

# Barn født med uklare kjønnskarakteristika

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Årlig fødes 10–12 barn i Norge med alvorlig genital misdannelse hvor kjønn ikke kan fastsettes ved fødsel. Tilstanden betegnes Forstyrrelser i kjønnsutviklingen (DSD). Alvorlig underviriliserede gutter (46,XY DSD) representerer den største utfordringen, hvor valg av kjønn tradisjonelt har vært jente.

**Materiale og metode.** Artikkelen bygger på et grundig ikke-systematisk søk i PubMed samt egen klinisk erfaring.

**Resultater og fortolkning.** I de siste ti år er det i økende grad stilt spørsmål ved det faglige grunnlaget for kjønnsvalg ved uklart kjønn. Avgjørende for den tradisjonelle behandlingsprotokoll har vært postulatet om at barn med forstyrrelser i kjønnsutviklingen vil utvikle seg til et valgt kjønn uansett årsak, såfremt ytre genitalia ble «normalisert» før toårsalderen, svarende til det valgte kjønn. Da viktigheten av fallolselegemets størrelse og funksjonalitet for senere mannlig kjønnsidentitet og kjønnsrolleatferd ble understreket, ble de fleste alvorlig underviriliserede 46,XY DSD-barn operert til jenter. Ny kunnskap om mulig prenatal genetisk og hormonell påvirkning av fosterets hjerne for senere psykoseksuell utvikling, fører til at fagmiljøet nå utvikler nye behandlingsprotokoller. Eksakt diagnose av bakenforliggende tilstand for best mulig å predikere barnets fremtidige kjønnsidentitet, bør være fundamentet for kjønnsvalg.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

**Trond H. Diseth**

*trond.diseth@rikshospitalet.no*

Barnekliviken

Rikshospitalet

0027 Oslo

og

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

I Norge blir det hvert år født rundt 300 barn med ulike grader av genital misdannelse. Om lag 10–12 av disse har en alvorlig genital misdannelse hvor kjønn ikke kan eller bør fastsettes umiddelbart etter fødselen. Denne tilstanden skal nå omtales som Forstyrrelser i kjønnsutvikling, på engelsk «Disorders of sex development» (DSD) (1, 2), tidligere omtalt som intersex og pseudo/hermafroditisme. Dette er en heterogen gruppe medfødte tilstander med manglende samsvar mellom de tre forskjellige biologiske kjønnskriteriene kromosomer, gonader og genitalia. Dette resulterer ofte i alvorlig misdannelse av genitalia, som ved fødsel i varierende grad vil innebære en tilstand med uklart somatisk kjønn og som nødvendiggjør valg av et oppdragerkjønn. I andre tilfeller oppdages tilstanden først senere i barne- eller ungdomsalderen; oftest hos jenter med primær amenoré, ingvinalhernie med gonade eller virilisering.

Valg av oppdragerkjønn innebærer en komplisert og omfattende utredning som krever høy kompetanse og tverrfaglig samarbeid. Tradisjonelt har målsettingen vært raskest mulig å avklare om barnet best kan oppdras som gutt eller som jente for derved gjennom kirurgisk «normalisering» av ytre genitalia å sørge for en videre sikker kjønnsidentitet (3). De aller fleste av disse barna har etter tradisjonelle behandlingsprosedyrer fått kvinnelig oppdragerkjønn og har gjennomgått et omfattende tverrfaglig behandlingssopplegg i løpet av barne- og ungdomsalderen. Den medfødte tilstanden, kjønnsvalget og behandlingssopplegget kan ha en rekke somatiske, mentale, psykososiale og psykoseksuelle konsekvenser.

Det er siste ti år i økende grad blitt stilt spørsmål ved det faglige rasjonale for disse kjønnsvalgene. Nyere kunnskap om mulig prenatal genetisk og hormonell påvirkning av fosterets hjerne for senere mannlig kjønnsidentitet og maskulin kjønnsrolleatferd har ført til at fagmiljøet må revurdere det faglige grunnlaget for eksisterende behandlingsprosedyrer i forhold til hvordan slike kjønnsvalg tas (4). Tilstanden som re-

presenterer den største utfordringen er alvorlig underviriliserede gutter, såkalte 46,XY DSD-barn, hvor valg av oppdragerkjønn tradisjonelt har vært jente. Formålet med denne artikkelen er å belyse psykososiale utfordringer knyttet til diagnostikk, behandling og oppfølging, samt å gi oppdatert kunnskap om hva slike kjønnsvalg bør basere seg på, spesielt for 46,XY DSD-barn.

## Materiale og metode

Artikkelen er basert på et grundig ikke-systematisk litteratursøk i Medline/PubMed i tillegg til egen klinisk erfaring, forskning og deltagelse i ett av landets to tverrfaglige DSD-behandlingsteam de siste 15 årene.

