

Intersex - Usikkert køn

Usikkert køn

1. En tilstand, hvor barnets køn ikke umiddelbart kan fastlægges ud fra den objektive undersøgelse af de ydre genitalier ved fødslen af et maturt barn.
2. En tilstand, hvor der er diskordans mellem de ydre genitalier og prænatal karyotype, eller hvor problemet (f.eks. "komplet androgen receptor defekt") opdages i forbindelse med puberteten eller den seksuelle debut.

Usikkert køn incidens: 1 pr 2-3000 fødsler.

Usikkert køn er en akut tilstand, da der kan være behov for akut medicinsk behandling, bl. a. ved adrenogenitalt syndrom, og i visse tilfælde ved "mikropenis" på baggrund af hypopituitarisme. Kønsbestemmelse må afvente hvilke endokrinologiske og rekonstruktive muligheder, der er for at komme frem til "et godt resultat". I den mellemliggende tid skal barnet omtales som et barn, og det er vigtig, at forældrene er med i processen. Efter 10-12 dage bør kønnet så vidt muligt være afklaret. I enkelte tilfælde, bl. a. hvor der er behov for at undersøge testosterons effekt på væksten af penis, kan der gå op til 3 måneder før det fænotypiske køn kan afklares, hvorfor det anbefales ikke at oplyse forældrene om nogen tidsramme for den endelige afgørelse af kønnet. Følgende afdelinger kan tilbyde et "intersex team": Børneafdelingerne på Skejby sygehus, Odense Universitets sygehus og afd. GR Rigshospitalet. Teamet består af: Pædiatrisk endokrinolog, urokirurg med erfaring i genital rekonstruktion, genetiker og psykolog.

Tabel 1. Kliniske fund, der giver mistanke om usikkert køn, hos det nyfødte barn

Tilsyneladende dreng:

- Bilateralt manglende testes hos et maturt barn
- Hypospadi i forbindelse med delt scrotum
- Dyb hypospadi og retentio testes

Ubestemmeligt køn

Tvetydige genitalier

Tilsyneladende pige:

- Klitoris hypertrofi
- Kort vulva med kun en åbning
- Inguinal hernie med en gonade

Anamnese, objektive undersøgelser samt mulige parakliniske undersøgelser (se appendix 1 & 2 for mulige årsager)

1. Spørgsmål der skal indgå i anamnesen:

Prematuritet, maters indtagelse af hormoner inklusive PP i graviditeten, og hormoner i forbindelse med evt. IVF, tidligere familiemedlemmer med urogenitale defekter, pludselig uventet død barn i familien, pubertas præcox, amenorhea, infertilitet, konsangvinitet.



2. Den objektive undersøgelse:

Skal indeholde en nøjagtig beskrivelse af de eksterne genitalier, speciel nøje beskrivelse af om der er testes lignende strukturer, penis størrelse (normal > 2.5 cm), antallet af åbninger, pigmentering, klinisk foto. Desuden en total objektiv undersøgelse, hvor der redegøres for stigmata, der kunne pege i retning af et syndrom. Moderen bør undersøges med henblik på abnorm virilisering eller cushingoide træk.

Parakliniske undersøgelser

3. Blodsukker, væsketal, S/B status, kromosom analyse, ACTH, 17-hydroxy progesteron (KFNG), FSH, LH, testosteron, Inhibin B (VRRH), dihydrotestosteron (SSI), androstendion, renin KFNG), aldosteron (KFNG).
4. Døgnurin for steroidmetabolitter (KFNG)
5. Ultralyd af interne genitalier samt nyre og urinveje
6. Synachten test med s-cortisol og s-17OH progesteron før og 60 minutter efter synachten i.v. Evt. HCG test
7. MR af interne genitalier.
8. Cystoskopi evt. med indgift af kontrast.
9. Laparoskopi.
10. Evt gonade biopsi.
11. Evt karyotypning af celler fra forskellige væv inklusive gonade
12. Genetiske undersøgelser afhængig af hvilken retning mistanken går.

Hvilke undersøgelser, der skal laves må afhænge af i hvilken retning diagnosen forventes at gå (appendix 1 & 2)

Prøver med kursiv + understregning tages straks og gentages dagligt de første dage.

Prøver uden kursiv, men med understregning kan, hvis det er weekend, vente til førstkommande hverdag jf. dog optimalt prøvetidspunkt nedenfor. Ved mistanke om adrenogenital syndrom tlf. kontakt til KFNG mhp hurtig svar.

