

Vård och behandling vid tillstånd som påverkar könsutvecklingen ("DSD")

Kunskapsstöd med nationella rekommendationer

Denna publikation skyddas av upphovsrättslagen. Vid citat ska källan uppges. För att återge bilder, fotografier och illustrationer krävs upphovsmannens tillstånd.

Publikationen finns som pdf på Socialstyrelsens webbplats. Publikationen kan också tas fram i alternativt format på begäran. Frågor om alternativa format skickas till alternativaformat@socialstyrelsen.se

ISBN	978-91-7555-527-0
Artikelnummer	2020-4-6695
Publicerad	www.socialstyrelsen.se , april 2020

Förord

Socialstyrelsen har på uppdrag av regeringen tagit fram ett kunskapsstöd till hälso- och sjukvårdens profession om vård och behandling vid intersexuella tillstånd. Intersexuella tillstånd utgör en del av den större mängd tillstånd som inordnas under den medicinska klassifikationen ”Disorders of Sex Development” (DSD, alternativ utläsning ”Differences in Sex Development”). Klassifikationen innefattar medfödda tillstånd där könsutvecklingen ifråga om kromosomer, könskörtlar eller könsorgan är atypisk. Tillstånden i DSD-klassifikationen har olika orsaker och påverkan på könskaraktistika (könsorgan och könskörtlar), liksom varierande medicinsk och psykosocial påverkan. Deras gemensamma nämnare är att den biologiska könsutvecklingen har påverkats under fosterlivet i något avseende.

Resultaten från Socialstyrelsens rapport *Vård och behandling av personer med intersexuella tillstånd – kartläggning av det tidiga omhändertagandet* (2017) har varit vägledande vid framtagningen av kunskapsstödet. I betänkandet *Transpersoner i Sverige. Förslag för stärkt ställning och bättre levnadsvillkor* SOU 2017:92 föreslog utredningen att Socialstyrelsen skulle ges ett uppdrag att ta fram ett kunskapsstöd för vårdområdet, och pekade även på behovet av att belysa diagnosgrupper som inte beskrevs närmare i den tidigare kartläggningen. Kunskapsstödet som beskrivs i denna rapport innefattar samtliga tillstånd i DSD-klassifikationen.

Kunskapsstödet riktar sig primärt till hälso- och sjukvårdspersonal som möter personer med DSD i sitt arbete, antingen regelbundet inom de specialiserade teamen eller mer sällan inom primärvård. Eftersom DSD och variationer i könskaraktistika är okänt för många är en förhoppning att kunskapsstödet även ska bidra till ökad kunskap hos allmänheten.

Utifrån regeringsuppdraget har även informationsmaterial till patienter och vårdnadshavare tagits fram, och finns publicerat på Socialstyrelsens webbplats.

Kunskapsstödet bidrar till Sveriges arbete med att uppfylla målet i Agenda 2030 att säkerställa hälsosamma liv och främja välbefinnande för alla i alla åldrar. Maria Bodin har varit projektledare för arbetet med kunskapsstödet och Anders Fejer har varit ansvarig enhetschef.

Socialstyrelsen riktar ett stort tack till de experter som har möjliggjort framtagandet av kunskapsstödet, liksom till patientorganisationerna INIS, OII Sverige, Svenska Turnerföreningen, Klinefelter Nätverket och Riksföreningen för CAH för deras medverkan i arbetet. Vad gäller rekommendationen om tidpunkt för genital kirurgi vid ett visst DSD-tillstånd, har alla medverkande varit eniga om att restriktivitet bör råda innan patienten själv kan ge samtycke. Alla har emellertid inte ställt sig bakom rekommendationen att ingreppen i undantagsfall kan genomföras innan patienten själv kan ge samtycke.

Olivia Wigzell
Generaldirektör

Innehåll

Förord	3
Sammanfattning	7
English summary	9
Inledning	11
Syfte och mål	11
Målgrupp	11
Innehåll och avgränsningar	12
Arbetsätt	12
Terminologi som rör DSD	12
Termer i kunskapsstödet	13
Kunskapsbygge i svårbeforskat område	13
Statistisk klassificering enligt ICD-10-SE	14
DSD-klassifikationen	14
Alla rekommendationer i korthet	17
Nuläge och konsekvenser för hälso- och sjukvårdens verksamheter	18
Utgångspunkter för vård av nyfödda med intersexuella tillstånd	20
Bemötande och medvetenhet om patientperspektivet	23
Viss kunskap behövs även i primärvård	23
Otillräcklig kunskap kan stigmatisera	24
Att tänka på i vårdmötet	24
Vikten av information och hur den ges	24
Språket – en viktig del av bemötandet	25
Multiprofessionell vård över ett livsperspektiv	27
Rekommendation om multiprofessionell, specialiserad vård	27
Rekommendation om remittering från primärvård	28
Rekommendation om planerad övergång till vuxenvård	29
Patientens rätt till information om sin diagnos och behandlingshistorik	32
Vårdens skyldighet att informera patienten	32
Vikten av att vården informerar föräldrar	33
Stöd till föräldrar	33
Information till barnet	34
Information till vuxna	35
Psykosocialt stöd	36
Generella principer	36
Rekommendation om stöd till föräldrar	36
Särskilda situationer och teman	37
Rekommendation om stöd till patienter	39

Särskilda situationer och teman	40
Psykosexuell utveckling och DSD	42
Bedömning av könstillhörighet	43
Rekommendation om information vid bedömning av könstillhörighet	45
Hormonbehandling vid DSD	46
Testosteronbehandling kan övervägas för nyfödda	46
Induktion av pubertetsutveckling	47
Substitutionsbehandling i vuxen ålder	48
Kromosomala DSD-tillstånd	49
Turners syndrom	49
Klinefelters syndrom	52
Vård vid partiell och fullständig androgenokänslighet	56
Hantering av malignitetsrisk	57
Rekommendation om gonadektomi – CAIS	59
Vård av barn med 46,XX CAH	62
Rekommendation om urogenital kirurgi	67
Vård av barn med 46,XY DSD	69
Praxisbeskrivning – maskuliniserande kirurgi	69
Sexuell och reproduktiv hälsa	72
Rekommendation om sexologisk och sexualmedicinsk rådgivning	72
Rekommendation om åtgärd vid outvecklad eller trång vagina	73
Fertilitet	75
Projektorganisation	77
Referenser	79
Bilaga 1. Termer och förkortningar	93
Bilaga 2. Biologisk könsutveckling	98

Sammanfattning

Paraplytermen "Disorders of Sex Development" (DSD) eller "Differences in Sex Development" innefattar ett tjugotal medfödda tillstånd där könsutvecklingen ifråga om kromosomer, könskörtlar och/eller könsorgan har påverkats under fosterlivet. DSD-tillstånd som påverkar de yttre könsorganen upptäcks ofta vid födelsen, och årligen utreds cirka tjugo nyfödda barn inom landets fyra specialiserade DSD-team. Den vanligaste diagnosen bland dessa, med cirka fem barn per år, är kongenital binjurebarkshyperplasi (CAH) som hos barn med kvinnlig kromosomuppsättning medför maskulinisering av de yttre könsorganen (46,XX CAH).

Genital och gonadal kirurgi

Kirurgiska ingrepp i könsorgan och könskörtlar som utförs innan den berörda personen kan vara delaktig i beslutet har mött tilltagande etisk kritik under det senaste decenniet. Socialstyrelsen anser att restriktivitet med sådana ingrepp alltid ska eftersträvas, och rekommenderar följande utifrån rådande kunskap:

- Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall utföra klitoriskirurgi och/eller vulva-/vaginalplastik vid 46,XX CAH innan personen själv kan delta i beslutet.
- Hälso- och sjukvården kan avvakta med gonadektomi vid fullständig androgenokänslighet (46,XY CAIS) tills patienten i samband med pubertetsstart kan informeras och göras delaktig i diskussionen om hur malignitetsrisken fortsättningsvis ska hanteras.

Vidare bör hälso- och sjukvården som förstahandsalternativ erbjuda dilatationsbehandling till patienter med DSD som själva önskar behandling för utvecklade vagina eller vaginal trånghet.

Multidisciplinär, specialiserad vård över ett livsperspektiv

I nuläget är kunskapen om DSD begränsad bland nyblivna föräldrar, hos allmänheten i stort och ofta även inom den icke-specialiserade vården. Detta i kombination med tillståndens intima karaktär medför psykosociala utmaningar för patienter och föräldrar. Exempel på negativa konsekvenser som ibland följer är att patienter undviker vårdkontakter, att föräldrar har svårt att prata med och informera sitt barn om kroppen och diagnosen, och att de berörda upplever stigmatisering. Socialstyrelsen rekommenderar att hälso- och sjukvården

- erbjuder barn, ungdomar och vuxna med DSD omhändertagande inom ramen för multiprofessionella, specialiserade team
- remitterar patienter som har symtom som kan tyda på DSD till det DSD-team som är aktuellt utifrån sitt upptagningsområde, för utredning och vidare omhändertagande

- inför utskrivning av en ungdom med DSD från den pediatriiska hälso- och sjukvården, bedömer behovet av fortsatt specialiserat omhändertagande i samråd med patienten, och verkar för en övergång till relevant vårdenhet
- erbjuder specialiserat psykosocialt stöd till föräldrar i samband med utredning, behandling och uppföljning av barn och unga med DSD
- erbjuder specialiserat psykosocialt stöd till barn, ungdomar och vuxna med DSD
- erbjuder specialiserad sexologisk och sexualmedicinsk rådgivning till unga och vuxna med DSD.

För att ovanstående ska kunna realiseras bedömer Socialstyrelsen och det berörda nationella programområdet att vissa kompetenser inom de multidisciplinära specialiserade teamen behöver stärkas, och att samordning, e-teknik och alternativa former för vårdmöten kan behöva övervägas.

DSD och psykosexuell utveckling

En DSD-diagnos avser den biologiska könsutvecklingen och säger i sig ingenting om könsidentitet, könsuttryck eller sexuell läggning hos den som berörs. De flesta personer med DSD kommer i vuxen ålder, liksom de flesta andra, att uppleva sig tillhöra det kön som de juridiskt registrerades med som barn. Vid vissa DSD-diagnoser är andelen som inte gör det, dvs. andelen med könsinkongruens, dock högre än i allmänna befolkningen. I dessa fall bör hälso- och sjukvårdens DSD-team informera vårdnadshavare om att det juridiska kön som barnet tilldelas genom fastställande av personnummer oftast, men inte alltid, är det kön som barnet senare kommer att identifiera sig med.

English summary

The umbrella term "Disorders of Sex Development" (DSD) or "Differences in Sex Development" comprises about 20 congenital conditions where the sexual differentiation process regarding chromosomes, gonads and/or genitalia, has been affected during foetal development. DSD-conditions affecting the outer genitalia are often diagnosed at birth, and approximately 20 newborns are referred annually to one of Sweden's four specialised DSD-teams. The most common diagnosis among these children, with approximately five children per year, is congenital adrenal hyperplasia (CAH), which results in masculinisation of the outer genitalia in children with a female karyotype (46,XX CAH).

Genital and gonadal surgery

Surgical procedures of the genitalia and gonads that are performed before the person concerned is old enough to participate in the decisions have been met with mounting criticism in the last ten years. The National Board of Health and Welfare deems that restrictive measures should always be aimed for, and recommends the following, in accordance with current knowledge:

- Healthcare may, in exceptional cases, perform clitoral surgery and/or vulva- /vaginoplasty before the individual with 46,XX CAH is able to take part the decision.
- Healthcare may defer gonadectomy for patients with complete androgen insensitivity syndrome (46, XY CAIS), until the patient reaches puberty and can be informed and participate in decisions on how the risk of malignancy should be managed.

Furthermore, healthcare should offer non-surgical self-dilation treatment as preferred first-line treatment to patients with DSD who desire treatment for vaginal hypoplasia.

Lifelong multidisciplinary, specialised care

Knowledge about DSD is currently limited among new parents, the general public, and often also among non-specialised healthcare professionals. This, in combination with the intimate nature of the conditions, results in psychosocial challenges for patients and parents. Examples of negative consequences that sometimes follow include patients avoiding to see healthcare providers, parents struggling to talk to and to inform their child about their body and the diagnosis, and that those concerned experience stigma.

The National Board of Health and Welfare recommends that healthcare should:

- offer children, adolescents and adults with DSD care by multidisciplinary, specialised teams
- refer patients with symptoms indicative of DSD to the DSD-team responsible for their catchment area

- together with the adolescent patient, assess the need for continued specialised care prior to discharge from paediatric care, and actively facilitate transition to a relevant adult care unit when needed.
- offer specialised psychosocial support to parents in conjunction with medical assessment, treatment and follow-up of children and adolescents with DSD.
- offer specialised psychosocial support to children, youths and adults with DSD
- offer specialised sexological and sexual-medical counselling to adolescents and adults with DSD.

In order for these recommendations to be implemented, the National Board of Health and Welfare deems that the multidisciplinary specialised teams need reinforcing with regard to some competences. Furthermore, healthcare co-ordination, e-technology and alternative ways of conducting care meetings need to be considered.

DSD and psychosexual development

A DSD-diagnosis refers to the development of biological sex and is not indicative of gender identity, gender expression or sexual orientation. The majority of people with DSD feel, like most people, that they belong to the gender they were assigned at birth. However, for some DSD-diagnoses a higher proportion develops gender incongruence, compared to the population at large. In those cases, the specialised DSD-teams should inform guardians that the legal gender assigned to the child usually, but not always, is the gender the person will later identify with.

Inledning

Det här kunskapsstödet och vårdområdet rör kroppsliga variationer som inte är typiskt manliga eller kvinnliga. Varje år föds i Sverige ungefär tjugo barn med ett intersexuellt tillstånd, vars biologiska kön inte enkelt kan bestämmas till pojke eller flicka. En fjärdedel av barnen har kromosomtypen 46,XX och kongenital binjurebarkshyperplasi (46,XX CAH). De intersexuella tillstånden utgör en del av den större mängd tillstånd som inordnas under den medicinska klassifikationen "Disorders of Sex Development" (DSD, alternativ utläsning "Differences in Sex Development"). Här ingår även tillstånd såsom Turners syndrom och Klinefelters syndrom, som sällan medför oklarhet kring könstillhörighet utifrån biologiska könskaraktäristika.

Behandlingsriktlinjer från 1950-talet utgick från antagandet att ett barn som föddes med atypiska könsorgan kunde och borde formas till kvinna eller man av omgivningen. Enligt John Moneys "optimal gender policy" kunde detta åstadkommas genom tidiga kirurgiska ingrepp i könsorganen och en uppväxt i enlighet med rådande könsroller, där barnet också undanhölls information om sin diagnos eftersom den befarades förvirra den unga personen [1]. När enskilda patienters berättelser om vården och krav på att avvakta med genital kirurgi växte fram internationellt under 1990-talet [2], startade den förändring som ägt rum under 2000-talet och som fortfarande pågår.

En beskrivning av utvecklingen och DSD-teamens arbete i dag ges i rapporten *Vård och behandling av personer med intersexuella tillstånd – kartläggning av det tidiga omhändertagandet* [3]. Kartläggningen visade bl.a. att indikationen för tidig genital kirurgi för nyfödda med 46,XX CAH är mer restriktiv än tidigare. Samtidigt sågs varierande förhållningssätt mellan team och kirurger och ett behov av en mer enhetligt restriktiv praxis.

Syfte och mål

Med kunskapsstödet vill Socialstyrelsen bidra till en enhetlig och god vård vid tillstånd som påverkar den biologiska könsutvecklingen. Särskilt viktiga mål är att främja patientgruppens rätt till självbestämmande i frågor om kirurgiska ingrepp och hormonbehandlingar, liksom till information om sin diagnos och behandlingshistorik. Syftet är också att ge ökad kunskap om DSD och om vård vid DSD till berörda intressenter och allmänheten.

Målgrupp

Kunskapsstödet riktar sig primärt till hälso- och sjukvårdspersonal som möter personer med DSD i sitt arbete, antingen regelbundet inom de specialiserade teamen eller mer sällan inom primärvård. Informationsmaterial till föräldrar och patienter som tas fram i anslutning finns publicerat på Socialstyrelsens webbplats.

Innehåll och avgränsningar

Kunskapsstödet innehåller rekommendationer för ett fåtal frågeställningar inom ett komplext och mångfacetterat vårdområde. Två av kunskapsstödet tio rekommendationer är tillståndsspecifika och de övriga gäller samtliga tillstånd i DSD-klassifikationen om inget annat anges.

Rekommendationer tar mycket resurser i anspråk när kunskapsstöd tas fram. Bedömningen av vilka åtgärder som ska lyftas som rekommendationer i relation till projektets ramar har gjorts utifrån resultaten från den kartläggning som publicerades 2017 [3] och från en kompletterande förstudie under hösten 2018 [4]. Då framkom bl.a. ett tydligt behov av multidisciplinärt, specialiserat omhändertagande över ett livsperspektiv, för såväl medicinska som psykosociala frågor, som påtalades av alla intressenter.

När det gäller frågor om tidpunkt för åtgärder som diskuteras utifrån ett människorättsperspektiv har åtgärdens reversibilitet och sannolikheten att kunna hitta vetenskapliga underlag för frågeställningen varit vägledande vid prioriteringen. Rekommendationer ges på de grunderna för genital kirurgi vid 46,XX CAH och gonadektomi vid 46,XY CAIS. För hypospadikirurgi och hormonbehandling för barn med 46,XY-karyotyp har rekommendationer inte prioriterats och avsnitten ger enbart en praxisbeskrivning. Här har det setts som värdefullt att synliggöra vårdåtgärder som ofta kommenteras på en övergripande nivå i den etiska debatten (se kapitlet *Utgångspunkter för vården av nyfödda med intersexuella tillstånd*). Frånvaron av rekommendationer i de avsnitten ska inte ses som ställningstaganden från Socialstyrelsen.

Arbetssätt

Arbetssättet bygger på medverkan från områdesexperter, etisk expertis och patient- och föräldraföreträdare (se kapitlet *Projektorganisation*). I bilagan *Kunskapsunderlag med metodbeskrivning* (separat publikation) beskrivs deras medverkan samt metoder för kunskapsinhämtning och kunskapsunderlag för de tio rekommendationerna.

Terminologi som rör DSD

Intersexuella tillstånd och DSD

Paraplytermen "Disorders of Sex Development" (DSD, alternativ utläsning "Differences in Sex Development") har använts inom vårdområdet sedan 2006. Den innefattar medfödda tillstånd där könsutvecklingen ifråga om kromosomer, könskörtlar eller könsorgan är atypisk [5]. Innan 2006 benämndes som intersexuella tillstånd, tillstånd där en persons biologiska kön inte enkelt kan bestämmas till pojke/man eller flicka/kvinna utifrån sina könskaraktäristika (könsorgan och könskörtlar)¹. Med DSD-klassifikationen föreslogs en ny nomenklatur för de intersexuella tillstånden och fler tillstånd tillkom.

DSD-tillstånden handlar om biologisk könsutveckling

Tillstånden i DSD-klassifikationen har det gemensamt att den biologiska könsutvecklingen i något avseende har påverkats under fosterlivet (se bilaga

¹ Se Hughes m.fl. 2006 [5] för beskrivning av tillstånd som tidigare benämndes intersexuella tillstånd (s. 555).

2 för en beskrivning). Även om termen ”intersexuell” har givits en bredare innebörd i tidigare sammanhang, säger termen i sig, eller en DSD-diagnos, inte något om könsidentitet, könsuttryck eller sexuell läggning (se kapitlet *Psykoosexuell utveckling och DSD*)².

Patienter föredrar olika termer

Det finns patienter och patientföreträdare som tycker att paraplytermen ”disorders of sex development” fungerar bra [6, 7], medan andra upplever den som patologiserande [8]. Även om den specifika medicinska diagnosen (snarare än paraplytermen) ofta används i vårdmötet [9], är medvetenhet viktig om att patienter kan ha olika syn på termer och på vad deras tillstånd innebär (se kapitlet *Bemötande och medvetenhet om patientperspektivet*).

Termer i kunskapsstödet

I kunskapsstödet används **tillstånd som påverkar könsutvecklingen** omväxlande och synonymt med förkortningen **DSD**, som paraplybeteckningar för tillstånd som ingår i DSD-klassifikationen. När specifika DSD-diagnoser avses anges detta. **Variationer i könskaraktäristika** och **intersexuella tillstånd** används som paraplytermer för en kroppsutveckling där gonader (testiklar och ovarier) och/eller könsorgan inte är typiskt manliga eller kvinnliga. Termen **tilldelning av könstillhörighet** (eng. *gender assignment*) avser bedömningen som görs efter avslutad nyföddhetsutredning om vilket kön som är bäst för ett barn med ett intersexuellt tillstånd att växa upp i, och som bekräftas med registrering av barnet som pojke eller flicka i folkbokföringen. Termerna **pojke**, **man**, **flicka** och **kvinn**a har använts när könsneutrala termer såsom **barn**, **personer** och **patienter** har bedömts som mindre lämpliga för sammanhanget. De är då inte avsedda som normativa antaganden om någon av de olika aspekter som kan inordnas under ”kön”.

Med **specialiserat** psykosocialt stöd respektive **specialiserad** sexologisk och sexualmedicinsk rådgivning avses att åtgärderna ges av hälso- och sjukvårdspersonal med kunskap om DSD. Med **förälder** avses barnets **vårdnadshavare**. Den senare termen används endast i juridiska avsnitt. Medicinska termer förklaras i termlista (bilaga 1).

Kunskapsbygge i svårbeforskat område

Prospektiva studier, både med och utan jämförelsegrupp, försvåras av att merparten av DSD-tillstånden är sällsynta och av att frågeställningarna har en känslig karaktär. Många hälsoutfall kan bedömas först när personerna nått vuxen ålder, och risken är hög att deltagare faller bort under uppföljningstiden. Sannolikheten att randomiserade studier med tillräckliga deltagarantal ska kunna genomföras bedöms av flera skäl som liten inom vårdområdet [10, 11].