## Somatisk kjønn og kjønnsutvikling

Et individs somatiske kjønn er basert på kromosomer (kromosomalt kjønn), gonader (gonadalt kjønn) eller genitalia (fenotypisk/anatomisk kjønn). Med kjønnsutvikling menes utviklingen av disse somatiske kjønnskriteriene prenatalt (fig 1) (5–7). Hos det uddifferensierte foster vil indre og ytre genitalia utvikle seg lite de første 5–6 uker, for så å tendere til å gå i kvinnelig retning. Kjønnsutvikling til gutt er induert av SRY-genet på Y-kromosomets korte arm, som fører til differensiering av en frisk gonade til testikkel. Testosteron produseres i de føtale leydigcellene og antimüllerhormon (AMH) i sertolicellene fra rundt 6.–8. fosteruke. Via androgen- og AMH-reseptorer viriliseres mannlige ytre genitalia ved dihydrotestosteron (DHT), utvikles mannlige indre genitalia ved testosteron og/eller dihydrotestosteron og tilbakedannes de müllerske ganger ved antimüllerhormon. Det vil også foreligge en mulighet for at denne prenatal androgene hormonproduksjon allerede fra 6.–8.

## Hovedbudskap

- Årlig fødes 10–12 barn med alvorlig genital misdannelse som innebærer uklart kjønn og valg av oppdragerkjønn
- Alvorlig underviriliserede gutter representerer den største utfordringen da tradisjonelt kjønnsvalg har vært jente
- Ny kunnskap om mulig genetisk og hormonell påvirkning av fosterets hjerne for senere mannlig kjønnsidentitet og kjønnsrolleatferd fører nå til endrede behandlingsprotokoller

uke kan påvirke utvikling av andre organ-systemer utover kun genitalia, f.eks. sentralnervesystemet og ved det kode senere psykoseksuell utvikling i mannlig retning.

I tillegg vil denne kompliserte differensieringen (fig 1) kunne innebære flere muligheter for defekter på ulike nivåer, som i mer eller mindre grad vil føre til genitale misdannelser gjennom økt eller mangelfull virilisering av genitalia. Følgende gener, viktige på ulike nivåer av denne kjønnsdifferensieringen, er nå lokalisert, WT1, SF1, SRY, SOX9, DMRT1, DSS, DAX1, WNT4, CYP21, SHOX (6–8). Genet for androgenreseptoren er lokalisert på X-kromosomet og finnes derfor i én kopi slik at en alvorlig mutasjon kan føre til opphør av funksjonen.

### Forstyrrelser i kjønnsutvikling

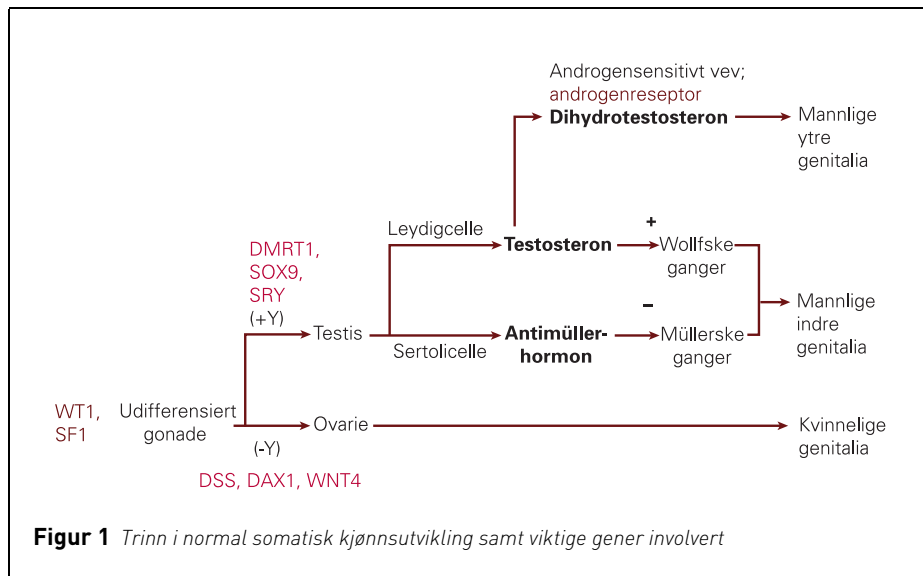
Patologiske forhold foreligger når kromosomalt og/eller gonadalt kjønn og fenotypisk kjønn ikke samsvarer som følge av defekt på kjønnskromosom-, gen-, enzym-, reseptor- eller strukturnivå. Dette utgjør en heterogen gruppe. Avhengig av hvor den underliggende defekten ligger, kan man grovt innele DSD-barn i tre hovedgrupper (tab 1) med forstyrret utvikling av gonadene, under/overproduksjon av androgener og misdannelser eller syndromer assosiert med genitale anomalier (1, 2, 5).