Ad kromosomanalyse: FISH test svar indenfor 48 timer, almindelig kromosomanalyse – svaret fredag hvis genetiske afdeling har prøven mandag og er blevet bedt om at prioritere us. højt.

KFNG = Klinisk fysiologisk og nuklearmed. afd. Glostrup

VRRH = Afdeling for vækst og reproduktion RH

SSI = Hormonafdelingen Statens Serum institut

Muller inhiberende faktor kan ikke bestemmes i Danmark (2005)

PS: vægt, elektrolytter og BS daglig de første 5 dage, salttabende CAH kan dog debutere senere end 5 levedøgn.

S-17- hydroxyprogesteron, androstendion og s-testosteron måles dag 2.

BEHANDLING

Medicinske principper

1. I visse akutte situationer: væske, glucose og, elektrolytter i.v.
2. Substitution med hydrocortison +/- Flurinef ved adrenogenitalt syndrom
3. Substitution med østrogen / testosteron i forbindelse med puberteten ved behov.

Kirurgiske principper, overordnede mål:



Rekonstruktiv kvindelig kirurgi:

Formålet med kirurgien er at producere et godt kosmetisk og funktionelt resultat. Dette indebærer at klitoris størrelsen skal være normal, at der er både labia minores og majores og at vagina har en normalt placeret åbning af adækvat størrelse. De to kirurgiske procedurer der normalt kræves er en reduktion af klitoris og en vaginalplastik. Klitoris reduktion med resektion af corpora og bevarelse af glans og hertil hørende nerveforsyning er et delikat indgreb og ofte følger sensibilitetstab – især med de tidligere anvendte teknikker.

Rekonstruktiv mandlig kirurgi:

Med den moderne teknik udviklet for avanceret hypospadi kirurgi vil man som oftest ved en fallus, der har potentiale for "rimelig" vækst udføre de rekonstruktive indgreb som enstadié operationer i 12-15 måneders alderen. Den totale penis rekonstruktioner med eventuel implantation af oppustelige erektionsstave henlægges til efter puberteten. Hvis en testes bevares skal huskes årlig vurdering mhp testes cancer udvikling.

Operationsteknik og alder for operation (når tilstanden er opdaget ved fødslen):

Det følgende er et "groft" overordnet skema til anbefalet kirurgisk håndtering:

Viriliseret XX individ

Feminiserende genitoplastik ved kort urogenital sinus 3 måneder

Ved høj konfluens 15-18 måneder

Underviriliseret XY individ:

Peno-scrotal / scrotal / perineo-scrotal hypospadi 12-15 måneder

Ægte hermafrodit, gonade dysgenesi:

Kvindelig fenotype:

Fjerne gonade hvis testes / ootestes 1 uge – 1 måned

Klitoris plastik + vaginalplastik 12 – 15 måneder

Mandlig fænotype:

Laparoskopi og cystoskopi + fjerne ootestes / streggonade, evt. Fowler Stevens op 1 uge – 1 måned

Fjerne vagina, uterus, evt operation retentio testes 3 måneder

Rekonstruktion af penis 12- 15 måneder

Evt korrigerende operation efter pubertet

Genetisk opfølgning:

Familien henvises til genetisk rådgivning med henblik på vurdering af gentagelsesrisiko, iværksættelse af evt. anlægsbærerundersøgelse og til vurdering af muligheden for prænatal diagnostik.

Psykologisk opfølgning:

De sidste år har der visse steder i verden været sat spørgsmålstegn ved den tidlige operative intervention. Der er foreslået, at man skulle afvente den operative korrektion til individet selv kunne bestemme hvilket fænotypisk køn vedkommende ville have. Imidlertid er det i dag utænkeligt, at et



barn i Danmark vil kunne udvikle sig psykisk uden at have entydige ydre genitalier. Anbefalingen er derfor uændret, at der ad kirurgisk vej, hvis det er muligt, skabes overensstemmelse mellem det kromosomale og fænotypiske køn.

Barnet bør på passende tidspunkter "langsomt" informeres om, hvorfor det er behandlet og konsekvenserne af behandlingen.

Usikkert køn deles typisk op i nedenstående 4 typer. Desuden flere syndromer med forskellige genitalmisdannelser. De hyppigste er kursiveret.