Internationella konsensusuttalanden framhåller kontinuerlig datainsamling och uppföljning inom DSD-teamen som nödvändig för att öka kunskapen [9]. Samarbete mellan DSD-team på nationell och internationell nivå, liksom

² Termen ”intersexuell” användes i SOU 1968:28 *Intersexuellas könstillhörighet. Förslag till lag om fastställande av könstillhörighet i vissa fall* som en gemensam benämning för intersexuella tillstånd och för transsexualism. Detta beskrivs i SOU 2017:92 *Transpersoner i Sverige. Förslag för stärkt ställning och bättre levnadsvillkor* (s. 750–751).

multicenterstudier såsom dsd-LIFE, ger möjlighet till större undersökningsgrupper och är centrala för att generera utökad kunskap.³

Statistisk klassificering enligt ICD-10-SE

Koder för statistisk klassificering av tillstånd som påverkar den biologiska könsutvecklingen finns i två kapitel i ICD-10-SE: kapitel 4 (Endokrina sjukdomar, nutritionsrubbningar och ämnesomsättningssjukdomar) och kapitel 17 (Medfödda missbildningar, deformiteter och kromosomavvikelser). Socialstyrelsen utreder möjligheterna att ersätta föråldrade benämningar i ICD-10-SE (t.ex. äkta hermafrodit och pseudohermafroditism) med mer aktuella. Frågan kommer även att beaktas i ett kommande översättningsarbete av ICD-11.

DSD-klassifikationen

Klassifikationen "Disorders of Sex Development" (DSD, alternativt "Differences in Sex Development") utgår från könskromosomuppsättning (tabell 1).

Tabell 1 "Disorders of Sex Development" enligt Hughes et al. 2006 [5]

Könskromosomal DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
45,X Turners syndrom med varianter	Påverkan på testikelnivå -Komplett/ partiell GD (t.ex. SOX9, SF1 och WT1) -Ovotestikulär DSD	Påverkan på ovarienivå -Komplett/partiell GD -Ovotestikulär DSD -Testikulär DSD (SRY+ och dup SOX9)
47,XXY Klinefelters syndrom med varianter	Påverkad androgen syntes eller aktivitet -Biosyntesdefekt av androgener (t.ex. <i>HSD17B3</i> , <i>SRD5A</i> och <i>StAR</i>) -Avsaknad av androgenreceptorfunktion (CAIS) -Nedsatt androgenreceptorfunktion (PAIS) -Leydig cellsdysfunktion	Androgenöverskott -Under fosterstadiet (CAH) -Fetoplacentär orsak (aromatistasbrist och POR) -Maternell orsak (luteom och läkemedel)
45,X/46,XY -Mixed gonaddysgenesi -Ovotestikulär DSD	Övriga -Persisterande Müllerian duct syndrome (PMDS, nedsatt produktion av AMH eller saknar AMH-receptor) -t.ex. uttalad hypospadi och kloakexstrofi	Övriga - Mayer Rokitansky Küster Hauser syndrom (MRKH) - t.ex. kloakexstrofi och vaginal atresi
46,XX/46,XY -Chimer -Ovotestikulär DSD		

GD = gonaddysgenesi; CAIS = Complete Androgen Insensitivity Syndrome; PAIS = Partial androgen insensitivity syndrome; AMH = Anti Müllerian Hormone; SRY = Sex Determining Region of the Y-chromosome; SOX9 = SRY box 9; CAH = Congenital Adrenal Hyperplasia, POR = cytokrom P450 oxidoreduktas.

DSD-klassifikationen togs fram vid en internationell konferens 2005, där ett femtiotal kliniska experter samt patientföreträdare deltog. Utöver en ny terminologi och klassifikation resulterade konferensen i ett konsensusuttalande som bl.a. skrev fram vikten av multidisciplinär, teambaserad vård [5].

Av tabell 2 framgår bl.a. hur inre och yttre könskaraktistika och möjligheter till fertilitet påverkas vid olika DSD-tillstånd.

³ Se <https://www.dsd-life.eu/>

Tabell 2. Könskaraktistika, fertilitet och malignitetsrisker för tillstånd i DSD-klassifikationen

Tillstånd	Kromosomer	Könskörtlar	Yttre könsorgan	Inre könsorgan	Möjlighet till fertilitet	Malignitetsrisk i gonader
Turners syndrom	45,X 45,X/46,XX	GD	♀	Kvinnliga	45,X: Sannolikt mycket liten 45,X/46,XX: Ja, kan finnas	1 % vid Y- (Drash syndrome), 12 % vid Y+ (Frasier syndrome)
Mixed gonadal dysgenesis (MGD)	45,X/46,XY	GD	♀ — ♂ (kontinuum)	Varierande	Sannolikt mycket liten	15–35 % om Y+ och ab- dominellt läge*
	46,XX/46,XY	GD	♀ — ♂ (kontinuum)	Varierande	Sannolikt mycket liten	15–35 % om Y+ och ab- dominellt läge*
Klinefelters syndrom	47,XXY	Testiklar, successivt atro- fiska, små i vuxen ålder	♂ Viss ökad risk för hy- pospadi/retentio	Manliga	Ej spontan. Livsdugliga spermier identifieras ibland med biopsi el- ler testikelkirurgi	Viss förhöjd risk, främst extragonadalt
Komplett GD	46,XX eller 46,XY	Streak gonads**	♀	Uterus och äggledare	Sannolikt mycket liten	15–35 % om Y+ och ab- dominellt läge
Partiell XY GD	46,XY	Nedsatt funktion	♀ — ♂ (kontinuum)	Varierande	Troligen mycket liten chans	15–35 % om Y+ och ab- dominellt läge 40–60 % vid Drash /Fra- sier
Ovotestikulär DSD	Varierar, ofta 46,XX eller mosaicism	Har både testikel och ovarialvävnad. Vanlig- ast en ovotestis och en streak gonad**	♀ — ♂ (kontinuum) beror av nivå på T-pro- duktion	Varierande	Troligen liten chans	3 %
HSD17B3/SRD5A-brist	46,XY	Testiklar, ej nedvand- rade	♀ — ♂ (kontinuum) vid partiell brist; ♀ vid total brist.	Manliga	Ja, kan finnas	Ingen känd risk, möjligen om testiklar kvar i buken
CAIS	46,XY	Testiklar i buken	♀	Avsaknad	Sannolikt mycket liten	2 %***

GD = gonaddysgenesi. Malignitetsrisker (%) enligt Hughes et al. 2006 [5]; studier som förändrar uppgifterna kan ha tillkommit sedan dess. Möjlighet till fertilitet avser möjligheten att bli genetisk förälder.

* Om skrotalt belägen gonad, okänd risk men lägre, och möjlig att hitta genom att testiklarna kan undersökas lättare. ** Bindvävsomvandlade gonader utan hormonell funktion. CAIS = Complete Andro-
gen Insensitivity Syndrome. *** Se även kapitlet *Vård vid partiell och fullständig androgenokänslighet*.

forts. tabell 2

Tillstånd	Kromosomer	Könskörtlar	Yttre könsorgan	Inre könsorgan	Möjlighet till fertilitet	Malignitetsrisk i gonader
PAIS	46,XY	Testiklar	♀ — ♂ (kontinuum)	Varierande	Möjligen spermatogenes vid lägre grad av androgenokänslighet	50 % risk om abdominellt läge. Förhöjd (okänd nivå) om skrotalt läge
Leydig cells-dysfunktion	46,XY	Små testiklar i vuxen ålder	♀ — ♂ (kontinuum)	Varierande	Sannolikt mycket liten	Okänd
PMDS	46,XY	Testiklar, ej nedvandrade	♂	Manliga, samt uterus och äggledare	Ja	Förhöjd risk i testiklar eller uterus, 18–33 % särskilt om sen diagnos
Hypospadi	46,XY	Testiklar, ofta ej nedvandrade	♂	Manliga, vid uttalad hypospadi kan rester av utrikel finnas kvar	Ja, men uttalade fall har nedsatt fertilitet	Ej förhöjd*
Kloakexstrofi	46,XX eller 46,XY	Ovarier eller testiklar	Utvecklingsavvikelser i könsorgan, urinvägar och tarm	Kvinnliga eller manliga	Ja	Ej förhöjd*
Testikulär DSD (SRY+, dup SOX9)	46,XX	Testiklar	♂	Manliga	Nej, ingen spermieproduktion	Nej
CAH	46,XX	Ovarier	Varierande grad av virilisering utan palpabla testiklar	Kvinnliga. Vaginalmyningen kan vara trång eller ligga gömd	Ja, vanligtvis. Nedsatt vid svår CAH	Ej förhöjd risk
Fetoplacentär/ maternell orsak	46,XX	Ovarier	Varierande grad av virilisering	Vanligen kvinnliga	Ja	Ej känd förhöjd risk
MRKH	46,XX	Ovarier	♀	Uterus aplasi, avsaknad av livmoder	Ja	Ej känd förhöjd risk
Vaginal atresi	46,XX	Ovarier	♀	Hel/delvis avsaknad av vagina el. vaginalmykning	Ja	Ej förhöjd risk

PAIS = Partial Androgen Insensitivity Syndrome; PMDS = Persisterande Müllerian Duct Syndrome. Möjlighet till fertilitet avser möjligheten att bli genetisk förälder. CAH = Congenital Adrenal Hyperplasia. MRKH = Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Malignitetsrisker (%) enligt Hughes et al. 2006 [5]; studier som förändrar uppgifterna kan ha tillkommit sedan dess. * Ingen förhöjd risk jämfört med andra med karyotyp 46,XY och motsvarande grad av retentio testis.

Alla rekommendationer i korthet

Nedan ses kunskapsstödet tio rekommendationer om vårdåtgärder. Socialstyrelsens rekommendationer har vanligen någon av följande formuleringar:

- bör (stark, positiv rekommendation)
- kan (svag, positiv rekommendation)
- kan i undantagsfall (svag, negativ rekommendation)
- bör inte (stark, negativ rekommendation).

Motiveringar till rekommendationerna beskrivs i anslutning till varje rekommendation (sidhänvisning i rutorna nedan).

Hälso- och sjukvården bör

erbjuda barn, ungdomar och vuxna med DSD omhändertagande inom ramen för multiprofessionella, specialiserade team (s. 27).

Hälso- och sjukvården bör

remittera patienter som har symtom som kan tyda på DSD till det DSD-team som är aktuellt utifrån sitt upptagningsområde, för utredning och vidare omhändertagande (s. 28).

Hälso- och sjukvården bör

inför utskrivning av en ungdom med DSD från den pediatriiska hälso- och sjukvården, bedöma behovet av fortsatt specialiserat omhändertagande i samråd med patienten, och verka för en övergång till relevant vårdenhets (s. 29).

Hälso- och sjukvården bör

erbjuda specialiserat psykosocialt stöd till föräldrar i samband med utredning, behandling och uppföljning av barn och unga med DSD (s. 36).

Hälso- och sjukvården bör

erbjuda specialiserat psykosocialt stöd till barn, ungdomar och vuxna med DSD (s. 39).

Hälso- och sjukvårdens DSD-team bör

om den aktuella DSD-diagnosen motiverar det, informera vårdnadshavare om att det juridiska kön som barnet tilldelas genom fastställande av personnummer, oftast men inte alltid, är det kön som barnet senare kommer att identifiera sig med (s. 45).

Hälso- och sjukvården kan

avvakta med gonadektomi vid 46,XY CAIS tills patienten i samband med pubertetsstart kan informeras och göras delaktig i diskussionen om hur malignitetsrisken fortsättningsvis ska hanteras (s. 59).

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall

genomföra klitoriskirurgi och/eller vulva-/vaginalplastik vid 46,XX CAH innan personen själv kan vara delaktig i beslutet om och när kirurgi bör genomföras (s. 67).

Hälso- och sjukvården bör

erbjuda specialiserad sexologisk och sexualmedicinsk rådgivning till unga och vuxna med DSD (s. 72).

Hälso- och sjukvården bör

som förstahandsalternativ erbjuda dilatationsbehandling till patienter med DSD som själva önskar behandling för utvecklad vagina eller vaginal trånghet (s. 73).

Nuläge och konsekvenser för hälso- och sjukvårdens verksamheter

Nuläge

Det finns multidisciplinära DSD-team vid universitetssjukhusen i Malmö-Lund, Göteborg, Stockholm och Uppsala, vars upptagningsområden tillsammans täcker landets sex sjukvårdsregioner. Totalt utreder teamen ungefär tjugo nyfödda med intersexuella tillstånd per år, där den största gruppen är barn (46,XX) med CAH (cirka fem barn per år). Familjerna följs regelbundet under uppväxten. Teamen utreder och behandlar även unga vars DSD-diagnos upptäcks senare under barndomen. Kring patienter i puberteten samarbetar teamen i nätverk med ett fåtal specialiserade gynekologer och androloger.

Vad gäller könskromosomal DSD har patienter med Turners syndrom ett teambaserat multidisciplinärt omhändertagande vid sex centrum. I nuläget

finns inte något samlat, teambaserat omhändertagande beskrivet för patienter med Klinefelters syndrom.

Det finns frågetecken kring teamens möjligheter att ge DSD-kompetent, psykosocialt stöd till föräldrar och patienter med DSD. Exempelvis saknas psykologresurs helt, delvis eller tidvis i DSD-teamen, liksom vid Turnercentrum. Vidare råder brist på gynekologer, androloger och sexologer med DSD-kompetens. Flera gynekologer och androloger som ingår i DSD-teamens nätverk arbetar även med patienter med Turners och Klinefelters syndrom.

Implementering av rekommendationerna

Det nationella programområdet Sällsynta sjukdomar har ställt sig bakom de tio rekommendationerna och framhåller att det nationella systemet för kunskapsstyrning (RPO) bör användas för att säkerställa implementering över landet. NPO betonar även att DSD-teamen behöver resurssättas så att vården kan ges över ett livsperspektiv.

För hälso- och sjukvårdens verksamheter förväntas implementeringen medföra mindre kostnader för rekrytering och utbildningsinsatser. Samordning mellan team och huvudmän liksom e-teknik och alternativa former för vårdmöten behöver sannolikt övervägas. Nedan beskrivs vad som behöver göras vid implementering av rekommendationerna. För mer information om de vårdbehov som nämns hänvisas till kunskapsstödet kapitel och till rapporten *Vård och behandling av personer med intersexuella tillstånd – kartläggning av det tidiga omhändertagandet* [3].

Tillgången till psykosocialt stöd behöver säkras

De fyra DSD-teamen behöver tillförsäkras möjligheten att erbjuda information och psykosocialt stöd till föräldrar, med kontinuitet och hög tillgänglighet, vid födelsen och under barnets uppväxt. Detta är viktigt oavsett vilken DSD-diagnos ett barn har. Att kunna bedöma och möta föräldrars behov av stöd blir än mer centralt när indikationen för feminiserande genital kirurgi för barn 46,XX CAH även fortsättningsvis blir mer restriktiv, i det fall anknytning till barnet riskerar att försvåras och maladaptiva reaktioner uppstå hos förälder. Även patienter behöver tillförsäkras en möjlighet till psykosocialt stöd av hälso- och sjukvårdspersonal med DSD-kompetens, under barndomen och ungdomsåren och i vuxen ålder.

DSD-kompetent vård behövs även för vuxna patienter

Barn och unga som skrivs ut från den pediatrika vården inom DSD-teamen vid 15 (kirurgi) respektive 18 (endokrinologi) års ålder, liksom vuxna med symtom på DSD som behöver remitteras från primärvård, behöver ges tillgång till fortsatt specialiserad vård och uppföljning. Behoven varierar mellan diagnoser och patienter och handlar exempelvis om att förebygga osteoporos, monitorera för tidig upptäckt av malignitet i gonader och möta sexualmedicinska vårdbehov. Okunskap om DSD hos hälso- och sjukvårdspersonal ökar risken för brister i bemötandet och för att patienter som följd undviker kontakter med vården. Såväl inom de fyra DSD-teamen som vid omhändertagandet av de könskromosomala tillstånden behöver tillgången till personal med psykologisk, psykosocial, gynekologisk, andrologisk och sexologisk kompetens, och samtidig DSD-kompetens, ses över och säkras.

Utgångspunkter för vård av nyfödda med intersexuella tillstånd

Vården för barn med intersexvariationer har mött tilltagande kritik under det senaste decenniet och det finns etiska dilemman kring vården som behöver beaktas. Av kunskapsstödet framgår att kirurgiska ingrepp i könsorgan och könskörtlar liksom behandling med manligt könshormon kan bli aktuella för nyfödda och små barn med intersexuella tillstånd (se kapitlen *Vård av barn med 46,XX CAH*, *Vård av barn med 46,XY DSD* och *Hormonbehandling vid DSD*). Dessa vårdåtgärder har ingen särskild reglering utan sker med stöd av hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), HSL. Nedan beskrivs det etiska dilemma som är upphov till en pågående nationell och internationell debatt samt lagstiftning som är särskilt relevant i sammanhanget.

Rätten till självbestämmande och kroppslig integritet

Under senare år har flera medicinska etikråd i Europa, inklusive i Sverige, uttalat sig om vikten av att tillgodose rätten till fysisk integritet och självbestämmande för nyfödda och små barn med intersexuella tillstånd; se t.ex. [12-14]. En gemensam linje i uttalandena är att kirurgiska ingrepp i könsorgan och gonader, liksom hormonbehandlingar som i strikt mening inte är medicinskt nödvändiga, bör anstå tills personen själv kan ta ställning till behandlingen.

Av betänkandet *Transpersoner i Sverige. Förslag för stärkt ställning och bättre levnadsvillkor* SOU 2017:92 framgår vidare att åtta internationella representanter för mänskliga rättigheter, varav tre från FN, två från Europarådet, två från EU och en från Organization of American States, vid tidpunkten rekommenderade stater att reglera eller förbjuda onödiga ”normaliserande” behandlingar, t.ex. kirurgiska ingrepp som inte kan återställas och steriliseringar, om inte den berörda personen själv haft möjlighet att samtycka till behandlingen.⁴ Ett exempel är resolution 2191 från Europarådet (2017) där samtliga medlemsstater uppmanas att – såvida inte barnets liv är i omedelbar fara – tillse att alla behandlingar som syftar till att ändra barnets könskaraktäristika, inkluderande könskörtlar, genitalia och inre könsorgan, skjuts upp till dess att barnet själv kan delta i beslutet (punkt 7.1.2).

En strikt tolkning av Europarådets resolution är att barnet tilldelas en juridisk könstillhörighet på basis av det som framkommit i nyföddhetsutredningen, och att ingen kirurgisk eller hormonell behandling som syftar till att förändra barnets könskaraktäristika därefter ges innan personen själv kan involveras i beslutet.

Områdesexperter identifierar principen ”att lämna personens valmöjligheter öppna för framtiden” som viktig att beakta i sammanhanget, tillsammans med flera andra viktiga principer, se t.ex. [15, 16]. Uttalandena och rekommendationerna som nämns här är med få undantag generella, dvs. inte tillståndsspecifika.

⁴ SOU 2017:92 s. 548.

Regeringsformen

Enligt 2 kap. 6 § regeringsformen (RF) är var och en gentemot det allmänna skyddad mot påtvingat kroppsligt ingrepp. Med kroppsligt ingrepp avses, utöver våld mot människokroppen, även läkarundersökningar, smärre ingrepp såsom vaccinerings och blodprovstagning samt liknande företeelser som brukar betecknas med ordet kroppsbesiktning.⁵ Skyddet mot kroppsligt ingrepp får endast begränsas genom lag, och begränsningar får endast göras för att tillgodose ändamål som är godtagbara i ett demokratiskt samhälle. Begränsningen får aldrig gå utöver vad som är nödvändigt med hänsyn till det ändamål som har föranlett den (2 kap. 20 och 21 §§ RF).

Barnkonventionen

FN:s konvention om barnets rättigheter, kallad barnkonventionen, gäller som svensk lag sedan den 1 januari 2020, se lagen (2018:1197) om Förenta nationernas konvention om barnets rättigheter. I barnkonventionen finns fyra grundläggande principer som inte bara har egna självständiga betydelser utan också är vägledande vid tolkningen och tillämpningen av de övriga bestämmelserna i konventionen. Dessa principer kommer till uttryck i bestämmelserna om icke-diskriminering (artikel 2), barnets bästa (artikel 3), rätten till liv och utveckling (artikel 6) och rätten att komma till tals och få sin mening respekterad (artikel 12).

I konflikt med vårdnadshavares rätt och skyldighet

Föräldrabalkens (FB) bestämmelser om vårdnadshavares rättigheter och skyldigheter kan begränsa nyfödda och små barns rätt till självbestämmande och kroppslig integritet. Enligt föräldrabalkens bestämmelser har vårdnadshavare rättighet och skyldighet att bestämma om barnets personliga angelägenheter, t.ex. om hälso- och sjukvård (6 kap. 11 § FB). När patienten är en nyfödd eller ett mycket litet barn som inte kan samtycka till sin vård enligt vad som anges i 4 kap. 2 § patientlagen (2014:821), PL, är det enligt reglerna i FB vårdnadshavarnas samtycke som hälso- och sjukvården ska söka.

Kraven på den information som ges inför samtycke

Den information om de aktuella behandlingarna som vårdnadshavare ges är avgörande för deras möjlighet att utöva självbestämmande och samtycka till vården i barnets ställe. Varje patient ska enligt 3 kap. 1 § PL ges information om sitt hälsotillstånd och de metoder som finns för undersökning, vård och behandling. När patienten är ett barn ska även barnets vårdnadshavare få informationen (3 kap. 3 § PL). När patienten är ett spädbarn blir vårdnadshavarna de primära mottagarna av informationen.⁶

På motsvarande sätt ska vårdnadshavare även informeras om det förväntade vård- och behandlingsförloppet och om olika behandlingars risker för komplikationer och biverkningar (3 kap. 1 § PL). I förarbetena till PL anges att patienten ska få vetenskapligt grundad information om för- och nackdelarna med de olika behandlingsalternativen vid det aktuella tillståndet, för att kunna fatta ett välgrundat beslut. Ibland kan ett behandlingsalternativ vara att i en aktuell situation avvakta med att sätta in en behandling. Det är också ett

⁵ Prop. 1975/76:209 s. 147.