### Psykologisk kjønn og psykoseksuell utvikling

Med psykologisk kjønn menes individets egen oppfatning og atferd mht. egen kjønnsidentitet, kjønnsrolle og seksuell orientering. Med psykoseksuell utvikling menes utviklingen av disse tre forskjellige komponenter, og som tradisjonelt oppfattes å skje postnalt (9). Kjønnsidentitet defineres som et barns bevissthet og opplevelse av å tilhøre et bestemt kjønn; dvs. «gutt» eller «jente». Kjønnsidentiteten hevdes tradisjonelt å være fastlagt fra rundt 2 1/2–3-årsalder. Kjønnsrolleatferd defineres som den atferd barnet vektlegger ved det å være gutt eller jente; dvs. «maskulin» eller «feminin» atferd. Denne atferd beskriver psykologiske karakteristika som er kjønnsmessig dimorfe innen den generelle befolkningen; f.eks. lekepreferanse. Forskjeller i kjønnsrolleatferd hevdes tradisjonelt å kunne ses tydelig fra 3–4-årsalder. Seksuell orientering defineres som den retning man orienterer sine erotiske interesser fra og til; dvs. hetero-, bi- eller homoseksuell orientering, og inkluderer atferd, preferanse og fantasi. Dette oppfattes tradisjonelt å være fastlagt senest fra tidlig ungdomsalder.

### Forstyrrelser i psykoseksuell utvikling

Patologiske forhold defineres å foreligge når det psykologiske kjønn ikke er i overensstemmelse med det somatiske kjønn. Dette er forskjellige tilstander som betegnes som transseksualisme, transvestittisme og kjønnsidentitetsforstyrrelse i barndommen. Eksklu-



Figur 1 Trinn i normal somatisk kjønnsutvikling samt viktige gener involvert

sjonskriteriet for disse tilstandene er at det ikke skal foreligge alvorlig genital misdannelse som gir uklart kjønn. Disse tilstandene innebærer dermed ingen genitale misdannelser.

### Historikk

Enhver diskusjon vedrørende forskjeller mellom mennesker blir fort et sosialt, moralsk eller politisk spørsmål. Også forskjeller innenfor en så klar biologisk variabel som kjønn, har vært et kontroversielt tema. Diskusjonen har dreid seg om kjønnsforskjeller og kjønnsroller er et produkt av miljø og kulturell erfaring (nurture); dvs. sosio-kulturelle verdier, foreldrenes forventninger og oppdragelse, eller er forutbestemt ut fra et biologisk design (nature); dvs. nevroatomiske forhold, genetisk og hormonell påvirkning.

1970- og 80-årenes feminisme og sosiologisk forskning har støttet seg på postulatet om at kjønn er en sosial konstruksjon (10) og psykologen John Moneys studier av barn født med pseudohermafroditisme (11), der betegnelsen «psykologisk kjønn» ble introdusert; dvs. atferdsmønstre som identifiserte en person som enten gutt eller jente uavhengig av å vurdere ytre genitalia (12). Moneys hovedtese ble at barn er født psykoseksuelt kjønnsnøytrale, at kjønnsidentiteten utvikles fra det tidspunkt barnet blir født og innenfor de første to år, og er irreversibel etter dette (13). Den kjønns-spesifikke oppdragelsen er uavhengig av barnets genotype, men sterkt relatert til hvordan foreldrene forholder seg til type kjønns-spesifikk ytre genitalia som foreligger. Normal psykoseksuell utvikling ble dermed forstått relatert til type ytre genitalia og dens tilnæringsvise normale utseende som enten penis/scrotum eller klitoris/labia. Med andre ord: DSD-barn vil utvikle seg til det valgte kjønn, uansett årsak og hvilket kjønn som ble valgt, såfremt ytre genitalia kirurgisk blir «normalisert» svarende til det valgte kjønn før toårsalderen;

oppdragelsen og kulturen ordner resten (14). Den klare forutsetningen for dette behandlingsregimet var at foreldrene ikke skulle være i tvil om det valgte kjønn og at alle detaljer om tilstanden og behandlingen skulle holdes hemmelig for barnet (13). Dette synet har hatt avgjørende innflytelse på behandlingen av DSD-barn helt frem til i dag.

### Psykososiale aspekter ved DSD-behandlingen

Både Haukeland Universitetssjukehus og Rikshospitalet har i dag flerregional funksjon (15). Norge var tidlig ute med å etablere en optimal behandlingsstandard for DSD-barn med tverrfaglig praksis i multidisiplinære team sentralisert på tertiærnivå (3). Senere tilkom internasjonal anerkjennelse og retningslinjer for slik sentralisert tverrfaglig oppfølging (1, 16–18).

