

Ella Kohva, Elina Holopainen, Hanna Huopio, Päivi Keskinen, Marja Ojaniemi, Seppo Taskinen, Jorma Toppari, Taneli Raivio ja Päivi J. Miettinen

## Lapsen epäselvän sukupuolen diagnostiikka ja hoito

Kun vastasyntyneen sukupuolta ei pystytä heti tunnistamaan, häneltä tulee sulkea pois hengenvaarallinen lisämunuaisten vajaatoimintaan johtava virilisoiva lisämunuaishyperplasia ja tarvittaessa aloittaa siihen gluko- ja mineralokortikoidihoito. Jatkohoidon optimoimiseksi jokainen lapsi pyritään diagnosoidaan täsmällisesti. Psykologinen tuki lapsen synnyttyä ja vanhempien ohjeistaminen esimerkiksi sosiaalisten tilanteiden kohtaamiseen vähentävät vanhempien kokemaa ahdistusta ja helpottavat kiintymyssuhteen muodostamisessa vastasyntyneeseen. Hoidon pitkän aikavälin tavoitteina ovat terveys- ja psykososiaalisten riskien minimointi, mahdollisten myöhempien lääketieteellisten ongelmien ennakointi (muun muassa syöpäriski ja murrosiän induktion tarve), hyvä elämänlaatu, tyytyväisyys sukupuolielämään ja hedelmällisyyskysymysten huomioiminen.

**A**rviolta yhden 5 000 vastasyntyneestä sukupuolta ei pystytä heti määrittämään ilman asiantuntijan arviota ja jatkotutkimuksia (1). Käytämme tässä artikkelissa sukupuolisen kehityksen variaatioista vuoden 2006 konsensuslausuman mukaista lyhennettä DSD (differences/disorders of sexual development) (2). Termistöstä käydään keskustelua, ja osa potilasjärjestöistä sekä sidosryhmistä käyttää edelleen termiä intersukupuolisuus (3–5).

Usein anatominen vaihtelu tai genotyypin ja ilmiön eroavuus käyvät ilmi heti lapsen synnyttyä, mutta osa sukupuolisen kehityksen variaatioista voi tulla esiin vasta epätyypillisenä murrosiän kehityksenä tai jopa aikuisiällä hedelmättömyytenä (6). Neljäsosalla potilasta DSD ilmenee muiden liittännäissairauksien kanssa tai osana oireyhtymää (7). **TAULUKOSSA 1** kuvataan tilanteet, joissa vastasyntyneen sukupuolta ei voida heti tunnistaa.

Viive vastasyntyneen sukupuolen tunnistamisessa on perheelle stressaavaa, ja vanhemmat tarvitsevat tietoa ja tukea tilanteen herättämien kysymysten ja tunteiden käsittelyssä (8). Lapsen tutkiminen, ensipäivien tutkimusten linjaaminen ja ensimmäiset keskustelut van-

**TAULUKKO 1.** Lapsen sukupuolen epäselvyyden määrittäminen.

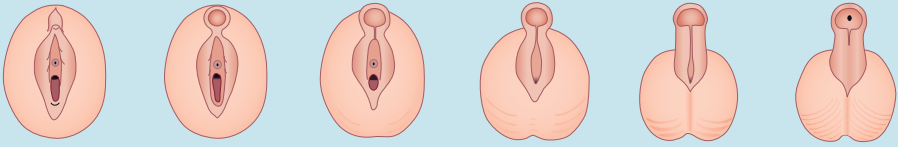
Lapsen sukupuoli on epäselvä, kun:

1. Hänen sukupuoltaan ei voida päätellä ulkoisten sukuelinten perusteella.
  2. Tytöltä vaikuttavalla lapsella on suuri fallos, labioskrotaali- ja labiaalipoimujen takaosat ovat fuusioituneet tai lapsella on palpoitavissa sukurauhasiksi sopivat resistenssit nivusissa tai nivustyössä.
  3. Pojalta vaikuttavan lapsen kumpikaan kives ei ole laskeutunut, lapsella on perineaalinen hypospadia tai lievän hypospadian ohella laskeutumattomat kivekset.
  4. Hänellä todetaan mikropenis eli peniksen pituus on alle ikäkohtaisen –2SD-viitteistön (gonadotropiinivaje erillisenä tai osana aivolisäkkeen vajaatoimintaa) (39).
- Huom. Pelkkä toispuolinen kiveksen laskeutumattomuus tai erillinen, lievääasteinen hypospadia eivät vaadi diagnostista selvittelyä.

hempien kanssa kuuluvat päivystystilanteessa kokeneimmalle lastentautien erikoislääkärille tai neonatologille, mutta virka-aikana mieluiten lastenendokrinologille. Lääkärin rauhallinen, tukeva keskusteluote sekä asioiden kiireetön käsittely ovat tärkeitä vanhempien ahdistuksen lievittämiseksi.