⁶ Prop. 2013/14:106 s. 118.

alternativ som patienten ska få information om, tillsammans med möjliga konsekvenser av ett beslut om att avvakta.⁷ När patienten är ett litet barn är det vårdnadshavaren som blir mottagaren även av den informationen.

Barnets bästa – en komplex, individuell bedömning

När hälso- och sjukvård ges till barn ska barnets bästa särskilt beaktas (1 kap. 8 § PL). I förarbetena till PL beskrivs att bedömningen av barnets bästa är en process med flera steg, som kräver ett aktivt övervägande i det enskilda fallet. Hälso- och sjukvårdspersonalen måste beakta vetenskap och beprövad erfarenhet samt, beroende på barnets ålder och mognad, inhämta underlag från vårdnadshavare. Utgångspunkten i barnets bästa är respekten för barnets fulla människovärde och integritet.⁸ I förarbetena anges även att såväl långsiktiga som kortsiktiga konsekvenser av att exempelvis ge eller avstå från att ge barnet viss vård eller behandling bör beaktas så långt som möjligt.⁹

⁷ Prop. 2013/14:106, s. 48.

⁸ Prop. 2013/14:106, s. 62–63.

⁹ Prop. 2013/14:106 s. 63.

Bemötande och medvetenhet om patientperspektivet

Precis som i all hälso- och sjukvård är ett gott bemötande viktigt när personer med DSD söker vård. På svenska betyder ordet bemötande ”uppträda mot” vilket fångar att det handlar om att professionella beter sig på ett etiskt och positivt sätt i relation till patienten och så som allmänheten och de vårdsökande förväntar sig [17]. Begreppet har inte en motsvarighet på engelska men den internationella forskningen som finns på relaterade områden rör kommunikation och personcentrerad vård [18]. Sammantaget kan bemötande anses handla om hur professionella uttrycker sig, hur de interagerar med patienten och vad de gör i själva vårdmötet.

Hur hälso- och sjukvårdspersonalen agerar styrs av en rad yttre förutsättningar såsom lokaler, bemanning och det uppdrag de har [17]. Möjligheten att ge ett gott bemötande handlar också om att ha kunskap om specifika patienters livsvillkor och vilka åtgärder som är effektiva, i enlighet med evidensbaserad vård [19].

Brister i bemötandet mellan patient och personal kan i värsta fall leda till patientsäkerhetsrisker, exempelvis för att patienten inte återkommer eller inte följer behandlingsrekommendationer. Trots goda intentioner visar myndighetsrapporter att bemötandet och den vård som erbjuds skiljer sig åt, beroende på faktorer såsom kön, könsidentitet och könsuttryck [20]. När patienter upplever mötet med vården som besvärligt beror det sällan på att patienten utsatts för medveten diskriminering, utan ofta på omedvetna faktorer som resulterar i en diskriminerande handling [21]. Möjligheter till reflektion för ökad medvetenhet om dessa faktorer är därför viktig.¹⁰

Kapitlet beskriver aspekter som möjliggör adekvat vård och ett icke-stigmatiserande bemötande i vården av patienter med DSD.

Viss kunskap behövs även i primärvård

Sällsynta hälsotillstånd utgör generellt en utmaning för den icke-specialiserade hälso- och sjukvården, som inte heller kan förväntas ha djup kunskap om samtliga dessa. Studier av patienter med olika sällsynta hälsotillstånd visar samtidigt att en låg kunskapsnivå i icke-specialiserad vård kan leda till försenad diagnostik och felaktig information och behandling, och till att patienten utvecklar en misstro mot hälso- och sjukvården [22]. På motsvarande sätt beskrivs en låg kunskapsnivå om DSD kunna medföra oro hos patienter [23], opassande nyfikna frågor, kränkningar och ignorerade vårdbehov [24], liksom att föräldrar avstår från att söka vård för sitt barn [25].

För att kunna ge adekvat vård i hälsofrågor som inte nödvändigtvis är relaterade till det aktuella tillståndet krävs viss kunskap om DSD även i primärvård. Grundläggande är att varken överfokusera – problematisera det aktuella

¹⁰ Se även <https://www.kunskapsguiden.se/psykiatri/Teman/bemotande-i-halso-och-sjukvarden/Sidor/Om-bemotande-i-halso-och-sjukvarden.aspx>

tillståndet när det inte är påkallat i vårdsituationen – eller underfokusera – undvika att prata om DSD när det kan vara relevant [26]. Sådan grundläggande kunskap behövs även för att motverka upprepade och opåkallade kroppsundersökningar för patienterna.

Otillräcklig kunskap kan stigmatisera

Vuxna med DSD har berättat om underlivsundersökningar under barndomen, där ett flertal läkare närvarade i fortbildningssyfte och där vården upplevdes som exponerande och stigmatiserande [3, 27]. Inom den specialiserade DSD-vården råder numera nationell och internationell samsyn om vikten av att i möjligaste mån undvika integritetskränkande undersökningar och olika former av medicinsk fotografering [5, 28, 29]. Även inom den icke-specialiserade vården behöver hälso- och sjukvårdspersonal ha en medvetenhet om patientperspektivet och att DSD-tillstånden rör de mest privata delarna i många människors liv. Risken för att patienter får negativa och stigmatiserande vårderfarenheter kan då minskas.

Att tänka på i vårdmötet

Om anledningen till vårdbesöket berör DSD-tillståndet bör specialist kopplas in (se rekommendation om remittering, kapitlet *Multiprofessionell vård över ett livsperspektiv*). Några konkreta råd om bemötande, baserade på patienters och områdesexperter erfarenheter [30], är att

- informera patienten när man som professionell saknar kunskap om DSD ("jag vet inte så mycket om ditt tillstånd men jag ska sätta mig in i detta")
- alltid respektera patientens integritet och aldrig företa kroppsundersökningar som inte är påkallade i den aktuella vårdsituationen (4 kap. 1 § PL)
- vara medveten om att även barn ofta känner sig obekväma vid undersökningar av underlivet, och att det är viktigt att minimera antalet personer i rummet vid undersökningen. Syskon och även föräldrar kan ombedas lämna rummet om barnet inte uttryckligen önskar att någon förälder ska vara med.
- vid kroppsundersökningar – tala om vad du gör och varför, och var extra lyhörd för patientens egna önskemål.

Vikten av information och hur den ges

God information är grunden för patienters och föräldrars möjlighet att förstå och hantera sin situation och hur de ska förhålla sig i ställningstaganden som rör behandlingsinsatser [31]. Informationen ska alltid anpassas till individens ålder och övriga förutsättningar (se kapitlet *Patientens rätt till information om sin diagnos och behandlingshistorik*). Information som inte kommuniceras väl kan samtidigt få oönskade konsekvenser. Föräldrar och unga personer med variationer i könskaraktistika har beskrivit att de kan känna sig överväldigade av den information som de har fått i samtal med vårdpersonal [32, 33], vilket kan leda till att de drar sig från att engagera sig i sin egen hälso- och sjukvård [34]. För att målgruppens vårdbehov ska kunna tillgodoses är

det viktigt med både upprepade möten och lyhördhet från hälso- och sjukvårdspersonalens sida [35].

Vidare är det viktigt att vara medveten om att hälso- och sjukvårdspersonalens egen förståelse kring kön och genus kan påverka hur föräldrar förstår sitt barns kropp och vilka interventioner som är nödvändiga [34, 36-39]. Föräldrar litar ofta på hälso- och sjukvårdspersonalens rekommendationer [37, 39-41], vilket gör frågor om hur delaktighet kan främjas viktiga.

Från information till hantering och meningsskapande

En svensk studie visar att en del unga personer tycker att de fått tillräcklig information om sin diagnos av vården, medan andra ibland lämnats ensamma i att förstå och skapa mening kring vad deras kroppsliga utveckling betydde [23]. En del föräldrar beskriver också att information i sig inte är tillräckligt för att hjälpa dem skapa mening, acceptera och förstå hur de ska hantera sin vardag [25]. Det kan därför finnas behov av adekvat psykosocialt stöd i anslutning (se kapitlet *Psykosocialt stöd* och *Patientens rätt till information om sin diagnos och behandlingshistorik*).

Information behöver ses som ett medel för att stötta patienten till hälsa och möjligheter att leva sitt vardagsliv, vilket ofta kräver en vårdprocess snarare än enstaka vårdmöten. Upprepade möten ger möjlighet att bygga en god allians med föräldrar och patienter, där information, frågor och utmaningar adresseras på ett sätt som utgår från individens och familjens behov [9].

Språket – en viktig del av bemötandet

Språk och kommunikation spelar en viktig roll i vårdmötet med patienter med DSD. När patienten är ett barn handlar det till stor del om hur kommunikationen kan anpassas till barnets ålder och övriga förutsättningar [42]; se kapitlet *Patientens rätt till information om sin diagnos och behandlingshistorik*).

Det har framhållits att ord och begrepp som är komplexa eller patologiserande kan försvåra kommunikation och förståelse [43] och att begreppet ”disorders of sex development” inte alltid fungerar i kommunikationen med patienter och anhöriga [44]. Det finns flera förslag på hur detta kan hanteras, t.ex. att fråga hur patienten vill benämna sin form av DSD. Ett annat är att undvika paraplybegrepp i vårdmötet och i stället använda den specifika medicinska diagnos som en patient har fått [9]. Ytterligare förslag är att ersätta ”disorders” med exempelvis ”variations”, ”diverse” eller ”differences” (ungefär ”variationer” eller ”skillnader”) [8].

Likasa uppfattar en del patienter att medicinska termer inte beskriver dem själva eller deras kropp och att de behöver alternativa sätt att tänka och prata om sig själva [8]. Internationellt finns exempelvis många som föredrar intersex som begrepp [45-47]. Intersex används då för att referera till biologiskt kön, karaktäristika (som i intersexvariation eller intersexkaraktäristika) och/eller könsidentitet [8, 46]. Samtidigt känner andra patienter och patientföreträdare tveksamhet till termen intersex [6] och är bekväma med ”Disorders of Sex Development” som övergripande beskrivning för deras tillstånd [7]. Normaliserande termer såsom ”variation” kan också upplevas som otillräckliga för att fånga de funktionsnedsättningar som DSD-tillstånden kan föra med sig, exempelvis infertilitet [48].

Inom vården talas det mycket om rätten till kroppslig integritet och självbestämmande. Dessa rättigheter kan också uppfattas handla om att ha tillgång till olika sätt att prata om och förstå sin kropp/sitt tillstånd och dess konsekvenser [8]. Det kan ta tid och vara en process för individen att hitta ett språk som beskriver den egna erfarenheten, och som möjliggör den kommunikation i vård och vardag som personen behöver. Som hälso- och sjukvårdspersonal kan medvetenheten om att patienter inte alltid pratar om sin kropp på ett sätt som överensstämmer med den medicinska terminologin underlätta kommunikationen i vårdmötet.

Multiprofessionell vård över ett livsperspektiv

Merparten av tillstånden i DSD-klassifikationen är både sällsynta och komplexa. Behovet av ett multidisciplinärt, teambaserat omhändertagande vid DSD har sedan 2006 påtalats av såväl svenska som internationella områdesexperter [5, 9, 44, 49] och på senare tid även av Europarådet [50].

De vårdbehov som aktualiseras vid DSD varierar i viss mån mellan olika tillståndgrupper. Flera förutsätter dock tillgång till följande discipliner och kompetenser, och till specialiserad kunskap om DSD utifrån varje perspektiv:

- Endokrinologi
- Barnurologi/barnkirurgi
- Genetik och genetisk rådgivning
- Medicinskt omvårdnadsperspektiv
- Psykologi/socialt arbete
- Gynekologi
- Bioetik, etik

Ytterligare kompetenser såsom andrologi och sexologi kan bli aktuella, beroende på patientens individuella behov. Vid specifika diagnoser behövs ofta samarbete med andra specialister, exempelvis vid vård av Turners syndrom och vid Klinefelters syndrom (se kapitlet *Kromosomala DSD-tillstånd*). Personer med Turners syndrom har i dag ett teambaserat omhändertagande utanför DSD-teamen, medan ett motsvarande omhändertagande till stora delar saknas för personer med Klinefelters syndrom.

I Sverige liksom internationellt började multiprofessionella DSD-team etableras omkring 2005.

Rekommendation om multiprofessionell, specialiserad vård

Hälso- och sjukvården bör

erbjuda barn, ungdomar och vuxna med DSD omhändertagande inom ramen för multiprofessionella, specialiserade team.

Motivering till rekommendationen

Rekommendationen grundas på kliniska experters erfarenhetsbaserade bedömning av att åtgärdens nytta överstiger dess eventuella risker. Bedömningen har gjorts av svenska experter under kunskapsstödsarbetet och finns beskriven i internationella konsensusdokument. Se bilaga *Kunskapsunderlag med metodbeskrivning* (separat publikation).

Rekommendation om remittering från primärvård

Det finns i nuläget fyra DSD-team som tar emot barn och unga utifrån följande upptagningsområden:

- Skånes universitetssjukhus: Södra och Sydöstra sjukvårdsregionen
- Sahlgrenska universitetssjukhuset: Västra sjukvårdsregionen
- Karolinska universitetssjukhuset: Stockholm-Gotlandregionen
- Akademiska sjukhuset i Uppsala: Uppsala-Örebroregionen och Norra sjukvårdsregionen.

Namn på kontaktpersoner ges i Barnläkarföreningens handlingsprogram [51].

Hälso- och sjukvården bör

remittera patienter som har symtom som kan tyda på DSD till det DSD-team som är aktuellt utifrån sitt upptagningsområde, för utredning och vidare omhändertagande.

Motivering till rekommendationen

Rekommendationen grundas på kliniska experters erfarenhetsbaserade bedömning av att åtgärdens nytta överstiger dess eventuella risker. Bedömningen har gjorts av svenska experter under kunskapsstödsarbetet och finns beskriven i internationella konsensusdokument. Se bilaga *Kunskapsunderlag med metodbeskrivning* (separat publikation).

Remittering av nyfödda

När ett barn föds med atypiska könsorgan är det viktigt att förlossningspersonalen inte gissar barnets kön och att de inte förmedlar oro i kontakten med föräldrarna [52]. Föräldrar finner det ofta lugnande att höra att det finns en plan för omhändertagande för deras barn och att barnets kön kommer att utredas av ett team med erfarenhet av detta.

Enligt Barnläkarföreningens handlingsprogram [51] ska ett regionalt DSD-team kontaktas samma dag som födelsen äger rum om ett barn har

- uppenbart oklart kön
- bilateralt icke palpabla testiklar (hos fullgånget barn)
- hypospadi i kombination med andra tecken på bristande virilisering såsom bifid scrotum (perineal hypospadi)
- hypospadi och retentio testis
- misstanke om klitorishypertrofi
- bakre labial fusion, sinus urogenitale
- inguinalt bräck hos flicka, med palpabel gonad
- DSD i familjen eller släkten
- genitalia som inte överensstämmer med prenatal karyotyp eller ultraljudsfynd.

Anatomisk, hormonell och genetisk utredning initieras enligt handlingsprogrammet snabbt för att ge underlag för bedömningen av könstillhörighet.

Molekylär och hormonell utredning och diagnostik är viktig eftersom resultaten kan ge stöd i bedömningen och information om eventuella associerade sjukdomar .

Remittering av äldre barn

Äldre barn och ungdomar bör enligt Barnläkarföreningens handlingsprogram [51] ses på mottagningsbesök inom två veckor, t.ex. vid

- tidigare missad genitalt intersextillstånd
- primär amenorré hos flicka med Y-kromosom
- inguinalbräck hos flicka med palpabel gonad
- virilisering hos flicka (klitorishypertrofi och/eller labiafusion)
- hematuri hos pojke med retentio testis
- uttalad gynekomasti hos pojke i tonåren med anamnes på tidigare hypopadi.

Kontakt med DSD-teamet planeras i enlighet med aktuell individuell diagnos. Vid tveksamheter angående utredning och handläggning kontaktas DSD-teamet för diskussion.

Remittering av vuxna

Det saknas strukturer för specialiserat omhändertagande av vuxna med symptom på DSD som behöver remitteras från primärvård, liksom av barn och unga som skrivs ut från det pediatrika omhändertagandet inom DSD-teamen (se nedan). Se även kapitlet *Alla rekommendationer i korthet*, avsnittet *Konsekvenser för hälso- och sjukvårdens verksamheter*.

Rekommendation om planerad övergång till vuxenvård

Hälso- och sjukvården bör

inför utskrivning av en ungdom med DSD från den pediatrika hälso- och sjukvården, bedöma behovet av fortsatt specialiserat omhändertagande i samråd med patienten, och verka för en övergång till relevant vårdenhet.

Motivering till rekommendationen

Rekommendationen grundas på kliniska experters erfarenhetsbaserade bedömning av att åtgärdens nytta överstiger dess eventuella risker och av behovet av åtgärden. Bedömningen har gjorts av svenska experter under kunskapsstödsarbetet och finns beskriven i internationella konsensusdokument. Se bilaga *Kunskapsunderlag med metodbeskrivning* (separat publikation).

Brister i övergång trots fortsatta vårdbehov

Svenska och internationella områdesexperter pekar på att överflyttningen av unga patienter med DSD från pediatrik till vuxenvård ofta brister, även om det finns fortsatta vårdbehov [49]. Vid utskrivning av exempelvis flickor

med DSD från pediatrik vård har behov av fortsatta vårdkontakter noterats ifråga om:

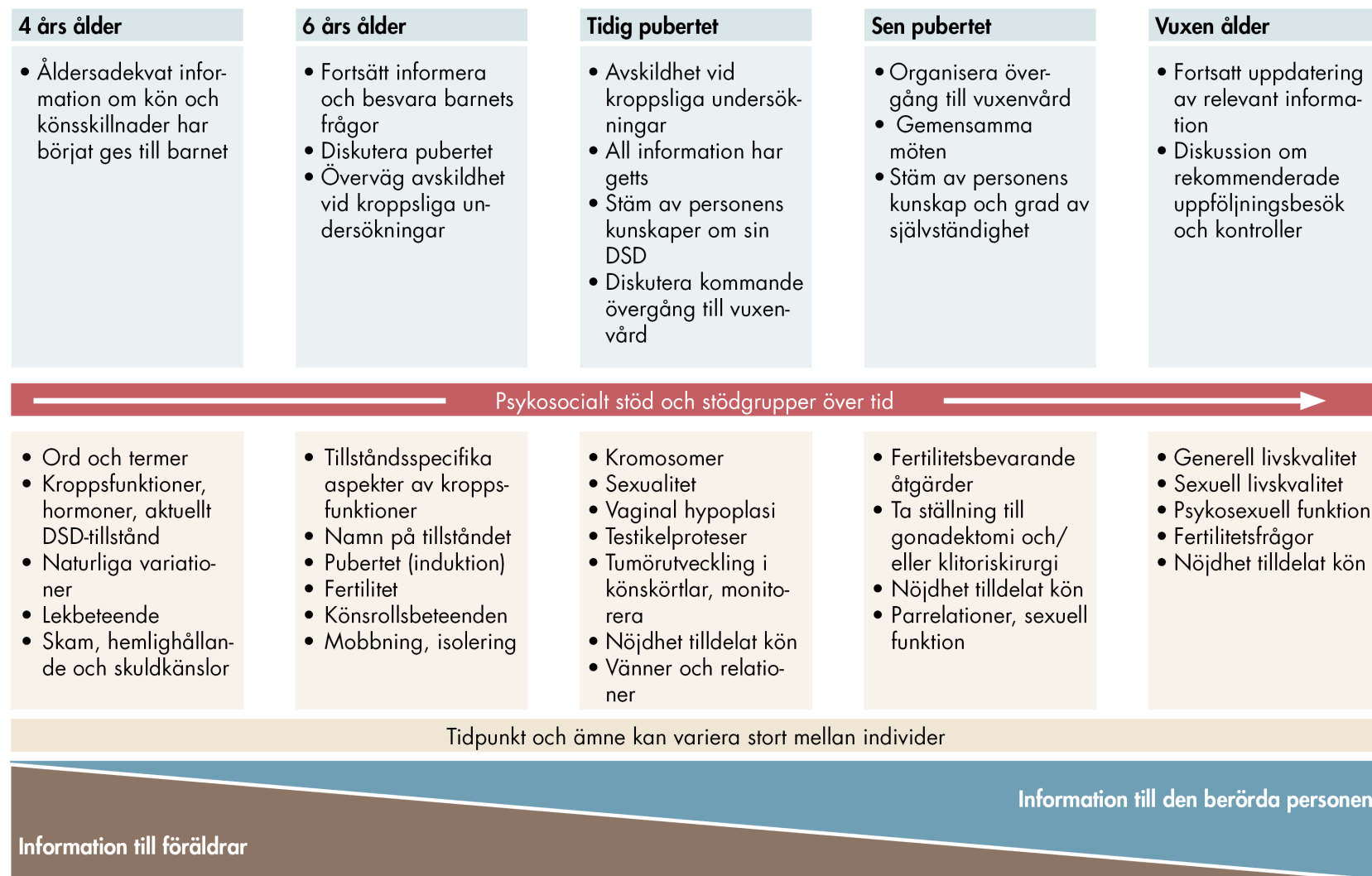
- monitorering av hormonbehandling – t.ex. bentäthetsmätning, östrogenbehandling och kortisonbehandling
- gynekologiska och/eller urologiska åtgärder – t.ex. undersökning under anestesi, vaginal dilatation, gonadektomi och urogenital kirurgi
- psykologiskt stöd för att hantera känslomässig och social påfrestning (t.ex. stöd i anslutning till undersökningar och behandlingar, stöd i att berätta om sin diagnos och stöd i frågor om relationer och sexualitet) [53, 54].