Når det ved et sykehus er reist usikkerhet om barnets kjønn, f.eks. ved bilateralt ikke palpable testikler hos et fullbåret barn, hypospadi og bifid scrotum, hypospadi og retentio testis, ingvinalhernie med palpabel gonade hos jente, klitorishypertrofi (16), er det nødvendig med rask overføring innen 1–2 døgn til et tverrfaglig team i Bergen eller Oslo. I timene før overføring bør foreldrene beroliges med informasjon om at tilstanden ikke er ukjent, at kompetanse finnes og at barnet vil bli henvist videre. Det er da viktig lokalt ikke å prøve å fastsette kjønn; dvs. ikke å gjette kjønn, ikke å gi navn, men å bruke kjønnsnøytrale begreper. Ved Haukeland Universitetssjukehus og Rikshospitalet blir barn og foreldre tatt imot av et tverrfaglig team bestående av barneendokrinolog (koordinator), barnekirurg/plastikkirurg, barnepsykiater og spesialsykepleier samt samarbeidende faginstanser som urolog, gynekolog, genetiker og radiolog.

Valg av oppdragerkjønn har tradisjonelt vært influert mer av utseende av ytre genitalia, dvs. mulighet for fremtidig seksualfunk-

**Tabell 1** Klassifikasjon av tilstander med forstyrrelser i kjønnsutviklingen (DSD)<sup>1</sup> ved hjelp av ny nomenklatur (modifisert fra referanse 1, 2, 5)

Kjønnskromosom DSD	46,XY DSD <sup>2</sup>	46,XX DSD <sup>3</sup>
45,XO (Turner syndrom og varianter)	Testikkeldysgenesier – Komplette gonadedysgenesi <sup>4</sup> – Partiell gonadedysgenesi – Gonaderegresjon – Ovotestikulær DSD <sup>6</sup>	Ovariedysgenesier – Ovotestikulær DSD – Testikulær DSD <sup>5</sup> – Gonadedysgenesi
47,XXY (Klinefelter syndrom og varianter)	Feil i androgensyntese eller effekt – Androgensyntesedefekter – Androgenresistens – LH-reseptordefekt – Feil i syntese eller effekt av AMH <sup>7</sup>	Overskudd av androgen – Føtal årsak – Føtoplacental – Maternell
45,XO/46,XY (Blandet gonadedysgenesi, ovotestikulær DSD) <sup>6</sup> 46,XX/46,XY (kimerisk, ovotestikulær DSD) <sup>6</sup>	Andre tilstander – Alvorlig hypospadi – Ulike syndromer – Andre	Andre tilstander – Vaginal atresi – Ulike syndromer – Andre

<sup>1</sup> Tidligere kalt intersex<sup>2</sup> Tidligere kalt mannlig pseudohermafroditisme, undervirilisert XY gutt<sup>3</sup> Tidligere kalt kvinnelig pseudohermafroditisme, overvirilisert XX jente<sup>4</sup> Tidligere kalt XY kjønnsreversering<sup>5</sup> Tidligere kalt XX gutt, XX kjønnsreversering<sup>6</sup> Tidligere kalt ekte hermafroditisme<sup>7</sup> Antimüllerhormon

sjon, og hva som operasjonsteknisk er mulig, enn av bakenforliggende tilstand og årsak, indre genitalia, dvs. mulighet for fremtidig fertilitet, foreldrenes forventninger og ønsker, og forhold relatert til kulturell praksis (14). Vurdering av potensialet for falloslegemet til å fungere adekvat i fremtidige seksuelle relasjoner, har dermed vært det viktigste kriterium i avgjørelsen om barnet skal oppdras som gutt (19). Den fremtidige mulige falloslengde har derfor vært avgjørende. Men da det kirurgisk er enklere å konstruere en klitoris og vagina fremfor en fungerende penis, er det kun barn med fallos av adekvat størrelse som tradisjonelt har vært vurdert til mannlig kjønnsvalg (20).

I praksis har det helt frem til de senere år derfor vist seg at man for de fleste DSD-barn har valgt jente som oppdragerkjønn (3, 4, 19). Barn med 46,XY DSD som gonadal dysgenesi, 5-alfareduktase-2-svikt, partiell androgeninsensitivitetssyndrom, kloakkekstrofi og alvorlig hypospadi har representert de største utfordringene. Da disse barna i utgangspunktet har mannlig genotype og mannlige gonader, men uten tilstrekkelig virilisering av ytre genitalia, er de i de fleste tilfeller blitt operert til jenter før toårsalderen. I forhold til denne praksis, blir det et stort tankekors at hos gutter med andre strukturelle genitale misdannelser, slik som uttalt epispadi eller mikropenis, har derimot spørsmålet om kjønnskifte aldri vært aktuelt (21, 22). Med adekvat oppfølging er det ingen holdepunkter for at 46,XY DSD-barn ikke skulle ha like trygg mannlig kjønnsidentitet og livskvalitet som andre gutter med alvorlig genital anomali.

