

Genitale misdannelser og forstyrrelser i kjønnsutviklingen

Kirsten Hald	(Oslo universitetssykehus)	khald@online.no
Linda Reme Sagedal	(Sørlandet sykehus)	
Emily Lindsay	(Oslo universitetssykehus)	
Ingrid Marie Ringen	(St Olavs Hospital)	

ICD-10 koder

E25.0, E25.8, E25.9 Adrenogenitale forstyrrelser (CAH)

E28.3, Primær ovariesvikt

E34.5 Androgent resistens syndrom (AIS/CAIS)

Q43.7 Persisterende kloakk

Q51.0-9 Müllerske anomalier i livmor og livmorhals

Q52.0-9 Müllerske anomalier i vagina og vulva

Q64.1 Ekstrofi av urinblære

Q96.0-9 Turner syndrom

Q97.3. Kvinne med 46XY Karyotype: Gonadal dysgenesi/agenesi (Swyer syndrom)

Generelle anbefalinger:

Vi anbefaler:

- For de fleste tilstander anbefales det at diagnostikken består av billeddiagnostikk (Ultralyd, MR), kromosomanalyser og hormonanalyser
- Hos kvinner med XY karyotype anbefaler vi extirpasjon av gonadene, tidspunktet avhenger av diagnosen på grunn av varierende malignitetsrisiko (III)

Vi foreslår:

- Ved de fleste av de omtalte tilstandene foreslås at oppstart av behandling foregå ved sentra med spesiell kompetanse på området, mens oppfølging bør tilstrebes lokalt i samråd med kompetansesentra. Mange er sjeldne tilstander og tilstander som krever tverrfaglig behandling med hensyn på endokrinologi, kirurgi, psykologi og sexologi
 - Unntak fra dette gjelder de enkleste Müllerske anomaliene (septum, imperforert hymen) som kan behandles lokalt forutsatt god preoperativ utredning, samt ovarial dysgenesi med 46 XX/X0 som kan behandles lokalt av gynekolog med kompetanse på området (IV).
- Diagnostisk laparoskopi er sjelden nødvendig som ledd i utredningen (IV).

Søkestrategi:

Litteratursøk er utført ved hjelp av pyramidesøk i Mc master Plus, Cochrane databaser, Up to Date, samt Pubmed.

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

Definisjon og avgrensning

Medfødte anatomiske feilutviklinger: Urogenitale 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. Ofte omtalt som «Disorders (eller «differences») of sexual differentiation», forkortet DSD.

Kapittelet gir ikke en fullstendig oversikt over alle 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 saltvannsinstallasjon (SIS) og/eller 3D, MR av genitalia og urinveier. Rtg skjelett og ytterligere billeddiagnostikk kan være aktuelt.

Blodprøver: Hormonanalyser (Østradiol, testosteron, FSH) og kromosomanalyser/karyotyping er ofte indisert for å differensiere rene Müllerske anomalier fra andre tilstander. Ved unormale funn bør videre utredning gjøres av endokrinolog eller gynekolog med spesiell kompetanse innen endokrinologi.

Hysteroskopi: aktuelt ved mistanke om uterine/ vaginale misdannelser.

Laparoskopi: Sjelden indisert for diagnostikk

Inndeling:

Müllerske anomalier

Andre medfødte misdannelser: blæreextrofi, medfødt cloacae

Gonadeforstyrrelser: Dysgenesi/agenesi, inkludert Turner syndrom.

Andre kjønnsutviklingsforstyrrelser:

Androgent insensitivitetsyndrom (AIS)

CAH: Congenitalt adrenogenitalt syndrom

Müllerske anomalier

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 i løpet av svangerskapet og godt planlagt forløsning (sentralisert).

Komplikasjoner

Obstruksjon av ureter eller blæreutløp: UVI/sepsis/hydronefrose

Uterusprolaps

Medfødt cloaca

Forekomst:

1/ 50 000.