På motsvarande sätt kan pojkar med DSD ha behov av fortsatt urologisk och hormonell behandling, psykosocialt stöd och sexologisk rådgivning. Vid vissa DSD-tillstånd såsom Turners syndrom och CAH, har föräldrarna ofta ansvarat för patientens medicinering från tidig ålder. En planerad övergång är då viktig för att patienten självständigt ska kunna ta över ansvaret.

Vårdbehoven och behovet av specialiserad vård kan fortsättningsvis kvarstå och periodvis intensifieras även under resten av vuxenlivet (se figur 1). Möten med vårdpersonal som saknar DSD-kompetens har rapporterats öka känslan av stigmatisering och kan leda till att personen fortsättningsvis undviker att söka vård (se kapitlet *Bemötande och medvetenhet om patientperspektivet*). Över ett längre perspektiv kan hälsorisker såsom osteoporos, upptäckt malignitet i gonader och psykosocial ohälsa uppstå [49].

För att undvika hälsorisker är det viktigt att den pediatrika vården tidigt börjar förbereda ungdomen inför utskrivning och söker involvera den mottagande specialisten. En öppen diskussion om alla kända medicinska förhållanden kan då också föras, där det framgår om det finns medicinska fakta som den unga personen ännu inte känner till om sitt tillstånd [9, 55]. Se kapitlet *Patientens rätt till information om sin diagnos och behandlingshistorik*.

Figur 1. Multidisciplinär vård och datainsamling vid DSD över ett livsperspektiv. Startar då en DSD-diagnos ställs, och fortsätter därefter i resten av personens liv. Fokus för informationsprocessen är till en början föräldrarna, men det övergår med tiden alltmer till det berörda barnet. Principen är att informera barnet om dess tillstånd från tidig ålder, även om tidpunkt och ämne varierar beroende på de individuella förutsättningarna. Psykosocialt stöd från hälso- och sjukvården och kamratstöd är viktigt vid alla åldrar. Förslag på ämnen för teamens medlemmar att diskutera ses i de grå rutorna längst upp i figuren, medan exempel på viktiga frågor inom dessa ämnen ges i de beige rutorna i mitten av figuren. Översatt och adapterad från Cools, M. et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. Nat. Rev. Endocrinol. 14, 415–429 (2018), publicerad under Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)



Patientens rätt till information om sin diagnos och behandlingshistorik

Frågan om rätten till information om sin diagnos och behandlingshistorik har stor betydelse för många personer med DSD. Det kan ses mot bakgrund av de behandlingsriktlinjer som rårde från 1950-talet och framåt, om att undanhålla de unga personerna information om diagnos och om behandlingar som de genomgått i tidig barndom [3]. Dagens behandlingsriktlinjer är en motpol till de tidigare och betonar – i enlighet med PL:s bestämmelser om patientens rätt till information – vikten av att fullständig information ges till patienter med DSD och deras vårdnadshavare [9, 49].

Vårdens skyldighet att informera patienten

Enligt PL ska patienten få information om bl.a. sitt hälsotillstånd och de metoder som finns för vård och behandling (3 kap. 1 § PL). När patienten är ett barn ska även barnets vårdnadshavare få informationen (3 kap. 3 § PL). Information får dock inte lämnas ut om sekretess eller tystnadsplikt hindrar detta (3 kap. 5 § PL). Informationen ska anpassas till mottagarens ålder, mognad, erfarenhet, språkliga bakgrund och andra individuella förutsättningar. Mottagarens eventuella önskan om att avstå från information ska respekteras (3 kap. 6 § PL). Den som ger informationen ska så långt som möjligt försäkra sig om att mottagaren har förstått innehållet i och betydelsen av den givna informationen (3 kap. 7 § PL).

När hälso- och sjukvård ges till barn ska barnets bästa särskilt beaktas (1 kap. 8 § PL). Principen om barnets bästa ska ge vägledning när information ges till barnet.¹¹

Patientjournalen är en viktig informationskälla för patienten

Syftet med att föra patientjournal är i första hand att bidra till en god och säker vård men journalen utgör även en viktig informationskälla för patienten, vilket följer av 3 kap. 2 § patientdatalagen (2008:355), PDL. Regler av särskild betydelse i sammanhanget är att en patientjournal bl.a. ska innehålla

- de uppgifter som behövs för en god och säker vård av patienten (3 kap. 6 § PDL), exempelvis uppgifter om den information som lämnats till patienten, dennes vårdnadshavare och övriga närstående, samt om de ställningstaganden som gjorts i fråga om val av behandlingsalternativ (3 kap. 6 § PDL)
- uppgifter om samtycken (inklusive vårdnadshavares samtycken) och om patientens önskemål om vård och behandling (5 kap. 5 § Socialstyrelsens föreskrifter och allmänna råd [HSLF-FS 2016:40] om journalföring och behandling av personuppgifter i hälso- och sjukvården)

¹¹ Prop. 2013/14:106 s. 68.

- uppgift om att en patient, eller patientens vårdnadshavare när patienten är ett barn, har beslutat att avstå från viss vård eller behandling (3 kap. 6 § PDL).

Vikten av att vården informerar föräldrar

En patient ska alltså ges information om sitt hälsotillstånd och vård- och behandlingsförloppet. Små barn som inte själva kan samtycka till kirurgiska och hormonella behandlingar kan inte heller informeras om de åtgärder som utförs i samband med att dessa görs. För att patienten ska få information om sin medicinska historik krävs då att informationen ges senare, när patienten har uppnått tillräcklig ålder och mognad för att kunna ta till sig informationen.

Om barnet fortsättningsvis inte får tillgång till informationen, exempelvis om familjen inte deltar i uppföljningsbesök eller om föräldrarna inte berättar, skulle det kunna få konsekvenser för barnets hälsa. Det finns också en risk att barnet senare får informationen på annat sätt, t.ex. genom att läsa i sin journal, eller av hälso- och sjukvårdspersonal som ser det i barnets journal och utgår från att barnet redan känner till detta. Att få kunskap om sin diagnos av en ren tillfällighet eller senare i livet har av många i patientgruppen upplevts som ett svek och har bidragit till stigmatisering och skamkänslor [3].

Föräldrar till barn med DSD behöver därför få information av hälso- och sjukvården, om varför det är viktigt att de berättar för barnet om barnets diagnos och medicinska historik. Det är viktigt att vården är uppmärksam på att en del föräldrar kan behöva stöd eller hjälp att förmedla informationen.

Stöd till föräldrar

Dagens konsensusbaserade behandlingsriktlinjer förordar att åldersanpassad, successiv och adekvat information ges till barn med DSD under uppväxten, och att föräldrar ges behovsanpassat stöd för att förmedla den [9, 42, 56-58]. Målet är att barnet får ”växa in i” kunskap om sin kropp och diagnos på ett naturligt sätt (se figur 1). De önskade konsekvenserna av att barnet tidigt och successivt får kännedom och kunskap om sin diagnos är att

- barnet får svar på sina frågor i takt med att de uppstår
- barnets identitetsuppfattning och självkänsla kan stärkas
- risken för traumatisk upplevelse i fråga om diagnosen minskar
- risken för känslor av skam och av att ha blivit sviken minskar [9, 42, 56-58].

Föräldrars kunskap – en förutsättning för barnets kunskap

En grundläggande förutsättning för att föräldrarna ska kunna berätta för barnet är att de själva har tillägnat sig tillräcklig kunskap om den biologiska könsutvecklingen och en förståelse för orsakerna till barnets specifika tillstånd. Eftersom orsakerna ofta är komplexa behöver informationen till föräldrarna kunna ges vid upprepade tillfällen. Vid återbesök kan samtal inledas med att fråga vad de minns från föregående besök. Då får föräldrarna möjlighet att bearbeta informationen, skapa sig en egen förståelse och ställa frågor

som är relevanta för dem [56]. Allt eftersom barnet växer kan nya frågor uppstå och informationen behöva utvidgas.

Viktigt att avdramatisera och att upprepa

Föräldrar uppmuntras och förbereds för att tidigt kunna börja prata med sina barn om hur just deras kropp fungerar och hur det var när de var nyfödda. Föräldrarnas information till barnet kan med fördel vara enkel och kortfattad och vävas in i lämpliga situationer i vardagen. Att upprepa informationen vid flera tillfällen ger barnet en möjlighet att bearbeta den och ställa frågor i sin egen takt. Även fortsättningsvis under barnets uppväxt kan föräldrar behöva uppmannas att avdramatisera barnets DSD, genom att exempelvis förmedla att kroppar och genitalier kommer i olika former och storlekar, att det finns många sätt att bli förälder och att deras variation i könsutvecklingen endast är en del av den de är [56].

Information till barnet

Följande behöver enligt områdesexperters erfarenhet övervägas när det gäller information till barn med DSD i olika åldrar [42].

Under 5 år

För små barn kan det handla om att sätta ord på känslor och basala kroppsliga funktioner samt sträva efter att skapa tillit vid undersökningstillfällen. Det är viktigt att inte ta upp sådant som barnet inte är intresserad av.

5–8 år

Barnet kan nu successivt förstå mer komplicerade kroppsliga funktioner. Här kan föräldrar behöva stöd för att kunna ge adekvat information.

8–10 år

Barn i 8–10-årsåldern kan ofta föreställa sig en framtid och fråga om basal information om sina reproduktiva funktioner. Information ges på ett bekräftande sätt som kan främja en god självkänsla. Barnet kan också behöva råd om hur han/hon kan svara på frågor och t.ex. uttrycka behov av avskildhet i omklädningsrum.

Tonår

Barn i prepubertet (10–12 år) kan vanligen förstå information om orsaken till sin diagnos. Med stigande ålder ökar barnets självständighet, och en tonåring behöver erbjudas möjlighet till enskild undersökning och rådgivning. Föräldrar är vanligen det viktigaste stödet för barn, men en individuell anpassning är nödvändig. Kommunikation med patienten inriktas på känslomässigt välbefinnande, samvaro med jämnåriga och förväntningar på intima relationer. Det är lika viktigt att lyssna på patienten, som att inte tvinga patienten att tala.

För personer som får en diagnos i samband med pubertet eller senare är det viktigt att all information ges och fler besök planeras för en stegvis ökad information [42].

Information till vuxna

Upprepning, uppdatering och komplettering

Medicinsk information för att förstå sambanden kring biologisk könsutveckling generellt och personens specifika diagnos kan enligt områdesexperters erfarenhet behöva uppdateras kontinuerligt. Information ges med fördel både skriftligt och muntligt inom ramen för flera samtal där det finns gott om tid för att lyssna och ställa frågor. Optimalt är att personen har en regelbunden kontakt med den specialiserade hälso- och sjukvården som kan intensifieras om och när det behövs.

Eftersom kunskapen om tillstånd som påverkar könsutvecklingen inte är så allmänt tillgänglig, och är preciserad för varje tillståndets orsak (exempel: en del kvinnor med karyotyp XY har livmoder, andra inte), så är det inte ovanligt att det uppstår missförstånd som kan behöva redas ut om orsaker, långsiktiga konsekvenser, behov av interventioner och möjliga behandlingar.

Som ung vuxen kan informationsbehovet handla om att upprepa och uppdatera information om ärftlighet och fertilitet, om frågor om familjebildning blir aktuellt [9]. Kunskaperna om könsutvecklingens genetiska och hormonella bakgrund har utvecklats mycket under de senaste tjugo åren, vilket gör att de flesta vuxna som fick sin diagnos för länge sedan har möjlighet att få ytterligare information om sitt tillstånd i vuxen ålder.

Förtroende kan behöva återupprättas

Det är viktigt att vara medveten om att alla patienter inte har fått information om sitt tillstånd, trots att de har rätt till sådan information [3], och även om informationen givits har den inte alltid gått fram. En del personer och anhöriga, framför allt äldre, kan därmed ha undanhållits information eller missat/inte förstått informationen [5]. Eftersom orsakerna och förklaringarna dessutom ofta är komplexa kan information behöva lämnas igen, och upprepas. Förtroendet för hälso- och sjukvården kan behöva återupprättas för att personen ska kunna få adekvat vård och omhändertagande. Ett vårdmöte kan då komma att handla om mycket mer än en specifik medicinsk vårdåtgärd.

Psykosocialt stöd

Med psykosocialt omhändertagande avses ”psykologiskt, psykiatriskt och socialt stöd som ges till drabbad för att förebygga negativa efterverkningar” [59]. Mot bakgrund av den sociala utsatthet som kan följa av att växa upp och leva med atypiska könsorgan [60, 61], och en förhöjd risk för psykosocial och psykiatrisk problematik [62-64], är det av stor vikt att samhället kan erbjuda behovsanpassat psykosocialt stöd till familjer under barnets uppväxt och till ungdomar och vuxna med DSD.

Generella principer

Former för psykosocialt stöd är exempelvis rådgivning, stödsamtal, krisstöd, psykoedukativa insatser och psykoterapi. Personer som ansvarar för det psykosociala omhändertagandet behöver ha tillräcklig och relevant kunskap om DSD (se kapitlet *Multiprofessionell vård över ett livsperspektiv*).

Detta är generella principer för psykosocialt stöd vid DSD:

- Förmedla att DSD-tillstånd är kända – normalisera.
- Vara uppmärksam på föräldrars/patientens frågor och oro.
- Förklara och sätta ord på biologisk könsutveckling så att familjen/patienten kan ställa frågor som är relevanta för dem.
- Upprepa information. Vid återbesök kan samtal inledas med att fråga om vad föräldrar/patienten minns från föregående besök.
- Bistå familjen/patienten i vad de vill berätta för andra, hur det kan sägas och hur frågor kan besvaras.
- Förmedla kontakt med patientföreningar, stödgrupper, webbsidor och samtalsforum för möjligheter till kamratstöd (”peer support”) [56].

Rekommendation om stöd till föräldrar

När DSD upptäcks under de tidiga barndomsåren ligger fokus för det psykosociala stödet till en början på föräldrarna (se figur 1). Regelbundna uppföljningar av barnet och familjen ger DSD-teamen möjlighet att fånga upp och ge stöd vid eventuella svårigheter. Syftet är att förebygga maladaptiva reaktioner och att föräldrarna ska kunna stödja sitt barn på bästa sätt.

Hälso- och sjukvården bör

erbjuda specialiserat psykosocialt stöd till föräldrar i samband med utredning, behandling och uppföljning av barn och unga med DSD.

Motivering till rekommendationen

Rekommendationen grundas på kliniska experters erfarenhetsbaserade bedömning av att åtgärdens nytta överstiger dess eventuella risker samt bedömning av behovet av åtgärden. Bedömningarna har gjorts av svenska experter

under kunskapsstödsarbetet och finns beskrivna i internationella konsensusdokument. Se bilaga *Kunskapsunderlag med metodbeskrivning* (separat publikation).

Behovet av åtgärden uppstår av att kunskapen om DSD är begränsad hos nyblivna föräldrar, hos allmänheten i stort och ofta även inom den icke-specialiserade vården. Detta i kombination med tillståndens intima karaktär medför psykosociala utmaningar för en del föräldrar, exempelvis i relation till att knyta an till sitt barn efter förlossningen och att kunna prata med barnet om kroppen och diagnosen. Sammantaget är det av stor vikt att hälso- och sjukvården kan erbjuda behovsanpassat och specialiserat psykosocialt stöd till föräldrar under barnets uppväxt.

Särskilda situationer och teman

Detta är exempel på situationer och teman för psykosocialt stöd till föräldrar:

- DSD upptäcks vid födelsen
- kirurgisk eller hormonell behandling för barnet övervägs
- nakenhet och integritet
- oro för barnets hälsa och framtid
- adolescensen/puberteten.

Stöd när DSD upptäcks vid födelsen

Föräldrar är ofta oförberedda när ett barn föds med variationer i könskaraktäristika. Reaktionerna varierar men oro är vanligt och ibland kan krisstöd behövas. Det är optimalt om en barnendokrinolog, en barnkirurg och den som ansvarar för det psykosociala omhändertagandet snarast träffar familjen tillsammans. Fokus är initialt på den medicinska situationen kring barnet och på att skapa en förtroendefull relation med föräldrarna.

Faktorer som kan påverka behovet av att ge psykosocialt stöd och/eller anpassa information är t.ex. eventuella syskon, förlossningserfarenheter och familjens kulturella och religiösa bakgrund och sociala sammanhang.

Information och tillgänglighet

Under den tidiga utredningen har en del föräldrar många frågor och ett stort behov av att förstå den medicinska processen. DSD-teamen eftersträvar att ge föräldrarna full insyn i utredningens olika steg och resultat. Det är av stor vikt att teamet är tillgängligt för föräldrarna under utredningstiden. Daglig kontakt ger möjlighet att vid behov stödja föräldrar i att knyta an till sitt barn.

Anknytningsstödjande åtgärder

Anknytningsstödjande åtgärder under utredningstiden kan minska den fixering vid barnets genitalier som lätt uppstår. Barnpsykologisk praxis mer generellt är exempelvis att främja anknytning mellan barn och förälder genom att ge affirmativa kommentarer om barnet. Stödpersonen betonar hur fint barnet är och kommenterar barnets egenskaper i positiva ordalag, och bidrar till att möjliggöra amning om inga hinder finns. Anknytningsstödjande åtgärder kan bli aktuellt även under barnets första år.

Kontakter med närstående

En svårighet är att många närstående saknar kännedom om DSD och att situationen därför kan väcka många frågor. Detta kan försvåra för omgivningen att vara ett stöd för familjen och många föräldrar undrar vad de ska säga.

Ett vanligt råd är att säga som det är till de allra närmaste och att avvakta med att informera övriga, eller att endast informera den senare gruppen om att familjen har fått barn men blir kvar en period på sjukhus. Stödpersonen kan ibland behöva förmedla att föräldrarna inte har en skyldighet att upplysa alla, och att en viss återhållsamhet både bevakar barnets integritet och skyddar dem själva i en utsatt position.

Information om biologisk könsutveckling

En central uppgift för DSD-teamen efter utredningen är att börja förmedla kunskap om den biologiska könsutvecklingen och om orsaken till barnets specifika diagnos till föräldrarna. Information som föräldrar får när barnet föds och under utredningen har visat sig ha stor betydelse för deras copingförmåga efter diagnostillfället [31]. På längre sikt är kunskapen även avgörande för att de ska kunna förmedla informationen till barnet självt på ett lämpligt sätt. Se vidare kapitlet *Patientens rätt till information om sin diagnos och behandlingshistorik*.

När kirurgisk eller hormonell behandling övervägs

Beslut om behandlingar kan aktualiseras vid födelsen eller under uppväxten. Behov av psykosocialt stöd till föräldrar kan uppstå i samband med detta och när information ska ges i anslutning. För situationen där en behandling övervägs för en nyfödd eller ett mycket litet barn, se kapitlet *Utgångspunkter för vård av nyfödda med intersexuella tillstånd*.

Information och stöd när urogenital kirurgi inte genomförs
DSD-teamens erfarenheter visar att många föräldrar har en önskan om tidig genital kirurgi för sitt barn, men också att denna önskan ofta minskar efter att de fått information om ingreppens risker och möjliga komplikationer. Mest erfarenhet finns i dagsläget när det gäller barn med 46,XX CAH. Här behövs ofta upprepade tillfällen med information och stöd innan föräldrar kan känna sig trygga med ett beslut om att avvakta med kirurgen tills barnet själv kan vara delaktig i beslutet. Familjens öppenhet, vana att prata om kroppen och psykiska resurser mer generellt, liksom familjens kulturella bakgrund, är exempel på faktorer som kan påverka processen.

Den tidigare kartläggningen visade att DSD-teamen lade olika mycket vikt vid alternativet att avvakta genom information och stöd till föräldrarna, och att operationerna oftare genomfördes tidigt i team där mindre utrymme gavs [3]. Föräldrar kan bli hjälpta av information om att kortisonbehandlingen oftast är den enda åtgärd som är medicinskt nödvändig, och att behandlingen inledningsvis leder till att klitoris minskar i storlek, för att fortsättningsvis bli mindre framträdande i takt med att barnet växer (se kapitlet *Vård av barn med 46,XX CAH*). Under det första året hinner föräldrar oftast knyta an till sitt barn och får därmed större acceptans för att avvakta med operationerna till dess att barnet själv kan delta i beslutet [3].

Frågor om nakenhet och integritet

När barnet har atypiska könskaraktistika är föräldrar ofta oroliga för hur barnets sociala omgivning ska reagera och hur det kan påverka barnets självkänsla. För att minska risken för överbeskyddande ges föräldrar råd och stöd i att normalisera alla förhållanden i så stor utsträckning som möjligt. Information om barnets DSD behöver ges till förskolepersonal och barnvakter.

Risken för utsatthet ökar under skoltiden, exempelvis i samband med ombyte och idrottslektioner. DSD-teamet behöver kunna ge råd och stöd till föräldrarna, barnet självt samt i kontakter med skolpersonal, för att proaktivt verka för trygghet för barnet under skoltid.

Oro för barnets hälsa och framtid

Enligt DSD-teamens erfarenhet försöker föräldrar ibland att "hjälpa" sitt barn genom att inte prata om det som gör barnet nedstämt och oroligt. Teamet söker här stödja föräldrar i att ha en beredskap för att orka "stå kvar" – att lyssna på och tala med barnet om det som känns svårt (validering).

Om föräldrarna inte vågar berätta för barnet om diagnosen och den tidiga kirurgin kan det medföra skuld och skam hos både förälder och barn, och en aversion mot sjukhus hos den unga personen. DSD-teamet behöver stötta föräldrar i att vara öppna gentemot barnet (se kapitlet *Patientens rätt till information om sin diagnos och behandlingshistorik*). Om det finns andra föräldrar och barn som gått igenom liknande erfarenheter kan de utgöra ett betydelsefullt stöd för familjen.

Stöd i adolescens

En del föräldrar kan behöva stödjas i att låta barnet bli mer självständigt under puberteten.

Rekommendation om stöd till patienter

Det övergripande målet med psykosocialt stöd till patienten är att främja psykisk hälsa och livskvalitet för individen.