Når oppdragerkjønnet er blitt klarlagt og behandlingsløpet lagt opp deretter, har enhetlig informasjon og oppfølging blitt vektlagt for å unngå tvil om barnets kjønn i den

videre behandling. Først når barnet eventuelt senere har presentert atferd som utfordrer foreldrenes eller barnets egen oppfatning av det valgte kjønn, har individualterapi av barnet vært aktuelt. Man har vurdert at nøkkelen til et vellykket langtidsresultat ligger i at foreldrene, og dermed barnet, er overbevist om barnets kjønn når kjønnnet først er valgt.

Hvilken pris har denne praksisen hatt? Klinisk erfaring viser at det valgte kjønn for flere 46,XY DSD-barn kan innebære alvorlig depresjon, angst og dissosiative tilstander, ofte knyttet til kjønnsidentitetsproblemer. Det er mangel på randomiserte, prospektive studier og svært få oppfølgingsstudier av disse kjønnsvalgte DSD-barn. Dette kan skyldes mangel på internasjonal anerkjente standardiserte somatiske evalueringsmetoder, et behandlingsregime med tilbakeholdelse av informasjon til pasientene slik at deltakelse med informert samtykke i studier har vært umulig, eller at dette dreier seg om sjeldne tilstander og lukkede fagmiljøer.

### Paradigmeskifte

I 1997 blir enkeltstående kasuistikkrapporter første gang sammenfattet i en oversiktsartikkel (4), som fikk stor gjennomslagskraft, bl.a. med forslag om nye retningslinjer (23). Her presenteres også sannheten om et tidligere mye omtalt og kjent publisert tilfelle under pseudonymet «John/Joan». «John» var en jødisk monozygot frisk tvillinggutt hvor mislykket omskjæring åtte måneder gammel resulterte i traumatisk penisamputasjon i 1968. Han ble ut fra Moneys teser og gjeldende praksis operert til jente og oppdratt videre som jente. «Joan» og foreldre gikk i årelang psykoterapi. Behandling ble gjennom en rekke publikasjoner og lærebøker fremstilt som vellykket og brukt som legitimering av Moneys teser (24), og den la

grunnlaget for prosedyrer som er blitt fulgt helt opp til de senere år. Men sannheten var at pasienten gjennom hele oppveksten hadde følt seg som gutt og hatt store identitetsproblemer (4). Han gjennomførte derfor 15 år gammel en kjønnskifteoperasjon tilbake til sitt somatiske kjønn, giftet seg, men begikk suicid i 2004 i en alder av 38 år. Dette sier mye om viktigheten av prenatal biologisk predisposisjon for senere kjønnsidentitet og kjønnsrolleatferd. Ingen av de andre kasuistikkene referert i oversiktsartikkelen (4), støtter opp under Moneys teser.

### Genetisk og hormonell prenatal påvirkning

Et paradigmeskifte i behandling av 46,XY DSD-barn støttes av siste tiårs biologiske studier om kjønnsdifferensiering. Teorier om den kjønnsdifferensierte hjernen har vært utviklet fra dyrestudier (25, 26), som viste at hormonelle faktorer prenatalt fører til den fenotypiske kjønnsdifferensieringen. Nevroanatomiske og endokrinologiske studier blant mennesker viser det samme. Omdiskuterte nevroanatomiske post mortem-studier har vist holdepunkter for spesifikke kjønnsdifferensierte kjerneområder og strukturer cerebralt; kjønns spesifikke nukleus preoptikalt (27), i fremre hypothalamus (28) og i fremre commissura (29). Kjønns hormonpåvirkningen av fosterets hjernen for senere psykoseksuelle utvikling har vært den dominerende biologiske hypotesen de siste årene.

Androgen synes å maskulinisere hjernen i en sensitiv periode for psykoseksuelle utvikling tidlig i fosterlivet, rundt 6.–8. fosteruke. Det andre og siste «utviklingsvindu» der maskuliniseringsprosessen finslipes, er de første 2–3 måneder etter fødselen. Testosteron synes å ha effekt på psykoseksuelle utvikling via en dose-respons-mekanisme i disse to periodene. Fritt testosteron kan passere en umoden blod-hjerne-barriere og påvirke spesifikke områder i en hjerne under utvikling både direkte og indirekte ved omdanning til østradiol. Økt østradiolnivå har via intracellulære østrogenreseptorer i kjønns spesifikke hjernemråder dermed det videre ansvar for maskuliniseringen, mer enn androgen (5, 30).