Varhaisessa keskustelussa keskitytään nykytilanteeseen, eikä tarkkoja hoitolinjauksia tai

**A**



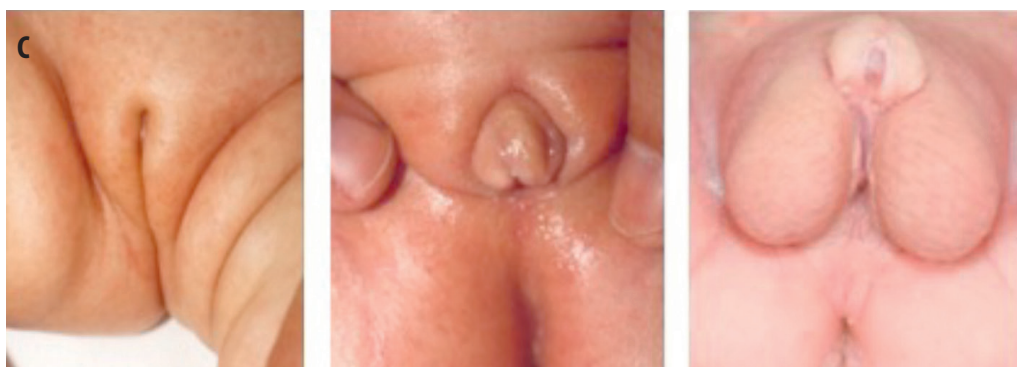
Ei virilisaatiota      Luokka 1      Luokka 2      Luokka 3      Luokka 4      Luokka 5

Luokka	Kuvaus
0	Tytön ulkoiset sukuelimet
1	Tytön ulkoiset sukuelimet, mutta klitoromegalia
2	Klitoromegalia ja osittainen labiafuusio
3	Falloksen suurentunut koko ja täydellinen labioskrotaalfuusio
4	Kuten edellä, mutta virtsaputken suu avautuu falloksen tyveen
5	Pojan ulkoiset sukuelimet

**B Rakenne**

	Kyllä	Ei
Kivespussi fuusioitunut	3	0
Mikropenis	0	3
Virtsaputken aukon sijainti		
Normaali	3	–
Glandulaarinen	2	–
Peniksen varressa	1	–
Perineaalinen	0	–
Sukurauhanen		
Kivespussissa	1,5/1,5	
Nivuskanavassa	1/1	
Vatsaontelossa	0,5/0,5	
Ei todettavissa	0/0	



**KUVA 1.** Ulkoisten sukuelinten virilisaation arvioinnissa käytettävät Praderin luokitus (A) ja EMS-luokitus (0–12) (B). Virilisaation lisääntyessä luokitusluku suurenee. Tytön virilisaatioaste on kummassakin luokituksessa nolla, pojan viisi (Prader) tai 12 (EMS) (12,37). Kliinisessä tutkimuksessa on keskeistä dokumentoida labioskrotaalipoi- mut ja niiden fuusion aste ja rypytyneisyys, falloksen rakenne ja koko, virtsaputken suuaukon sijainti ja mahdol- lisesti palpoitavissa olevat sukurauhaset ja niiden sijainti. C. Ulkoisten sukuelinten virilisaatioaste voi kliinisesti vaihdella liiki normaalista tytön ilmiästä pojan ilmiäsuun: vasemmalla Praderin luokan 1, keskellä luokan 2 ja oikealla luokan 4 mukainen ilmiäsu (kuvat: HUS:n lasten toimialan kuva-arkisto).

**TAULUKKO 2.** Synnyynnäisen lisämunaishyperplasian diagnostiset tutkimukset.

Ilmiasu	Sukuelinten eriasteinen virilisaatio, ei palpoitavia sukurauhasia
Heti tehtävät laboratoriotutkimukset	17-hydroksiprogesteronipitoisuus heti ja tarvittaessa 36 tunnin iässä uudestaan (oma laboratorio ja vastasyntyneiden aineenvaihduntaseula, jolloin lähetteeeseen maininta diagnosiepäilystä), sukukromosomispesifinen PCR- tai kromosomitutkimus
Kuvantaminen	Vatsan kaikukuvaus: onko Müllerin tiehyistä peräisin olevia rakenteita (kohtu, munatorvet) ja ovatko munasarjat mahdollisesti havaittavissa, lisämunaisten koko ja ulkonäkö, löytyykö kiveksen kaltaisia rakenteita
Päivittäinen seuranta	Plasman natrium-, kalium- ja glukoosipitoisuus sekä verenpaine ja paino

etiologisia arvailuja ole syytä tehdä. Hengen-vaarallinen lisämunaishyperplasia pitää kiireellisesti sulkea pois, mutta sukupuolen määrittäminen, DSD:n etiologian ja periytyvyyden selvittäminen vanhemmille sekä mahdollisten myöhempien lääketieteellisten ongelmien ennakointi (muun muassa syöpäriski, puuttuva murrosikä ja hedelmättömyys) ja seurannan suunnittelu etenevät rauhallisesti.

DSD:n diagnosointiin ja hoitoon osallistuu moniammatillinen ryhmä (2,8). Hoito suunnitellaan yhteistyössä perheen kanssa lapsen mielipide ikätasoisesti huomioiden (8). Osassa DSD-diagnooseista sukupuolen määrittäminen on suoraviivaista, mutta osaan liittyy riski, ettei alun perin määritetty sukupuoli tunnu myöhemmin oikealta (9,10).

### Esitiedot ja kliininen tutkimus

Diagnostiikan perustan muodostavat huolellinen esitietojen kirjaaminen ja kliininen tutkimus. Esitiedoissa huomioidaan suvun endokriiniset sairaudet, äidin sairaushistoria ja raskaudenaikaiset lääkitykset. Lapsen kliinisessä tutkimuksessa arvioidaan ulkoisten sukuelinten virilisoitumisaste käyttämällä joko Praderin luokitusta tai external masculinization score (EMS) -luokitusta (**KUVAT 1 A ja B**) (11,12). Myös poikkeavat ulkonäköpiirteet huomioidaan.