Hälso- och sjukvården bör

erbjuda specialiserat psykosocialt stöd till barn, ungdomar och vuxna med DSD.

Motivering till rekommendationen

Rekommendationen grundas på kliniska experters erfarenhetsbaserade bedömning av att åtgärdens nytta överstiger dess eventuella risker samt bedömning av behovet av åtgärden. Bedömningarna har gjorts av svenska experter under kunskapsstödsarbetet och finns beskrivna i internationella konsensusdokument. Se bilaga *Kunskapsunderlag med metodbeskrivning* (separat publikation).

Behovet av åtgärden uppstår av att kunskapen om DSD är begränsad hos allmänheten i stort och ofta även inom den icke-specialiserade vården. Detta i kombination med tillståndens intima karaktär medför psykosociala utma-

ningar för patienter: under barndomen, i tonåren och i vuxen ålder. Sammantaget är det av stor vikt att hälso- och sjukvården kan erbjuda behovsanpassat och specialiserat psykosocialt stöd till barn, ungdomar och vuxna med DSD.

Särskilda situationer och teman

Detta är centrala situationer och teman för psykosocialt stöd till patienter:

- Stöd till barnet under uppväxten
- Diagnos i tonår eller vuxen ålder
- I samband med kirurgisk eller hormonell behandling
- Integritet – hur öppen man är om tillståndet
- Skamkänslor
- Traumabearbetning
- Funderingar kring identitet och könsidentitet (se kapitlet *Psykosexuell utveckling och DSD*)
- Frågor om nära relationer, sexualitet och fertilitet (se kapitlet *Sexuell och reproduktiv hälsa*).

Stöd till barnet under uppväxten

Stöd direkt till barnet kan behövas, exempelvis om

- föräldrarna befinner sig i kris pga. barnets DSD och barnet visar tecken på otrygg anknytning
- barnets psykosociala situation är svår (skola och kamrater) eller om barnet visar tecken på nedstämdhet
- barnet är socialt utsatt på grund av normbrytande könsspecifika beteenden och identitetsuttryck.

Liksom för alla barn kan utvecklingspsykologiska, kognitiva eller emotionella svårigheter framkomma under skoltiden och föranleda remittering till relevant utredningsenhet. Om ett barn med DSD har en könsdysforisk problematik kontaktas närmaste könsidentitetsmottagning för diskussion om fortsatt utredning och stöd, se även *God vård av barn och ungdomar med könsdysfori* [65]. Om könsbekräftande behandling med tiden blir aktuell sker den medicinska uppföljningen inom DSD-teamet i samarbete med det team som utreder och behandlar könsdysforin.

Diagnos i tonår eller vuxen ålder

Unga eller vuxna män och kvinnor som får en DSD-diagnos, eller som vetat om den sedan barndomen, kan av olika skäl behöva avgränsat psykosocialt stöd eller en psykologisk intervention. Till en början kan det handla om att hantera eventuell chock som uppstår i samband med diagnostillfället eller då funktionshinder konstateras. Diagnosen kan exempelvis medföra information om en annan kromosomuppsättning än den man trott, avsaknad av inre könsorgan, utebliven pubertetsutveckling eller infertilitet, eller en upplevelse av att som flicka i puberteten börja utvecklas i manlig riktning. Ibland kan krisstöd bli aktuellt i samband med diagnostillfället.

Senare kan det handla om att hantera de utmaningar som diagnosen medför. Variationer i könsskarakteristika får ofta stor betydelse under tonårstiden

och som ung vuxen, då nära relationer och sexualitet aktualiseras. Vidare under livet kan psykosocialt stöd behövas för att personen ska få möjlighet att fungera i samhället och efterfråga adekvata medicinska behandlingar och andra insatser för att få så bra livskvalitet som möjligt.

Det finns även personer som har diagnos inom ramen för ett syndrom och som även har behov av habiliterande åtgärder eller kontakt med kommunens psykosociala team. Många patienter beskriver för professionella i de specialiserade teamen att en möjlighet till samtal, med någon som känner till diagnosen och den utsatthet som den kan innebära, har stor betydelse. Detta är även viktigt då egenvalda kirurgiska ingrepp och hormonbehandlingar blir aktuella.

I samband med kirurgisk eller hormonell behandling

Behovsanpassat psykosocialt stöd behöver kunna erbjudas i samband med beslut om behandlingar, exempelvis hormonbehandling, dilatationsbehandling, eller kirurgisk behandling. Diskussionerna sker i första hand med behandlande läkare, men utöver det kan samtal vara viktigt för att utforska betydelsen av och eventuell oro och farhågor inför ingrepp och behandlingar. Det är också viktigt att försäkra sig om att information om de långsiktiga konsekvenserna av behandlingen uppfattats, så att personen kan ge ett informerat samtycke.

Integritet – hur öppen man är om sitt tillstånd

Eftersom DSD-tillstånd ofta är ovanliga, inte allmänt kända, och berör områden i livet som är både viktiga och ibland intima, är det inte självklart att vara öppen med att man har en variation i könsutvecklingen. Funderingar om, och i så fall hur mycket, vänner och närstående ska vara införstådda är vanliga.

Skamkänslor

Flera kvalitativa studier beskriver att personer med DSD kämpar med skamkänslor kring kropp och identitet [60, 61, 66]. Ett sätt att hantera dem kan vara att undvika relationer som kan leda till sexuellt umgänge, och ibland även nära relationer mer generellt. Det psykosociala omhändertagandet syftar till att förebygga skamkänslor, och om det är ett problem, ge verktyg att hantera negativa känslor och minska risken för sekundär påverkan.

Trauma

Det förekommer att vuxna med DSD har negativa upplevelser av tidigare vårdmöten, t.ex. bryska eller förevisande underlivsundersökningar i flera personers närvaro [3]. Psykologisk behandling mot traumatisk stress kan då bli aktuell.

Psykoosexuell utveckling och DSD

DSD-tillstånd definieras av att den biologiska könsutvecklingen har påverkats i något avseende under fosterlivet (se kapitlet *Inledning*, avsnittet *DSD-klassifikationen*). Det här kapitlet beskriver situationer där även psykosexuella (psykologiska) aspekter av könsutveckling kan aktualiseras i kontakten med barnets föräldrar. Hälso- och sjukvården behöver därutöver ha en lyhördhet för att frågor om psykosexuella aspekter kan uppstå för enskilda patienter (se kapitlet *Psykosocialt stöd*).

Psykosexuella aspekter

De psykosexuella aspekter som studerats mest i relation till DSD är:

- sexuell läggning – lust, attraktion och förälskelse kan riktas mot personer av det motsatta könet, det egna könet eller båda könen, vara orelaterad till kön, eller inte riktas utåt (hetero-/homo-/bi-/pan-/asexualitet) [67, 68]
- könstypiska beteenden (könsrolls-beteenden) – aktiviteter och intressen som i befolkningen oftare ses hos män respektive kvinnor, exempelvis preferens för vissa sorters leksaker under barndomen [69], intressen, yrkesval och klädval
- könsidentiteten – den inre upplevelsen av könstillhörighet, dvs. av att vara flicka/kvinna, pojke/man eller ett annat, icke-binärt kön.

Det följande handlar primärt om utvecklingen av könsidentitet.

Psykosexuell utveckling

I dag tyder forskning på att den psykosexuella utvecklingen styrs av såväl biologiska faktorer som sociala faktorer, och att dessa interagerar med varandra över tid [70-74]. Exponeringen för androgener under fosterlivet påverkar även hjärnan ("imprinting") vilket kan påverka könsrolls-beteende, könsidentitet och sexuell läggning [73, 75]. Exempelvis leker flickor med CAH oftare lekar som traditionellt är mer typiska för pojkar [76-78] och har oftare traditionellt manliga yrken och intressen som vuxna, än flickor/kvinnor utan CAH [78, 79]. Andelen som i vuxen ålder utvecklar manlig könsidentitet (identifierar sig som män) uppskattas till mellan 2 och 8 procent [80-84].

Testosteronexponeringen under fosterlivet har dock ett starkare samband med lekbeteende och könsrolls-beteenden än med könsidentiteten [85, 86]. Föräldrar till barn (46,XX) med CAH, liksom föräldrar till barn med andra DSD-tillstånd, behöver informeras om detta. Enligt ett europeiskt konsensus-uttalande från 2018 [9] är det viktigt att förklara följande för föräldrar till barn med DSD:

- Det är skillnad mellan beteende (främst lekbeteende) under barndomen och könsidentitet som vuxen.
- Bedömningen av vilket kön barnet ska växa upp i senare kan komma att ändras i enlighet med hur barnet väljer att uttrycka sitt kön.
- Det slutliga målet bör vara att barnet känner sig tillfreds med sin könstillhörighet ("gender contentedness").

Föräldrar kan även behöva stödjas i att inte värdera eller tolka barnets lekbe-
teenden och intressen som tecken på framtida könsidentitet, och att acceptera
barnet som det är utan förväntan om något visst utfall [70].

Barn börjar ofta att kategorisera sig själva och världen omkring sig utifrån
kön vid två till tre års ålder. Utvecklingsprocessen till en medveten könsiden-
titet fortgår under hela uppväxten för att ofta stabiliseras i vuxen ålder [70].
De flesta personer, vare sig de har DSD eller inte, kommer i vuxen ålder ha
en könsidentitet som stämmer överens med den tilldelade könstillhörigheten.

Olika aspekter av könsinkongruens

Könsinkongruens uppstår när en persons könsidentitet inte överensstämmer
med den tilldelade juridiska könstillhörigheten. Könsinkongruens kan – men
behöver inte nödvändigtvis – även medföra:

- ett obehag eller lidande – tidigare diagnostiserat utifrån kriterier i DSM-
IV ("Gender Identity Disorder"); motvarande diagnos i nuvarande DSM-
5 är "Gender Dysphoria" (könsdysfori)
- en önskan om att ändra kroppen så att den överensstämmer med könsi-
dentiteten. I det fall könsidentiteten är man eller kvinna (binär) och inte
stämmer med den juridiska könstillhörigheten klassificeras det som trans-
sexualism enligt ICD-10 (64.0).

Könsinkongruens i befolkningen och vid DSD

Uppgifter om förekomsten av könsinkongruens varierar, bl.a. beroende på
vilken aspekt som studerats och metodologiska skillnader mellan studier.
Transsexualism har i en metaanalys rapporterats som mycket sällsynt när det
beräknas som antal personer som fått könsbekräftande vård i en hel befolk-
ning (4,6 per 100 000, dvs. 0,000046 procent) [87]. När andra aspekter av
könsinkongruens har självrapporterats i befolkningsstudier är förekomsten
högre, t.ex. 0,5–1,3 procent [88], 0,2–0,6 procent [89], och 0,5– 2,8 procent i
Stockholms län [90].

Varierande metoder och resultat ses även i motsvarande studier av vuxna
med DSD. Forskningsöversikter beskriver att andelen bland personer med ett
DSD-tillstånd som rapporterar någon form av könsinkongruens är högre än i
allmänna befolkningen, och att förekomsten varierar bl.a. beroende på vilket
DSD-tillstånd det handlar om [72, 86].

Icke-binär könsidentitet rapporteras i en europeisk studie av 12 av 1 040
deltagare med DSD (1 procent) [91]. Könsidentitet och könsinkongruens
skiljer sig från situationen för personer som inte har ett DSD-tillstånd, vilket
gör att studier kan ge svårtolkade resultat. Ett behov av att utveckla bedöm-
ningsmetoder som fångar icke-binär könsidentitet eller könsdysfori bland
personer med DSD påtalas av flera [70, 91].

Bedömning av könstillhörighet

För nyfödda med DSD som inte enkelt kan tilldelas kön som pojke eller
flicka gör DSD-teamen en multidisciplinär bedömning av vilket kön som är
bäst för det enskilda barnet att växa upp i. Molekylär diagnostik används för
att om möjligt identifiera det bakomliggande tillståndet. Bedömningen görs

under beaktande av samtliga utredningsresultat och samråds med barnets föräldrar, varefter barnets juridiska könstillhörighet registreras.¹²

Utifrån rådande kunskap om vilken könsidentitet som är mest sannolik rekommenderas i konsensusuttalanden att kvinnlig könstillhörighet tilldelas nyfödda 46,XX med CAH, 46,XY med CAIS och 46,XY med LH-receptorbrist med väldefinierad molekylär orsak, medan manlig könstillhörighet rekommenderas för nyfödda 46,XY med HSD17β3-brist och SRD5α-brist [49]. För ovotestikulär DSD (uppskattad förekomst 1 av 100 000 nyfödda [92]) och andra tillstånd bedöms kunskapen alltför begränsad för att en generell rekommendation om vilket kön barnet ska växa upp i ska kunna ges [49].

När det gäller barn (46, XX) med CAH rekommenderas att kvinnlig könstillhörighet tilldelas eftersom rådande kunskap tyder på att mer än 90 procent kommer att identifiera sig som kvinnor [93, 94]. Vid den högsta viriliseringsgraden Prader 5 har man internationellt börjat diskutera möjligheten att tilldela manlig könstillhörighet [95, 96]. Ett sådant val gör frågan om tidig genital kirurgi irrelevant men aktualiserar frågor om exempelvis behov av hormonsubstitution, gonadektomi och utebliven fertilitet.

Den tilldelade könstillhörigheten vid födelsen beskrivs som den faktor som bäst förutsäger den framtida könsidentiteten [97, 98]. I dagsläget finns dock inget sätt att förutsäga könsidentiteten för en enskild individ. Enligt nuvarande kunskap kan könsidentiteten i vuxen ålder oftare avvika från den tilldelade könstillhörigheten, eller vara svår att predicera, vid följande diagnoser:

- 46,XY 5αRD-2-brist och 46,XY 17β-HSD-brist: Eftersom nyfödda kan ha kvinnlig fenotyp och sakna andra tecken registreras barnet vanligen som flicka utan att något DSD-team har inkallats. I samband med virilisering i puberteten väljer ungefär hälften att fortsätta leva som män [99].
- 46,XX CAH: Mellan 2 och 8 procent bland de som vuxit upp som kvinnor har i vuxen ålder rapporterat att könsidentiteten avviker från den tilldelade juridiska könet [80-84, 91].
- 46, XY PAIS: Egeninitierad "gender change" rapporteras i en översikt av 9 av 99 individer (9 procent) [100].
- Ovotestikulär DSD: Ett fåtal små studier tyder på att patienter kan vara tillfreds med en tilldelad könstillhörighet som såväl man som kvinna [101, 102] men också att könsdysfori kan uppstå [49]. Sammantaget är den framtida könsidentiteten svår att förutsäga.

¹² Det finns ingen särskild reglering för tilldelande av juridisk könstillhörighet för nyfödda med intersexuella tillstånd. Liksom för andra barn som föds i Sverige registreras barnets könstillhörighet enligt folkbokföringslagen (1991:481). Av 24 § folkbokföringslagen framgår att ett barns födelse ska anmälas till Skatteverket. Anmälan ska göras så snart som möjligt. För ett barn som utreds av ett DSD-team görs anmälan av teamet då utredningen är slutförd och man kommit fram till i vilket kön barnet ska registreras. Av 18 § folkbokföringslagen framgår att ett personnummer fastställs som identitetsbeteckning för varje folkbokförd person. Personnumret innehåller födelsetid, födelsennummer och kontrollsiffra. Födelsetiden anges med sex siffror, två för året, två för månaden och två för dagen i nu nämnd ordning. Födelsennumret består av tre siffror och är udda för män och jämnt för kvinnor.

Rekommendation om information vid bedömning av könstillhörighet

För DSD-teamens samtal med föräldrar efter avslutad nyföddhetsutredning, om vilket kön som bedöms som bäst för barnet att växa upp i, ges följande rekommendation:

Hälso- och sjukvårdens DSD-team bör om den aktuella DSD-diagnosen motiverar det, informera vårdnadshavare om att det juridiska kön som barnet tilldelas genom fastställande av personnummer, oftast men inte alltid är det kön som barnet senare kommer att identifiera sig med.

Motivering till rekommendationen

Rekommendationen grundas på kliniska experters erfarenhetsbaserade bedömning av att åtgärdens nytta överstiger dess eventuella risker. Bedömningen har gjorts av svenska experter under kunskapsstödsarbetet och finns beskriven i ett internationellt konsensusdokument. Se bilaga *Kunskapsunderlag med metodbeskrivning* (separat publikation).

Kunskap om DSD-tillstånd och psykosexuell utveckling är inte allmänt spridd. Det är viktigt att föräldrar till nyfödda med vissa DSD-tillstånd medvetandegörs om den rådande kunskapen och att informationen ges på ett balanserat sätt. Senare under barnets uppväxt är det viktigt att inte övertolka ett barns lekbeteende eller intressen som tecken på könsidentitet (se ovan).

Hormonbehandling vid DSD

Hormonbehandling vid DSD utgörs oftast av behandling med manliga eller kvinnliga könshormoner (testosteron respektive östrogen). Andra hormoner kan krävas eller övervägas vid vissa DSD-tillstånd, såsom hydrokortison och aldosteron vid CAH, och tillväxthormon vid Turners syndrom och "mixed gonadal dysgenesis".

Testosteronbehandling kan övervägas för nyfödda

Utredning av barnets testosteronproduktion

Hos barn med karyotyp 46,XY och fungerande testiklar ses en ökad testosteronproduktion under de första 3 till 6 levnads månaderna. Testosteronproduktionen under denna "minipubertet" ger viktig information om i vilken mån kroppsegen pubertetsutveckling senare kan förväntas [103].

Nyfödda med 46,XY DSD utreds med kontroll av follikelstimulerande hormon (FSH), luteiniserande hormon (LH) och testosteron under de första månaderna. I en del fall kan utredning med stimuleringstest med humant Chorionic Gonadotropin (hCG-stimulationstest) bli aktuellt för att bedöma testikelfunktionen. Om testosteronproduktionen och mängden erekt vil vävnad bedöms som otillräcklig kan behandling med testosteron övervägas [104]. Indikationen för testosteronbehandling behöver individualiseras utifrån varje diagnos och varje enskilt barn. Om den spontana testosteronproduktionen är tillräcklig brukar inte testosteronbehandling krävas. Då avvaktar man vad den spontana sekretionen under minipubertet har för effekt på tillväxten.

Behandling

Testosteronbehandling av nyfödda övervägs huvudsakligen för barn med 46,XY-kromosomer och mikropenis. Definitionen av mikropenis är sträckt penislängd som är 2,5 standardavvikelser kortare än medelvärdet för åldern, utan att hypospadi samtidigt föreligger [105]. Detta innebär en sträckt penislängd om < 2–2,5 cm efter fullgången graviditet [104, 106]. Medfödd mikropenis kan bero på hormonella avvikelser under fosterutvecklingen och kan uppträda isolerat ("true micropenis") eller som en del av olika DSD-tillstånd [107].

Syftet med tidig testosteronbehandling är främst att uppnå en förbättrad tillväxt av penis. Vid andra tillstånd än mikropenis kan syftet även vara att underlätta eventuella rekonstruktiva kirurgiska ingrepp i framtiden.

I Sverige används i huvudsak två olika preparationer för behandling med testosteron/dihydrotestosteron (DHT) under det första levnadsåret: testosteron i injektionsform (licenspreparat), eller DHT-gel som appliceras lokalt på penis. Erfarenheten bland svenska experter är att behandlingen i regel tolereras väl av nyfödda och att tillväxten av penis kan vara tydligt märkbar.

Testosteronbehandling vid andra 46,XY DSD-diagnoser

Effekten av testosteronbehandlingen förutsätter att testosteronet kan omvandlas till DHT som har en högre affinitet för androgenreceptorn och är nödvändig för utveckling och tillväxt av de manliga yttre könsorganen. Eftersom omvandling till DHT inte kan ske vid 5- α -reduktasbrist fungerar testosteronbehandlingen inte för nyfödda med 5- α -reduktasbrist och mikropenis. I stället kan dihydrotestosteronsalva användas vid 5- α reduktasbrist.

Det finns fallrapporter som beskriver ökad virilisering på kort sikt efter testosteronbehandling även hos barn och unga med partiell androgenokänslighet [108]. Osäkerheten är dock stor huruvida en eventuell effekt kvarstår in i vuxen ålder för personer med PAIS, och det finns studier som talar emot det [109]. Ett behandlingsförsök med testosteron eller DHT i hög dos kan enligt en internationell rekommendation övervägas för barn med PAIS och beskrivas som en möjlig behandling i samtal med barnets föräldrar [110].

Induktion av pubertetsutveckling

Hos unga med utvecklingsavvikelser i testiklar och äggstockar (gonaddysgenesi) kan produktionen av könshormoner vara otillräcklig för att pubertetsutvecklingen ska starta. Det är också fallet om könskörtlarna tidigare har konstaterats vara outvecklade och avlägsnats på grund av förhöjd risk för tumörutveckling. Pojkar med 5- α -reduktasbrist kan klara sig utan testosteronbehandling under puberteten då det testosteron som testiklarna producerar omvandlas till DHT av ett isoenzym till 5- α -reduktas i levern och i huden.

Behandlingen syftar till att imitera den fysiska och psykiska utveckling som vanligen sker under inverkan av kroppsegna könshormoner i puberteten. Här ingår exempelvis utveckling av sekundära könskaraktistika och ökad benmineralisering, samt att skapa förutsättningar för förväntad utveckling vad gäller längdtillväxt och muskelmassa. Behandlingen behöver anpassas till individen och behandlingseffekten, bl.a. för att undvika snabb skelettmognad och en alltför tidig slutning av tillväxtzonerna vilket kan påverka slutlängden. Innan behandlingen inleds är det viktigt att försäkra sig om att ungdomen önskar den, dvs. att den är i överensstämmelse med personens könsidentitet.

Riktlinjer kring pubertetsinduktion vid DSD och andra tillstånd håller på att utarbetas inom det europeiska nätverket för ovanliga endokrina tillstånd (European Reference Network on Rare Endocrine Conditions, Endo-ERN).

