VERTAISARVIOITU
KOLLEGIALT GRANSKAD
PEER-REVIEWED
www.tsv.fi/tunnus

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

Sukupuolen kehityksen biologia ja genetiikka

Sukurauhanen kehittyy kivekseksi tai munasarjaksi kahden toisilleen vastakkaisen signaalireitin ohjaamana. Y-kromosomissa sijaitseva *SRY*-geeni käynnistää kiveksen kehityksen, minkä jälkeen miehen sukuelinten kehitys on riippuvaista kiveksen hormonierityksestä ja parakriinisista tekijöistä. Jos sukurauhaset kehittyvät munasarjoiksi tai eivät kehity lainkaan, syntyvällä lapsella on naisen sukuelimet, koska niiden sikiöaikainen kehitys ei ole hormoniriippuvaista. Sukupuolisen kehityksen variaatioista käytetään kansainvälisesti yhteisnimitystä DSD (differences/disorders of sexual development). DSD on paitsi etiologialtaan myös kliinisesti ja hormonaalisesti heterogeeninen ryhmä, jossa ilmiasu vaihtelee yksittäisistä sukuelinten anatomisista variaatioista karyotyypistä poikkeavaan ilmiasuun ja useita elinjärjestelmiä koskettaviin oireyhtymiin.

Sukupuolen biologinen määräytyminen sikiökehityksen aikana on monimutkainen prosessi, joka vaatii lukuisten signaalimolekyylien ja kohdesolun reseptorien oikea-aikaista toimintaa. Siihen nähden on suorastaan hämmästyttävää, että vastasyntyneistä vain 0,2 promillen sukupuolta ei heti pystytä tunnistamaan (1). Kuvaamme kirjoituksessamme sukurauhasen ja sukuelinten kehitystä sekä kehityksen variaatioiden etiologiaa (2).

Kehitysbiologia

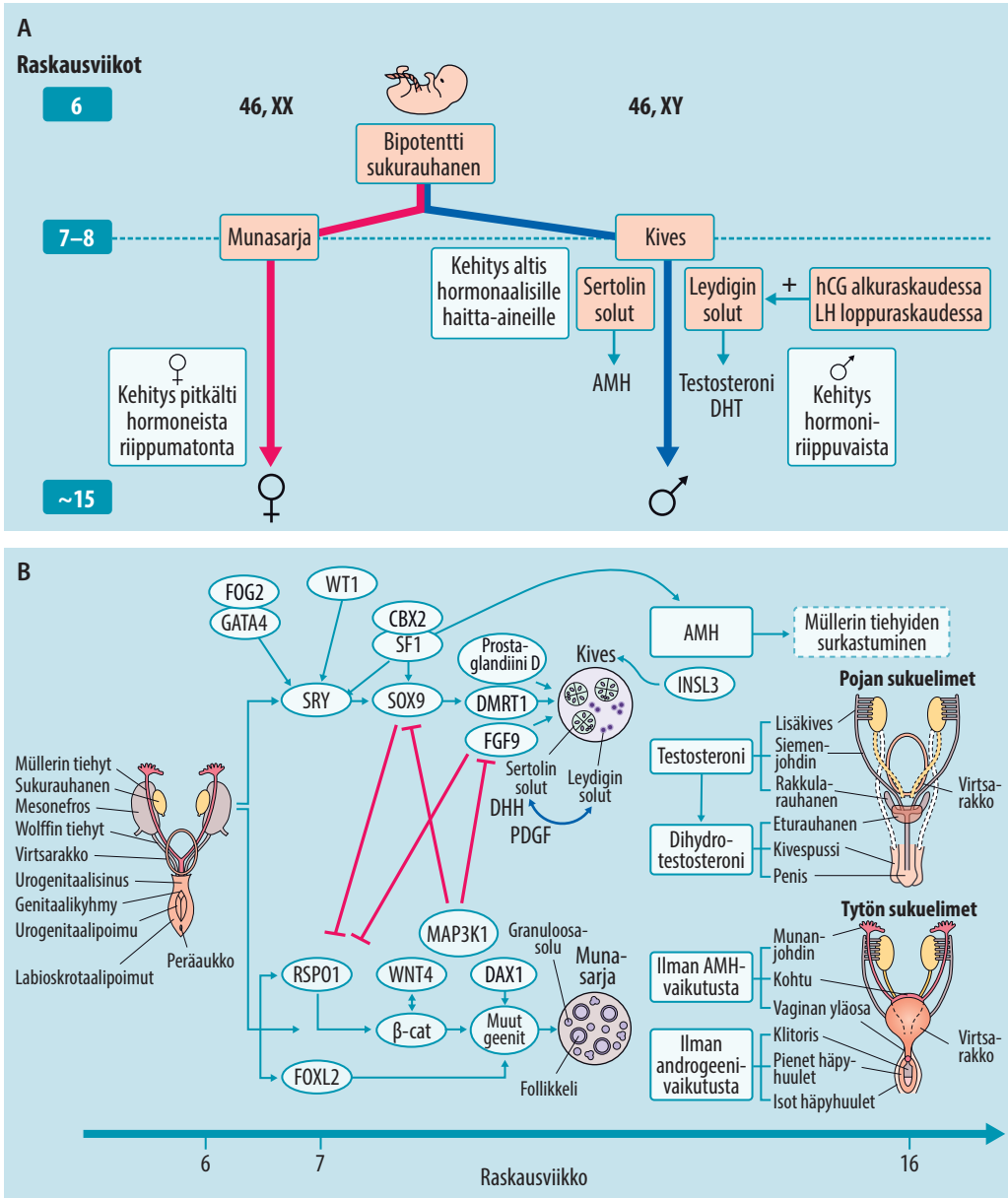
Erilaistumaton sukurauhanen kehittyy jo kuukauden kuluttua hedelmöityksestä. Sikiönkehityksen varhaisvaiheessa kehittyvä sukurauhanen on bipotentti eli siitä voi tulla joko munasarja tai kives (**KUVA 1**).