- Manglede deling av urogenitalsinus til uretra, vagina og anus i fosterlivet, slik at uretra, vagina og rectum munner ut i en felles, persisterende urogenitalsinus.
- 30 % har i tillegg Müllerske anomalier .

Betydning:

- Pasientene har hatt omfattende rekonstruktiv kirurgi som barn etter individuell anatomisk tilpasning, ofte med stomi for tarm og urinveier.
- Funksjonell resultat for vagina sees først etter hun er utvokst. Trang introitus og vagina etter kirurgisk konstruksjon er et vanlig problem, vaginuskopi med hysteroskop kan gi informasjon.
- Problemer knyttet til graviditet og fødsel

Behandling og oppfølging (1)

- Trang introitus og vagina og krever ofte kirurgisk korreksjon i voksen alder, nært samarbeid med plastikk kirurg og barnekirurg som tidligere har behandlet pasienten anbefales.
- Nøye oppfølging i svangerskap, og godt planlagt forløsning

Komplikasjoner:

- 50% risiko for utvikling av nyre svikt som voksen
- Urininkontinens

Ovarial dysgenesi/agenesi

Gonadal dysgenesi/agenesi er den hyppigste årsaken til primær amenore . Den vanligste tilstanden er Turner syndrom (45 X0 gonadal dysgenesi). 46 XX ovarial dysgenesi/agenesi er nest vanligst. 46 XY gonadal dysgenesi/agenesi med kvinnelig fenotype er sjeldnere. Mixed gonadal dysgenesi beskriver en mosaikk tilstand (vanligvis 45 X0/ 45 XY), med blanding av gonader (vanligvis unilateral testes og streak gonad). Mixed gonadal dysgenesi er den nest vanligste diagnose stilt på barn ved uklar kjønnskarakteriska ved fødsel, men kan sjeldnere presentere som androgenisering av fenotypisk jente ved pubertet.

Turner Syndrom (12)

Definisjon:

Helt eller delvis mangel på ett x kromosom med eller uten mosaikk: 45 X0/46 XX eller ren 45 X0. Mistanke om diagnose hos barn kan fås ut fra karakteristiske kjennetegn som f.eks. kortvoksthet, skjoldbryst, karakteristisk hudfold på hals og lymfødem på håndbak, fotrygg og nakke. Primær amenore og manglende pubertetsutvikling.

Forekomst:

1/2500-5000 fødsler av jenter

Betydning/symptomer:

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

Komplikasjoner:

Det er øket hyppighet av andre sykdommer/tilstander:

- Medfødte hjerte-karmissdannelser hos 23-50 %. (koarktatio aortae 7-18 %, bicuspid aortaklaff 15-30 %, dilatasjon av aorta descendens og forlenget aortabue).
- Økt risiko for aortadisleksjon, også hos unge kvinner (obs graviditet)
- Hypertensjon utvikles hos 60 %
- Redusert glukosetoleranse, øket risiko for diabetes type 1 og 2
- Øket forekomst av forlenget QT-tid
- Autoimmune tilstander; 30-50 % har autoimmun hypothyreose, økt risiko for cøliaki, inflammatorisk tarmsykdom
- Ofte lett forhøyede leverprøver, økt risiko for cirrose
- Lav benmasse; økt risiko for lavenergibrudd
- Nyre- og urinveismisdannelser
- Ved mosaikk med Y-kromosom er det øket risiko for utvikling av gonadoblastom. Gonadestruken bør ved foreliggende Y-kromosom fjernes profylaktisk så tidlig som mulig.

Behandling/oppfølging:

Behandles av barneleger før puberteten med veksthormon og lavdosert østrogen i opptrappende doser. Det er anbefalt å starte med lav dose østradiol ved 12 års alder og øke gradvis i løpet av 2-3 år og etter hvert gi tillegg med gestagen. Gestagener bør ikke gis for tidlig med tanke på normal brystutvikling..