### Kiireelliset ensilinjan tutkimukset

Yleisin vastasyntyneen epäselvän sukupuolen syy, lisämunaishyperplasian 21-hydroksylaasientsyymien vaje, johtaa tyttölapsen virilisaatioon ja hoitamattomana myös vakavaan suolanme-

netyskriisiin. Siksi lapsen painoa, verenpainetta sekä plasman glukoosi- ja elektrolyyttipitoisuuksia tulee seurata päivittäin, kunnes tämä diagnoosi on suljettu pois (**TAULUKKO 2**).

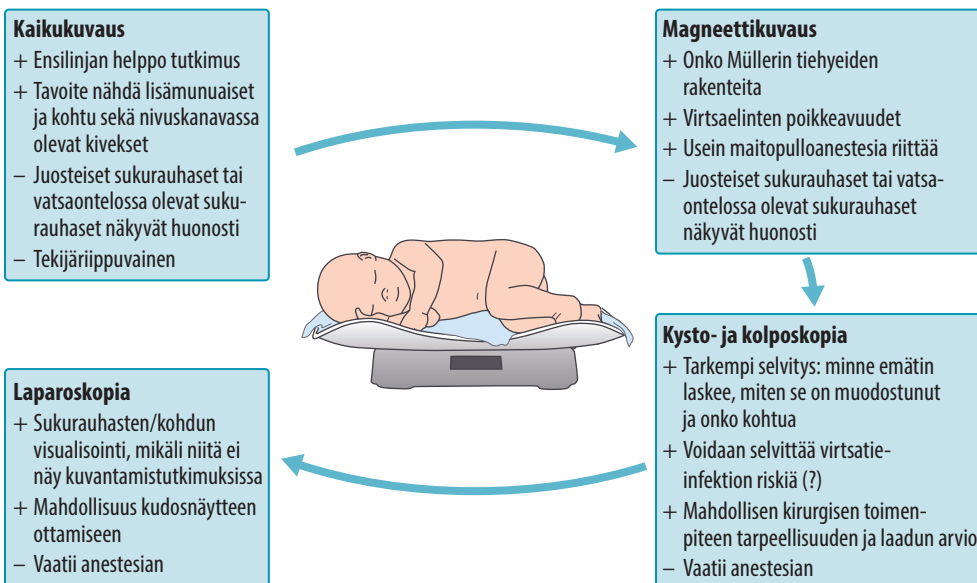
Suomessa on käytössä aikaisintaan 36 tunnin iässä verestä otettava aineenvaihduntasairauksien seulontatutkimus, joka löytää vaikeasteiset 21-hydroksylaasivajeen muodot useimmiten ennen suolanmenetysoireiden alkua. Karyotyyppitulos 46,XX ja kohdun kuvantaminen vatsan kaikukuvauksessa tukevat 21-hydroksylaasi- tai muun steroidisynteesihäiriön diagnoosia (13). Lievempi, yksinkertainen virilisoiva tai ei-klassinen muoto ei löydy vastasyntyneiden seulassa ja saatetaan todeta myöhemmin lapsuusiässä, kun lisämunaishyperplasia aiheuttavat siittimen varhaisista kasvua, aknea, hienhajuja tai kiihdyttävät pituuskasvua.

Sukukromosomien lukumäärä selvitetään nopeasti esimerkiksi sukukromosomispesifisiä koettimia hyödyntävällä nukleinihapon osoituksella. Verinäytteestä tehdään myös tavallinen kromosomitutkimus.

Sisäisten sukuelinten tutkiminen mahdollisten Müllerin tiehyiden jäänteiden ja kohdun olemassaolon selvittämiseksi sekä sukurauhasten sijainnin paikantamiseksi tehdään ensivaiheessa kaikukuvauksella ja myöhemmin magneettikuvauksella tai tähystystutkimuksilla (**KUVA 2**).

### Diagnostisen selvittelyn jatkotutkimukset

Kun 21-hydroksylaasivaje on poissuljettu, selvittely jatkuu kiireettömämmin. Suosittelemme lähestymistapaa, jossa geneettiset tutkimukset käynnistyvät ja etenevät kliinisten ja biokemiallisten tutkimusten kanssa samanaikaisesti.



**KUVA 2.** Sukuelinten tarkempi tutkiminen tehdään kuvantamalla tai tähyystytutkimuksilla (19,38). Tekstilaatikoissa on kuvattu kunkin toimenpiteen edut (+) ja haitat (-).

**Sytogeneettiset ja molekyylibiologiset tutkimukset.** Jos lapsella on muidenkin elinjärjestelmien poikkeamia, karyotyypitutkimuksen lisäksi harkitaan molekyylikaryotyypitystä mikroduplikaatioiden ja -deleetioiden toteamiseksi sekä eksomisekvensointia uusien DSD:n geneettisten syiden tunnistamiseksi. Moderneja sekvensointimenetelmiä hyödyntävillä geenipaneelilla voidaan selvittää kustannustehokkaasti harvinaisiakin tunnettuja geneettisiä muutoksia.

**Hormonaaliset tutkimukset.** Jatkotutkimuksilla varmistetaan tarvittaessa sukurauhasten olemassaolo sekä selvitetään niiden ja lisämunuaiskuoren hormonituotantoa ja hormonien vaikutusta kohde-eliminiin (TAULUKKO 3). Tulkintaa hankaloittavat etenkin poikien steroidipitoisuuksien muutokset kolmen ensimmäisen elinkuukauden aikana. Poikavauvojen testosteroni- ja dihydrotestosteronipitoisuudet ovat syntymän jälkeen suuret, minkä jälkeen ne pienenevät. Kaksiviikkoisista kolmen kuukauden ikään sukihormonipitoisuudet suurenevat taas lähelle aikuisten määriä niin sanotussa minipuberteetissa, jonka merkitystä ei vielä kukaan tarkalleen tunneta (14).