Sukurauhaset ohjaavat sukuelinten erilaistumista. Jos sukurauhaset kehittyvät munasarjoiksi tai eivät kehity lainkaan, syntyvällä lapsella on naisen sukuelimet, koska niiden kehitys ei ole hormoniriippuvaista sikiönkehityksen aikana (**KUVA 1 A**). Miehen sukuelinten kehitys vaatii useiden kiveksen erittämien hormonien ja parakriinisten tekijöiden toimintaa. Jos sikiöllä on Y-kromosomin pseudoautosomaalisessa osassa sijaitseva *SRY*-geeni, sukurauhasessa käynnistyy kiveksen kehitys, mikäli *SRY:n* aktivoivat transkriptiotekijät WT1, GATA4 ja FOG2 toimivat (**KUVA 1 B**).

Kiveksen kehityksessä tärkein tapahtuma on somaattisten Sertolin solujen erilaistuminen, jota ohjaavat *NR5A1*-geenin tuottama transkriptiotekijä, steroidogeeninen tekijä 1 (SF1) sekä *SRY:n* käynnistämät SOX9, prostaglandiini D ja FGF9. Hiirimalleissa on osoitettu, että Sertolin solujen identiteettiä ylläpitää *Dmrt1*-geeni, jonka puuttuessa nämä solut muuttuvat munasarjaspesifisiksi granuloosasoluiksi (3). Kehittyvässä kiveksessä *Dmrt1* ja FGF9 estävät granuloosasolujen kehitystä ohjaavien *Wnt4-*, *beetakateniini-*, *Rspo1-* ja *Dax1*-geenien toimintaa. Munasarjoissa granuloosasolujen toimintaa ylläpitää puolestaan *Foxl2* (3). *Wnt4* vaikuttaa granuloosasolujen kehitykseen vakauttamalla beetakateniinin, joka säätelee edelleen granuloosasolujen toimintaa. *Wnt4* estää myös *Sa-reduktaasi*-geeniä estämällä siten testosteronin muuttumista dihydrotestosteroniksi (DHT).

Näiden geenien viallinen toiminta häiritsee sukurauhasen kehitystä ja johtaa myös kliinisesti merkittäviin variaatioihin sukuelinten kehityksessä. Sertolin solut ohjaavat siemenjuosteiden väliin kehittyvien Leydigin solujen eli

Duodecim 2021;137:2279–86



KUVA 1 **A.** Bipotentti sukurauhanen alkaa erilaistua kivekseksi tai munasarjaksi raskausviikolla 6. Poikasikiön sukuelinten kehitykseen tarvittavaa kivesten androgeenituotantoa säätelee ensin istukkagonadotropiini (hCG) ja sitten sikiön aivolisäkkeen erittämä luteinisoiva hormoni (LH). **B.** Ennen raskausviikkoa 7 sikiön sukuelimet ovat bipotentit, ulkoisten sukuelinten aihiot ovat erilaistumattomat (urogenitaalisinus eli genitaalikyhmy, urogenitaalipoimu ja labioskrotaalipoimu) ja sisäiset sukuelimet muodostavia tiehytrakenteita on kahdet eli Wolffin ja Müllerin tiehyet. Syntyvän lapsen sukupuoli määräytyy, kun sukurauhasten somaattisten solujen erilaistuminen joko Sertolin soluiksi tai granuloosasoluiksi käynnistyy transkriptiotekijöiden ohjaamana. Nuolet kuvaavat geeniaktivaatiota ja tylpät viivat (punaiset) geenin hiljentymistä. Kiveksen hormonituotanto ohjaa miehen ulkoisten ja sisäisten sukuelinten erilaistumista: Müllerin tiehyitä surkastuttava peptidi (antimüllerian hormone, AMH) surkastuttaa nämä tiehyet, testosteroni pitää yllä Wolffin tiehyiden kehitystä ja dihydrotestosteroni (DHT) maskulinisoi ulkoiset sukuelimet. Hormonivaikutuksen puuttuessa tyttösikiön Müllerin tiehyet kehittyvät, Wolffin tiehyet surkastuvat ja ulkoiset sukuelimet feminisoituvat (1).

kiveksen välisolujen kehitystä erittämällä useita kasvutekijöitä, kuten DHH:ta ja PDGF:ää (3).