Denne cerebrale maskuliniseringen vil føre til senere mannlig kjønnsidentitet og maskulin kjønnsrolleatferd uansett hvilket kjønn som blir valgt etter fødsel. Jenter eksponert for mannlig kjønns hormon prenatalt, enten eksogent ved maternell hormontilførsel, eller ved medfødt adrenogenitalt syndrom (AGS), har stått sentralt i utvikling av denne hypotesen. 46,XX AGS-jenter viser en overhyppighet av maskulinisert kjønnsrolleatferd (31, 32). Forløpet for barn eksponert for testosteron, men ikke DHT, prenatalt, dvs. 46,XY 5-alfareduktase-type 2-svikt, viser det samme (33). Mens disse barn blir født med mangelfull virilisering av ytre genitalia grunnet manglende prenatal DHT-produksjon og derfor oppdras som jenter, skjer en virilisering av genitalia i puberteten

grunnet en aktivering av 5-alfareduktase-type 1. En mannlig kjønnsidentitet og kjønnsrolleatferd fremtrer, og barnet får videre oppdragelse og kulturell aksept som gutt. Denne utviklingen kan forklares ved at DHT er nødvendig for den prenatalle genitale virilisering, mens testosteron som er til stede både pre- og postnalt, organiserer fosterets hjerne for senere mannlig psykoseksuell utvikling. Dette støttes av en oppfølgingsstudie av 16 pasienter født med 46,XY kloakkekstrofi (34). Selv om det for 14 av 16 barn ved fødsel ble valgt kvinnelig oppdragerkjønn med gonadektomi og feminiserende genital kirurgi og videre oppdragelse som jenter, fremkom det hos åtte av disse 14 en mannlig kjønnsidentitet og kjønnsrolleatferd. Funnet indikerer at normal androgenpåvirkning av hjernen prenatalt, er avgjørende for mannlig psykoseksuell utvikling. På den annen side, barn født med 46,XY og komplett androgeninsensitivitetssyndrom mangler funksjonelle androgenreseptorer. Disse har både fysisk utseende som kvinne, kvinnelig kjønnsidentitet og feminin kjønnsrolleatferd (35). Dette indikerer at fravær av androgenpåvirkning prenatalt fører til psykoseksuell utvikling i kvinnelig retning.

Studier av viriliserte 46,XX AGS-barn operert og oppdratt som jenter styrker hypotesen om at maskulin kjønnsrolleatferd er induisert av cerebral androgen påvirkning prenatalt, men medfører ikke utvikling av kjønnsidentiteten i mannlig retning (36). Over 95 % har en kvinnelig kjønnsidentitet (37, 38) til tross for maskulin kjønnsrolleatferd (39), og kun 3–5 % ønsker senere å leve som menn (38). Dette indikerer andre mekanismer utover gonadeprodusert kjønnsdifferensiering prenatalt på hjernens utvikling som er av betydning for psykoseksuell utvikling. Nyere dyreforsøk viser at cerebrale kjønnsforskjeller også kan være forårsaket av hormoner produsert lokalt i hjernen snarere enn i gonadene, eller av ikke-hormonelle genetiske faktorer (30). Siste år er det derfor lansert en hypotese om at det finnes ennå ikke-identifiserte gener på Y-kromosomet som har en direkte prenatal effekt på organisering av hjernestrukturer; hypothalamus og limbiske strukturer, alle viktige for senere psykoseksuell utvikling i mannlig retning. Dette skjer sannsynligvis ved at gen(er) på Y-kromosomet enten påvirker østrogenproduksjonen i hjernen og/eller har en direkte effekt på cerebrale områders sensitivitet overfor cerebrale østrogen (30).

### Fremtidens behandling

Fremtidige kjønnsvalg i forhold til DSD-barn bør, etter bred og sofistikert vurdering og med bruk av mer tid, tas ut fra kunnskap om hvordan psykoseksuell utvikling blir influert av hjernens differensiering. I tråd med dette er praksis for utredning, behandling og oppfølging i ferd med å endres internasjonalt med utvikling av nye retningslinjer, spesielt i forhold til 46,XY DSD-barn (1, 16–18, 23,

40, 41). Den mest basale endringen er at fremtidige kjønnsvalg ikke kun må basere seg på vurdering av utseende av ytre genitalia og muligheten til god kosmetisk genitalkirurgi, men på en spesifikk diagnose av den bakenforliggende tilstand for best mulig å kunne predikere barnets fremtidige psykoseksuelle utvikling. Men fortsatt blir en spesifikk molekulærgenetisk diagnose identifisert i kun 20 % av alle tilfellene (1, 6), og kun 50 % av underviriliserede 46,XY DSD-barn vil få en eksakt diagnose. Så snart utredningen er klar og man har valgt gutt som oppdragerkjønn, overveies medisinsk behandling av en undervirilisert penis med testosteron/DHT-gel eller -krem. Maskuliniserende kirurgi gjøres i 6–18 måneders alder.

