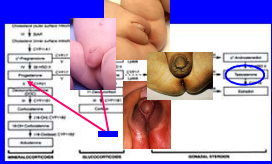


HELSE BERGEN

## Feil i somatisk kjønnsdifferensiering (DSD)

Professor Robert Bjerknes  
Barneklubben  
Haukeland Universitetssykehus  
og  
Institutt for Klinisk Medisin  
Universitetet i Bergen





---

---

---

---

---

---

---

---

## Gutt eller jente?




---

---

---

---

---

---

---

---

## Klinisk presentasjon av DSD-tilstander

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

---

---

---

---

---

---

---

---

### Faktorer som medbestemmer et individs kjønn

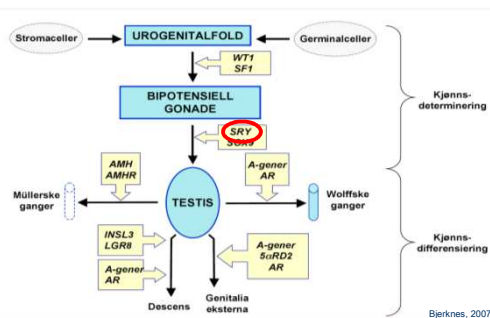
- Genotype/kromosomalt kjønn
- Gonadalt kjønn
- Fenotypisk kjønn
  - Indre genitalia
  - Ytre genitalia

Somatisk  
kjønnsutvikling

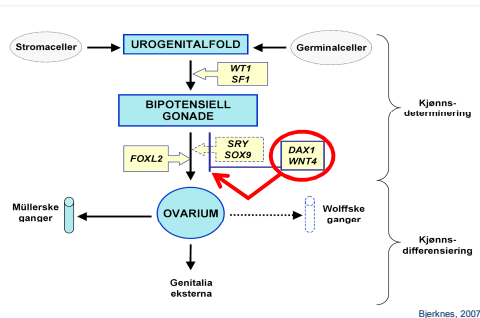
- Kjønnssidentitet
- Kjønnssrolle
- Seksuell orientering

Psyko-seksuell  
utvikling

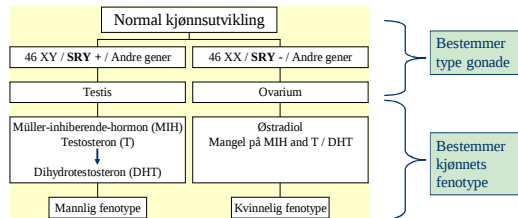
### Gener involvert i normal somatisk kjønnsutvikling hos gutter



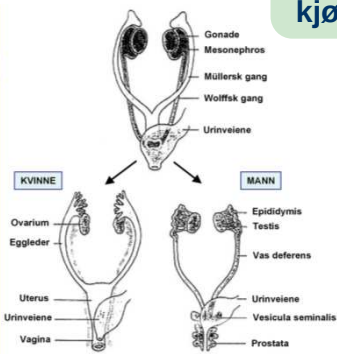
### Gener involvert i normal somatisk kjønnsutvikling hos jenter



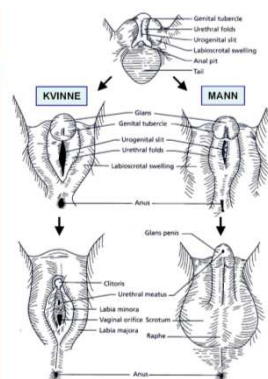
## Normal somatisk kjønnsutvikling



## Normal kjønnsutvikling



## Normal kjønnsutvikling



### DSD – Feil i somatisk kjønnsutvikling




---

---

---

---

---

---

---

---

### Faktorer som medbestemmer et individs kjønn

- Genotype/kromosomalt kjønn
- Gonadalt kjønn
- Fenotypisk kjønn
  - Indre genitalia
  - Ytre genitalia

Somatisk  
kjønnsutvikling

---

---

---

---

---

---

---

---

### Feil i somatisk kjønnsutvikling

- Kjønnskromosomfeil
- Undervirilisering av et 46,XY barn med testikler
- Virilisering av et 46,XX barn med ovarier
- Syndromer med multiple medfødte misdannelser
- Isolerte hypospadier

