidoreduktasemangel (POR-mangel) (11). Videre vil flere genetiske analyser være aktuelle, for eksempel med tanke på 21-hydroksylasesvikt, 11β-hydroksylasesvikt og evt. andre former for CAH, samt tilstander knyttet til svikt i syntese eller virkning av androgener, for eksempel 5-α-reduktasemangel, svikt 17-β-hydroksysteroid-dehydrogenase, 17α hydroksylase/17,20-lyase eller POR, samt androgenreseptordefekter (5,9,10,11). Genetisk analyser er også i ferd med å få sin plass i utredningen av gonadedysgenesier (for eksempel gjelder dette SRY og SOX9) og flere syndromer som er assosiert med genitale misdannelser.

## Billediagnostikk, endoskopiske prosedyrer og taking av biosier

Så snart som mulig bør det utføres ultralydundersøkelse av nyrer og urinveier, av genitalia interna,

og i de tilfeller der gonadene ikke er identifisert plassert i skrotum og heller ikke finnes på ovarienes plass, også langs hele nedvandingsruten for testikler fra bakre bukvegg, gjennom lyskekanalen til skrotum (5,6,9,10). Det er her et viktig poeng om uterus og evt. andre Müllerske strukturer kan identifiseres. Det må da huskes at selv erfarne undersøkere langt fra alltid kan identifisere normale ovarier beliggende i riktig anatomisk posisjon. Alle identifiserte gonader undersøkes med tanke på størrelse og struktur. I noen tilfeller kan MR-undersøkelse, laparoskopi og biopsi være aktuelt for å supplere gonadeutredningen. For eksempel vil histologisk påvisning av både ovarialt vev og testisvev være nødvendig for å stille diagnosen ovotestikulær DSD.

Binyrene bør også undersøkes rutinemessig for å ekskludere tumor, samt for å se etter den massive økningen i størrelse som kan ses ved kongenital lipoid hyperplasi (15). Det kan også bli aktuelt å gjøre genitografi, selv om kontrastundersøkelser nå i hovedsak utføres som en preoperativ prosedyre.

## Noen hovedtrekk i tolkningen

Det finnes i litteraturen en rekke ulike flytskjema som beskriver utredningen av barn født med uklare kjønnskarakteristika (10,11), men det er ingen som passer i alle tilfeller. Det er samtidig viktig å huske at flere av analysene må tolkes med forsiktighet og relateres både til gestasjonsalder og kronologisk alder, samt til den analysemetode som benyttes. Man må også huske at for eksempel resultatet av ultralydundersøkelser i stor grad vil være avhengig av erfaringen til operatøren.

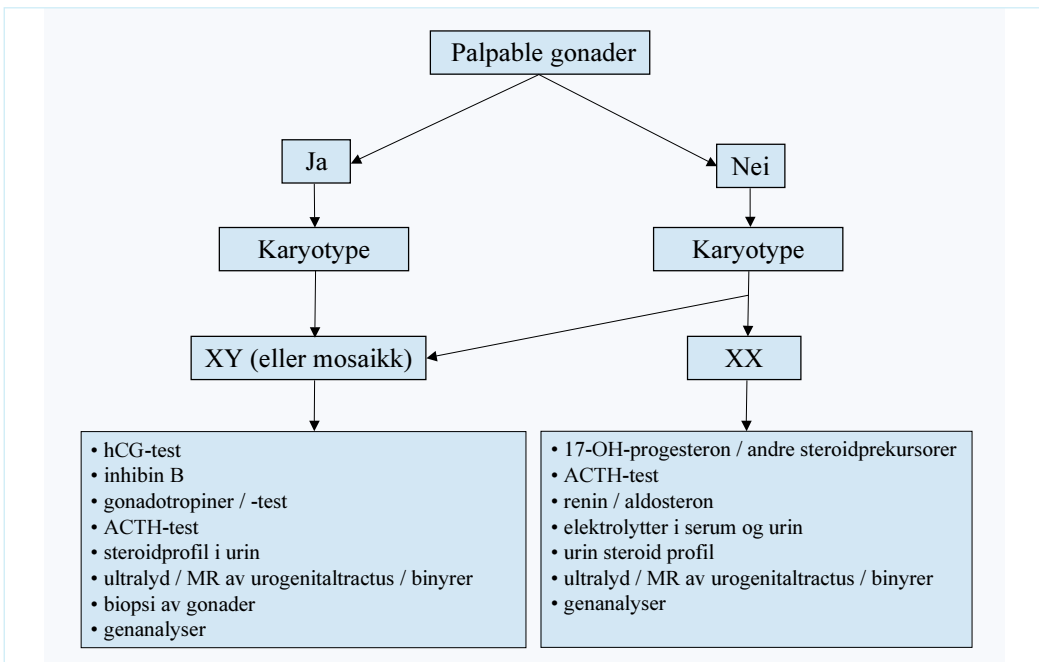
**Karyotype 46,XX og virilisering:** Siden den vanligste årsaken uklare kjønnskarakteristika hos en nyfødt er CAH, vil fokus for utredningen av barn der gonader ikke kan palperes bilateralt gjerne være å få utført ultralydundersøkelse for å se etter uterus og evt. gonader, samt å få tatt prøve til kjønnskromosombestemmelse og bestemmelse av plasmanivå av 17-OH-progesteron. Klart forhøyet 17-OH-progesteron er forenlig med 21-hydroksylasesvikt, mens stigning av andre prekursorer vil indikere andre former for CAH (Tabell 3).