Harvinaisten steroidituotannon häiriöiden selvittäessä suositellaan virtsan, seerumin tai

plasman steroidiaineenvaihduntatuotteiden tutkimusta kaasukromatografiaan yhdistetyllä tandemmassaspektrometrialla (12). Tutkimus on työläs ja harvoin tarpeen, minkä vuoksi suomalaiset laboratoriot eivät sitä rutiinimaisesti tee. Virtsanäyte kannattaa ottaa pakasteeseen talteen jo lapsen ensimmäisten elinpäivien aikana, sillä aineenvaihduntatuotteiden säilyvyys on hyvä.

Kivesten kykyä tuottaa testosteronia ja dihydrotestosteronia tutkitaan istukkagonadotropiini (hCG) -kokeella. Siinä lapselle annetaan luteinisoivaa hormonia (LH) muistuttavaa hCG:tä, jolloin kiveksen tulisi lisätä testosteronituotantoaan. 5-alfareduktaasi puutoksen yhteydessä dihydrotestosteronin muodostuminen testosteronista on vaillinaista ja testosteroni-dihydrotestosteronisuhde on poikkeavan suuri.

Mikäli epäillään steroidibiosynteesiketjun alkupään entsyymivikaa (Kohva ym. seuraavassa numerossa), tulee tutkia kortisolituotannon toimivuus ACTH-kokeella.

Testosteroni- ja dihydrotestosteronisynteesin häiriöitä tavallisempi syy 46,XY-lapsen alivirilisoitumiseen on androgeeniresistenssi (15,16). Siinä plasman testosteronipitoisuus on normaali tai normaalia suurempi ja sen kon-

**TAULUKKO 3.** Jatkotutkimuksiin sisältyviä verestä mitattavia laboratoriotutkimuksia.

Mittauskohde	Mistä on kyse?	Mistä tutkimustulos kertoo?
Dehydroepiandrosteroni	Steroidihormonisynteesin välituote	Steroidihormonien tuotantoon osallistuvien entsyymien toiminnasta
Androsteenidioni	Steroidihormonisynteesin välituote	Steroidihormonien tuotantoon osallistuvien entsyymien toiminnasta
Müllerin tiehyitä surkastuttava peptidi (antimüllerian hormone, AMH)	Glykoproteiini, jota kivesten Sertolin solut tuottavat, estää munanjohdinten, kohdun ja emättimen yläosan kehittymistä	Kivesten Sertolin solujen toiminnasta ja olemassaolosta. Jos AMH-pitoisuus on mittaamattoman pieni, lapsella ei todennäköisesti ole kiveksiä.
Inhibiini B	Glykoproteiini, jota sekä kivesten Sertolin solut että munasarjan granuloosisolut tuottavat. Poikien seerumin inhibiini B -pitoisuudet ovat suuremmat kuin tyttöjen.	Kivesten Sertolin solujen olemassaolosta ja toiminnasta. Jos pitoisuus on tytön näköisellä lapsella suuri, voidaan epäillä lapsella olevan kiveskudosta.
Follikkeliä stimuloiva hormoni (FSH)	Aivolisäkkeen erittämä peptidihormoni, gonadotropiini	Aivolisäke-sukurauhasakselin toiminnasta
Luteinisoiva hormoni (LH)	Aivolisäkkeen erittämä peptidihormoni, gonadotropiini	Aivolisäke-sukurauhasakselin toiminnasta
Testosteroni	Kiveskudoksen ja lisämunaishuoren erittämä steroidihormoni	Kiveksen välisolujen (Leydigin solut) toiminnasta
Estradioli	Ensisijaisesti munasarjan erittämä steroidihormoni	Munasarjan granuloosisolujen toiminnasta
Dihydrotestosteroni	Testosteronista muodostettava hormoni	5-alfa-reduktaasientsyymin toiminnasta
11-deoksikortisoli	Steroidihormonisynteesin välituote	Steroidihormonien tuotantoon osallistuvien entsyymien toiminnasta

versio dihydrotestosteroniksi toimii normaalisti. Androgeenireseptorin toimivuutta voidaan arvioida mittaamalla siittimen kasvu joko minipuberteetin tai hCG-kokeen vaikutuksesta suurentuneen testosteronipitoisuuden aikana. Testosteronin vaikutuksesta kertovat myös kivespussin ihon rypistyminen ja pigmentoituminen. Androgeenireseptorin geenivirhe on pääosin löydettävissä tavallisella molekyylogeneettisellä tutkimuksella, mutta osittaisen androgeeniresistenssin yhteydessä se löytyy vain vajaalta viidennekseltä potilaista (17).

## Lääkehoito

Mikäli lapsella todetaan lisämunaishuoren vajaatoiminta, tulee glukokortikoidien ja mineralokortikoidien saanti turvata. Hoidoksi aloitetaan hydrokortisoni (40–60 mg/m<sup>2</sup>/vrk) neljänä annoksena, ja se vähennetään lähipäivien aikana kolmeen annokseen (10–15 mg/m<sup>2</sup>/vrk). Suolanmenetysmuodossa hoitoon lisätään fludrokortisoni (0,1–0,3 mg/vrk) ja natriumlisä (4–6 mmol/kg/vrk). Suolalisää jatketaan noin vuoden ikään asti, ja muu hormonikor-

vaushoito on elinikäinen annosten muuttuessa lapsen kasvun ja kehityksen myötä (18).