Kiveksen hormonieritys alkaa pian sukurauhasten erilaistuttua noin raskausviikkojen 7–8 aikaan. Siemenjuosteissa sijaitsevat Sertolin solut erittävät Müllerin tiehyitä surkastuttavaa peptidiä (antimüllerian hormone, AMH), joka nimensä mukaan vaikuttaa Müllerin tiehyisiin niin, että munatorvien, kohdun ja emättimen yläosan aiheet surkastuvat. Ilman AMH-vaikutusta nämä naisen sisäiset sukuelimet kehittyvät normaalisti. Jos poikasikiön AMH-reseptori tai AMH eivät toimi normaalisti, syntyvällä pojalla on kohtu ja muut mainitut rakenteet (**KUVA 1 B**).

Kiveksen välitilassa sijaitsevat Leydigin solut erittävät testosteronia ja insuliinin kaltaista peptidi 3:a (INSL3), jotka vaikuttavat sekä sisäisten että ulkoisten sukuelinten kehitykseen. Raskauden varhaisvaiheessa (ensimmäinen raskauskolmannes) androgeenituotantoa säätelee istukan erittämä istukkagonadotropiini (hCG) ja raskauden loppuvaiheessa aivolisäkkeen kehityttyä luteinisoiva hormoni (LH) (**KUVA 1 A**).

Tyypin II 5α-reduktaasi-entsyymi muuttaa testosteronin kohdekudoksissa DHT:ksi, jonka vaikutus androgeenireseptoriin on huomattavasti testosteronia voimakkaampi. DHT:tä tarvitaan siittimen, kivespussien ja eturauhasen normaaliin kehitykseen, vaikka testosteroni sinänsä riittää Wolffin tiehyen johdosten eli lisäkiveksen ja siemenjohtimen sekä rakkularauhasen kehitykselle. Mikäli poikasikiö ei pysty tuottamaan DHT:tä, ulkoinen maskulinisaatio jää kesken.

Normaalisti kivekset laskeutuvat kivespussiin ennen syntymää. Tätä tapahtumaa säätelee androgeenien lisäksi eläinmalleissa INSL3. Se vaikuttaa kiveksen johdattimeen (gubernaculum), joka ohjaa kiveksen kulkua nivuskanavan läpi kivespussin pohjalle. Androgeenit ovat oleellisia miehen sukuelinten kehitykselle, ja niiden puute tai androgeenireseptorin toimintahäiriöt johtavat usein siittimen kehityshäiriöihin ja piilokiveksisyyteen tai tytön ulkoisten sukuelinten kehittymiseen 46,XY-sikiölle.

Sukupuolen kehityksen variaatioiden etiologia

Vuonna 2006 muotoiltu kansainvälinen konsensuslausuma kokosi DSD-käsitteen alle moniammatillista erityisosaamista tarvitsevat potilasryhmät jaettuna karyotyypin mukaan 46,XY-, 46,XX- ja sukupuolikromosomaaliseen DSD:hen (2). Käytämme tässä artikkelissa tätä jakoa etiologian esittelyyn (**KUVA 2**) (2,4). Helsingin lasten ja nuorten toimialan DSD-potilaista 53 % kuului ryhmään 46,XY-DSD, 10 % ryhmään 46,XX-DSD ja 37 % sukupuolikromosomaaliseen DSD-ryhmään (5).

DSD:n taustalla olevat alkion- ja sikiönkehityksen aikaiset muutokset vaikuttavat sukupuolen määräytymisestä ja erilaistumisesta aina murrosiän kehitykseen ja hedelmällisyyteen saakka. Kuten sukurauhasen sikiönkehityksen vaiheista käy ilmi, DSD on paitsi etiologialtaan myös kliinisesti ja hormonaalisesti heterogeeninen ryhmä, jossa ilmiasu vaihtelee yksittäisistä sukuelinten anatomisista variaatioista karyotyypin ja ilmiasun epätyypilliseen yhdistelmään ja useita elinjärjestelmiä koskettaviin oireyhtymiin.

Ulkoisten sukuelinten ilmiasu voi asettua maskuliinisen ja feminiinisen välille, ja sisäisten sukuelinten kehityksessä voi olla piirteitä sekä maskuliinisesta että feminiinisestä linjasta (**KUVA 1 B**). Murrosiän kehitys voi jäädä kesken tai puuttua kokonaan, ja aikuisena hedelmällisyys voi olla heikentynyt tai puuttua kokonaan. Syy voi löytyä sukupuolikromosomien poikkeavasta rakenteesta tai määrästä, sukurauhasten tai sukuelinten kehitykseen vaikuttavista geenivirheistä tai steroidihormonien biosynteesihäiriöstä.

Ilmiasu ja genotyyppi korreloivat kuitenkin yleensä heikosti. Useat etiologiset syyt voivat johtaa samaan ilmiasuun, ja toisaalta sama geneettinen tausta yhden perheen sisälläkin saattaa aiheuttaa hyvin vaihtelevan ilmiasun. Lisäksi muutokset sikiöaikaisessa ympäristössä joko maternaalisten tai ulkoisten tekijöiden vuoksi saattavat vaikuttaa sukupuoliseen kehitykseen (6). Hiljattain julkaistujen tutkimusten mukaan valikoidussa potilaskohortissa molekulaarinen etiologia löytyi vajaalle kol-

mannekselle DSD-potilaista (7–9).