---

---

---

---

---

---

---

---

| Klassifikasjon av tilstander med forstyrrelser i kjønnsutviklingen (disorders of sex development - DSD) ved hjelp av ny nomenklatur |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kjønnskromosom DSD                                                                                                                  | 46,XY DSD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 46,XX DSD                                                                                                                                                                                                                             |
| 45,X0 (Turner syndrom og varianter)                                                                                                 | Testikkeldysgenesier<br>1. <i>Komplett gonadedysgenesi</i><br>2. <i>Partiell gonadedysgenesi</i><br>3. <i>Gonaderegresjon</i><br>4. <i>Ovotestikulær DSD</i>                                                                                                                                                                   | Ovariedysgenesier<br>1. <i>Ovotestikulær DSD</i><br>2. <i>Testikulær DSD</i><br>(f.eks. <i>SRY+</i> eller <i>dupl. SOX9</i> )<br>3. <i>Gonadedysgenesi</i>                                                                            |
| 47,XXY (Klinefelter syndrom og varianter)                                                                                           | Feil i androgensyntese eller resistens<br>1. <i>Androgensyntesedefekter</i> .<br>(f.eks. 17-hydroksysteroid dehydrogenase defekt 5 $\alpha$ RD2 <sup>-</sup> -mangel, StAR <sup>+</sup> mut.)<br>2. <i>Androgenresistens</i> (partiell / komplett)<br>3. <i>LH-reseptordefekt</i><br>4. <i>Feil i syntese og effekt av AMH</i> | Overskudd av avdgener<br>1. <i>Fetal årsak</i> (f.eks. 21-hydroksylasesvikt, 11-hydroksylasesvikt)<br>2. <i>Fetoplacental</i> (f.eks. aromatasemangel, POR <sup>-</sup> -defekt)<br>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<br>1. <i>Alvorlige hypospadier</i><br>2. <i>Ulike syndromer</i><br>3. <i>Andre</i>                                                                                                                                                                                                                            | Andre tilstander<br>1. <i>Kloakkectrofi</i><br>2. <i>Vaginal atresi</i><br>3. <i>MURCS<sup>+</sup> og andre syndromer</i>                                                                                                             |

Bjerknes, 2006

## Nomenklatur

- Mannlig pseudohermafroditisme = 46,XY DSD
- Kvinnelig psudohermafroditisme = 46, XX DSD
- Ekte hermafroditisme = Ovotestikulær DSD
- Intersex = Feil i somatisk kjønnsutvikling = DSD
- Adrenogenitalt syndrom (AGS) = Kongenitt binyrebarkhyperplasi (CAH) = Medfødt binyrebarksvikt

| Klassifikasjon av tilstander med forstyrrelser i kjønnsutviklingen (disorders of sex development - DSD) ved hjelp av ny nomenklatur |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kjønnskromosom DSD                                                                                                                  | 46,XY DSD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 46,XX DSD                                                                                                                                                                                                                             |
| 45,X0 (Turner syndrom og varianter)                                                                                                 | Testikkeldysgenesier<br>1. <i>Komplett gonadedysgenesi</i><br>2. <i>Partiell gonadedysgenesi</i><br>3. <i>Gonaderegresjon</i><br>4. <i>Ovotestikulær DSD</i>                                                                                                                                                                   | Ovariedysgenesier<br>1. <i>Ovotestikulær DSD</i><br>2. <i>Testikulær DSD</i><br>(f.eks. <i>SRY+</i> eller <i>dupl. SOX9</i> )<br>3. <i>Gonadedysgenesi</i>                                                                            |
| 47,XXY (Klinefelter syndrom og varianter)                                                                                           | Feil i androgensyntese eller resistens<br>1. <i>Androgensyntesedefekter</i> .<br>(f.eks. 17-hydroksysteroid dehydrogenase defekt 5 $\alpha$ RD2 <sup>-</sup> -mangel, StAR <sup>+</sup> mut.)<br>2. <i>Androgenresistens</i> (partiell / komplett)<br>3. <i>LH-reseptordefekt</i><br>4. <i>Feil i syntese og effekt av AMH</i> | Overskudd av avdgener<br>1. <i>Fetal årsak</i> (f.eks. 21-hydroksylasesvikt, 11-hydroksylasesvikt)<br>2. <i>Fetoplacental</i> (f.eks. aromatasemangel, POR <sup>-</sup> -defekt)<br>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<br>1. <i>Alvorlige hypospadier</i><br>2. <i>Ulike syndromer</i><br>3. <i>Andre</i>                                                                                                                                                                                                                            | Andre tilstander<br>1. <i>Kloakkectrofi</i><br>2. <i>Vaginal atresi</i><br>3. <i>MURCS<sup>+</sup> og andre syndromer</i>                                                                                                             |

