

Genitale misdannelser og forstyrrelser i kjønnsutviklingen

Kirsten Hald

Mette Moen

Liv Rimstad

Hilde Jørgensen

Anbefalinger

- For de fleste tilstander består diagnostikken av billeddiagnostikk (Ultral lyd, MR), kromosomanalyser og hormonanalyser
- Diagnostisk laparoskopi anbefales ikke i de fleste tilfeller som ledd i utredningen (IV).
- De fleste av de omtalte tilstandene bør behandles ved sentra med spesiell kompetanse på området. Unntak fra dette gjelder de enkleste Müllerske anomalier (septum, imperforert hymen) som kan behandles lokalt forutsatt god preoperativ utredning (IV)
- Vi anbefaler hysteroskopisk septumreseksjon ved habituelle aborter (III)
- Vi foreslår septumreseksjon ved infertilitet uten annen årsak (IV)
- Vi foreslår ikke septumreseksjon profylaktisk før graviditetsforsøk (IV)
- Ved abdominalsmerter omkring forventet menarke bør man tenke på muligheten for avløpshinder av menstruasjonsblod
- Ved for kort eller manglende vagina er dilatasjonsbehandling sterkt anbefalt før eventuell kirurgi (III)
- Hos kvinner med XY karyotype anbefaler vi å vurdere extirpasjon av gonadene etter puberteten (IV)

Søkestrategi

- Pyramidesøk
- Mc master Plus
- Cochrane databaser
- Uptodate
- Pubmed.

Alle tilstandene er mer eller mindre sjeldne og det er ingen gode randomiserte kontrollerte studier. Anbefalingene bygger på observasjonsstudier og kasus-kontrollstudier i tillegg til internasjonale retningslinjer og klinisk erfaring.

Definisjon og avgrensning

Medfødte misdannelser: Genitale anomalier som oppstår under fosterutviklingen. Forstyrrelser i kjønnsutviklingen: Atypisk utvikling av genetisk, gonadal eller anatomisk kjønn. Inkluderer effekt av eksponering for unormale nivåer av kjønnshormoner i svangerskapet. Kapittelet gir ikke en fullstendig oversikt over alle mulige genitale misdannelser og utviklingsforstyrrelser. Tilstander med en viss hyppighet er tatt med. I kapittelet legges hovedvekten på å omtale tilstander som gynekologer får ansvaret for, alene eller i samarbeid med andre spesialiteter. Misdannelser som er åpenbare ved fødsel blir initialt behandlet av barneleger: barnekirurger og barneendokrinologer. Diagnostikk og behandling av disse tilstandene i barnealder omtales ikke i detalj, kun det som er relevant for oppfølging i voksen alder.

Kvinner uten synlige ytre misdannelser blir ofte henvist på grunn av primær amenore eller infertilitet eller på grunn av problemer med å bruke tampong eller gjennomføre samleie.

Diagnostikk

- Anamnese: Opplysninger om menstruasjonsforhold og seksualliv er vesentlig.
- Klinisk undersøkelse: Avhengig av alder og modningsgrad. GU med ultralyd i narkose kan være aktuelt. Dette bør imidlertid gjøres av eller sammen med gynekolog med erfaring på området.
- Billeddiagnostikk: Ultralyd: 2D, eventuelt i kombinasjon med saltvannsinntallasjon (SIS) og/eller 3D, MR av genitalia og urinveier. Rtg skjelett og ytterligere billeddiagnostikk kan være aktuelt.
- Hormonanalyser: (Østrogen, testosteron, FSH) og kromosomanalyser/karyotyping kan være aktuelt for å differensiere rene Müllerske anomalier fra andre tilstander. Hvis unormale funn bør videre utredning gjøres av endokrinolog med spesialkompetanse.
- Hysteroskopi: Aktuelt ved mistanke om uterine/ vaginale misdannelser.
- Laparoskopi: Sjelden indisert for diagnostikk

Inndeling

- Müllerske anomalier
- Andre medfødte misdannelser: blæreextrofi
- Gonadeforstyrrelser: dysgenesi, agenese
- Andre hormonelle forstyrrelser:
- Reseptordefekter: androgener insensitivitetsyndrom (CAIS): kvinnelig fenotype, mannlig genotype (XY)
- CAD: congenitalt adrenogenitalt syndrom

Müllerske anomalier

Definisjon

Forstyrrelser i de Müllerske (Mesonefriske ganger) under fosterutviklingen. Det er enten fusionsdefekter som fører til dobbeltanlegg av

uterus og/eller skjede, eller resorbsjonsdefekter som fører til septum i de samme organer.