Vuonna 2017 tehdyn arvion mukaan 46,XY-DSD:hen liittyviä geenejä tunnettiin 62 ja 46,XX-DSD:hen liittyviä 61 (10). Geenien pistemutaatioiden lisäksi myös geenin tai geenin osien kopioluvun muutokset (copy number variation, CNV) kuten duplikaatiot ja deleetiot voivat aiheuttaa DSD:n.

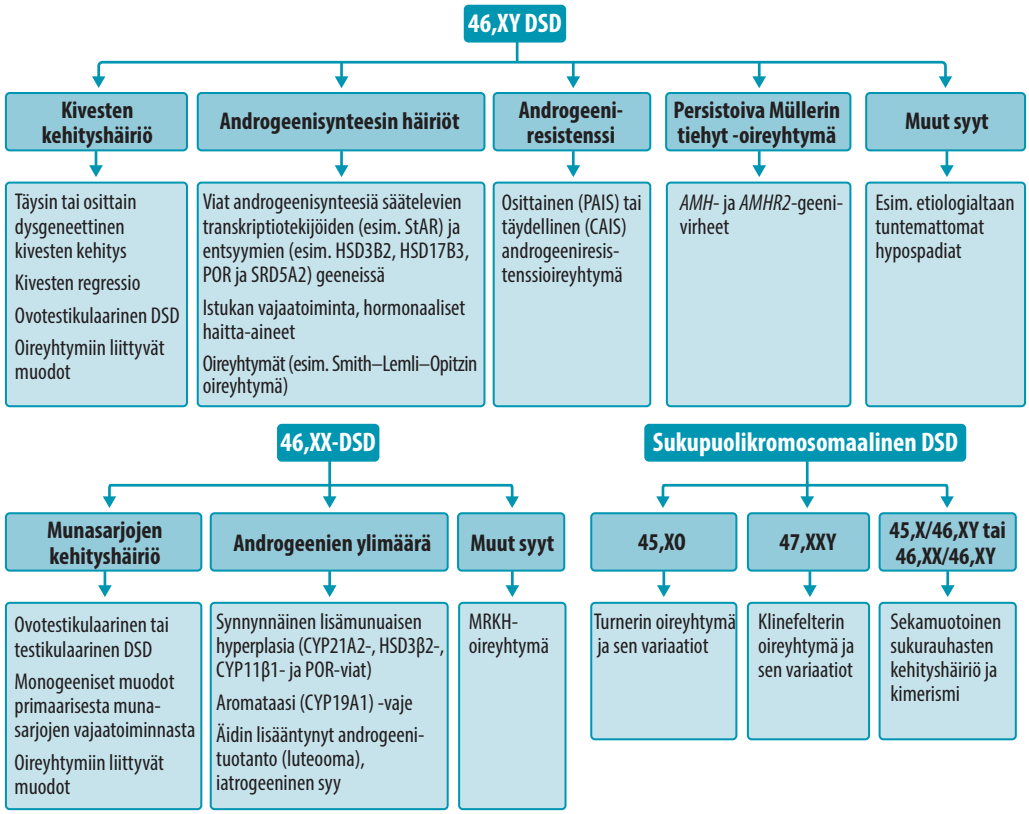
46,XX-DSD

46,XX-DSD voi aiheutua lisääntyneestä androgeenituotannosta tai munasarjojen ja Müllerin tiehyiden kehityshäiriöstä (KUVA 2).

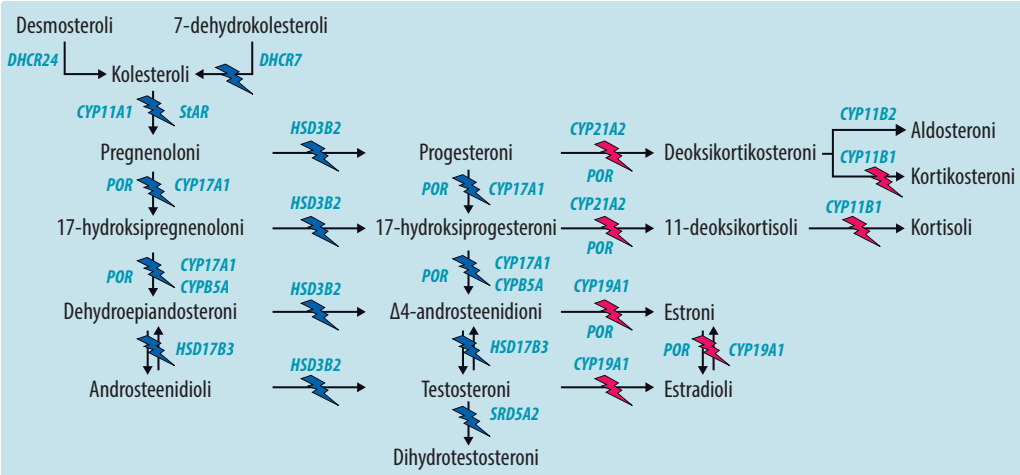
Lisääntynyt androgeenituotanto. Lisämunuaisen synnynnäinen liikakasvu (congenital adrenal hyperplasia, CAH) on yleisin 46,XX-DSD:n syy ja hengenvaarallinen, jos siihen liittyy suolanmenetys tai hypoglykemia. CAH aiheutuu tavallisimmin autosomaalisesti peittyvästi periytyvästä virheestä 21-hydroksylaasientsyymin geenissä [*CYP21A2*] (ilmaantuvuus Suomessa 1:15 000), jolloin valtaosa lisämunuaisen steroidituotannosta ohjautuu androgeenisynteesiin (KUVA 3) (11). Androgeeniylimäärä virilisoi tyttösikiön niin, että klitoris voi kasvaa siitintä muistuttavaksi ja häpyhuulet kasvavat kiinni toisiinsa kivespussin tapaan.