| Klassifikasjon av tilstander med forstyrrelser i kjønnsutviklingen (disorders of sex development - DSD) ved hjelp av ny nomenklatur |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kjønnskromosom DSD                                                                                                                  | 46,XY DSD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 46,XX DSD                                                                                                                                                                                                                                       |
| 45,X0 (Turner syndrom og varianter)                                                                                                 | <b>Testikkeldysgenesier</b><br>1. <i>Komplett gonadedysgenesi</i><br>2. <i>Partiell gonadedysgenesi</i><br>3. <i>Gonaderegresjon</i><br>4. <i>Ovotestikulær DSD</i>                                                                                                                                                        | <b>Ovariedysgenesier</b><br>1. <i>Ovotestikulær DSD</i><br>2. <i>Testikulær DSD</i> (f.eks. SRY+ eller dupl. SOX9)<br>3. <i>Gonadedysgenesi</i>                                                                                                 |
| 47,XXY (Klinefelter syndrom og varianter)                                                                                           | Feil i androgensyntese eller resistens<br>1. <i>Androgensyntesedefekter</i> (f.eks. 17-hydroksysteroid dehydrogenase defekt, 5 $\alpha$ RD2 <sup>-</sup> -mangel, StAR <sup>+</sup> mut.)<br>2. <i>Androgenresistens</i> (partiell / komplett)<br>3. <i>LH-reseptordefekt</i><br>4. <i>Feil i syntese og effekt av AMH</i> | <b>Overskudd av androgener</b><br>1. <i>Fetal årsak</i> (f.eks. 21-hydroksylasesvikt, 11-hydroksylasesvikt)<br>2. <i>Fetoplacental</i> (f.eks. aromatasemangel, POR <sup>-</sup> -defekt)<br>3. <i>Maternelle</i> (f.eks. luteom, medikamenter) |
| 45,X0/46,XY (Blandet, gonadedysgenesi, ovotestikulær DSD), 46,XX/46,XY (chimeric, ovotestikulær DSD)                                | <b>Andre tilstander</b><br>1. <i>Alvorlige hypospadier</i><br>2. <i>Ulike syndromer</i><br>3. <i>Andre</i>                                                                                                                                                                                                                 | <b>Andre tilstander</b><br>1. <i>Kloakkectrofi</i><br>2. <i>Vaginal atresi</i><br>3. <i>MURCS<sup>+</sup> og andre syndromer</i>                                                                                                                |

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## Kliniske eksempler 46,XY DSD

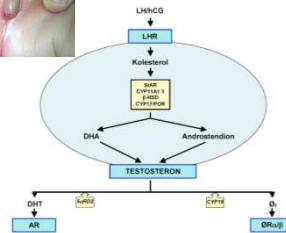
### 5- $\alpha$ -reduktasemangel

- Uklare kjønnskarakteristika ved fødsel
- Spontan virilisering i puberteten



### Partiell androgeninsensitivitet

- Varierende grad av undervirilisering
- Dårlig / manglende virilisering i puberteten