Nasjonal veileder i endokrinologi anbefaler følgende kontrollopplegg for kvinner med Turner syndrom:

- Årlige kontroller av hormonbehandlingen, vekt og blodtryksmåling. I tillegg bør følgende blodprøver tas: Hb, TSH, fritt T4, glukose, HbA1C, ALAT, ALP, Gamma-GT, bilirubin, Na, K, kreatinin. Hvis minst en risikofaktor for hjertekarsykdom er til stede skal det også måles kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider.
- Hvert 2.-3. år bør det måles Vitamin B12, folat, 25-OH-vitamin D og kalsium.
- Audiometri minst hvert 5. år for alle
- Ekkokardiografi og MR cor ved hypertensjon og før evtentuell graviditet
- Ekkokardiografi hvert 10.år hos asymptotiske uten risikofaktorer eller påvist patologi.
- DXA når østrogensubstitusjon vurderes avsluttet og deretter hvert 5. år etter seponering.

Svangerskap

Fertilitetsbehandling med eggdonasjon er oftest nødvendig ved barneønske. 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 som inkluderer kardiolog.

46XX Gonadal dysgenesi/agenesi

Definisjon:

Ovarier er under- eller ikke-utviklet. 46 XX primær ovarial insuffisiens (POI) gir som oftest sekundær amenore, men kan hos noen presentere som mangelfull kjønnsutvikling og/eller primær amenore og infertilitet.

Etiologi/Patogenese:

- 50% av POI er idiopatisk
- Kromosomfeil og genmutasjoner: Kan være forårsaket av små endringer i x-kromosomet, men også flere autosomale recessive og sammensatte heterozygote mutasjoner er påvist. Pre-mutasjon i FMR-1 (Fragilt X) genet, funnet i ca 13 % med familieanamnese for POI, ca 2 % ved isolert tilfelle. Disse bør henvises til genetisk veiledning.
- Autoimmun ooforitt
- Stråling eller kjemikalier

Oppfølging/behandling:

Behandles med hormonsubstitusjon, i prinsipp som ved Turner syndrom. I tilfelle presentasjon som sekundær amenore etter ferdig utvikling av sekundære kjønnskarakteristika, kan østrogenbehandling startes med 100 ug østradiol med gestagen behandling for endometriebeskyttelse.

Fertilitet er lav, men noe usikker. Unge kvinner med ovarieinsuffisiens er estimert til å ha 5- 10 % mulighet for fertilitet (3)

Kvinner med prematur ovariesvikt har økt risiko for metabolske sykdommer, inklusive diabetes og andre autoimmune sykdommer. Da det sjeldent foreligger en sikker genetisk årsak til diagnosen, anbefales testing av binyreanstopper, anti-TPO og TSH ved diagnose samt informasjon til fastlege for videre oppfølging.

46XY Gonadal dysgenesi/agenesi (Swyer syndrom)

Definisjon:

Kvinnelig fenotype med intakte müllerske strukturer ved XY karyotype grunnet genetisk defekt i testes utvikling. Diagnosen stilles vanligvis ved utredning av manglende sekundær kjønnsutvikling eller primær amenore.

Forekomst:

1,5:100.000 fødsler av jenter (4)

Etiologi/patogenese:

Forårsaket av flere genmutasjoner, oftest SRY genet på Y kromosomet (15 %). Strekgonadene produserer ikke hormoner eller AMH. Manglende AMH fører til persisterende Müllerske strukturer, inkludert uterus og vagina.

Diagnose:

Kvinnelig prepubertal fenotype. FSH og LH er forhøyet, lavt androgen og østradiol nivå. Kromosomanalyse.

Oppfølging/behandling:

Risiko for malign utvikling i strekgonadene, primært gonadoblastom. Gonader bør fjernes så snart diagnosen stilles (5).

Behandles med østradiol i opptrappende dose, etterhvert med gestagentillegg. Det må tas hensyn til høydevekst og brystutvikling. Disse kvinnene kan bli gravide ved eggdonasjon.