Pojalle, jolla on gonadotropiinivajeesta johdettu mikropenis, voidaan antaa testosteronihoito minipuberteetin aikana (25 mg:n kuu-kausittainen ruiske lihakseen kolmesti). Mikäli hänellä on lisäksi virtsaputken alahalkioisuus eli hypospadia, voidaan testosteronihoito antaa urologin suosituksesta ennen hypospadiäleikkausta. Muita hormonikorvaushoitoja käytetään lapsuudessa vain kliinisissä lääketutkimuksissa. Mikäli sukuhormonivajaukseen johtava DSD diagnostisoidaan primaarisen amenorrean tai puutteellisen murrosiän kehityksen vuoksi, aloitetaan estrogeeni- tai testosteronihoito.

## Kirurginen hoito

Kirurgisen hoidon tavoitteina ovat normaalin virtsaamisen mahdollistaminen, syövän estäminen gonadektomiolla, mikäli sukurauhasen syöpäriski on suuri, hedelmällisyyden säilyttäminen sekä tyydyttävän sukupuolielämän mahdollistaminen aikuisena (19). Kirurgialla ei korjata tai muokata sukupuolta (19).

Monien kansalais-, potilas- ja ihmisoikeusjärjestöjen mukaan kirurgisia hoitoja ei pidä tehdä ilman potilaan antamaa tietoista suostumusta (20). Varhaisen sukuelimiin kohdistuvan kirurgisen hoidon puolesta sekä vastaan on esitetty argumentteja, ja kokonaistilannetta tulisikin tarkastella eettisestä, psykologisesta, kulttuurisesta sekä lääketieteellisestä viitekehystä (20).

Vuotuiset sukuelinten leikkausten lukumäärät ovat maassamme pieniä. Tavallisinta leikkausta, hypospadian korjausta, tehdään kaikissa yliopistosairaaloissa yhteensä noin sata vuosittain, ja vain harvoissa näistä tapauksista lapsen sukupuoli on ollut syntyessä epäselvä. Tyttöjen tai nuorten naisten leikkaukset ovat huomattavasti harvinaisempia. Klitorikseen kohdistuvia leikkauksia tehdään alle yksi vuodessa. Emättimeen kohdistuvia leikkauksia tehdään myös osana monimuotoisten suoliston tai virtsateiden epämuodostumien kirurgista hoitoa.

**Poikien kirurgiset toimenpiteet.** Poikien osalta kirurgista hoitoa tarvitaan lähinnä laskeutumattomien kivesten tuomiseksi kivespussisiin ja hypospadian korjaamiseksi (21). Hypospadian korjausleikkaukseen kuuluu mahdollisesti käyristyneen peniksen suoristaminen ja virtsaputken rakentaminen peniksen kärkeen tai sen tuntumaan. Vaikeaan hypospadiaan liittyy usein kaksiosainen kivespussi, joka toisinaan vaatii oman korjausleikkauksensa. Vastasyntyneellä pojalla voi olla myös mikropenis, johon ei ole kirurgista hoitoa. Mikropeniksen erotusdiagnoosissa tulee huomioida piilopenis eli se, että penis on hautautuneena muun kudoksen alle. Pelkän kohdun kirurgista poistoa ei poikien osalta tarvita (19).

**Tyttöjen kirurgiset toimenpiteet.** Tytöillä, joilla on sukukromosomaalinen DSD, sukurauhaset ovat usein juustemaiset (22). Mikäli potilaalla on Y-kromosomimateriaalia, saattaa sukurauhasten kasvainriski olla suuri ja niiden poistoa suositellaan jo varhaislapsuudessa (23). Mikäli sukurauhasessa on sekä kives- että munasarjakudosta tai toisella puolella on kives ja toisella munasarja, vastakkaisen sukupuolen mukainen kudos poistetaan pyrkien säilyttämään potilaan hedelmällisyyttä.

Täydellisessä androgeeniresistenssissä ty-

töllä tai naisella on kivekset, jotka eivät tuota sukusoluja. Vaikkei niiden syöpäriski ole suuri, useimmat hoitosuosituksen suosittavat murrosiän jälkeistä kivesten poistoa ja hormonikorvaushoitoa (24). Ennen murrosikää sukurauhasia ei pidä poistaa, koska niiden tuottama testosteroni aromatisoituu estradioliksi ja tytölle kehittyvät normaalit estrogeenivälitteiset murrosiän muutokset (rintojen kasvu ja feminiininen rasvakudoksen jakautuminen).

Androgeeniylimäärän vuoksi suurentunut tytön klitoris saatettiin aiemmin pienentää leikkauksessa, mutta nykyisin turvautaan lähinnä klitoriksen piilottamiseen ilman pienennystä, jos leikkaukseen päädytään (25). Koska klitoriksen koko pienenee suhteellisesti, kun lapsi kasvaa ja hydrokortisonihoito vähentää lisämunuaisen testosteronituotantoa, varhaisia toimenpiteitä tulee välttää, kunnes asianomainen itse pystyy niistä päättämään.

## Gynekologisen seurannan ja hoidon tarve

Gynekologi ei Suomessa ole aktiivisesti mukana vastasyntyneiden DSD-lasten tutkimuksissa ja hoidoissa, mutta näiden lasten murrosiän kynnyksellä lastenendokrinologin ja gynekologin yhteistyö tiivistyy. Jos sukurauhaset todetaan toimimattomiksi, tulee murrosiän kehitys käynnistää hormonihoidoin (26).