CAH-pojilla lisämunuaisten voimakas androgeenien tuotanto jää kiveksen testosteronisynteesin varjoon, eivätkä vastasyntyneen pojan sukuelimet merkittävästi poikkea normaalista ulkoisesti. Suolanmenetysmuodossa vastasyntyneelle kehittyy vakava mineralo- ja glukokortikoidivaje, ja mikäli diagnoosi viivästyy, lapsi voi menehtyä suolanmenetyskriisiin ja hypoglykemiaan (12).

Muita, harvinaisempia tytön lisääntyneeseen androgeenituotantoon johtavia entsyymivikoja ovat 11β-hydroksylaasi [*CYP11B2*]-, 3β-hydroksisteroididehydrogenaasi [*HSD3B2*]-, P450-oksidoreduktaasi [*POR*]- ja aromataasigeeniviat (KUVA 3). Hyvin harvoin lapsen virilisoitumisen syynä on äidin lisääntynyt androgee-



KUVA 2. Sukupuolisen kehityksen variaatiot (disorders/differences of sexual development, DSD) luokitellaan karyotyypin mukaan kolmeen ryhmään (1).



KUVA 3. Steroidogeneesin entsyymiviat voivat johtaa niin 46,XX- (punainen salama) kuin 46,XY-DSD:hen (sininen salama).

nituotanto. Tuolloin diagnoosivaihtoehtoina ovat erilaiset kasvaimet (esimerkiksi luteooma, lisämunuaiskasvain) tai eksogeeninen androgeenien käyttö (13).

Munasarjojen kehityshäiriöt. Munasarjojen normaali kehitys vaatii sekä munasarjaspesifisten että kiveksen kehitystä estävien geenien toimintaa. Ovotestikulaarisella DSD:llä tarkoitetaan tilannetta, jossa henkilöllä on sukurauhasissaan sekä munasarja- että kiveskudosta, joka voi olla toimivaa tai erilaistumatonta ja sijaita joko samassa sukurauhasessa tai eri puolen sukurauhasissa. Kahdella kolmasosalla ovotestis-potilaista on 46,XX-karyotyyppi, ja heistä 90 %:lla kiveksen kehityksen on osoitettu olevan *SRY*-negatiivista ja riippuvan mahdollisesti muiden kiveksen kehitystä aktivoivien geenien (esimerkiksi *SOX9:n*) liikatoiminnasta tai inaktivoivasta mutaatiosta kiveksen kehitystä estävissä geeneissä (esimerkiksi *RSPO1* ja *WNT4*) (14,15). Ovotestikulaarisen DSD:n yhteydessä ulkoiset sukuelimet ovat tyypillisesti syntymässä feminiinisen ja maskuliinisen väliltä ja virilisaatio saattaa jatkua murrosiässä (15).

46,XX-yksilön sukurauhanen voi myös kehittyä kivekseksi, yleisimmin Y-kromosomaalisen *SRY*-geenin translokaation tai esimerkiksi *SOX9*-geenin duplikaation vuoksi. Tällöin ilmiasu on miehinen, Müllerin tiehyistä kehittyvät rakenteetkin puuttuvat, ja tilanne saatetaan huomata vasta hedelmättömyystutkimusten yhteydessä (16).

Müllerin tiehyiden kehityshäiriössä eli Mayer–Rokitansky–Küster–Hauserin (MRKH) -oireyhtymässä vaginan ylimmät kaksi kolmannesta ja kohtu jäävät kehittymättä muuten tavanomaisesti feminisoituneella 46,XX-tytöllä. Diagnoosiin päästään usein vasta primaarisen amenorrean käynnistämissä tutkimuksissa. Joskus oireyhtymään voi liittyä myös virtsa- tai tukielinten kehityshäiriöitä. Useimmat tapauksista ovat sporadisia. Vaikka MRKH-oireyhtymän patogeneesiin liitettyjä geenejä on dokumentoitu useita (esimerkiksi *WNT4, LHX1, TBX6 ja WNT9B*), on geneettinen tausta edelleen osin tuntematon (17).

46,XY-DSD

46,XY-DSD voi aiheutua kivesten kehityshäiriöstä, häiriöstä androgeenien tuotannossa tai androgeeniresistenssistä, häiriöstä Müllerin tiehyiden surkastumisessa, ulkoisesta hormonialtistuksesta tai tuntemattomista syistä (**KUVA 2**). Noin puolet 46,XY-DSD-potilaista saa molekyyligeneettisen diagnoosin nykyisellä geenipaneelien ja eksomisekvensoinnin aikakaudella (15).