Forekomst

Forekomsten av uterusanomalier er angitt ulikt avhengig av hvilket klassifikasjonssystem som er brukt, undersøkelsesmetodikk og hvilken populasjon som er undersøkt. I den uselekterte normalbefolkningen er forekomsten ca 4-5 %^{1,2}.

Arcuat og septat uterus er den vanligst anomalien, sjeldnere forekommer henholdsvis bicorporal, todelt (didelphus) og hemiuterus (III).

Etiologi Ikke kjent

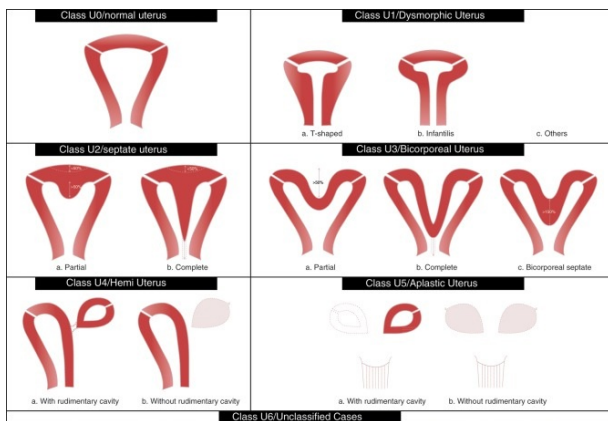
Risikofaktorer

Urinveismisdannelser sees hos 20-40%³ (III). Ved komplekse misdannelsessyndromer synes Müllerske anomalier å forekomme oftere.

Klassifikasjon

En felles internasjonal klassifikasjon foreligger ikke. Den mest brukte i senere tid har vært American Fertility Society (AFS) s klassifikasjon⁴.

I Europa har European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) og European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) blitt enige om et klassifiseringssystem med basis i anatomen. Uterus, cervix og vagina er klassifisert hver for seg⁵.



ESHRE/ESGE classification Female genital tract anomalies		Cervical/vaginal anomaly Consistent class	
Uterine anomaly Sub-class			
U0	Normal uterus	C0	Normal cervix
U1	Dysmorphic uterus a. T-shaped b. Infundibular c. Others	C1	Septate cervix
U2	Septate uterus a. Partial b. Complete	C2	Double "normal" cervix
U3	Bicorporal uterus a. Partial b. Complete c. Bicorporal septate	C3	Unilateral cervical aplasia
U4	Hemi-uterus a. With rudimentary cavity (communicating or not horn) b. Without rudimentary cavity (horn without cavity/no horn)	C4	Cervical aplasia
U5	Aplastic a. With rudimentary cavity (bi- or unilateral horn) b. Without rudimentary cavity (bi- or unilateral uterine remnants/aplasia)	V0	Normal vagina
U6	Unclassified malformations	V1	Longitudinal non-obstructing vaginal septum
U		V2	Longitudinal obstructing vaginal septum
		V3	Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen
		V4	Vaginal aplasia

Associated anomalies of non-Müllerian origin:

Drawing of the anomaly

Uterus septum/bicorporal uterus/hemiuterus

Betydning

Ofte ingen symptomer og betydningen for fertilitet og svangerskapsutfall er omdiskutert⁶. Konsepsjon og implantasjon er sannsynligvis ikke, eller kun marginalt påvirket hos gruppen som helhet. Det er holdepunkter for at risikoen for spontanabort og for tidlig fødsel er øket både ved septum, bikorporal uterus og ved hemiuterus (III). Mangel på randomiserte studier og varierende bruk av klassifikasjonssystemer gjør det vanskelig å trekke noen sikker konklusjon både om risiko og effekten av kirurgi.

Arcuate uterus

Sannsynligvis normalvariant uten klinisk betydning

Septum uteri

Uterus har typisk en konveks ytre kontur og delt kavitet. Lange septa ser ut til å gi noe høyere risiko for spontanabort og for tidlig fødsel. Det er holdepunkter for at reseksjon av septum forbedrer sjansen for fullgått svangerskap hos kvinner med habituelle aborter⁷, men mer usikkert om inngrepet øker graviditetsjansen ved infertilitet.