Enkelte har foreslått innføring av et kirurgisk «moratorium» hvor det hevdes at genital kirurgi på spedbarn er et overgrep som vil påvirke pasientens autonomi (42). Disse vil ha et midlertidig forbud mot genital kirurgi uten samtykke fra pasienten inntil resultater av større randomiserte, prospektive studier foreligger (43). Men det å oppdra et barn med genitalia på tvers av det valgte kjønn, vil oppleves som en for stor utfordring for mange barn og foreldre innen vår kultur, og dermed vanskelig å godta (41, 44). De fleste voksne DSD-pasienter betrakter seg som enten mann eller kvinne, og få støtter dermed en løsning i form av et «3. kjønn» (41, 45).

### Konklusjon

For de fleste 46,XY DSD-barn med mangelfull virilisering av ytre genitalia og dermed operert og oppdratt som jenter, har den ytre postnatale kirurgiske, endokrinologiske, psykologiske og sosiokulturelle påvirkning ikke vært tilstrekkelig for et slikt kjønnsvalg. Fremtidige kjønnsvalg hos barn med forstyrrelser i kjønnsutviklingen må tas på grunnlag av en bred og omfattende utredning og kunnskap om psykoseksuell utvikling. Viktigheten av falloslegemets størrelse og funksjon for senere mannlig kjønnsidentitet og kjønnsrolleatferd synes sterkt overestimert. Organet som ser ut til å være kritisk mht. psykoseksuell utvikling er ikke ytre genitalia, men den prenatalt påvirkede kjønnsdifferensierte hjerne. Prenatal androgen påvirkning kan ha betydning for mannlig kjønnsrolleatferd, mens mannlig kjønnsidentitet kan være påvirket av ennå ikke identifiserte ikke-hormonelle genetiske faktorer på Y-kromosomet.

### Litteratur

1. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF et al; International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex*. *Pediatrics* 2006; 118: 488–500.
2. Bjerknes R. Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (1): Nomenklatur og klassifikasjon. *Pediatrisk Endokrinologi* 2006; 20: 48–51.
3. Knudtson J, Aarskog D. Forstyrrelser i seksuell differensiering: Utredning og Behandling. *Pediatrisk Endokrinologi* 1993; 7: 2–22.