---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

| Klassifikasjon av tilstander med forstyrrelser i kjønnsutviklingen (disorders of sex development - DSD) ved hjelp av ny nomenklatur |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kjønnskromosom DSD                                                                                                                  | 46,XY DSD                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 46,XX DSD                                                                                                                                                                                                                                       |
| 45,X0 (Turner syndrom og varianter)                                                                                                 | <b>Testikkeldysgenesier</b><br>1. <i>Komplett gonadedysgenesi</i><br>2. <i>Partiell gonadedysgenesi</i><br>3. <i>Gonaderegresjon</i><br>4. <i>Ovotestikulær DSD</i>                                                                                                                                                        | <b>Ovariedysgenesier</b><br>1. <i>Ovotestikulær DSD</i><br>2. <i>Testikulær DSD</i> (f.eks. SRY+ eller dupl. SOX9)<br>3. <i>Gonadedysgenesi</i>                                                                                                 |
| 47,XXY (Klinefelter syndrom og varianter)                                                                                           | Feil i androgensyntese eller resistens<br>1. <i>Androgensyntesedefekter</i> (f.eks. 17-hydroksysteroid dehydrogenase defekt, 5 $\alpha$ RD2 <sup>-</sup> -mangel, StAR <sup>+</sup> mut.)<br>2. <i>Androgenresistens</i> (partiell / komplett)<br>3. <i>LH-reseptordefekt</i><br>4. <i>Feil i syntese og effekt av AMH</i> | <b>Overskudd av androgener</b><br>1. <i>Fetal årsak</i> (f.eks. 21-hydroksylasesvikt, 11-hydroksylasesvikt)<br>2. <i>Fetoplacental</i> (f.eks. aromatasemangel, POR <sup>-</sup> -defekt)<br>3. <i>Maternelle</i> (f.eks. luteom, medikamenter) |
| 45,X0/46,XY (Blandet, gonadedysgenesi, ovotestikulær DSD), 46,XX/46,XY (chimeric, ovotestikulær DSD)                                | <b>Andre tilstander</b><br>1. <i>Alvorlige hypospadier</i><br>2. <i>Ulike syndromer</i><br>3. <i>Andre</i>                                                                                                                                                                                                                 | <b>Andre tilstander</b><br>1. <i>Kloakkectrofi</i><br>2. <i>Vaginal atresi</i><br>3. <i>MURCS<sup>+</sup> og andre syndromer</i>                                                                                                                |

---

---

---

---

---

---

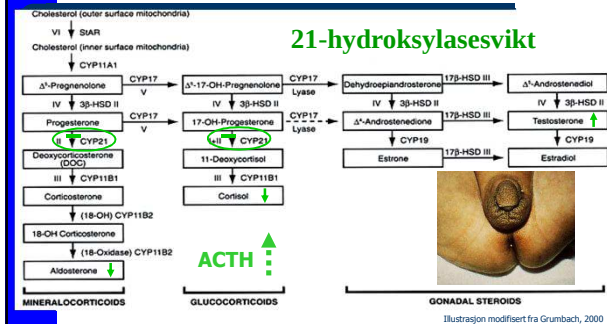
---

---

---

---

## Kongenitt binyrebarkhyperplasi (CAH)



## Klinisk eksempel 46,XX DSD

### • Kongenitt binyrebarksvikt (CAH) forårsaket av 21-hydroksylasemangel:

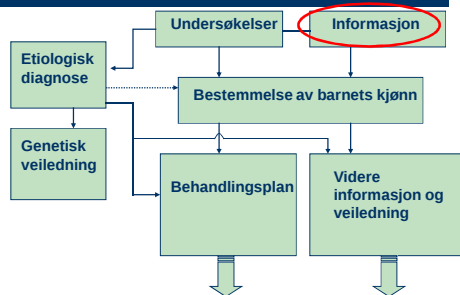
- Uklare kjønnskarakteristika uten palpable gonader
- Binyrebarksvikt - Hypoglykemi og salttapskrise
- Ytre virilisering og normale indre genitalia



## Tilstander med multiple misdannelser og som omfatter genitalia

- Denys-Drash syndrom
- WAGR syndrom
- Campomelisk dysplasi
- Mayer-Rokitansky-Hauser syndrom
- Blæreekstrofi og kloakkextrofi
- Robinow syndrom
- Smith-Lemli-Opitz syndrom
- andre

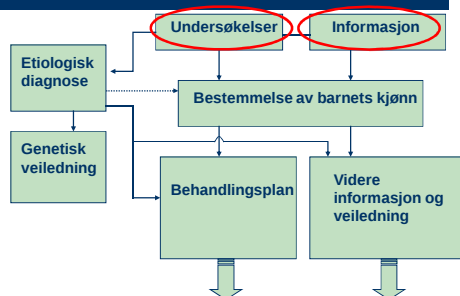
### Klinisk tilnærming til nyfødte med uklare kjønnskarakteristika



### Informasjon før barnets kjønn er bestemt

- Unngå å omtale barnet som "han", "hun", eller "det"; si "barnet ditt" eller "babyen din".
- Informer foreldrene om at det er mange andre barn som har tilsvarende problemer og at det går bra med disse.
- Gi *basal informasjon* om prinsippene i normal kjønnsutvikling.
- Diskuter med foreldrene hvordan de praktisk skal takle spørsmål fra familie, venner og foreldre til andre barn i avdelingen.
- Anbefal foreldrene med å *vente med å velge navn* inntil barnet kjønn er bestemt.