Kivesten kehityshäiriöiden ilmiasu vaihtelee aina täysin feminiinisistä ulkoisista ja sisäisistä sukuelimistä eriasteisesti alimaskulinisoituneisiin pojan ulkoisiin sukuelimiin ja osittain kehittyneisiin Müllerin tiehyisiin (18). Täysin dysgeneettisessä kiveksen kehityksessä, Swyerin oireyhtymässä, 46,XY-tyttöjen ulkoasu on

Ydinasiat

- Miehen sukuelinten kehitys on hormoniriippuvaista, ja ilman testosteronivaikutusta sikiölle kehittyy tytön ilmiasu.
- Munasarjojen normaali kehitys vaatii sekä munasarjaspesifisten geenien että kiveksen kehitystä estävien geenien toimintaa.
- Sukupuolisen kehityksen variaatiot (DSD) jaetaan karyotyypin mukaan kolmeen ryhmään: 46,XX-DSD, 46,XY-DSD ja sukupuolikromosomaalinen DSD.
- 46,XX-DSD voi aiheutua lisääntyneestä androgeenituotannosta tai munasarjojen ja Müllerin tiehyiden kehityshäiriöstä, tavallisin näistä on lisämunuaisen synnynnäinen hyperplasia.
- 46,XY-DSD voi aiheutua kivesten kehityshäiriöstä, Müllerin tiehyiden surkastumisen tai androgeenien tuotannon häiriöstä, androgeeniresistenssistä, ulkoisesta hormonialtistuksesta tai tuntemattomista syistä.
- Klinefelterin ja Turnerin oireyhtymät ovat tavallisimmat sukupuolikromosomaalisen DSD:n muodot.

feminiininen ja Müllerin tiehyiden rakenteet ovat kehittyneet. Vatsaontelossa sijaitsevat, mahdollisesti erilaistumatontakin kudosta sisältävät sukurauhaset ovat hormonaalisesti inaktiiviset ja aiheuttavat itusolukasvaimen riskin.

Swyerin oireyhtymän voi aiheuttaa kivestä määrittävien geenien, kuten *SRY:n*, *NR5A1:n* tai *DHH:n* inaktivoiva mutaatio tai kivesten muodostumista estävien geenien, kuten *DAX1:n*, *WNT4:n* tai *MAP3K1:n* aktivoiva mutaatio tai duplikaatio (19). Hyvin harvoin 46,XY-henkilöllä voi olla sukurauhasissaan sekä kives- että munasarjakudosta (ovotestikulaarinen DSD).

Kiveksen regressio-oireyhtymässä (testicular regression syndrome) kivekset kehittyvät sikiökehityksen alussa tavanomaisesti mutta surkastuvat varhaisessa vaiheessa tuntemattomasta syystä (20). Ilmiasu riippuu kivesten tuhoutumisen ajankohdasta ja vaihtelee täysin maskulinisoituneista pojan sukuelimistä alimaskulinisaatiosta johtuvaan siittimen pienikokoisuuteen (mikropenis) ja alahalkioisuuteen (hypospadia).

Androgeenivaje. Kiveksen kehitykseen johtavien signaalireittien normaalin toiminnan lisäksi kiveksen Leydigin solujen on kyettävä tuottamaan androgeeneja, jotta ulkoiset sukuelimet kehittyisivät maskuliiniseen suuntaan. Androgeenivaje voi olla myös sekundaarista, sillä Leydigin solujen toiminta vaatii gonadotropiinistimulaatiota. Mutaatio LH-reseptorigeenissä, testosteronin synteesiin tarvittavia entsyymejä koodittavissa geeneissä (*StAR*, p450scc [*CYP11A1*], tyypin II 3β-hydroksisteroididehydrogenaasi [*HSD3B2*], 17α-hydroksylaasi ja 17,20-lyaasi [*CYP17A1*] ja 17β-hydroksisteroididehydrogenaasi III [*HSD17B3*]; kaikki mutaatiot autosomeissa peittyvästi periytyviä), steroidogeneesiin osallistuvien entsyymien elektroninsiirtoketjussa (P450-oksidoreduktaasin mutaatio [*POR*], sytokromi b5 -puutos) sekä testosteronia DHT:ksi katalysoivassa entsyymissä (tyypin II 5α-reduktaasi [*SRD5A2*] -geenin virhe) voivat aiheuttaa 46,XY-DSD:n (**KUVA 3**).

Häiriö kolesterolisynteesissä puolestaan johtaa poikkeuksellisen pieneen kolesterolipitoisuuteen ja sitä kautta vialliseen steroidisynteesiin (**KUVA 3**). Smith–Lemli–Opitzin oireyhtymään (SLOS) kuuluu autosomaalisesti peittyvästi periytyvä kolesterolisynteesin vika (7-dehydrokolesteroli-delta-7-reduktaasin [*DHCR7*] puute), jonka kliinisinä ilmentyminä ovat prenataalinen ja postnataalinen kasvuhäiriö, eriasteinen kehitysvammaisuus, monielinanomaliat sekä vaihteleva alimaskulinisaatio ja jopa karyotyypistä poikkeava sukuelinten ilmiasu testosteronisynteesivian takia.