Sukurauhasten toimivuuden lisäksi on varmistettava, että tytön anatomia mahdollistaa kohdun tyhjenemisen emätinaukon kautta. Mikäli tytöllä on kaksi kohtua, tulee tarkistaa niiden molempien ulosvirtauskanavat. Heti kuukautisten alettua introitusaukon koko ei ole merkittävä eikä emätinaukon laajennushoitoja tarvita. Myöhemmin, jos tytöllä on toive tamponin käytöstä tai vaginaan suuntautuvien yhdyntöjen aloittamisesta, voidaan emätinaukon kokoa arvioida gynekologin vastaanotolla. Usein pelkkä opastus oikeanlaisen tamponin käyttöön riittää.

Tarvittaessa nuorta voidaan opastaa itsenäiseen silikonisilla tai muovisilla putkilla tapahtuvaan emätinaukon laajennukseen. Aiempien ulkosynnyttimiin kohdistuneiden leikkausten seurauksena syntynyt arpikudos saattaa vai-



## Ydinasiat

- ▶ Vastasyntyneen sukupuolen määrittäminen vaatii lisätutkimuksia, jos pojalta vaikuttavalta lapselta ei löydy kumpaakaan kivistä tai hänellä on poikkeavuus peniksessä (vaikea hypospadia tai mikropenis) tai jos tytöltä vaikuttavalla lapsella on kookas fallos tai hänen isot häpyhuulensa ovat osittain fuusioituneet.
- ▶ Jos lapsen sukupuolta ei pystytä heti tunnistamaan, tulee 21-hydroksylaasi-entsyymivaje sulkea pois mahdollisimman pian.
- ▶ DSD-lapsen tutkimisesta, diagnostiikasta ja hoidosta vastaa yhteistyössä vanhempien kanssa moniammatillinen ryhmä, jossa on endokriinistä, kirurgista ja psykologista taitotietoa.
- ▶ Kirurgisen hoidon ajoituksesta ja tarpeellisuudesta keskustellaan aktiivisesti.

keuttaa venytyshoidon onnistumista. Siksi lasten emättimen aukkoon kohdistuviin leikkauksiin suhtaudutaan pidättyvästi.

Jos työllä ei ole kohtua eikä emätintä, voidaan emätin valtaosassa tapauksista kehittää venytyshoidoilla (27). Päivittäiset omatoimiset venytykset vaativat hyvää motivaatiota, opastusta ja hoidon oikea-aikaisuutta. Kokemuksemme mukaan venyminen pienestä syvennyksestä täysimittaiseksi emättimeksi vie muutamasta kuukaudesta puoleen vuoteen.

Osaan DSD-tilanteista liittyy normaalista murrosiän kehityksestä huolimatta munasarjojen enneaikaisen vajaatoiminnan riski, jolloin on huolehdittava riittävän suurista estrogeeniannoksista luuston ja verisuoniston kunnon ylläpitämiseksi. Kun potilas on aikuisiän kynnyksellä, voidaan näissä tilanteissa pohtia gynekologin kanssa mahdollisuutta hedelmällisyyden säilyttämiseen munasarjastimulaatiolla ja munasolupakastuksella (28).

Nuoruusikä on monimuotoista psykofyysisen kokonaisuuden kehittymisen aikaa, johon kuuluu seksuaalinen kypsyminen. DSD-nuoret ovat usein joutuneet lukuisiin sukuelimiin koh-

distuviin tutkimustilanteisiin ja toimenpiteisiin lapsuudessa. He voivat olla hämmentyneitä ja epätietoisia omasta anatomiastaan ja sen vaikutuksesta yleiseen seksuaaliterveyteensä ja lisääntymiskykyynsä sekä raskauden mahdollisuuksiin (29). Kertaluontoinen neuvontakäynti lähellä menarkeikää on tarpeen kaikille tytöille, joilla on DSD-kirjon sairaus (30).

Lapsen ja nuoren kanssa tulee keskustella koko hoitokaaren ajan ikätasoisesti ja hiljalleen lisätä hänen tietoaan omasta rakenteestaan. Potilaiden siirtymää lasten DSD-työryhmän hoidosta aikuispuolelle varten pitää kouluttaa gynekologien lisäksi muitakin terveydenhuollon ammattilaisia (8).

## Psykologinen tuki ja elämänlaatu

Lastenpsykologin, -psykiatrin tai psykiatrisen sairaanhoitajan sekä myöhemmin nuorisopsykiatrin tulee kuulua moniammatilliseen työryhmään, sillä psykologisen tuen tarvetta ei voida liioitella. DSD-potilaan hoidon tavoitteena tulee olla lapsen ja perheen hyvinvoinnin lisääminen.

Psykologinen tuki lapsen syntyessä ja vanhempien ohjeistaminen esimerkiksi sosiaalisten tilanteiden kohtaamiseen vähentävät vanhempien kokemaa ahdistusta ja helpottavat heitä muodostamaan kiintymyssuhteen vastasyntyneeseen. Lapsi itse tarvitsee psykologista tukea kuten kroonisissa sairauksissakin. Ilman asian käsittelyä vanhemmat saattavat pitää lapsen DSD-diagnoosia häpeällisenä asiana ja salata sen lapselta ja sukulaisilta.

Moniammatillisen ryhmän tehtävänä on kannustaa avoimuuteen lapsen ja vanhempien välillä ja kertoa sairaudesta realistisesti, jotta lapsen kokonaisvaltainen psykofyysinen kehitys voisi edetä ilman perheen sisäisiä sairautteen liittyviä ristiriitoja. Monissa tutkimuksissa DSD-potilaat tuovat esille häpeän kokemuksen, ja siten koskemattomuuden ja hienotunteisuuden merkitys tämän potilasryhmän hoidossa korostuu. Toisaalta tiedetään, että asiantunteva keskustelu ja avoimuus niin hoitavien henkilöiden kuin perheenjäsentenkin välillä vähentävät tilanteeseen liittyvää ahdistusta (8,31).