Andre kjønnsutviklingsforstyrrelser**Androgen insensitivitetsyndrom (AIS)**

(Testikulær feminisering, Morris syndrom)

Definisjon/beskrivelse:

AIS kan være partiell (PAIS) eller komplett (CAIS). Ved CAIS finner man kvinnelig fenotype med normal brystutvikling ved XY karyotype grunnet defekt i androgene reseptorer. Diagnosen kan stilles før pubertet ved utredning av inguinalhernie eller senere ved primær amenore (14).

Forekomst av CAIS

1/20000.

Etiologi/patogenese:

X-lenket recessiv tilstand med mutasjon i AR (androgen reseptor) genet. Kvinnelige bærere er asymptomatiske (6)

Kvinnelig fenotype utvikles fordi androgenreseptorene er defekte og cellene er ufølsomme for testosteron. Gonadene (testisvevet) hos fosteret produserer testosteron og AMH, men det skjer ingen spermatogenese da denne prosessen er avhengig av androgen. AMH forhindrer utvikling av uterus, eggledere og øvre 1/3 av vagina.

Diagnose:

Vulva og klitoris har normal utseende, men kan ha testes som oppfylling i labia. Vagina er kort og ender blindt. Ingen uterus. Intraabdominale testes kan forveksles med ovarier ved billeddiagnostikk. Normal brystutvikling i pubertet grunnet aromatisering av androgener til østrogen. Liten eller ingen hårvekst på mons pubis. FSH normal, LH kan være normal eller økt. Testosteron og østradiol i øvre normalområdet for menn.

Oppfølging/behandling:

Konstruksjon av vagina etter samme prinsipper som for andre med vaginal agenesi (se dette avsnittet)

Gonader i lyske/buk fjernes vanligvis etter puberteten, da risikoen for tumorutvikling er tilstede men lav i tidlig alder og normal pubertetsutvikling er fordelaktig (7).

Østrogensubstitusjon, men det er ikke nødvendig med gestagen da uterus ikke er utviklet.

Mange forteller om dyspareuni og lav seksuell tilfredshet. En randomisert dobbelblindet studie har vist bedring av seksuell funksjon ved hormonsubstitusjon med testosteron istedenfor østradiol, uten uønskede hendelser (8).

Partiell AIS er sjeldnere enn CAIS, og kan presentere i et spektrum fra mannlig fenotype med infertilitet til kvinnelig fenotype med mild virilisering.

Congenital Adrenal Hyperplasia – CAH (9)

Definisjon/inndeling:

Enzymsvikt i binyrebarken som fører til lav produksjon av hormonene kortisol og androsteron, og for høy produksjon av testosteron. Tilstanden er autosomt ressesiv arvelig

Klassisk CAH:

Forekomst 1:15000

21 -hydroxylasemangel hos 95 %

To former, salt-tapende (70 %) og simpel viriliserende (ikke salt-tapende) (30 %)

Oppdages ved fødsel/nyfødtscreening

Ikke klassisk/partiell CAH:

Forekomst 1-2:1000

Skyldes milde mutasjoner med nedsatt enzymaktivitet

Manifesterer seg rundt pubertet

En av årsakene til hyperandrogenisme hos kvinner.

Symptomer hos jenter med klassisk CAH:

- Androgen maskulinisering
- Mest vanlige årsak til tvetydig genitalia ved fødsel. Doseavhengig virilisering av ytre kjønnsorganer. Ofte felles urogenitalsinus.
- Normale kvinnelige indre genitalia

Diagnostikk:

Mistenkes ved høye verdier av 17-OH-progesteron og bekreftes ved ACTH- test

Behandling:

Medikamentell behandling med glucocorticoider og mineralcorticoider. Kan være vanskelig å dosere ideelt og det kan være utfordrende å oppnå god compliance.

Det er viktig å øke glukokortikoiddosen ved interkurrent sykdom, operasjoner eller stress for å unngå Addisonskrise. Se nasjonal veileder i endokrinologi.

<http://www.endokrinologi.no/index.php?action=showchapter&chapter=x2khrAtP>

Feminiserende kirurgi er vanlig i tidlig barnealder, men er omdiskutert (10).