### Klinisk tilnærming til nyfødte med uklare kjønnskarakteristika



### Nyfødte med uklare kjønnskarakteristika Undersøkelser (1)

#### Anamnese

- Familie
- Svangerskap
  - medikamenter

---

---

---

---

---

---

---

---

### Nyfødte med uklare kjønnskarakteristika Undersøkelser (2)

#### Klinisk undersøkelse

- Detaljert beskrivelse av genitalia
- Palpable gonader?
- Dysmorfe trekk?
- Systemsykdom?
- Økt pigmentering av huden?
- Blodtrykk?




---

---

---

---

---

---

---

---

### Nyfødte med uklare kjønnskarakteristika Undersøkelser (3)

#### Laboratorieundersøkelser

- Karyotype
- Blodsukker, elektrolytter (serum og urin)
- Endokrinologi:
  - Basalverdier av hypofyse-, gonade- og binyrebarkhormoner og deres prekursorer
  - Inhibin og MIH
  - Stimulasjonstester: hCG, ACTH og LHRH
- Genetiske analyser (SRY, Androgenreseptor, SOX9, andre)

---

---

---

---

---

---

---

---

## Nyfødte med uklare kjønnskarakteristika Undersøkelser (4)

### Videre undersøkelser for å kartlegge anatomien

- Ultralyd (lille bekken og nyrer/urinveier)
- Genitografi (Urethra-Cysto-Vaginografi)
- CT/MR
- Endoskopi / biopsier
- Undersøkelser for å påvise andre misdannelser

---

---

---

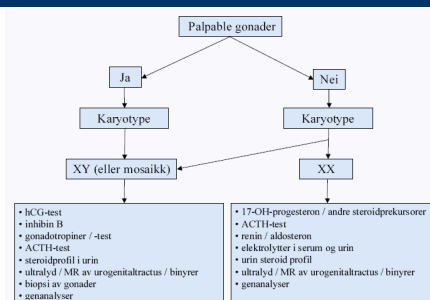
---

---

---

---

## Nyfødte med uklare kjønnskarakteristika




---

---

---

---

---

---

---

## Hva skal barnets kjønn være?

### Mange hensyn:

- Lykkelig barndom og ungdomstid
- En sikker kjønnsidentitet
- Mulighet til å ha og ha glede av seksuelle forhold
- Etiologisk diagnose
- Fertilitet
- Sosiale, kulturelle og religiøse aspekter
- Annet

---

---

---

---

---

---

---

## Hva skal barnets kjønn være?

### Informasjon og veiledning av foreldrene

- Diskuter alle resultater åpent og ærlig - *gjenta informasjon.*
- Lytte til foreldrene og deres synspunkter.
- *Vær varsom med terminologi.* Unngå "pseudohermafrodit", "hermafrodit", "intersex", etc; bruk "atypisk"/"uvanlig" i stedet for "unormal"
- Gi en *klar og begrunnet* anbefaling om hvilket kjønn barnet bør få!

---

---

---

---

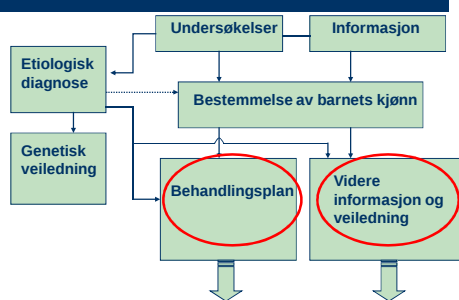
---

---

---

---

## Klinisk tilnærming til nyfødte med uklare kjønnskarakteristika




---

---

---

---

---

---

---

---

## Nyfødte med uklare kjønnskarakteristika

### Behandling og oppfølging

- Medisinsk behandling og oppfølging
  - hormonsubstitusjon
  - pubertetsinduksjon
- Rekonstruktiv kirurgi
- Fjernelse av gonader med malignt potensiale
- Psykologisk oppfølging
- DSD-team ved Haukeland US og Rikshospitalet

---

---

---

---

---

---

---

---

### ***Nyfødte med uklare kjønnskarakteristika***



- Umiddelbar utredning og informasjon – Haukeland eller Rikshospitalet.
- Klar anbefaling av kjønn.
- Styrke kjønnsrollen ved medisinske, kirurgiske og psykologiske tiltak.
- Oppfølging: Tilby kompetanse, kontinuitet og forståelse.

---

---

---

---

---

---

---