Myönteisestä kehityksestä informaation vä-

littämisessä kertoo hiljattain julkaistu eurooppalainen tutkimus, jossa 1 040 aikuista, joilla oli jokin DSD-kirjon sairaus, kuvaili terveytään hyväksi monista somaattisista ja psykiatrisista ongelmistaan huolimatta (32).

## Eettinen näkökulma

Perusteettomia oletuksia DSD-lapsen tai -nuoren sukupuoli-identiteetistä tulee välttää, sillä sukupuolen kokeminen ja ilmentäminen on monimuotoista. Tutkimusten perusteella suurin osa DSD-diagnoosin saaneista henkilöistä identifioituu syntymässä määritettyyn sukupuoleen. Tyytymättömyys omaan sukupuoleen, sukupuolidysforia sekä sukupuolen korjaukset ovat tässä joukossa kuitenkin yleisimpiä kuin väestössä keskimäärin (8,27,33).

Kun vastasyntyneellä todetaan DSD, sukupuolen valintaan vaikuttavat taustalla olevan etiologian tunteminen ja siitä julkaistu tieto sukupuoli-identiteetin kehittymisestä. Esimerkiksi lisämunuaishyperplasiaa sairastavalle työlle kehittyy yleensä virilisaation asteesta riippumatta feminiininen sukupuoli-identiteetti (6,34). Samoin 46,XY-naisten, joilla todetaan

täydellinen androgeenivaikutuksen puute, nais-sukupuolen valinta on kiistatonta (6). Muissa 46,XY-DSD-tapauksissa valinta on vähemmän suoraviivaista ja sukupuoli-identiteetti voi vahvistua tai muuttua murrosikään ajoittuvan virilisaation myötä (35).

Vanhempien kuuleminen lapsen edustajina on alusta lähtien tärkeää. Vanhemmille annettavan informaation ja hoitovaihtoehtojen esittelyn tulisi olla mahdollisimman ymmärrettävää, asiantuntevaa ja neutraalia (36).

## Lopuksi

Koska vastasyntyneen lapsen sukupuolen määrittäminen voi johtaa myöhemmin sukupuoli-identiteettiin, on pohdittu mahdollisuutta siirtää sukupuolen määrittäminen vastasyntyneisyyskaudelta myöhempään ikään, jolloin henkilön itsemääräämisoikeutta voitaisiin kunnioittaa. Suomalaisen lainsäädännön mukaan lapsen sukupuoleksi voidaan nykyisellään valita vain tyttö tai poika. Monissa maissa, esimerkiksi Saksassa, Kanadassa ja Intiassa, on mahdollista valita lapselle kolmas sukupuoli. ■

### ELLA KOHVA, LL

HUS, lasten ja nuorten toimiala sekä Lastentautien tutkimuskeskus

### ELINA HOLOPAINEN, LT

HUS, Naistenklinikka, lisääntymislääketieteen yksikkö ja Helsingin yliopisto

### HANNA HUOPIO, dosentti

KYS, lastentaudit

### PÄIVI KESKINEN, dosentti

TAYS, lastentautien vastuualue ja Tampereen yliopisto, lasten terveyden tutkimuskeskus

### MARJA OJANIEMI, dosentti

OYS, lasten ja nuorten tulosyksikkö sekä Oulun yliopisto, MRC Oulu, PEDEGO-tutkimusyksikkö

### SEPPO TASKINEN, dosentti

HUS, lasten ja nuorten toimiala sekä Lastentautien tutkimuskeskus

### JORMA TOPPARI, professori

Turun yliopisto, biolääketieteen laitos ja väestöntutkimuskeskus  
TYKS, lasten ja nuorten klinikka

### TANELI RAIVIO, professori

HUS, lasten ja nuorten toimiala sekä Lastentautien tutkimuskeskus ja Helsingin yliopisto