Hypogonadotrooppisessa hypogonadismissa aivolisäkkeestä ei erity follikkelia stimuloivaa hormonia (FSH) eikä LH:ta. Istukan erittämä hCG vaikuttaa saman reseptorin välityksellä kuin LH, ja siksi LH-puutoksen vaikutukset tulevat esiin vasta raskauden jälkipuoliskolla androgeenivajeena. Androgeenivaje voi näyttäytyä pojalla vaihtelevasti piilokiveksisyytenä tai mikropeniksenä, ja FSH:n sekä LH:n puutteellisen erityksen vuoksi murrosiän kehitys

on vaillinaista tai ei käynnisty ollenkaan (21). Hypogonadotrooppinen hypogonadismi on mahdollista diagnosoida niin sanotun minimurrosiän aikana, jos 1–3 kuukauden ikäisellä pojalla ei todeta gonadotropiini- ja testosteronituotantoa.

Vastaavasti tytön hypogonadotrooppisen hypogonadismin diagnosointi imeväisiässä on vaikeaa, koska lapsen sukupuolinen ilmiasu on täysin normaali ja tilanne ilmenee vasta puuttuvan murrosiän kehityksen selvittelyissä. Synnynnäisen hypogonadotrooppisen hypogonadismin ilmiasu vaihtelee, ja kun siihen liittyy heikentynyt tai puuttuva hajuaisti, kyseessä on Kallmannin oireyhtymä (21).

Androgeeniresistenssi. Androgeenireseptorin toiminta on välttämätöntä sukuelinten maskuliiniselle kehitykselle. Androgeenireseptorigeenin virheet aiheuttavat osittaisen (PAIS) tai täydellisen (CAIS) androgeeniresistenssioireyhtymän. CAIS-potilaat ovat ilmiasultaan tyttöjä, ulkosynnyttimet ovat tavanomaiset ja vagina on 3–5 cm:n mittainen, mutta kohtu ja munanjohtimet puuttuvat sukurauhasten AMH-tuotannon seurauksena. PAIS:n ilmiasu vaihtelee maskuliinisen ja feminiinisen kirjolla täysin maskuliinisesta kohti feminiinistä (22).

Ulkoiset hormonaaliset haitta-aineet. Sikiöaikainen sukupuolen kehitys vaikuttaa jossain määrin herkältä myös ulkoisille hormonaalisille haitta-aineille, kuten tietyille antiandrogeenisille kasvinsuojeluaineille (23). Prenataalinen altistuminen tällaisille kemikaaleille saattaa lisätä hypospadian ja piilokiveksisyyden riskiä, joskaan vahvaa epidemiologista näyttöä ei ole toistaiseksi saatu (24).

Sukupuolikromosomaalinen DSD

Sukupuolikromosomaalisessa DSD:ssä variaatiot sukupuolisessa kehityksessä aiheutuvat sukupuolikromosomien määrän tai rakenteen muutoksista. Valtaosan tästä ryhmästä muodostavat varsin yleiset Klinefelterin oireyhtymä (47,XXY, ilmaantuvuus 1:650) ja Turnerin oireyhtymä (45,X, ilmaantuvuus 1:2 500), joiden yhteydessä DSD ei aiheuta epäselvyyttä lapsen sukupuolesta mutta mahdolliset liitännäissairaudet, murrosiän kehitys ja lisääntymisterveys vaativat hoitoa ja seurantaa. Klinefelterin ja Turnerin oireyhtymiin on saatavilla erikseen omat kansainväliset hoitosuosituksensa (25,26).

Karyotyypin mosaikismi. Karyotyyppi voi olla myös mosaiikkinen (45,X/46,XY tai 46,XY/46,XX), ja karyotyypin sekä mosaikismin aste voi vieläpä vaihdella kudoskohtaisesti. Sukurauhasten kehitys vaihtelee tällöin juostemaisista, dysgeneettisistä sukurauhasista munasarjoihin tai kiveksiin. Ulkoisten sekä sisäisten sukuelinten ilmiasu on vastaavasti hyvin vaihteleva. Dysgeneettisiin sukurauhasiin liittyy merkittävä, jopa 35 %:n syöpäriski (27). Käypänä nykyhoitona pidetään varhaista dysgeneettisten sukurauhasten poistoa, joskin syöpäriskin yksilölliseen arvioon ja hoidon suunnitteluun on kehitetty algoritmeja, joissa otetaan huomioon ilmiasun laaja vaihtelu (28).