Det må imidlertid huskes at den vanligste karyotypen ved ovotestikulær DSD er 46,XX, og at

et androgenoverskudd derfor kan komme fra gonadene – enten det nå dreier seg om en testikkel på den ene siden eller ovotestes (10). Placentær aromatasemangel og alvorlig hyperandrogensime hos mor kan også gi virilisering av jentefoster.

**Karyotype 46,XY og undervirilisering:** Barn med denne konstellasjon faller i tre hovedgrupper: testikkeldysgenesier, androgensyntesedefekter og androgeninsensitivitet. I tolkningen av funn er det her viktig å huske at mengde og effekt av AMH vil være normal ved androgensyntesedefekter og androgeninsensitivitet, slik at de Müllerske strukturer tilbakedannes. Her vil det altså ikke kunne påvises uterus eller tuber. Ved alvorlig testikkeldysgenesi rammes ikke bare androgenproduksjonen, og mangel på AMH kan bety at Müllerske strukturer finnes utviklet, dog i svært varierende grad. Lav basal og hCG-stimulert testosteron, lave testosteronprekursorer og samtidig tilstedeværelse av Müllerske strukturer indikerer således gonadedysgenesi der bl.a. biopsi kan bli aktuelt (9,10).

Inaktiverende LH-reseptor mutasjoner eller Leydigcelleaplasi vil typisk presentere seg med varierende grad av undervirilisering, tilbakedannede Müllerske strukturer, lav basal og hCG-stimul-



Figur 2

Veiledende flytskjema for utredning av nyfødte med uklare kjønnskarakteristika. Modifisert fra (9,10).

ert testosteron, og evt. også forhøyede gonadotropiner (10).

Videre kan det kort nevnes at kombinasjonen av normal eller økt basal og hCG-stimulert testosteron, samt økt testosteron-dihydrotestosteron ratio er typisk for  $5\alpha$ -reduktasemangel, og at lav basal og hCG-stimulert testosteron og samtidig økte nivåer av testosteronprekursorer tyder på en defekt i biosyntesen av testosteron (2,10). Ved androgeninsensitivitet varierer fenotypen mye, og endokrinologisk ses typisk normal eller økt basal og hCG-stimulert testosteron, med samtidig normal testosteron/dihydrotestosteron ratio (9,10).

## Konklusjon

De fleste viriliserte barn med karyotype 46,XX vil ved utredning få påvist CAH, mens bare rundt 50% av DSD-barn med karyotype 46,XY vil få en endelig etiologisk diagnose (11). Det betyr at selv om det er gjort store framskritt i å avklare patogenetiske mekanismer for en rekke former for feil i somatisk kjønnsdifferensiering, er utredningen fortsatt komplisert og tolkningen av funnene krever både kunnskap og erfaring. Siden utredningen danner grunnlaget både for valg av oppdragerkjønn, behandling og oppfølging, er det viktig at den kommer i gang så raskt som mulig og at de riktige undersøkelser blir utført uten opphold.

## Referanser

1. Knudtson J, Aarskog D. Forstyrrelser i seksuell differensiering, del 2. *Pediatrik Endokrinologi* 1992;6:40-66.
2. 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.
3. 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).
4. Bjerknes R. Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (3): Patofysiologi og kliniske bilder. *Pediatrik Endokrinologi* 2007;253-64.
5. Hughes IA. Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:119-134.
6. Nordenström A, Nordenskjöld A, Frisén L, Wedell A, Ritzén M. Pojke eller flicka – gissa aldrig! *Läkartidningen* 2008;105:629-33.
7. Helse og omsorgsdepartementet. Rundskriv I-19/2003 - Om høyspesialiserte tjenester – landsfunksjoner og nasjonale medisinske kompetansesentra. [http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rundskriv/2004/Rundskriv-I-192003-Erstatter\\_rundskriften.html?id=109416](http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rundskriv/2004/Rundskriv-I-192003-Erstatter_rundskriften.html?id=109416)
8. Diseth TH. Barn født med uklare kjønnskarakteristika. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008;128:576-80.
9. American Academy of Pediatrics. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 2000; 106:138-42.
10. Ogilvy-Stuart AL, Brain CE. Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2004;89:401-7.
11. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex conditions. *J Pediatr Urol* 2006;2:148-62.
12. Callegari A, Everett S, Ross M, Brasel JA. Anogenital ratio: measure of fetal virilisation in premature and mature newborns infants. *J Pediatr* 1987;111:240-3.
13. Knudtson J, Aarskog. Forstyrrelser i seksuell differensiering, del 3, utredning og behandling. *Pediatrik Endokrinologi* 1993;7:3-22.
14. Berg JP. ACTH-stimulasjonstest av barn og ungdom med steroidogen enzymsvikt. *Pediatrik Endokrinologi* 2007;21:6-11.
15. Takaya J, Ishihara R, Kino M, et al. A patient with congenital lipoid adrenal hyperplasia evaluated by serial abdominal ultrasonography. *Eur J Pediatr* 1998;157:544-6.
16. Cheng PK, Chanoine JP: Should the definition of micropenis vary according to ethnicity? *Hormone Res* 2001;55:278-81.
17. Feldman KW, Smith DW. Fetal phallic growth and

penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975;86:395-8.

18. Oberfield SE, Mondok A, Shahrivar F, Klein JF, Levine LS. Clitoral size in full term infants *Am J Perinatol* 1989;6:453-4.