1. **Virilisering af et 46,XX barn (kvindelig pseudohermafrodit):**

Adrenogenitalt syndrom med 21 alfa hydroxylase mangel (fig. 2)

Adrenogenitalt syndrom med 11 beta hydroxylase mangel (fig. 2)

Adrenogenitalt syndrom med 3 beta hydroxysteroid dehydrogenase mangel (figur 2)

Manglende aromatase i placenta

Maternel indtagelse af viriliserende medicin

Viriliserende sygdom hos moderen (maternel androgen producerende tumor)

Isoleret klitoris hypertrofi ved neurofibromatose

2. **Reduceret virilisering af et 46,XY barn (mandlig pseudohermafrodit):**

Komplet eller partiel androgen receptor defekt

Persisterende Müller strukturer. 46,XY individer med forskellig grader af kryptorchisme og kvindelige interne genitalier. Skyldes mutation i MIS genet eller MIS receptoren.

Leydig celle receptor gen mutation

17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 3 mangel (figur 2)

STAR protein mangel (lipoid adrenal hyperplasi) (figur2)

Beta hydroxysteroid dehydrogenase (figur 2)

17 alfa-hydroxylase /17,20 – lyase mangel (**bemærk høj Na / lav K**) (figur2)

5 alfa reductase mangel (figur 2)

3. **Gonade dysgenesi:**

46,XY, komplet gonade dysgenesi ("streg gonade") med "sex reversal" (mutationer i SRY, SOX9, SF1 eller WT1 og dermed manglende MIS kan være årsagen.) (figur 1)

46,XY eller 45,X,46,XY partiel gonade dysgenesi (samme årsag som ovenfor)

4. **Ægte hermafrodit:**

Ofte 46,XX karyotype, men også 45,X / 46,XY mosaik og 46,XX,46,XY. Tre typer:

Ovarie på den ene side og testes på den anden side

Ovotestes på den ene side og ovarie eller testes på den anden side

Ovotestes bilat.

5. **Syndromer med usikker køn (for flere syndromer med intersex – søg OMIM databasen via pub.med):**

Camptomel dysplasi med kongenit bøjede ekstremiteter, micrognati, hjertemisdannelse mental retardation og gonade dysgenesi med 46,XY karyotype (årsagen er SOX 9 mutation)

Smith-Lemli-Opitz syndrom med usikker køn og defekt kolesterolsyntese samt hjerne-hjerte-lunge-nyre abnormiteter.

6. **WAGR syndrom** med Wilms tumor, aniridi, genitale anomalier og mentalt retardation. Skyldes en deletion i WT1

Denys-Drash syndrom er associeret til Wilms tumor, mesangiel sklerose i nyrene med progression til nyreinsufficiens samt usikker køn evt med "sex reversal" og 46,XY karyotype.



WT1 mutation.

Frasiers syndrom med fokal glomerulær sklerose og usikker køn, forårsages af mutation i WT1
Testes regressions syndrom: testes regression før 12´ gestationsuge: usikker køn. Testes regression uge 12-14: normal Wolfske strukturer og lille penis. Testes regression efter 2 trimester: normal penis størrelse. Måske forårsaget af intrauterin karskede i blodkarrene til testes.