4. Diamond M, Sigmundson HK. Sex reassignment at birth: a long term review and clinical implications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 298–304.
5. Styne DM. The testes: disorders of sexual differentiation and puberty. I: Sperling MA, red. *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1996: 423–76.
6. Wedell A, Ritzen M, Nordenskjöld A. Boy or girl? Molecular mechanisms in sex differentiation. *Läkartidningen* 2000; 97: 449–57.
7. Bjerknes R. Forstyrrelser i den somatiske kjønnsutviklingen (2): Normal fysiologi. *Pediatrisk Endokrinologi* 2007; 21: 12–22.
8. MacLaughlin DT, Donahoe PK. Sex determination and differentiation. *N Engl J Med* 2004; 350: 367–78.
9. Green R. Atypical psychosexual development. I: Rutter M, Taylor E, Hersov L, red. *Child and adolescent psychiatry, modern approaches*. 3. utg. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 749.
10. Mead M. *Sex and temperament in three primitive societies*. London: Routledge, 1935.
11. Money J, Hampson JG, Hampson JL. An examination of some basic sexual concepts: the evidence of human hermaphroditism. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1955; 97: 301–19.
12. Money J, Hampson JG, Hampson JL. Imprinting and the establishment of gender role. *Arch Neurol Psychiatry* 1957; 77: 333–6.
13. Money J, Ehrhardt A. *Man and woman, boy and girl: the differentiation and dimorphism of gender identity from conception to maturity*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1972.
14. Diamond M. Sex, gender, and identity over the years: a changing perspective. *Child Adolesc Psychiatric Clin North Am* 2004; 13: 591–607.
15. Helsedepartementet. Rundskriv I-19/2003. Om høyspesialiserte tjenester – landsfunksjoner og nasjonale medisinske kompetansesentra. Oslo: Helsedepartementet; 2003. [www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rundskriv/6.2.2008](http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/rundskriv/6.2.2008).
16. American Academy of Pediatrics. Evaluation of the newborn with developmental anomalies of the external genitalia. *Pediatrics* 2000; 106: 138–42.
17. Rangelcroft L, Brain C, Creighton S et al. Statement of the British Association of Paediatric Surgeons Working Party on the Surgical Management of Children Born with Ambiguous Genitalia. London: British Association of Paediatric Surgeons Working Party, 2001.
18. Svenska Barnläkarförbundet. Handlingsprogram för Barnläkare. Disorders of sex development, DSD. 2007. [www.blf.net](http://www.blf.net) (8.8.2007).
19. Duckett JW, Baskin LS. Genitoplasty for intersex anomalies. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 580–4.
20. Perlmutter AD, Reitelman C. Surgical management of intersexuality. I: Walsh PC, Retik AB, Stamey TA et al, red. *Campbell's Urology*. 6. utg. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1992: 1951–66.
21. Diseth TH, Emblem R, Schultz A. Mental health, psychosocial functioning, and quality of life in patients with bladder exstrophy and epispadias – an overview. *World J Urol* 1999; 17: 239–48.
22. Reilly JM, Woodhouse CR. Small penis and the male sexual role. *J Urol* 1989; 142: 569–71.
23. Diamond M, Sigmundson HK. Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 1046–50.
24. Reiner WG. Sex assignment in the neonate with intersex or inadequate genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 1044–5.
25. Jost A. Problems of fetal endocrinology: the gonadal and hypophysis hormones. *Recent Prog Horm Res* 1953; 8: 379.
26. Phoenix CH, Goy RW, Gerall AA et al. Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behavior in the female guinea pig. *Endocrinology* 1959; 65: 369–82.
27. Swaab DF, Fliers E. A sexually dimorphic nucleus in the human brain. *Science* 1985; 228: 1112–5.
28. Allen LS, Hines M, Shryver JE et al. Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J Neurosci* 1989; 9: 497–506.
29. Allen LS, Gorski RA. Sexual dimorphism of the anterior commissure and massa intermedia of the human brain. *J Comp Neurol* 1991; 312: 97–104.

&gt;&gt;&gt;

30. Wade J, Arnold AP. Sexual differentiation of the zebra finch song system. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1016: 540–59.
31. Berenbaum SA. Effects of early androgens on sex-typed activities and interests in adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav* 1999; 35: 102–10.
32. Nordenstrøm A, Servin A, Bohlin G et al. Sex-typed toy play behavior correlates with the degree of prenatal androgen exposure assessed by CYP21 genotype in girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5119–24.
33. Imperato-McGinley J, Zhu YS. Androgens and male physiology the syndrome of 5alpha-reductase-2 deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 198: 51–9.
34. Reiner WG, Gearhart JP. Discordant sexual identity in some genetic males with cloacal exstrophy assigned to female sex at birth. *N Eng J Med* 2004; 350: 333–41.
35. Hines M, Ahmed SF, Hughes IA. Psychological outcomes and gender-related development in complete androgen insensitivity syndrome. *Arch Sex Behav* 2003; 32: 93–101.
36. Berenbaum SA, Bailey JM. Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1102–6.
37. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW et al. Prenatal androgenization affects gender-related behavior but not gender identity in 5–12-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 2004; 33: 97–104.
38. Hines M. Prenatal testosterone and gender-related behaviour. *Eur J Endocrinol* 2006; 155 (suppl 1): 115–21.
39. Hines M, Brook C, Conway GS. Androgen and psychosexual development: core gender identity, sexual orientation and recalled childhood gender role behaviour in women and men with congenital adrenal hyperplasia (CAH). *J Sex Res* 2004; 41: 75–81.
40. Creighton SM, Liao LM. Changing attitudes to sex assignment in intersex. *BJU Int* 2004; 93: 659–64.
41. Nelson CP, Gearhart JP. Current views on evaluation, management, and gender assignment of the intersex infant. *Nat Clin Pract Urol* 2004; 1: 38–43.
42. Diamond M. Pediatric management of ambiguous and traumatized genitalia. *J Urol* 1999; 162: 1021–8.
43. Chase C. What is the agenda of the intersex patient advocacy movement? *Endocrinologist* 2002; 13: 240–2.
44. Rivkees SA. It is (sort of) a boy and (sort of) a girl. You have (sort of) a say and you (sort of) don't? The uneasiness of genital restoration surgery. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006; 19: 1285–9.
45. Meyer-Bahlburg HF, Migeon CJ, Berkovitz GD et al. Attitudes of adult 46, XY intersex persons to clinical management policies. *J Urol* 2004; 171: 1615–9.

*Manuskriptet ble mottatt 8.8. 2007 og godkjent 15.1. 2008. Medisinsk redaktør Trine B. Haugen.*