Komplikasjoner til tilstanden

- Adrenal krise
- Øket risiko for insulinresistens

Pubertet

- Risiko for tidlig pubertet hvis ikke adekvat behandling.
- Ofte forsinket alder ved menarche, men mange har regelmessig menstruasjoner etter menarche hvis godt substituert med hormonbehandling.
- Utløpshinder/stenose er sjeldent, men bør vurderes ved primær amenore.

Fertilitet

- Fertiliteten er nedsatt, mest ved salt-tapende type
- Multifaktoriell årsak: Hormonelt, anatomisk, psykososialt

Kjønnsidentitet og seksuell legning:

Økt androgen eksponering prenatalt kan ha maskuliniserende effekt på hjernen. Det er vist nedsatt tilfredshet med tildelt kvinnelig kjønn og nedsatt heteroseksuell interesse hos noen CAH kvinner sammenlignet med generell populasjon.

Gynekologisk oppfølging, svangerskap og fødsel:

- Østrogenholdige p-piller øker konsentrasjon av prednisolon betydelig. Rent gestagenpreparat bør derfor brukes hos kvinner som står på prednisolon og ønsker p-piller. Konferer eventuelt med endokrinolog.
- Regelmessige kontroller hos gynekolog anbefales uavhengig av barneønske. Vurder behov for dilatasjonsbehandling ved symptomatisk vaginal stenose. Reoperasjon vurderes ved oppsamling av urin og/eller hyppig UVI/inkontinens.
- Pre-konsepsjonell veiledning av både gynekolog og endokrinolog. Par som tidligere har fått barn med CAH kan henvises til genetisk veiledning.
- Graviditet og forløsning bør håndteres ved spesialavdeling i tverrfaglig team
- Kvinner med kjønnsidentitetsproblem bør henvises til en spesialpoliklinikk med kompetanse innen DSD.

Ressurser:

Nasjonal kompetansetjeneste for sjeldne diagnoser: <https://sjelden.no>

www.MRKHNorge.org

www.turnersyndrom.no

Frambu: <http://www.frambu.no/turners-syndrom>

Norsk forening for blæreextrofi: www.nfbe.org

www.cah.no

Pediatriveilederen fra Barnemedisinsk Forening via Helsebiblioteket:

<https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5964>

Nasjonal veileder i Endokrinologi via Helsebiblioteket (Turner, PCO, prematur ovariesvikt):

<http://www.endokrinologi.no/index.php?action=showchapter&chapter=x2khrAtP>

Flerregionalt DSD-team bestående av barneendokrinolog, barnekirurg, barnepsykiater, genetiker og gynekolog finnes på Haukeland og ved OUS. Spesialkompetanse finnes også ved barneavdelingen og gynekologisk avdeling ved St Olavs Hospital

Referanser

1. Fernando MA, Creighton SM, Wood D. The long-term management and outcomes of cloacal anomalies. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(5):759-65.
2. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017;177(3):G1-G70.
3. Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod*. 2016;31(5):926-37.
4. Berglund A, Johannsen TH, Stochholm K, Viuff MH, Fedder J, Main KM, et al. Incidence, Prevalence, Diagnostic Delay, and Clinical Presentation of Female 46,XY Disorders of Sex Development. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4532-40.
5. Jorgensen PB, Kjartansdóttir KR, Fedder J. Care of women with XY karyotype: a clinical practice guideline. *Fertil Steril*. 2010;94(1):105-13.
6. Mongan NP, Tadokoro-Cuccaro R, Bunch T, Hughes IA. Androgen insensitivity syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(4):569-80.
7. Raza J, Zaidi SZ, Warne GL. Management of disorders of sex development - With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(3):101297.
8. Birnbaum W, Marshall L, Werner R, Kulle A, Holterhus PM, Rall K, et al. Oestrogen versus androgen in hormone-replacement therapy for complete androgen insensitivity syndrome: a multicentre, randomised, double-dummy, double-blind crossover trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(10):771-80.
9. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4043-88.
10. Jesus LE. Feminizing genitoplasties: Where are we now? *J Pediatr Urol*. 2018;14(5):407-15.