### PÄIVI J. MIETTINEN, dosentti

HUS, lasten ja nuorten toimiala sekä Lastentautien tutkimuskeskus

### VASTUUTOIMITTAJAT

Pekka Lahdenne, Otto Helve



**KIRJALLISUUTTA**

1. Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, ym. Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res* 2006;66:195–203.
2. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, ym. Consensus statement on management of intersex disorders. *J Pediatr Urol* 2006;2:148–62.
3. ISIO ry. Intersukupuolisten ihmisoikeudet. <https://intersukupuolisuus.fi/>.
4. TIKA-hanke. Seta ry. <https://seta.fi/tika-hanke/>.
5. Bennecke E, Köhler B, Röhl R, ym. Disorders or differences of sex development? Views of affected individuals on DSD terminology. *J Sex* 2021;58:522–31.
6. 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;33:101297.
7. Cox K, Bryce J, Jiang J, ym. Novel associations in disorders of sex development: findings from the I-DSD Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E348–55.
8. Cools M, Nordenström A, Robeva R, ym. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:415–29.
9. Bangalore Krishna K, Houk CP, Lee PA. Pragmatic approach to intersex, including genital ambiguity, in the newborn. *Semin Perinatol* 2017;41:244–51.
10. Chen MJ, McCann-Crosby B, Gunn S, ym. Fluidity models in ancient Greece and current practices of sex assignment. *Semin Perinatol* 2017;41:206–13.
11. Prader A. Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. *Helv Paediatr Acta* 1954;9:231–48.
12. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, ym. Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:771–88.
13. Miller WL. Mechanisms in endocrinology: rare defects in adrenal steroidogenesis. *Eur J Endocrinol* 2018;179:R125–41.
14. Bizzarri C, Cappa M. Ontogeny of hypothalamus-pituitary gonadal axis and minipuberty: an ongoing debate? *Front Endocrinol* 2020;11:187.
15. Morris JM. The syndrome of testicular feminization in male pseudohermaphrodites. *Am J Obstet Gynecol* 1953;65:1192–211.
16. Hughes IA, Davies JD, Bunch TJ, ym. Androgen insensitivity syndrome. *Lancet* 2012;380:1419–28.
17. Audi L, Fernández-Cancio M, Carrascosa A, ym. Novel (60%) and recurrent (40%) androgen receptor gene mutations in a series of 59 patients with a 46,XY disorder of sex development. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1876–88.
18. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, ym. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:4043–88.
19. Mouriquand PDE, Gorduzza DB, Gay CL, ym. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol* 2016;12:139–49.
20. Wisniewski AB, Tishelman AC. Psychological perspectives to early surgery in the management of disorders/differences of sex development. *Curr Opin Pediatr* 2019;31:570–4.
21. Ritzén EM, Bergh A, Bjercknes R, ym. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr* 2007;96:638–43.
22. Kathrins M, Kolon TF. Malignancy in disorders of sex development. *Transl Androl Urol* 2016;5:794–8.
23. Looijenga LHJ, Gillis AJM, Stoop HJ, ym. Chromosomes and expression in human testicular germ-cell tumors: insight into their cell of origin and pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1120:187–214.
24. Tack LJW, Maris E, Looijenga LHJ, ym. Management of gonads in adults with androgen insensitivity: an international survey. *Horm Res Paediatr* 2018;90:236–46.
25. Jesus LE. Feminizing genitoplasties: where are we now? *J Pediatr Urol* 2018;14:407–15.
26. Matthews D, Bath L, Högl W, ym. Hormone supplementation for pubertal induction in girls. *Arch Dis Child* 2017;102:975–80.
27. Callens N, De Cuyper G, De Sutter P, ym. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Update* 2014;20:775–801.
28. Oktay K, Bedoschi G. Fertility preservation in girls with Turner syndrome: limitations, current success and future prospects. *Fertil Steril* 2019;111:1124–6.
29. Crouch NS, Creighton SM. Transition of care for adolescents with disorders of sex development. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:436–42.
30. Cardamone S, Creighton S. A gynaecologic perspective on cloacal malformations. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015;27:345–52.
31. de Vries ALC, Roehle R, Marshall L, ym. Mental health of a large group of adults with disorders of sex development in six european countries. *Psychosom Med* 2019;81:629–40.
32. Falhammer H, Claahsen-van der Grinten H, ym. Health status in 1040 adults with disorders of sex development (DSD): a European multicenter study. *Endocr Connect* 2018;7:466–78.
33. Kreukels BPC, Köhler B, Nordenström A, ym. Gender dysphoria and gender change in disorders of sex development/intersex conditions: results from the dsd-LIFE study. *J Sex Med* 2018;15:777–85.
34. Lee PA, Nordenström A, Houk CP, ym. Global disorders of sex development update since 2006: perceptions, approach and care. *Horm Res Paediatr* 2016;85:158–80.
35. Mieszczyk J, Houk CP, Lee PA. Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:541–7.
36. Streuli JC, Vayena E, Cavicchia-Balmer Y, ym. Shaping parents: impact of contrasting professional counseling on parents' decision making for children with disorders of sex development. *J Sex Med* 2013;10:1953–60.
37. Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA. The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int* 2000;85:120–4.
38. Wünsch L, Holterhus PM, Wessel L, ym. Patients with disorders of sex development (DSD) at risk of gonadal tumour development: management based on laparoscopic biopsy and molecular diagnosis. *BJU Int* 2012;110:E958–65.
39. Laine T. Sukupuolisen kehityksen häiriöt (DSD, disorders of sex development). Kirjassa: Luukkainen P, Metsäranta M, Sankilampi U, toim. Vastasyntyneiden akuuttihoito. Helsinki: Duodecim 2019, s. 254–6.

**SIDONNAISUDET**

**Ella Kohva:** Ei sidonnaisuuksia

**Elina Holopainen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (A-lehdet, Teva Finland oy), luottamustoimet (Suomen lapsi- ja nuorisogynekologien yhdistys)

**Hanna Huopio:** Ei sidonnaisuuksia

**Päivi Keskinen:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Swedish Orphan Biovitrum (Sobi), Pfizer, Sanofi, Eli Lilly), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Swedish Orphan Biovitrum (Sobi), Novo Nordisk), luottamustoimet (Suomen Lastenendokrinologiyhdistys)

**Marja Ojaniemi:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk), luottamustoimet (Lasten- ja nuorten gynekologiyhdistyksen hallitus, Suomen endokrinologiyhdistyksen hallitus)

**Seppo Taskinen:** Ei sidonnaisuuksia

**Jorma Toppari:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Novo Nordisk, Merck, Mylan), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novo Nordisk, Orion, Sandoz), luottamustoimet (European Academy of Andrology), muut sidonnaisuudet (Orion, Sigrid Juséliuksen Säätiö, Novo Nordisk Foundation, TYKS-Säätiö, Tyks evo, JDRF, European Foundation of the Study of Diabetes, National Institutes of Health/NIDDK)

**Taneli Raivio:** Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Merck, Ferring)

**Päivi Miettinen:** Luottamustoimet (Valviran asiantuntija, Diabeteksen Käypä hoito- neuvottelukunta, Diabetologit ja diabetestutkijat)