Bicorporal uterus og hemiuterus

Noe øket risiko for spontanabort, for tidlig fødsel og feilinstilling

Transversale defekter med lukket avløp

Ved helt eller delvis avløpshinder for menstruasjonsblod kan kvinnen presentere smerter kort etter menarche. Det kan være opphopning av blod i en lukket kavitet, eller blødning via tube (r) ut i bukhulen som kan forårsake akutte eller kroniske smerter, samt utvikling av peritoneal endometriose.

Indikasjon for behandling

Uterinseptum

Hysteroskopisk reseksjon ved residiverende aborter eller for tidlig fødsel. Ved infertilitet hvor man ikke har andre forklaringer, selv om effekten ikke er sikkert vist. Relativt enkelt inngrep.

Bicorporal uterus

Ved gjentatte senaborter/premature fødsler kan man gjøre rekonstruksjonsplastikk i selekterte tilfeller. Relativt stort og komplisert inngrep som gjør god indikasjon nødvendig.

Rudimentære horn

Ved symptomatiske avløpshinder bør disse fjernes.

Komplikasjoner

Etter kirurgi på uterus kan det være øket risiko for ruptur i forbindelse med senere graviditet⁸

Cervikale misdannelser

Forekomst

Svært sjeldne misdannelser, 1:70000

Ofte kombinert med andre anomalier: vaginal agenese/dysgenese, uterus misdannelser, urinveismisdannelser.

Differensialdiagnose: transversale vaginale septae.

Betydning:

Hematometra, hematosalpinx, blødning til bukhulen, endometriose.

Behandling:

Kanalisering kan være mulig, men ofte må pasientene hysterektomeres⁹.

Vaginale misdannelser

Imperforert hymen

Langsgående septum

Tversgående (sjeldent)

Forekomst

Imperforert hymen: 1:2000

Symptomer

Hematometra, hematosalpinx, smerter, endometriose, infertilitet

Indikasjon for behandling

Hymen imperforata og tverrgående septum må alltid korrigeres.

Langsgående septa: Kun ved symptomer.

Enkel prosedyre (bortsett fra ved tverrgående septum), men forsiktighet må utvises. God preoperativ utredning og erfaren kirurg er viktig.

Komplikasjoner

Risiko for skade av urethra og tarm ved kirurgi. Anatomien kan endres ved blodansamlinger, obs omskårede kvinner. Alltid kateter i urethra!

Risiko for residiverende obstruksjon etter spalting av tverrgående septum.

Vaginal agenese

Meyer- Rokitanski- Küstner- Häuser (MRKH) syndrom er hyppigst. Kombinert med dys-/aplasi av uterus.

Som regel normalt fungerende ovarier. Disse ligger ofte mere kranialt enn ellers og kan være vanskelig å se ved vaginal ultralydundersøkelse.

Normal karyotype XX og normal kvinnelig fenotype.

Differensialdiagnose komplett androgent insensitivitetsyndrom (CAIS).

Forekomst:

1:5000

Betydning/symptomer

Primær amenorrhoe og infertilitet. Ubehandlet har kvinnene oftest problemer med å gjennomføre samleie. MRKH er assosiert med andre misdannelser, hyppigst urinveis- og columna¹⁰, men som regel har disse anomaliene ingen klinisk betydning.

Behandling og oppfølging

Behandlingsmål er å danne en normalt fungerende vagina(III)¹¹. Hos de fleste kommer man til målet med kun dilatasjonsbehandling, enten ved selvdilatasjon¹² eller samleie¹³.

Hos noen få kan det være aktuelt med kirurgi, men alle kirurgiske metoder krever selvdilatasjon postoperativt. Man må derfor være sikker på at kvinnen mestrer dette før man eventuelt tilbyr kirurgi.

Fordelen med dilatasjon er at det dannes et normalt vaginaepitel og at det ikke blir arrdannelse. Før man starter dilatasjon må kvinnen være motivert og moden for behandling. Instruksjon og tett oppfølging i starten er nødvendig. Hvis man ikke kommer til målet med dilatasjon alene er kirurgi neste skritt.

De mest aktuelle metodene er laparoskopisk Vecchiatti¹⁴ eller Davydov¹⁵.

Komplikasjoner

Vaginal decens kan oppstå etter dilatasjonsbehandling.

Etter kirurgi kan det dannes arr og strikturer som kan være svært vanskelig å behandle.

Uterusanlegget inneholder hos noen en liten endometrirest som etterhvert kan gi smerter.