Administrationsformer

Testosteronbehandling för manlig pubertetsutveckling kan administreras som gel eller i injektionsform. Östrogenbehandling för kvinnlig utveckling kan ges som plåster och i tablettform. För- och nackdelar med de olika tillvägagångssätten kan påverka hur väl ungdomen följer behandlingen och behöver diskuteras i samråd med den unge själv och med föräldrar. I Sverige har injektionsbehandling dominerat vid induktion av manlig pubertet eftersom erfarenheten av denna administrationsform är stor och det är relativt enkelt att få en injektion per månad hos sjuksköterska.

Gel eller salva som appliceras dagligen på arm, lår eller bröstkorg ger en jämnare koncentration i blodet jämfört med injektioner. Möjliga risker är hudirritation och överföring till andra. Det är viktigt att försäkra sig om att

doseringen följs när den unge sköter behandlingen själv, och att området där gelen appliceras skyddas från att komma i kontakt med annan person tills den torkat in.

Substitutionsbehandling i vuxen ålder

När patienten har uppnått full pubertetsutveckling förs en diskussion om fortsatt behandling och uppföljning. Medicineringen behöver fortgå åtminstone upp till den ålder då nivåerna av testosteron respektive östrogen naturligt sjunker hos de flesta personer med kroppsegen produktion.

Doserna och behandlingsintervallen behöver anpassas utifrån behandlingseffekten hos den enskilde patienten och kontinuerligt följas upp med lämpliga tidsintervall. Liksom vid pubertetsinduktion behöver tillgängliga administrationsformer och preparat diskuteras för att underlätta för personen att följa behandlingen.

Kromosomala DSD-tillstånd

Turners syndrom och Klinefelters syndrom är de vanligaste könskromosomavvikelserna hos kvinnor och män och räknas inte till de sällsynta hälsotillstånden i befolkningen¹³. De är således vanligare än de flesta av tillstånden i DSD-klassifikationen. Liksom CAH medför de också medicinska problem i högre utsträckning än de övriga tillstånden. För barn med dessa syndrom finns inte några frågor kring individens könstillhörighet utifrån biologiska könskaraktäristika vid födelsen.

Vid "mixed gonadal dysgenesis" (MGD) är könskromosomuppsättningen blandad, vanligen 45X/46XY men även andra kombinationer och ringkromosomer förekommer. Detta leder till varierande funktion hos gonaderna beroende på hur stor del av cellerna som har karyotyp 46,XY respektive 45,X. MGD kan därför diagnostiseras hos både pojkar och flickor och ha varierande grad av maskulinisering. Turners syndrom med Y-kromosommaterial kan ses som den ena ytterligheten av MGD.

Turners syndrom

Turners syndrom (TS) är den vanligaste könskromosomavvikelsen hos kvinnor och förekommer hos 1 av 2 000–2 500 nyfödda flickor. Vid TS saknas den ena X-kromosomen helt (monosomi 45,X) eller delvis (mosaik 45,X/46,XX). Iso-, ring- eller Y-kromosomfragment och deletion kan också förekomma.

Nationellt vårdprogram

Svenska Turnerakademien publicerade 2000 ett vårdprogram för multidisciplinär, teambaserad vård av TS. Det uppdateras regelbundet och är tillgängligt på Internetmedicins hemsida [111].

Upptäckt och diagnos

Medelåldern vid diagnos rapporterades 2007 till 10 år för dem med monosomi och 18 år för dem med mosaik [112]. Tecken som är förenliga med TS kan ses redan vid födseln, såsom svullna händer, fötter och nacke, halsveck och ibland även medfödda hjärtfel. Under uppväxten kan avvikande längdkurva (kortvuxenhet) och avsaknad av pubertet och utebliven menstruation (primär amenorré) leda till upptäckt. I vuxen ålder sker upptäckt ofta i samband med fertilitetsutredning eller på grund av sekundär amenorré och prematur menopaus redan i 20–30-årsåldern.

När TS misstänks behöver en kromosombild fastställas för att bekräfta diagnosen. Vid mosaik rekommenderas ytterligare en kromosomanalys på annan vävnad för att bekräfta graden av mosaik, t.ex. med FISH-teknik.

Kortvuxenhet, som oftare ses vid monosomi, möjliggör tidigare upptäckt. Att det finns ett stort mörkertal av personer med TS framgår av en registerstudie som visade att 52 procent av alla som hade blivit gravida inte hade fått

¹³ Socialstyrelsens termbank definierar ett sällsynt hälsotillstånd som ett hälsotillstånd med låg prevalens. Som vägledning kan förekomst hos färre än 5 av 10 000 invånare anses som låg prevalens.

sin Turnerkaryotyp diagnostiserad före första graviditeten [113]. Andelen överensstämmer med andelen patienter med TS och mosaik som rapporteras från olika delar av världen [114]. Sammantaget tyder det på att många personer med TS fungerar väl och sannolikt har en mosaik.

Symtom och svårigheter

Symtom och svårigheter förekommer i olika grad hos personer med TS, och de vanligaste beskrivs kortfattat nedan. För information om utredning, behandling och uppföljning hänvisas till det nationella vårdprogrammet [111].

Hjärt- och kärlproblem

Medfödda hjärtfel och högt blodtryck ses hos 25–30 procent av patienterna och förekommer oftare vid monosomi. Behandling av högt blodtryck tidigt i livet är viktigt för att förhindra att aortan (stora kroppspulsådern) vidgar sig, vilket utgör en risk för brusten aorta [115]. Risken för detta är tolv gånger högre för kvinnor med TS än för övriga kvinnor i befolkningen [116].

Kortvuxenhet

Kortvuxenhet ses oftare hos patienter med monosomi. I Sverige registrerades 1988 tillväxthormonbehandling för kortvuxenhet vid TS. Om diagnosen ställts i barnåren kan behandlingen ges redan från 2–3 års ålder. Behandlingen ges i så fall som subkutana (under skinnet) injektioner dagligen upp till cirka 15 års ålder, då pubertetsutveckling vanligen behöver induceras.

En svensk nyligen publicerad uppföljning under 20 år visar att medellängden hos kvinnor med TS som fått tillväxthormon under uppväxten är 153 cm, jämfört med 147 cm hos dem som inte fått denna behandling, och 168 cm hos kvinnor utan TS i motsvarande ålder i befolkningen. Resultaten tyder vidare på att behandlingen inte har haft någon negativ påverkan på hjärt- och kärlsystemet och att den inte heller har medfört bättre upplevd livskvalitet för patienterna [116, 117]. I regel medför en kroppslängd under 140 cm praktiska svårigheter i det dagliga livet (hyllor, skåp, bilsäten m.m.). Forskningsrönen är nya men ger anledning att överväga om en mer individualiserad tillväxthormonbehandling, som ges till dem som bäst behöver den, ska rekommenderas i det nationella vårdprogrammet [111] i framtiden.

Utebliven pubertet

För en del patienter med TS kommer pubertetsutvecklingen igång spontant. I annat fall behövs pubertetsinduktion med östrogen.¹⁴ För en del patienter kan även manligt könshormon (androgener) övervägas för att få igång hårväxt och muskulatur. I stora studier har inte någon ökad risk för bröstcancer kunnat påvisas hos kvinnor med TS som fått östrogenersättning [118]. Se även kapitlet *Hormonbehandling vid DSD*.

Hypotyreos

Hypotyreos (underfunktion av sköldkörteln) är avsevärt vanligare hos kvinnor med TS jämfört med kvinnor i den övriga befolkningen: 30 kontra 2 procent i unga år, och 50 kontra 18 procent i högre åldrar [119].

Risk för tjock ärrbildning

Patienter med TS har en ökad risk för keloid (tjock ärrbildning) efter operativa ingrepp på bålen och i ansiktet. Patienter som överväger operation av

¹⁴ Under förutsättning att patienten har kvinnlig könsidentitet.

vårtor eller leverfläckar i ansiktet behöver informeras om att ärret kan bli mer markerat än ursprungsfläcken. Om operation av besvärande halsveck övervägs behöver plastikkirurg med kunskap om TS konsulteras.

Hörselnedsättning

Hörselnedsättning av den typ som drabbar befolkningen sker tidigare hos kvinnor med TS. Cirka 30 procent har hörapparat från 30 års ålder [117].

Nedsatt fertilitet

För en del patienter med TS, oftast vid monosomi, finns endast bindvävsstråk på platsen för äggstockarna ("streak gonads"), vilket medför att ägganlag inte kan produceras. Spontan graviditet sker hos cirka 10–15 procent, vanligen hos kvinnor med mosaik i kromosombilden [113, 120]. Kvinnor med TS och spontan pubertet rekommenderas enligt det nationella vårdprogrammet [111] gynekologkontakt för att undersöka livmoder och äggstockar och för att diskutera preventivmedel.

Det finns en risk att äggstockarnas produktion av äggceller avtar tidigare än för kvinnor utan TS. Diskussion kan ske med gynekolog om den eventuella möjligheten att ta ut och frysa ägg eller ägganlag för framtida bruk. Det är dock viktigt att genomgå noggranna hjärt- och kärlkontroller innan graviditet påbörjas vid TS, med tanke på den ökade risken för en bristning i kroppspulsådern [111].

Livskvalitet

Under barn- och ungdomsåren har en del neurokognitiva och sociala svårigheter beskrivits. Det är dock små patientgrupper som studerats, utan jämförelsegrupp [58, 121]. Studier om självskattad livskvalitet senare i livet har inte visat på någon skillnad mellan kvinnor med respektive utan TS [121, 122], eller mellan kvinnor med TS som fått respektive inte fått tillväxtfrämjande behandling [117, 121, 123, 124]. Antalet patienter som är gifta eller sammanboende är väsentligen lika som i befolkningen i övrigt, enligt en uppföljning under 20 år [117]. Däremot skattar kvinnor med TS sin livskvalitet lägre om de har hörselnedsättning, då detta är så mycket vanligare vid TS och i unga år, jämfört med kvinnor utan TS i befolkningen. Hörselnedsättning rapporteras som ett socialt hinder i studierna ovan.

Arbetsituationen kan behöva anpassas

Kvinnor med TS studerar och arbetar i samma utsträckning som övriga befolkningen, med reservation för att de behöver anpassa arbetsuppgifterna till sina behov och svårigheter. Högre upp i vuxen ålder kan vården behöva hjälpa till med intyg till arbetsgivare angående t.ex. ändrade arbetsuppgifter och nedsatt arbetstid. Skälet är att olika faktorer kan leda till en generell nedsatt ork, såväl psykiskt som fysiskt. Särskilt kan kortvuxenhet, hörselnedsättning, hjärtoperationer, skolios och frakturer ge ett tillstånd av "tidigt åldrande" som gör att patienten inte orkar med vissa moment eller orkar vara uppmärksam på ett sätt som arbetet kräver.

Sexualmedicinsk rådgivning

Sexualmedicinsk rådgivning erbjuds i regel vid första besöket och sedan löpande hos gynekolog. Ultraljud av underlivet görs, och kvinnan informeras om livmoder och äggstockars eller ägganlags utseende. En gynekolog går också igenom att det finns en högre risk för sekundär amenorré och prematur

menopaus än hos kvinnor i övrigt. Preventivmedel, möjlighet till ägg- och embryodonation, olika former av äggbevarande möjligheter och adoptionsmöjligheter diskuteras.

Om det finns en Y-linje i kromosombilden kan det innebära en ökad risk för tumörbildning (gonadoblastom med viss malignitetsrisk). Dessa fall följs regelbundet. Ibland leder det till att äggstockarna opereras bort i förebyggande syfte.

Den familjerådgivning som ges beror på patientens hjärt- och kärlstatus. Det är viktigt att diskutera vilka risker en graviditet kan innebära och vilka andra möjligheter det finns för familjebildning och att erbjuda psykosocialt stöd i anslutning. Om medfödda hjärt- och kärlavvikelse finns (eller har opererats) avråds enligt det nationella vårdprogrammet [111] från graviditet pga. den ökade risken för aortadissektion vid medfödda hjärtfel och aortadilatation vid TS. Resultaten från en nationell registerkartläggning har visat att kvinnor med TS och spontan graviditet får friska barn i samma utsträckning som kvinnor utan Turnerkaryotyp i den allmänna befolkningen [113]. Missfall förekommer dock oftare vid spontana graviditeter hos kvinnor med TS än hos kvinnor i allmänna befolkningen [120, 125].

Psykosocialt stöd

Det är viktigt att behovsanpassat psykosocialt stöd kan erbjudas familjer och patienter med TS. Liksom vid övriga DSD-tillstånd varierar behovet mellan individer, familjer och livssituationer. Se vidare kapitlet *Psykosocialt stöd*.

Klinefelters syndrom

Klinefelters syndrom (KS) är den vanligaste könskromosomavvikelsen och förekommer hos ungefär 1 av 600–700 nyfödda pojkar. Hos flertalet beror tillståndet på en övertalig X-kromosom (47,XXY i stället för 46,XY). Det finns även varianter med fler X-kromosomer (48,XXXXY och 49,XXXXXY) och mosaikformer där vissa av kroppens celler har kromosomuppsättning 46,XY och andra 47,XXY.

Nationellt vårdprogram saknas

I nuläget finns det inget nationellt vårdprogram för KS. Det finns information om testosteronbrist (hypogonadism) och hormonbehandling som är relevant för vård av patientgruppen på exempelvis Internetmedicins webbplats, liksom internationella behandlingsriktlinjer [126].

Upptäckt och diagnos

Symtom som kan leda till upptäckt av KS saknas i stort sett före puberteten. Pubertetsåldern är vanligtvis densamma som hos jämnåriga men ökningen av testosteronnivåer och pubertetsutvecklingen är mer långsam, och med svagare maskulinisering. Fenotypvariationen bland vuxna personer med KS är stor men gemensamt för alla är att testiklarna är betydligt mindre än normalt (1–6 ml jämfört med 12–25 ml) [127, 128].

Testikelpalpation är en enkel undersökning som ger ledtråd till diagnosen och kan göras av personen själv. Storleken kan sedan jämföras med testikelm modeller. En vuxen man eller pojke som har genomgått puberteten och ändå har små testiklar har med stor sannolikhet KS.

Analys av hypofyshormonet FSH kan vara ett enkelt sätt att finna män med möjlig KS. Bristande spermiobildning leder till ökade nivåer av hypofyshormonet FSH, och vid KS är FSH oftast kraftigt förhöjt. Diagnosen bekräftas genom kromosomanalys.

Endast 25 procent av personer med KS uppskattas få diagnosen under sin livstid, trots att patientgruppen har en översjuklighet som medför behov av vård och medicinska undersökningar (se kommande avsnitt) [127]. När tillståndet upptäcks sker det oftast i samband med barnlöshetsutredning i vuxen ålder. Ibland sker upptäckt i samband med genetisk undersökning under graviditeten, eller om läs- och skrivsvårigheter och/eller förväntad långvuxenhet (> 210 cm) under skoltiden föranlett utredning.

Symtom och svårigheter

Symtom och svårigheter förekommer i olika grad hos personer med KS.

Nedsatt fertilitet

Alla män med KS har nedsatt fertilitet på grund av nedsatt testikelfunktion. Hos de flesta saknas spermier som kan ge upphov till spontan graviditet i ejakulatet. Däremot finns det hos upp till hälften av män med KS öar av komplett spermiobildning inuti testiklarna [129, 130]. Dessa går att identifiera och användas för behandling med in vitro-fertilisering (IVF). För att få fram dessa spermier behöver man göra en mikroskopisk dissektion av testiklarna och "handplocka" spermiobildande gångar där det kan finnas mogna spermier. De spermier som bildas i dessa öar är helt jämförbara med de som bildas hos män med kromosomuppsättning 46,XY och kan ge upphov till graviditet och friska barn.

Testosteronbrist

De flesta män med KS har även en bristande produktion av testosteron och kan utveckla hypogonadism med symtom och tecken som beror på låga testosteronnivåer. Män med KS är i genomsnitt 7 cm längre och har en lägre andel muskelmassa, ökad mängd kroppsfett och lägre benmineralhalt än män i allmänhet. Testosteronbrist kan leda till ledbesvär och ryggbesvär då muskelkostymen inte räcker till för att hålla ihop skelettet. Vidare är testosteronbrist associerat med ökad risk för typ 2-diabetes, metabolt syndrom (högt blodtryck), höga kolesterolvärden, insulinokänslighet och bukfetma. Dessa tecken kan sannolikt förbättras om testosteronnivåerna normaliseras med testosteronbehandling. Även mental energi, ork och uthållighet kan troligtvis förbättras av testosteronbehandling vid testosteronbrist. Det finns gott om observationsstudier som stödjer detta men ännu ingen placebokontrollerad randomiserad studie som verifierat dessa observationer [131].

Testosteronbehandling

Testosteronbehandling övervägs vid konstaterad testosteronbrist, under förutsättning att patienten även har symtom som är förenliga med testosteronbrist. Testosteronbrist identifieras med laboratorieprover och mätning av testosteron och det överordnade hormonet LH. Om LH är förhöjt och testosteron är lågt är en brist på testosteron sannolik. För detaljer om utredning, behandling

och uppföljning, se exempelvis *Testosteronbrist (hypogonadism) hos män* på Internetmedicins webbplats.¹⁵

Nedsatt fysisk kapacitet och psykisk trötthet är indikationer för testosteronbehandling, och möjligen även koncentrationssvårigheter och sexuell dysfunktion. Osteopeni och osteoporos (nedsatt benmineralisering) styrker indikationen för testosteronbehandling. Lätt anemi ("blodbrist") är vanligt om testosteronnivåerna är låga och bildningen av röda blodkroppar ökar när testosteronnivåerna ökar.

Risken med behandlingen gäller främst tromboembolisk sjukdom. Män med KS har förhöjd risk för venös tromboembolism jämfört med män i allmänna befolkningen, och risken är högre bland yngre än bland äldre patienter [132]. I nuläget finns dock inget som tyder på att risken ökar med testosteronbehandling [132, 133]. Behandlingseffekten monitoreras med kontroll av testosteronnivåer och blodvärde (Hb och EVF, erytocytylmfraktion). Kontroll görs under det första året efter 3–6 och 12 månaders behandling. Samtidigt noteras blodtryck och hjärtfrekvens.

Bedömning av benmineralhalt (DEXA-undersökning) görs före start av behandling. Om den visar låga värden följs patienten upp en gång om året för ställningstagande till specifik osteoporosbehandling.

Information om behandlingens effekter på fertiliteten

Innan testosteronbehandlingen startas är det viktigt att fertilitetsfrågan diskuteras och patienten medvetandegörs om den eventuella möjligheten att hitta funktionsdugliga spermier för in vitro-befruktningsmed testikelprovtagning under mikroskop. Testosteronbehandling trycker ned nivåerna av FSH (och LH) vilket hämmar spermiebildningen. Beroende på patientens ålder och aktuella fertilitetsönskemål kan testosteronbehandling påbörjas eller skjutas upp tills försök till testikelprovtagning har genomförts.

Om det finns en partner som är mottagare av de spermier som eventuellt kan extraheras från testiklarna är det väsentligt att även partnern genomgår en fertilitetsundersökning. Finns ingen aktuell partner, men patienten vill genomgå testikelbiopsi, kan detta göras och spermier som återfinns frysförvaras tills det blir aktuellt med fertilitetsbehandling. Återfinns inga spermier behöver patienten ges möjlighet att bearbeta den informationen (se kapitlet *Psykosocialt stöd*).

Om testosteronbehandling påbörjas och patienten senare får en önskan om att bli genetisk förälder måste den avbrytas tills LH- och FSH-nivåerna kommit upp till normalnivå igen och givits möjlighet att stimulera de rester av spermiebildning som kan finnas i testiklarna. Bildningen av spermier i testikeln tar ungefär två månader, och tre månader om ejakulerade spermier ska samlas. Biopsi tas alltså tidigast efter två månaders stimulering av kroppsen FSH. Spermatogenes kan dock kräva längre tid för återhämtning efter testosteronanvändning, speciellt vid längre bruk och högre ålder och om testikelfunktionen sedan tidigare är nedsatt [134]. Återstart av spermiebildning i testikeln kan stimuleras genom tillförsel av gonadotropiner när testosteronbehandlingen avbryts, och spermiebildning kan relativt ofta möjliggöras även

¹⁵ Tillgänglig 2020-03-11.

för personer med azoospermi [135]. En förutsättning är att underlag för spermiebildning finns, dvs. att det finns stamceller i testikelns spermiebildande gånger som kan stimuleras till differentiering.

Ökad risk för sjuklighet, tandproblem och psykosocial ohälsa

Vid genomgång av sjukdomspanoramat ses en tydligt ökad förekomst av hjärt- och kärlsjukdom, lungsjukdomar och cancersjukdomar hos män med KS i jämförelse med män i allmänna befolkningen. Män med KS har även kortare förväntad livslängd. Skillnaderna kvarstår även efter att socioekonomiska skillnader beaktats [136, 137].

Den nedsatta benmineralisering av skelettet som nämnts ovan gäller även tandutveckling och tandstatus. Tandstatus påverkas dock inte av testosteronnivåer utan av genetiska mekanismer som påverkar bindväv generellt. Män med KS har relativt ofta problem med tänderna och kan behöva stödjas i att upprätthålla god munhygien för att minska risken för karies och parodontit. En del personer med KS har mycket breda tänder (s.k. tjurtänder) och dessa är känsliga för kariesangrepp.

I genomsnitt ses även lägre verbal förmåga och mer läs- och skrivsvårigheter hos män med KS än i övriga befolkningen [138], liksom en högre förekomst av autismspektrumproblematik och annan neuropsykiatrisk problematik [139]. Utredning av läs- och skrivsvårigheter och neuropsykiatrisk diagnostik generellt kan identifiera den undervisning som fungerar bäst för individen och ge sekundära vinster senare i livet. Elevhälsovårdens kunskap om att pojkar med dessa problem kan ha KS kan även underlätta tidigare diagnostik och göra att flera i patientgruppen ges möjlighet till adekvat vård.