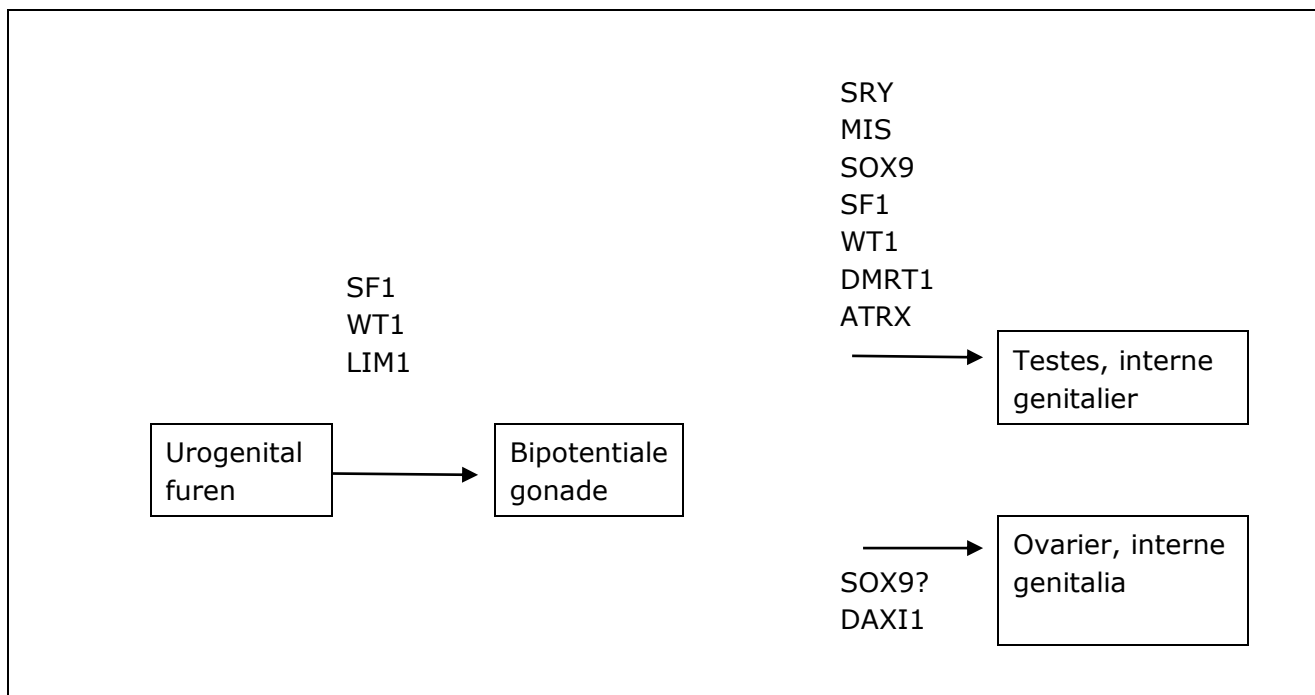
Rokitansky-Küster-Hauser syndrom. Manglende eller abnorm vagina, uterus og tubae hos en pige med primær amenore, men normal ovariefunktion.

Mikropenis (< 2 cm) og kryptorkisme hos en dreng skal give anledning til vurdering af hypothalamus – hypofyse akse.

PS: præmature kan have forstørret klitoris og abnorme hormoner ved fødslen, hvilket spontan normaliseres i løbet af 3-5 mdr.