Andre medfødte anomalier i genitalområdet

Blæreextrofi/Epispadi (IV)

Definisjon

Defekt bukvegg slik at bekkenet er åpent fortil og urinblæren ligger utenpå nedre del av magen. Misdannelsen oppdages alltid ved fødsel, noen ganger allerede ved ultralyd i svangerskapet

Forekomst

3.3-5/100 000 (ca 2 per år i Norge)

Betydning/symptomer

- *Inkontinens på grunn av defekt lukkemuskel i urinblæra
- *Residiverende infeksjoner på grunn av vesicouretral reflux
- *Seksuelle problemer
- *Problemer knyttet til graviditet og fødsel

Behandling og oppfølging

- *Rekonstruksjon av urinblære og lukning av bekkenet 24-48 timer etter fødsel. Senere rekonstruksjon av ytre kjønnsorganer og urinrør, samt inkontinensoperasjon
- *Undersøkes av gynekolog før forventet menarke
- *Oftest normalt fertile, men tubene kan være påvirket pga tidligere kirurgi.
- *Nøye oppfølging ilt svangerskapet og godt planlagt forløsning (sentralisert)

Komplikasjoner

- *Obstruksjon av ureter eller blæreutløp: UVI/sepsis/hydronefrose
- *Uterusprolaps

Ovarial dysgenesis/agenesi

Den vanligst tilstanden er Turner syndrom (45X0 gonadal dysgenesis). Det forekommer også sjeldne former med gonadal dysgenesis/agenesi med både 46XX og 46XY med kvinnelig fenotype.

Turner (XO)¹⁶

Definisjon

Helt eller delvis mangel på ett x kromosom med eller uten mosaikk. Diagnosen krever også karakteristiske kjennetegn som kortvoksthet, skjoldbryst, karakteristisk hudfold på hals og lymødem på håndbak, fotrygg og nakke.

Forekomst

1/2500 fødsler

Betydning/symptomer

- "Gonadal dysgenesi med primær hypogonadal ovariesvikt som setter inn enten før eller etter puberteten. De fleste har ikke menarke, men noen har menstruasjon en stund (15-30 %), det er beskrevet spontan graviditet hos enkelte
- "Normal intelligens, men kan ha lærevansker

Behandling/oppfølging

- "Behandles av barneleger før puberteten. Relevant for gynekologer er ovariesvikt med behov for østrogenbehandling hos alle pasienter med Turner syndrom. Det er anbefalt å starte med lav dose østrogen ved 12 års alder og øke gradvis ilt 2-3 år. Fertilitetsbehandling/eggdonasjon er oftest nødvendig ved barneønske
- "Svangerskap: Kvinnene har øket risiko for maternelle komplikasjoner i svangerskapet. Det anbefales nøye medisinsk undersøkelse før et eventuelt svangerskap, spesielt med tanke på hypertensjon, nyrefunksjon og kardiovaskulær status. Svangerskapet bør monitoreres av et multidisiplinært team.

Komplikasjoner

- "Det er øket hyppighet av andre medfødte misdannelser i nyre og urinveier, hjerte/kar. Øket forekomst av hjertesykdom, hypertensjon, metabolske sykdommer inklusive diabetes, autoimmune sykdommer, hørselstap, hypothyroidisme, nedsatt leverfunksjon (bedres ved hormonterapi)
- "Ved mosaikk øket risiko for gonadoblastom. Også øket risiko for andre maligne tumores.

Andre hormonelle forstyrrelser

Komplett androgent insensitivitetsyndrom (CAIS)

"Testikulær feminisering" (IV)

Definisjon/beskrivelse

46 XY karyotype med kvinnelig fenotype. Har testikler som produserer testosteron, men androgenreseptorene er defekte og cellene er ufølsomme for testosteron. Brystutvikling som regel normal pga aromatisering av steroider.

Forekomst

Komplett (CAIS): 1/20000. Inkomplette former (PAIS) sjeldnere

Betydning/symptomer

Normal vulva, men kort eller manglende vagina. Atrofisk eller ingen uterus. Ingen ovarier. Liten eller ingen hårvekst på pubis eller axiller.

Behandling/oppfølging¹⁷

- "Konstruksjon av vagina etter samme prinsipper som for andre med vaginal agenesi (se dette avsnittet)
- "Testikler/gonadetumor i lyske/buk bør vurderes fjernet pga risiko for cancer, men ikke før etter puberteten.
- "Østrogensubstitusjon.

Komplikasjoner

Risiko for cancer i ikke-descenderte testikler øker med alder etter pubertet¹⁸.