Vård vid partiell och fullständig androgenokänslighet

Androgenokänslighetssyndrom (androgen insensitivity syndrome, AIS) innebär en okänslighet för manliga könshormoner hos personer med manlig kromosomuppsättning (46,XY). Tillståndet leder till olika kroppsutveckling och konsekvenser för individen beroende på om okänsligheten är fullständig (complete androgen insensitivity syndrome, CAIS) eller partiell (partial androgen insensitivity syndrome, PAIS). Förekomsten uppskattas till mellan 1 och 5 per 100 000 födda barn, där fullständig androgenokänslighet är mer ovanligt än partiell okänslighet [140].

Etiologi

Orsaken till AIS är oftast en inaktiverande mutation i genen *AR* (Xq11-q12) som kodar för tillverkning av det protein som känner av och svarar på signaler av manliga könshormoner (androgenreceptorn). En fungerande androgenreceptor är nödvändig för utveckling av manliga könsorgan under fosterutvecklingen (penis, pung, prostata, sädesledare och bitestiklar) och för bl.a. könsbehåring, skäggväxt och spermieproduktion under puberteten.

Mutationer i genen *AR* kan leda till olika svårighetsgrad av androgenokänslighet beroende på vilken mutation det rör sig om, dvs. komplett eller partiell form. DNA-baserad diagnostik är därför möjlig i de flesta fall av AIS. För de ungefär tjugo procent som får diagnosen fullständig androgenokänslighet på enbart kliniska grunder har tillståndet sannolikt andra, ännu inte definierade molekylära orsaker inom androgenmetabolismen [140].

Könsskarakteristika

Partiell androgenokänslighet

Beroende på graden av androgenokänslighet är de yttre könsorganen vid PAIS mer eller mindre underviriliserade. Vid uttalad hypospadi och retentio testis är den biologiska könstillhörigheten ofta oklar vid födelsen (se tabell 2). Vid den lindrigaste formen får de yttre könsorganen en tydligt manlig utveckling. Personen kan få något mindre penis och pung och minskad skäggväxt, och kan utveckla bröst i puberteten. Oftast leder PAIS till nedsatt fertilitet.

Fullständig androgenokänslighet

Vid CAIS är de yttre könsorganen helt feminiserade vid födelsen och testiklar ligger gömda i bukhålan eller i ljumskarna. Vanligen ställs diagnosen först i puberteten då menstruationerna uteblir och könsbehåring utvecklas sparsamt eller inte alls. I dessa fall är både föräldrar och flickan fram till diagnostillfället omedvetna om att hon har könskromosomuppsättning 46,XY och saknar inre könsorgan. Tidigare upptäckt och diagnos under barndomen kan ske om testiklarna börjar ömma eller i samband med operation av ljumskbräck.

Vid CAIS är vagina kort och slutar blint eftersom det inte finns någon utvecklad livmoder. Äggstockar och äggledare saknas, liksom prostata, biterstiklar och sädesledare [140].

Hantering av malignitetsrisk

Frågan om hur risker för malignitetsutveckling i testiklarna ska hanteras är central vid båda formerna av AIS. Malignitetsrisken vid PAIS är ofullständigt klarlagd och bedöms som högre än vid CAIS [49, 110]. Den resterande kapiteltexten avser endast CAIS.

Testiklarnas funktion i puberteten vid CAIS

Flera konsensusdokument förordar ställningstagande till eventuell gonadektomi efter genomgången pubertet för patienter med CAIS [49, 141]. Vid fullständig androgenokänslighet kommer testiklarnas produktion av testosteron i puberteten inte att resultera i virilisering [140]. Testiklarna kommer däremot hjälpa till att producera tillräckligt med kvinnliga könshormoner för att ge en spontan bröstutveckling och tillväxt av benmassa [142, 143]. Om testiklarna opereras bort innan puberteten krävs hormonbehandling för att inducera bröstutveckling och skelettillväxt. Teoretiskt sett kan även möjligheten för assisterad befruktning öppnas upp genom att spermier extraheras från testiklarna. Dock har avancerad spermatogenes ännu inte observerats vid CAIS [144]. För närvarande rapporteras att cirka 15 procent av kvinnor med CAIS har eller vill ha gonaderna kvar [145, 146].

Klassifikation och nomenklatur av tumör

Man skiljer på benigna (godartade), precancerösa (förstadier) och maligna (elakartade) former av tumörer. Benigna adenom är mycket vanligt i testiklar som är belägna i ljumskarna eller i buken, både hos patienter med DSD och hos pojkar med retentio testis utan DSD.

Testiklar vid CAIS innehåller ofta intratubulära adenom med små solida tubuli med Sertoliceller. Ibland ses stamceller för spermier, men sällan ses den mognare formen spermatocyter. Gonadceller (germinalceller, könsceller) ses normalt till 1–5 års ålder och därefter försvinner de successivt genom apoptos [147, 148]. Ofta ses ansamlingar av Leydigceller, som producerar och frisätter testosteron i noduli, och minst 25 procent har hamartom [149].

Maligna och precancerösa former

Den maligna tumörform som oftast är aktuell vid DSD-tillstånd är typ II germinalcellscancer (GCC) [150]. GCC indelas i seminom och icke-seminom, där seminom innefattar seminom i testis, dysgerminom i ovarium och vid gonaddysgenesi samt extragonadala germinom [151, 152]. Icke-seminom omfattar vidare teratom, gulsäckstumör, koriokarcinom och embryonalt karcinom [151].

Samtliga GCC utvecklas alltid över ett förstadium, därav nyttan av att ur prognostisk synpunkt ta en biopsi från testiklar för en individuell bedömning av tumörrisken. Två histologiska varianter av precancerös förändring är germinalcellsneoplasi in situ (GCNIS) och gonadoblastom (GB), där GCNIS kan ses i testis vid undervirilisering och GB i ovarium/vid gonaddysgenesi

[151, 153]. Ännu tidigare förändringar, som har observerats föregå utvecklingen av GCNIS respektive GB, är pre-GCNIS och odifferentierad gonadvävnad (undifferentiated gonadal tissue) [150]. I 2016 års WHO-klassifikation [154] ersatte GCNIS tidigare benämningar såsom "carcinoma in situ" (CIS), testikulär intraepitelial neoplasi (TIN) och intratubulär germinalcellsneoplasi, odifferentierad (IGCNU) [151].

Precancerösa förändringar behöver vidare skiljas från försenad mognad av gonadceller ("maturation delay") som är relativt vanligt och som inte anses ha premaligna egenskaper [144, 155]. Den histologiska bilden bedöms då med hjälp av immunhistokemi (IHC) av markörer såsom OCT3/4 och TSPY [155] för att se om vissa markörer är kvar för länge, dvs. sen jämfört med normal mognad. Detta görs med fördel av patolog med specialexpertis.

Vid retentio testis i allmänhet uppskattas risken för att GCNIS på 5 år ska utvecklas till en GCC till 50 procent [156]. Generellt sett har den maligna formen av GCC en god prognos med en 10-årsöverlevnad på 95 procent [157].

Enligt patologisk expertis finns flera förklaringar till att risken för en GCNIS att utvecklas till GCC förefaller lägre vid CAIS än vid andra DSD-tillstånd med Y-kromosom, exempelvis 46,XY gonaddysgenesi. Bland dem är att testikeln anläggs som en frisk testikel från början, att gonadceller vanligen börjar försvinna efter första året och de närmaste åren därefter genom apoptos, och att målorganen inte kan svara på androgener [144].

Litteraturgenomgång av malignitetsförekomst vid CAIS

Olika malignitetsrisker för olika åldersintervall har publicerats genom åren, exempelvis 2,3 procent före 30 års ålder och 22 procent över 30 års ålder [158]; och 3,6 procent risk vid 25 år respektive 33 procent vid 50 år [159]. I en nyare studie uppges risken vara < 1 procent för barn och cirka 5 procent för vuxna med gonader kvar [148].

Genom litteratursökningar under arbetet med kunskapsstödet har identifierats 32 publikationer (1963–2019) som särrapporterar PAIS från CAIS och som redovisar resultat från patologisk-anatomisk undersökning efter gonadektomi eller biopsi. Utfallet malignitet har rapporterats i 26 publikationer (1963–2019) och konstaterats hos 27 av totalt 594 deltagare. Av de 27 som utvecklat malignitet var tre < 20 år, varav den yngsta 14 år, och 22 av resterande 24 var > 30 år (variationsvidd 30–75 år).

Precancerösa förändringar har rapporterats i 15 publikationer (1984–2017) och konstaterats hos 24 av totalt 353 deltagare. Den yngsta var 2 år och 9 månader vid fyndet, övriga i åldrarna 14–53 år. Slutligen har förstadium till precancerös förändring (pre-GCNIS) undersökts i två publikationer och konstaterats hos 8 av totalt 61 patienter i åldrarna 6–22 år. Med undantag för ett fall av precancerös förändring har således inga maligna eller precancerösa förändringar rapporterats före 14 års ålder. För beskrivning av de ingående studierna och ålder vid fynd, se bilaga *Kunskapsunderlag med metodbeskrivning* (separat publikation).

Diagnosens säkerhet viktig

Eftersom risken för malignitetsutveckling teoretiskt sett kan antas öka även vid minimal receptorfunktion (mild androgenokänslighet) behöver diagnosens säkerhet beaktas vid den kliniska handläggningen. CAIS-diagnos kan

oftast säkerställas genom mutationsanalys av *AR*-genen och jämförelse med andra fall med samma mutation i mutationsdatabaser. I de fall där *AR*-mutation inte kan fastställas, och DSD-teamen ställer diagnosen utifrån övriga utredningsresultat, behöver en grad av diagnostisk osäkerhet beaktas vid den individuella riskbedömningen och i samtal med patienten och familjen. En klinisk diagnos av CAIS ställs i dessa fall utifrån karyotyp, en kvinnlig fenotyp med avsaknad av inre könsorgan, hormonella data och avsaknad av könsbehåring.

Rekommendation om gonadektomi – CAIS

Hälso- och sjukvården kan

avvakta med gonadektomi vid 46,XY CAIS tills patienten i samband med pubertetsstart kan informeras och göras delaktig i diskussionen om hur malignitetsrisken fortsättningsvis ska hanteras.

Motivering till rekommendationen

Avgörande för rekommendationen är att det vetenskapliga underlaget tyder på att risken för malignitetsutveckling är låg vid CAIS innan puberteten. Malignitet i testiklar vid CAIS inte har rapporterats innan 14 års ålder, och precancerösa förändringar hos yngre patienter har setts endast i enstaka fall. Rekommendationens styrka (svag) motiveras av en osäkerhet kring det vetenskapliga underlagets tillförlitlighet och representativitet. Se bilaga *Kunskapsunderlag med metodbeskrivning* (separat publikation).

Rekommendationen stärks av att patientgruppens möjlighet till självbestämmande och delaktighet i sin vård ökar när hälso- och sjukvården avvaktar med gonadektomi. Information och möjlighet till förberedelse ges kontinuerligt till familjen och patienten under uppväxten i de fall diagnosen ställts tidigt (se vidare nästa avsnitt *Inför ställningstagande till gonadektomi*).

Inför ställningstagande till gonadektomi

Inför och under puberteten behöver upprepade tillfällen avsättas för information och stöd inför ett kommande ställningstagande till eventuell gonadektomi. Efter genomgången pubertet behöver en individuell riskbedömning göras och patienten ges utförlig information om risker och möjligheter inför fortsatt handläggning.

Individuell riskbedömning

Malignitetsrisken för en patient med DSD behöver enligt internationell patologisk expertis [151] bedömas utifrån

- personens ålder
- anatomisk lokalisation av testiklarna och därmed möjligheten att monitorera dem
- relevanta monitoreringsmetoder och kunskapen om deras precision
- patientens önskemål och medverkan
- kvarstående endokrin- och fertilitetspotential.

Övriga överväganden

Vid ställningstagandet till gonadektomi behöver även övervägas

- risk vid eventuell kirurgi
- sidoeffekter av den livslånga hormonbehandling som blir nödvändig om gonadektomi genomförs.

Bedömningen kan lämpligen göras efter biopsi med histologisk analys inkluderande analys med IHC. Ställningstagandet till gonadektomi eller fortsatta kontroller baseras på riskbedömningen och på patientens värdering av risken och övriga överväganden. Bedömning och ställningstagande rekommenderas i flera konsensusdokument vid 16–18 års ålder då patienten har gått igenom puberteten [5, 9, 141, 160].

Osäkerhet om metoder och monitoreringsintervall

Patienten informeras om relevanta monitoreringsmetoder och om att det i nuläget inte finns några säkra sätt att följa upp en tumörutveckling när testiklarna sparas. Möjliga sätt att monitorera gonader är med självpalpation, magnetresonanstomografi (MRT), ultraljud (UL), biopsier och/eller serummarkörer.

Eftersom praxis hittills varit att göra gonadektomi innan eller efter pubertet saknas evidens i frågan om hur ofta eventuell fortsatt monitorering bör ske. Förslag på halv- till helårsvisa kontroller förekommer, alternativt självpalpation oftare.

Självpalpation

Självpalpation kräver att testiklarna ligger antingen i blygdläpparna eller i ljumskarna. Ligger testiklarna i buken går de inte att känna. I en studie av 44 patienter med CAIS låg testiklarna inguinalt hos 57 procent av patienterna och abdominellt hos 20 procent, medan de hos övriga hade olika placering [147]. Det finns ett förslag som än så länge är oprövat, om att flytta ned testiklar som ligger i buken och fixera dem invid ljumskkanalen (orkidpexi) [161]. På så vis kan testiklarna komma att bli övervakningsbara med självpalpation eller ultraljud för de patienter med CAIS som vill behålla dem, exempelvis för att slippa livslång behandling med könshormoner.

Om avbildning med UL och MRT

En studie av Alaniz [162] beskriver undersökning med MRT och UL inför gonadektomi på 39 patienter med DSD. Resultaten visar att gonaderna kunde lokaliseras i endast 41 respektive 54 procent av fallen, och att de kan vara svåra att hitta framför allt när de ligger rörliga i buken. Utöver detta är UL och MRT dessutom inte alls specifika för att screena efter malignitet.

Ultraljud fungerar således dåligt om testiklarna är abdominellt belägna. När testiklarna ligger i pungen eller i ljumskarna rekommenderas av Cools och Looijenga att man gör gonadkontroll med UL årligen [144]. Svårigheten med UL är att man inte säkert kan diagnostisera en GCNIS. Det som kan urskiljas är testikelstorlek, om parenkymet är oregelbundet eller om man ser mikroförkalkningar (som bedöms som associerade med ökad tumörrisk). MRT skulle kunna vara bättre än UL för att bedöma abdominellt belägna testiklar, men inte för att sätta diagnosen GCNIS eller malign tumör.

Sammantaget ger dessa undersökningar, när testiklarna kan lokaliseras, endast hjälp att identifiera sekundära tecken på malignitet, såsom onormal ekogenicitet eller ändrad storlek. Fynd som dessa föranleder i första hand provtagning med biopsi.

Biopsi

Med utgångspunkt från att de tidigaste maligna tumörerna vid CAIS hittats vid 14 års ålder, och eftersom risken bedöms som låg upp till 20 års ålder, kan MRT och/eller UL vara lämpligt att göra vid 10–14 års ålder, liksom biopsi på testiklarna bilateralt. Vävnadsproven behöver enligt patologisk expertis vara cirka 3 x 3 x 2 mm för att möjliggöra histologisk bedömning avseende GCNIS eller tumör [151].

Biopsin behöver även inkludera immunhistokemi av markörerna OCT3/4 och eventuellt TSPY som kontrolleras för bedömning av om testiklarna är omogna. Därefter görs en individuell bedömning på basis av fynden om hur fortsatt behandling och uppföljning bör ske.

Alternativet att göra en orkidpexi i samband med biopsin kan övervägas i samråd med patient och vårdnadshavare. Testis läggs då i en fixerad position och gärna i ett läge där de kan palperas för egenundersökning. Detta kan underlätta regelbundna UL- eller MRT-kontroller när man vet var gonaderna ligger, men som nämnts är metoderna inte optimala för att diagnostisera GCNIS eller tumör [162, 163].

Serummarkörer

Serummarkörer är egentligen inte lämpliga för att screena efter just seminom. De markörer som finns tillgängliga är humant Chorionic Gonadotropin (hCG), laktatdehydrogenas (LDH) och alfafetoprotein (AFP) [144, 160]. I seminom kan hCG vara förhöjt 15–20 procent i avancerad tumör, och LDH är förhöjt med 40–60 procent vid seminom. Seminom producerar aldrig AFP. Framöver kan möjligen nya specifika mikroRNA-markörer användas. De beskrivs som lovande, men är inte testade kliniskt än. AFP och hCG kan användas för att hitta och följa icke-seminom.

Vård av barn med 46,XX CAH

Kongenital binjurebarkshyperplasi (CAH) är ett samlingsnamn för enzymbrister som kan uppstå i binjurebarkens hormonproduktion. Den vanligaste formen är brist på eller avsaknad av enzymet 21-hydroxylas. Orsaken är en förändring (mutation) i genen *CYP21A2* som kodar för enzymet 21-hydroxylas. Allvarlig brist på 21-hydroxylas förekommer hos cirka 10 av 100 000 nyfödda barn. Det motsvarar i Sverige drygt 10 barn per år, varav hälften har karyotyp 46,XX.

Vid CAH medför enzymbristen att de livsnödvändiga hormonerna kortisol och aldosteron produceras i otillräcklig mängd eller inte alls. Vid de svårare formerna är behandlingen med kortison (glukokortikoid) och aldosteron (mineralokortikoid) livräddande och livslång, och CAH ingår därför i nyföddhetsscreeningen. I Barnläkarföreningens vårdprogram ges riktlinjer för kortisonbehandlingen vid CAH [29]. En översikt av tillståndet ges i Socialstyrelsens databas för ovanliga diagnoser [164].

Barn (46,XX) med CAH

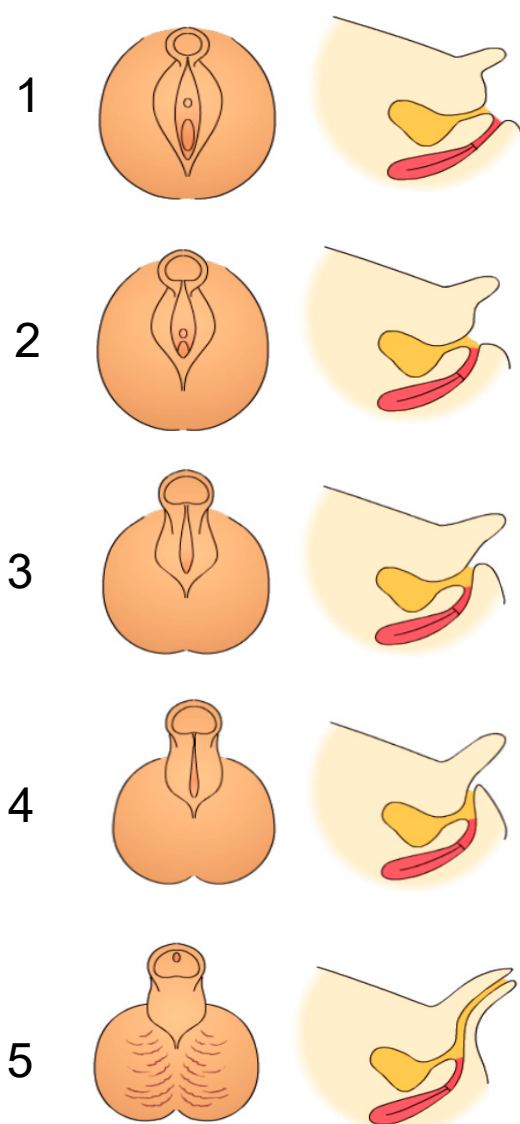
Som en följd av hormonbristen sker en ökad produktion av androgener (manligt könshormon) redan under fosterlivet. Hos foster med kromosomuppsättning 46,XX medför detta att de yttre könsdelarna och bäckenbotten viriliseras (utvecklas i manlig riktning) i varierande grad, under senare delen av könsutvecklingen. Tillståndet kan upptäckas vid neonatal screening eller vid födelsen, vilket föranleder kontakt med ett DSD-team för utredning av barnets kön [165].

Lindrigare former av CAH hos personer 46,XX kan upptäckas senare i samband med tidiga pubertetstecken, ökad behåring och klitoristillväxt. Diagnosen kan även ställas i vuxenlivet. Med hjälp av genetiska tester kan man i dag identifiera ett antal olika mutationer som korrelerar väl till graden av enzymdefekt och graden av virilisering [93, 166, 167].

Äggstockar, livmoder och den övre delen av vagina påverkas inte vid CAH. Kvinnlig pubertet och fertilitet är därför möjlig givet att hormonbehandlingen genomförs adekvat.

Virilisering av yttre könsorgan och bäckenbotten

Viriliseringsgraden klassificeras enligt Prader 1–5 [168], se figur 2. Fenotypen är kvinnlig vid < 1 och manlig vid > 5 och däremellan har man en ökande klitorisförstoring och ökande längd på urinrör. Urinrörets mynning varierar från att vara normalt belägen, alldeles framför vaginalmynningen i vulva, till en mynning någonstans på undersidan eller toppen av den förstörade klitoris. Tillståndet kan vid kroppsundersökning inte skiljas från djup hypospadi med icke nedvandrade testiklar hos ett barn med kromosomuppsättning 46,XY.



Figur 2. Praderskalan © 2004-2018 AboutKidsHealth, www.aboutkidshealth.ca

Vagina kan mynna separat från urinröret mellan blygdläpparna, alternativt i urinrörets bakvägg på varierande avstånd från blåshalsen. Vagina mynnar dock aldrig högre upp än motsvarande kollikeln i ett manligt urinrör (där sädesledare mynnar i bakre, övre delen av urinröret).