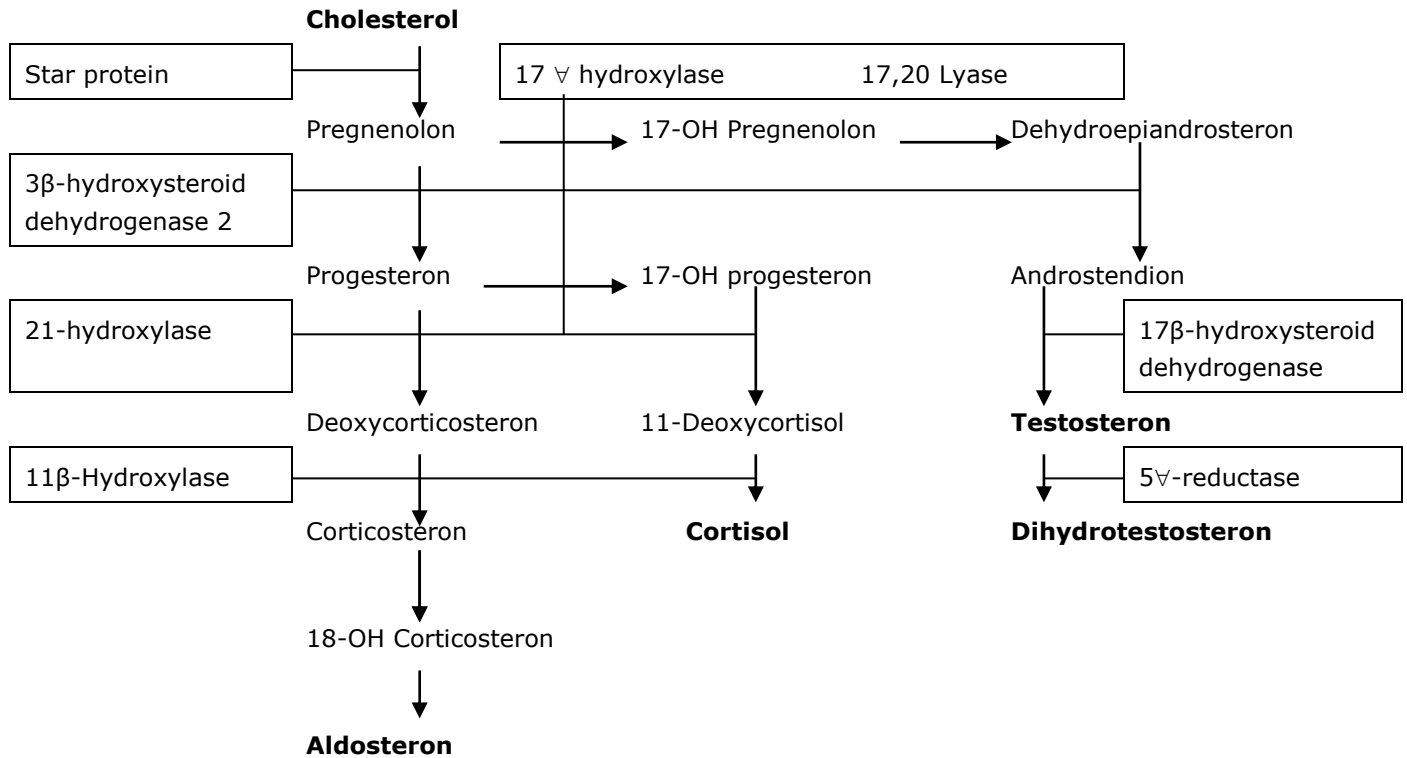
Appendix 1

Figur 1. Udviklingen fra urogenitalfuren til testes / ovarier og interne genitalier kræver interaktion mellem mange forskellige genprodukter, hvoraf mange er transkriptionsfaktorer, der skal aktiveres på bestemte tidspunkter i føtalperioden. I figuren vises aktuelt kendte gener med betydning for kønsdifferentieringen. For normal udvikling af eksterne genitalier skal hos et XY foster desuden foreligge et normalt androgen receptor gen og et normalt 5 α – reductase gen, endelig skal steroid hormon syntesen være intakt hos begge køn for normal genital udvikling (figur 2).



Figur 2. Steroidhormon syntesen skal fungere optimalt for passende kønsudvikling. Figuren viser steroid hormon syntesen og hvor i syntesen de genetiske defekter giver anledning til usikkert køn. Bemærk ved høj DHEA kan dette stof omsættes til testosteron ved hjælp af 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 i perifer væv og placenta.





Instruksen er baseret på en vejledning i DSPE's regi udarbejdet af overlæge Niels Birkebæk, børneafdelingen, Skejby Sygehus. DSPE: Dansk selskab for pædiatrisk endokrinologi.

Referencer

1. Pescovitz OH, Eugster EA. Pediatric endocrinology. Mechanisms, manifestations and management Lippincott Williams & Wilkins 2004 s 231-284.
2. Brook GDC. Clinical pediatric endocrinology. Blackwell Science Ltd. 1995 s 41-68.
3. Hyun G, Kolon TF. A practical approach to intersex in the newborn period. Urol Clin N Am 2004;31:435-43.
4. Steensberg JN, Bjerager MO, Møhl B, Müller J. Intersex; hvilket køn skal vælges? Ugeskr. Læger 2001;163/8:1067-7
5. Migeon CJ, Wisniewski AB. Human sex differentiation: From transcription factors to gender Horm Res 2000;53:111-19.
6. www.hopkinsmedicine.org/pediatricendocrinology/intersex
7. Nihoui-Fekete C. Surgical management of the intersex patient: An overview in 2003. J Ped Surg 2004;39:144-45.
8. Kanumakala S, Greaves R, Reid A, Zacharin M. Transient genital anomalies in premature infants 14th symposium on growth and endocrinology 2003 s 78.
9. Committee on Genetics, Section on Endocrinology, Section on Urology: Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. Pediatrics 2000;106:138-40.



10. Fleming A, Vilain E. The endless quest for sex determination genes. Clin Genet 2005;67:15-25.
11. Rink RC, Adams MC, Misseri R. A new classification for genital ambiguity and urogenital sinus anomalies. BJU International 2005;95:638-42
12. Rink RC, Pope JC, Kropp BP, Schmidt ER, Keating MA, Adams MC. Reconstruction of the high urogenital sinus: early perineal prone approach without division of the rectum. J Urol 1997 58:1293-7.
13. Rangecroft L. Surgical management of ambiguous genitalia. Arch Dis Child 2003;88:799-801.