Lopuksi

Sukuelinten kehitys on tarkkaan säätynyt biologinen prosessi, jonka häiriöt ovat harvinaisia. DSD:n molekyyligeneettisen etiologian osuvuus paranee lähivuosina geenidiagnostiikan myötä. ■

ELLA KOHVA, LL
HUS, lasten ja nuorten toimiala sekä Lastentautien tutkimuskeskus

ELINA HOLOPAINEN, LT
HUS, lasten ja nuorten toimiala sekä Lastentautien tutkimuskeskus

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
Helsingin yliopisto

PÄIVI J. MIETTINEN, dosentti
HUS, lasten ja nuorten toimiala sekä Lastentautien tutkimuskeskus

KIRJALLISUUTTA

1. León NY, Reyes AP, Harley VR. A clinical algorithm to diagnose differences of sex development. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7:560–74.
2. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, ym. Consensus statement on management of intersex disorders. J Pediatr Urol 2006;2:148–62.
3. Mäkelä JA, Koskenniemi JJ, Virtanen HE, ym. Testis Development. Endocr Rev 2019;40:857–905.
4. 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.
5. Kohva E, Miettinen PJ, Taskinen S, ym. Disorders of sex development: timing of diagnosis and management in a single large tertiary center. Endocr Connect 2018;7:595–603.
6. Audi L, Ahmed SF, Krone N, ym. GENETICS IN ENDOCRINOLOGY: approaches to molecular genetic diagnosis in the management of differences/disorders of sex development (DSD): position paper of EU COST Action BM 1303 'DSDnet'. Eur J Endocrinol 2018;179:R197–206.
7. Fan Y, Zhang X, Wang L, ym. Diagnostic application of targeted next-generation sequencing of 80 genes associated with disorders of sexual development. Sci Rep 2017;7:44536.
8. Kim JH, Kang E, Heo SH, ym. Diagnostic yield of targeted gene panel sequencing to identify the genetic etiology of disorders of sex development. Mol Cell Endocrinol 2017;444:19–25.
9. García-Acero M, Moreno-Niño O, Suárez-Obando F, ym. Disorders of sex development: genetic characterization of a patient cohort. Mol Med Rep 2020;21:97–106.
10. Yatsenko SA, Witchel SF. Genetic approach to ambiguous genitalia and disorders of sex development: What clinicians need to know. Semin Perinatol 2017;41:232–43.
11. Jääskeläinen J, Levo A, Voutilainen R, ym. Population-wide evaluation of disease manifestation in relation to molecular genotype in steroid 21-hydroxylase (CYP21) deficiency: good correlation in a well defined population. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:3293–7.
12. Miller WL. Clinical review 54: genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:241–6.
13. Auchus RJ, Witchel SF, Leight KR, ym. Guidelines for the development of comprehensive care centers for congenital adrenal hyperplasia: guidance from the CARES foundation initiative. Int J Pediatr Endocrinol 2010;2010:275213.
14. López-Hernández B, Méndez JP, Coral-Vázquez RM, ym. Duplication of SOX9 associated with 46,XX ovotesticular disorder of sex development. Reprod Biomed Online 2018;37:107–12.
15. Kremen J, Chan YM. Genetic evaluation of disorders of sex development: current practice and novel gene discovery. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2019;26:54–9.
16. 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.
17. Ledig S, Wieacker P. Clinical and genetic aspects of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome. Med Genet 2018;30:3–11.
18. Gomes NL, Lerário AM, Machado AZ, ym. Long-term outcomes and molecular analysis of a large cohort of patients with 46,XY disorder of sex development due to partial gonadal dysgenesis. Clin Endocrinol (Oxf) 2018;89:164–77.
19. King TFJ, Conway GS. Swyer syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2014;21:504–10.
20. Hegarty PK, Mushtaq I, Sebire NJ. Natural history of testicular regression syndrome and consequences for clinical management. J Pediatr Urol 2007;3:206–8.
21. Young J, Xu C, Papadakis GE, ym. Clinical management of congenital hypogonadotropic hypogonadism. Endocr Rev 2019;40:669–710.
22. 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.
23. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, ym. EDC-2: the Endocrine Society's second scientific statement on endocrine-disrupting chemicals. Endocr Rev 2015;36:E1–150.
24. Bonde JP, Flachs EM, Rimborg S, ym. The epidemiologic evidence linking prenatal and postnatal exposure to endocrine disrupting chemicals with male reproductive disorders: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2016;23:104–25.
25. Nieschlag E, Ferlin A, Gravholt CH, ym. The Klinefelter syndrome: current management and research challenges. Andrology 2016;4:545–9.
26. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, ym. 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:G1–70.
27. Cools M, Stoop H, Kersemaekers AMF, ym. Gonadoblastoma arising in undifferentiated gonadal tissue within dysgenetic gonads. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2404–13.
28. Weidler EM, Pearson M, van Leeuwen K, ym. Clinical management in mixed gonadal dysgenesis with chromosomal mosaicism: considerations in newborns and adolescents. Semin Pediatr Surg 2019;28:150841.

VASTUUTOIMITTAJA
Pekka Lahdenne ja Otto Helve

SIDONNAISUUDET

Ella Kohva: Ei sidonnaisuuksia

Elina Holopainen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (A-lehdet, Teva Finland oy), luottamustoimet (Suomen lapsi- ja nuorisogynekologinen 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, hallitus), muut sidonnaisuudet (Orion, Sigrid Juselius 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)

Lue myös: Kohva E, Holopainen E, Huopio H, ym. Lapsen epäselvän sukupuolen diagnostiikka ja hoito. Duodecim 2021;137:2118–26.