Adrenogenitalt syndrom

(Congenital Adrenal Hyperplasia-CAH)

Definisjon/inndeling

Enzymsvikt i binyrebarken. Den vanligste typen er 21 Hydroxylasemangel (>90 %)

Karakteriseres ved lav produksjon av hormonene kortisol og aldosteron, og for høy produksjon av testosteron.

Autosomalt resisivt arvelig

To former:

- "Salt-tapende
- "Simpel viriliserende

Forekomst

Ca 1:15000 fødsler

Betydning/symptomer hos piker

- "Varierende grad av virilisering av ytre kjønnsorganer og fusjon av urethra og vagina. Ofte felles urogenitalsinus
- "Normale kvinnelige indre genitalia
- "Nedsatt fertilitet, mest uttalt ved salttapende type¹⁹(III)

Behandling/oppfølging

- Behandles i tverrfaglig, sentralisert team bestående av barneendokrinologer, barnekirurger, plastikkirurger og gynekologer.
- Som regel tidlig kirurgi (barnealder)
- Behandlig med glucocorticoider (cortison) og mineralcorticoider (aldosteron). Kan være vanskelig å dosere ideelt og det kan være utfordrene å oppnå god compliance
- Graviditet og forløsning bør håndteres ved spesialavdeling i tverrfaglig team

Komplikasjoner

- Adrenal krise
- Øket risiko for insulinresistens
- Risiko for tidlig pubertet

Ressurser

Senter for sjeldne diagnoser

[Rarelink - Nordisk lenkesamling og kontaktmuligheter for sjeldne og lite kjente diagnoser](#)

[MRKH Norge](#)

Referanser

1. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2011;17(6):761-71.
2. Grimbizis GF, Campo R. Clinical approach for the classification of congenital uterine malformations. *Gynecol Surg*. 2012;9(2):119-29.
3. Oppelt P, von Have M, Paulsen M, Strissel PL, Strick R, Brucker S, et al. Female genital malformations and their associated abnormalities. *Fertil Steril*. 2007;87(2):335-42.
4. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*. 1988;49(6):944-55.
5. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol Surg*. 2013;10(3):199-212.
6. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reproductive biomedicine online*. 2014;29(6):665-83.
7. Valli E, Vaquero E, Lazzarin N, Caserta D, Marconi D, Zupi E. Hysteroscopic metroplasty improves gestational outcome in women with recurrent spontaneous abortion. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004;11(2):240-4.
8. Sentilhes L, Sergent F, Roman H, Verspyck E, Marpeau L. Late complications of operative hysteroscopy: predicting patients at risk of uterine rupture during subsequent pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005;120(2):134-8.
9. Rock JA, Roberts CP, Jones HW, Jr. Congenital anomalies of the uterine cervix: lessons from 30 cases managed clinically by a common protocol. *Fertil Steril*. 2010;94(5):1858-63.
10. Chawla S, Bery K, Indra KJ. Abnormalities of urinary tract and skeleton associated with congenital absence of vagina. *Br Med J*. 1966;1(5500):1398-400.
11. Callens N, De Cuyper G, De Sutter P, Monstrey S, Weyers S, Hoebeke P, et al. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Update*. 2014;20(5):775-801.
12. Jasonni VM, La Marca A, Naldi S, Matonti G, D'Anna R. The management of vaginal agenesis: report of 104 cases. *Fertil Steril*. 2007;88(6):1653-6.
13. Moen MH. Vaginal agenesis treated by coital dilatation in 20 patients. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;125(3):282-3.
14. Brucker SY, Gegusch M, Zubke W, Rall K, Gauwerky JF, Wallwiener D. Neovagina creation in vaginal agenesis: development of a new laparoscopic Vecchietti-based procedure and optimized instruments in a prospective comparative interventional study in 101 patients. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1940-52.
15. Giannesi A, Marchiole P, Benchaib M, Chevret-Measson M, Mathevet P, Dargent D. Sexuality after laparoscopic Davydov in patients affected by congenital complete vaginal agenesis associated with uterine agenesis or hypoplasia. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2954-7.
16. Bondy CA. Care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):10-25.
17. Jorgensen PB, Kjartansdottir KR, Fedder J. Care of women with XY karyotype: a clinical practice guideline. *Fertil Steril*. 2010;94(1):105-13.
18. Manuel M, Katayama PK, Jones HW, Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol*. 1976;124(3):293-300.
19. Stikkelbroeck NM, Hermus AR, Braat DD, Otten BJ. Fertility in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Obstet Gynecol Surv*. 2003;58(4):275-84.