Avståndet från vaginas mynning i urinröret till meatus (urinrörets yttre mynning) varierar med urinrörets utveckling och graden av virilisering av bäckenbotten. Genitalveckan som under fosterlivet ska bilda blygdläppar respektive pung utvecklas också i manlig riktning med skrotal veckighet, pigmentering och olika grad av sammansmältning i bakre omfånget. Inre blygdläppar saknas då de vid viriliseringen i stället blir falloshud och förhud. I verkligheten ses dock inte den absoluta korrelation mellan klitorisförstoring och utseende på vagina/urinrör som beskrivs i Praderklassificeringen [169].

Kortisonbehandlingens effekter på klitoris storlek

Klitoris storlek varierar även bland nyfödda generellt, för vilka längd på 2–8,5 mm ($m = 4,0$; $sd = 1,24$) och bredd på 2–6 mm ($m = 3,32$; $sd = 0,78$) har rapporterats [170]. Klitoris hos många barn kan också vara svullen direkt efter förlossningen [29].

När CAH påvisats och kortisonmedicineringen sätts in resulterar det oftast i att klitoris minskar i storlek, liksom i en minskad pigmentering och skrotal veckighet. Erfarenheten bland svenska experter är att den största minskningen sker under behandlingens första månader och att klitoris därefter blir mindre märkbar i takt med att barnet får mera hull. Det stora flertalet kvinnor med viriliserande CAH har genomgått feminiserande kirurgi i tidig barndom. Hydrokortisonbehandlingens effekter när klitoriskirurgi inte genomförs har först nyligen börjat beskrivas vetenskapligt.

En fransk studie från 2017 rapporterar uppföljning av sju barn i åldrarna 1–8 år som vid födelsen hade Praderklassificering 3–4 [171]. Medianklitorislängden var vid födelsen 24 mm (variationsvidd 20–28 mm) och vid den sista undersökningen 9 mm (variationsvidd 5–15 mm). Barnen behandlades dock med betydligt högre doser hydrokortison än vad som är praxis i Sverige (50 mg/m²/dygn under första levnadsåret, 40 mg/m²/dygn det andra levnadsåret, därefter 10–25 mg/m²/dygn). I en svensk opublicerad studie av sex barn som behandlats med sedvanliga substitutionsdoser hydrokortison (9,3–12,6 mg/m²/dygn) sågs inga statistiskt signifikanta skillnader i klitoris längd eller bredd eller klitorisindex (längd * bredd) mellan födelsen och 0,7 års ålder (variationsvidd 0,4–1,0). Man fann dock en signifikant reduktion i klitorisindex/m² kroppsyta. Resultaten tyder på att sedvanlig substitutionsbehandling hindrar fortsatt klitoristillväxt under det första levnadsåret och ger stöd åt den kliniska erfarenheten att förstoringen blir mindre markerad när barnet växer [172].

Tidigt är klitoris synlig vid t.ex. blöjbyte, framför allt i form av ett över-skott på hud. På de flesta barn kan man senare inte se klitorishypertrofin när barnet står upp. För de barn som varit kraftigt viriliserade vid födelsen kvarstår klitorishypertrofin under uppväxten, även om den blir något mindre framträdande med den naturliga tillväxten av resten av kroppen.

Vid otillräcklig kortisonbehandling ökar 17-hydroxyprogesteron (17-OHP) och klitoris storlek kan då öka oavsett ålder. Detta behöver beaktas av barnendokrinologer vid uppföljning av icke-opererade barn under uppväxten.

Kirurgisk behandling

Klitoriskirurgi

Klitoriskirurgi syftar till att minska klitoris längd med bevarad känsel. I slutet av 1990-talet klargjordes klitoris anatomi med dess nerv- och kärlförsörjning [173]. Detta förändrade och förfinade operationsmetoderna till den som är mest använd i dag [174], dvs. borttagande av den yttre delen av svällkropparna med nervsparande teknik [175]. Med ett snitt runt ollonet, sparandes inre förhudsbladet, skalas huden på klitoris ned. Nerver och kärl som sprider sig solfjäderformat från ryggsidan av klitoris ner mot sidorna, lyfts av från svällkropparna. Dessa tas bort ner till deras delning vid symfysbenet. Ollonet på sin kärl-nervsträng sys ned mot den kvarvarande delen av svällkropparna.

Det sparade inre förhudsbladet används för att skapa en ”kåpa” över ollonet. Klitorishuden utgör material för att skapa inre blygdläppar genom att huden delas i medellinjen, och därefter sys de skapade lambåerna in på var sida innanför de yttre blygdläpparna. Det här är irreversibel kirurgi med risk för nedsatt känsel och i värsta fall även kärlskada till ollonet.

Tidigare använda metoder där man i stället viker och gömmer svällkropparna under huden har därför återaktualiserats. En metod som har börjat prövas är att föra ner svällkropparna och begrava dem i blygdläpparna på var sida om vaginalmynningen [176]. Svällkroppsbevarande kirurgi skulle eventuellt kunna möjliggöra en penisrekonstruktion om personen senare utvecklar manlig könsidentitet och önskar ett sådant ingrepp, men en sådan rekonstruktion har ännu inte rapporterats.

Komplikationer

Vårdtiden vid klitoriskirurgi är 1–3 dagar och en första postoperativ kontroll brukar ske efter 3 månader. Tidiga postoperativa komplikationer är få, men kan innefatta blödning, infektion och nekros (vävnadsdöd) av ollonet [177]. De vanligaste rapporterade senkomplikationerna är nedsatt känsel, oförmåga till orgasm och avvikande kosmetik [178, 179]. Att begrava svällkropparna under huden, liksom om svällkroppsbasen är delvis kvar, kan ge upphov till smärtsamma erektioner.

Kirurgi som avser urinrör och vagina

Vaginal kirurgi syftar till att skapa en tillräckligt vid vaginalmynning i vulva för att mensblod ska ha ett fritt utlopp, för att möjliggöra användande av tampong och för penetrerande sex. Det förutsätter separata mynningar för vagina och urinrör. Val av operationsmetod är beroende av tradition och avvikelens svårighetsgrad. Med hjälp av endoskopi bedöms hur stor vagina är, hur långt avståndet är mellan vaginas mynning i urinröret och perineum, och hur viriliserad bäckenbottenmuskelaturen är.

I den vaginala kirurgin ingår urogenital mobilisering och introitusplastik. Vid lindrig virilisering kan det vara tillräckligt med enbart det senare. Vid total eller partiell urogenital mobilisering [180], skapas separata mynningar genom att mobilisera ner urinröret tillsammans med området för inmynningen av vagina och därefter fästa vaginal- och urinrörsmynningarna tillsammans i vulva. Det resulterar i ett kortare urinrör. Urinrörsvävnad distalt om (nedom) konfluensen, som i sin yttre del utgörs av en öppen slemhinneplatta på undersidan av klitoris, används som slemhinnetäckning i förgården mellan blygdläpparna.

Vid introitusplastik används ofta en bakre hudlambå som fälls in i den öppnade vaginalmynningen [181]. När vagina är högt belägen kan en separation från bakre övre urinröret vara nödvändig, varvid nedre delen av vaginan förs ner separat bakom urinröret. Det kan utföras laparoskopierat [182] eller med öppen teknik, t.ex. som en främre (anterior) sagittal transrektal approach [183].

För att skapa ytterligare vävnad, för att möjliggöra vaginal- och introitusplastik, har hudlambåer från skinkor och lår samt kindslemhinnegraft använts [184]. Kirurgi med olika vaginalsubstitut har använts framför allt vid reoperationer.

Komplikationer

Liksom vid klitoris-kirurgi är tidiga komplikationer ovanliga [177] och vårdtid och uppföljning är desamma. Vid vaginalplastik är den vanligaste senkomplikationen stenosis (trånghet) i vaginalmynningen [185]. Det kan ge komplikationer i form av mensstörningar och nedsatt sexuell funktion i form av smärta och blödning vid samlag. Även fall av total avstängd vaginalmynning med blodansamling i vagina efter mensdebut har rapporterats [186]. För att undvika trånghet postoperativt har därför dilatation (vidgning) med hjälp av olika stift genomförts postoperativt. Det har tidigare även utförts innan puberteten, vilket i dag starkt rekommenderas att man undviker. Det ska endast göras när patienten själv är motiverad [141].

Risk för urinvägsinfektioner, störd blåsfunktion med inkontinens och tömningssvårigheter av blåsan har beskrivits och är möjligen vanligare än hos normalpopulationen [141]. Postoperativ fistel mellan vagina och blåsa alternativt urinrör som orsak till inkontinens är en allvarlig men ovanlig komplikation.

Operationstekniska för- och nackdelar

Det finns fördelar med att klitorisresektion kombineras med operation av vagina och urinrör då hud och urinrörsvävnad frigörs vid klitorisresektionen, och som då kan användas vid introitus- och vulvaplastiken. Tidigare har det också framhållits att det är en fördel att vävnaderna i och runt vagina är östrogenpåverkade [5], vilket är fallet under spädbarnsåret och efter pubertetsstart. Vagina är då relativt större och vävnaderna kraftigare.

Reoperationsfrekvensen i pubertet för de som opererats i barndomen har i många studier rapporterats till över 50 procent [177]. Reoperation kan vara indikerat vid komplikationer från tidigare operationer, framför allt i form av trängsel i vaginas mynning. Nytt operativt ingrepp kan också vara nödvändigt på grund av att kroppen förändras under puberteten. Det kan därför vara en fördel att skjuta upp primäroperationen till pubertet för att undvika reoperationer i ärriga vävnader. Nackdelarna är framför allt tekniska med högre blödningsrisk och längre avstånd mellan vagina och perineum.

Medicinsk risk när urogenital kirurgi inte genomförs

Ända sedan CAH har kunnat diagnostiseras och behandlas, sedan sent 1950-tal, har feminiserande kirurgi utförts, och det stora flertalet patienter med viriliserande CAH har opererats tidigt under uppväxten. Det är därför få personer i dag som inte är opererade och därmed är kunskapen liten om de eventuella riskerna med att inte operera. Teoretiskt sett är de medicinska riskerna få men det vetenskapliga underlaget är sparsamt.

I fall av uttalad virilisering kan symtom uppstå såsom smärtsamma erektioner, inkontinensbekymmer eller urinvägsinfektioner. Urin kan ansamlas i en vagina som mynnar i urinröret och ge upphov till både droppläckage och urinvägsinfektion.

I ett fall har beskrivits att urin passerat upp via vagina, genom uterus och äggledare och till bukhålan hos en femårig flicka som inte opererats [187].

Precis som vid hypospadi kan urinrörsmynningen i enstaka fall vara trång och behöva åtgärdas tidigt. I samband med mensstart kan en vagina, både med hög och med låg anslutning till urinröret, ha en trång mynning och ge upphov till mensstörningar och risk för genitala infektioner.

Rekommendation om urogenital kirurgi

I dag är indikationen för ingreppen mer restriktiv än tidigare och antalet ingrepp som utförs tidigt, framför allt klitoriskirurgi, har minskat [188]. I Sverige har DSD-teamen sedan tidigare bedömt att operation inte är indicerad vid låg till medelhög viriliseringsgrad [29]. Vid högre viriliseringsgrad har ett eventuellt operationsbeslut tagits efter upprepade samtal med föräldrar i DSD-teamet lokalt, och efter samtal mellan DSD-teamen nationellt, dock med viss variation mellan kirurger och DSD-team [3].

Hälso- och sjukvården kan i undantagsfall genomföra klitoriskirurgi och/eller vulva-/vaginalplastik vid 46,XX CAH innan personen själv kan vara delaktig i beslutet om och när kirurgi bör genomföras.

Motivering till rekommendationen

Avgörande för rekommendationens riktning (negativ) är att bästa tillgängliga kunskap i form av ett fåtal retrospektiva, jämförande studier och experters erfarenhetsbaserade kunskap tyder på att ingreppen inte är medicinskt nödvändiga, och att de kan medföra ärrbildning och nedsatt sensitivitet i vuxen ålder. Rekommendationen motiveras även av att patientgruppens möjlighet till självbestämmande och delaktighet i sin vård ökar när hälso- och sjukvården avvaktar med kirurgin.

Att kirurgi inte avråds under alla omständigheter beror på att det vetenskapliga underlaget om kirurgins effekter på hälsa och livskvalitet inte medger en starkare rekommendation. Avgörande för rekommendationens styrka (svag) är att det saknas prospektiva, jämförande studier som belägger kirurgins nytta och risker, och att det därmed även är okänt om risken för psykosocial börda ökar för barnet när genital kirurgi inte genomförs. Talar emot en stark rekommendation gör även det underlag som tyder på att vuxna med 46,XX CAH har olika preferenser i fråga om tidpunkten för genital kirurgi och om huruvida föräldrar ska kunna besluta om ingreppen för sitt barns räkning. Se vidare bilaga *Kunskapsunderlag med metodbeskrivning* (separat publikation).

Förtydliganden och överväganden

Rekommendationens formulering om undantagsfall är en standardformulering som förmedlar att osäkerhet råder ifråga om den aktuella åtgärdens nytta och risker. I detta fall kan klitoriskirurgi och/eller vulva-/vaginalplastik tänkas tidigareläggas av medicinska skäl, eller av att de psykosociala och emotionella följderna i det enskilda barnets fall är så påtagliga att DSD-teamets multidisciplinära bedömning är att de väger tyngre än riskerna med att kirurgin genomförs. Bedömningen i det senare fallet torde lämpligen göras gemensamt av teammedlemmar med såväl kirurgisk och endokrinologisk som psykologisk/psykiatrisk kompetens.

För rekommendationen om urogenital kirurgi för barn med 46,XX CAH har även en FoU-rekommendation övervägts, något som kan förordas under

vissa förutsättningar.¹⁶ Det vetenskapliga underlaget är visserligen otillräckligt såtillvida att prospektiva, jämförande studier saknas, men Socialstyrelsen bedömer att det sammantaget ändå motiverar en negativ (avrådande) rekommendation och att en sådan är att föredra framför en FoU-rekommendation även av andra skäl. Möjligheterna att utvärdera långtidseffekter av tidig respektive senarelagd genital kirurgi i prospektiva studier är små. I synnerhet randomiserade studier bedöms som mindre lämpliga givet frågeställningen och områdets övriga förutsättningar. Sannolikheten att det vetenskapliga underlaget inom den närmaste framtiden ska kunna bära en stark, avrådande rekommendation – dvs. ”Hälso- och sjukvården bör inte...” – bedöms sammantaget som liten. Internationella samarbeten som involverar flera DSD-pågård redan inom vårdområdet, och i Sverige följs såväl opererade som inte opererade barn med CAH och deras familjer redan inom ramen för en klinisk studie¹⁷.

Om åtgärder för att ingreppen endast ska ske i undantagsfall, se kapitlet *Psykosocialt stöd*, avsnittet *När kirurgisk eller hormonell behandling övervägs*. Om åtgärder för att patienten ska få tillgång till information om beslut om vårdåtgärder som tagits å deras vägnar, se kapitlet *Patientens rätt till information om sin diagnos och behandlingshistorik*.

¹⁶ Socialstyrelsen kan ge rekommendationen FoU (forskning och utveckling) om en åtgärd är ny och det saknas tillräcklig kunskap om effekten, eller om en åtgärd har införts i vården eller omsorgen trots att det saknas tillräcklig kunskap om effekten. När verksamheter följer hur åtgärden fungerar kan ny kunskap sammanställas. Det kan göras i form av antingen forskning som är knuten till ett universitet eller en lokal utvärdering utifrån registerdata om hur åtgärden används och vilka effekter som ses hos patienterna eller brukarna, t.ex. i samverkan med en FoU-enhet. Det är också viktigt att det pågår någon typ av forskning, så att det finns hopp om ny kunskap så småningom.

¹⁷ Personlig kommunikation Anna Nordenström 2020-03-01.

Vård av barn med 46,XY DSD

Vid vård av nyfödda med kromosomuppsättning 46,XY och DSD kan kirurgiska behandlingar och hormonbehandling övervägas. Kapitlet beskriver variationer i könskaraktistika och kirurgiska behandlingar, medan testosteronbehandling under nyföddhetsperioden beskrivs i kapitlet *Hormonbehandling vid DSD*. Behandlingarna kan informeras om och övervägas i samtal med barnets förälder, jämte alternativet att avvakta med dem.

Ingen rekommendation ges

Kapitlet innehåller ingen rekommendation utan beskriver enbart nuvarande praxis (se avsnittet *Innehåll och avgränsningar* i inledningskapitlet).

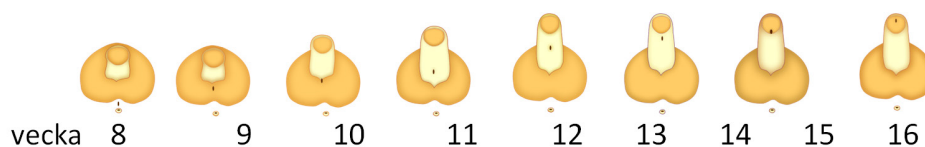
Praxisbeskrivning – maskuliniserande kirurgi

När ett barns könstillhörighet har utretts, och DSD-teamet i samråd med föräldrar har bedömt att barnet ska tilldelas manlig könstillhörighet, kan det innebära behov av maskuliniserande kirurgi. Det innebär att barnets ofta svåra hypospadi justeras. Inte sällan behöver även testiklarna opereras ner, från buken eller ljumsken ner till pungen, för att förbättra möjligheten till framtida fertilitet. Ibland justeras även pungens placering och utseende.

Operationerna sker vanligen i en eller flera seanser med start före 12 månaders ålder. Liksom all kirurgi kan ingreppen ge upphov till ärrbildning, men kirurgin bedöms till sin helhet som rekonstruktiv och reversibel.¹⁸ Ingen vävnad tas bort under proceduren, förutom att förhuden ofta används vid rekonstruktion av urinröret och då inte kan återskapas. Om barnet har rester av Müllerska gångar kan dessa kvarlämnas till puberteten då barnet kan vara delaktig i beslut om eventuell åtgärd.

Embryologi

Hypospadi uppkommer hos manliga foster under graviditetsvecka 8–16. Normalt försluts urinrörspattan nerifrån bäckenbotten upp mot ollonet, men vid hypospadi avstannar den utvecklingen någonstans däremellan vilket ger upphov till olika svårighetsgrader (se illustration nedan).



Orsaker till hypospadi

Hypospadi har en multifaktoriell etiologi, dvs. den kan orsakas av både ärftliga faktorer och miljöfaktorer. Hypospadi förekommer oftast sporadiskt men

¹⁸ Om personen senare skulle önska könsbekräftande genital kirurgi till kvinna bedöms de kirurgiska möjligheterna att skapa kvinnliga genitalia som oförändrade. Vid könsbekräftande genital kirurgi MtK kortas urinröret ner till ett kvinnligt meatus vilket innebär att hela den del av urinröret som rekonstruerats på grund av hypospadin avlägsnas. Sakuppgift inhämtad från G. Kratz, vetenskapligt råd för området plastikkirurgi Socialstyrelsen, dnr 18836/2018-41.

för cirka 10 procent finns andra med hypospadi i släkten. Hypospadi kan nedärvas genom olika mekanismer. Vid autosomalt dominant nedärvning får alla barn (46,XY) med respektive mutation hypospadi, t.ex. vid mutationer i *HOXA13*-genen. Mutationer i androgenreceptorgen (*AR*) nedärvs via X-kromosomen. Enzymbrister såsom 5- α -reduktasbrist (*SRD5A2*) och brist på 17-hydroxysteroid-dehydrogenas (*HSD17B3*) nedärvs autosomalt recessivt. Alla dessa är alltså monogena orsaker till hypospadi.

Det finns numera ett hundratal identifierade gener som är aktiva i könsutvecklingen under fosterstadiet, och alla dessa är kandidatgener för att kunna orsaka hypospadi. I Sverige testas i första hand fem gener vid oklart kön: *AR*, *SRD5A2*, *HSD17B2*, Wilms tumör1-genen (*WT1*) och Steroidogenic factor (*SF1*, *NR5A1*). Om inget fynd identifieras görs en helgenomsekvensning där drygt hundra gener analyseras. En molekylär orsak kan på så vis identifieras för drygt hälften av de barn som har svår hypospadi.

Tidig tillväxthämning och därmed en låg födelsevikt är kopplad till hypospadi. Det finns en klar association mellan låg födelsevikt och hypospadi både i populationer [189], bland bröder [190] och bland monozygota diskordanta tvillingar [191].

Hypospadi och hypospadikirurgi

Hypospadi förekommer i Sverige hos 1 av 125 nyfödda pojkar [192], vilket motsvarar ungefär 400 per år. Hypospadi beskrivs enklast utifrån var urinrörsmynningen är belägen, dvs. på ollonets undersida (ventralt), vid kanten till ollonet (glanulärt), på penisskaftet (penilt), i vinkeln mellan penisskaft och pung (penoskrotalt), i pungen (skrotalt) eller i bäckenbotten (perinealt). De mildare formerna förekommer betydligt oftare än de uttalade formerna, som beroende på definition utgör ungefär 10–20 procent. Hypospadi förekommer alltså i olika svårighetsgrader och ju svårare hypospadin är, desto oftare är penis nedåtböjd och har kortare längd.

En-seans-operationer vid mildare hypospadi

Milda former av hypospadi behöver inte alltid opereras och om de opereras görs det i en-seans-förfarande som är anpassat efter svårighetsgraden. En vanlig typoperation för penil hypospadi är Tubularised Incised Urethra Plate Urethroplasty (TIP), som rekommenderas då penis är rak och vävnaden är tillräckligt lång mellan urinrörsmynningen och ollonet [193, 194]. Komplikationer förekommer, men i lägre grad än vid uttalad hypospadi.

Hypospadioperationer vid DSD

Ett barn som har utretts pga. oklar könstillhörighet har nästan alltid den svårare formen av hypospadi, då penis ofta är mindre/kortare till storleken och nedåtböjd genom s.k. kurvering av penis ner mot pungen/bäckenbotten. Urinröret brukar i dessa fall mynna i bäckenbotten, i pungen (som blir tvådelad) och ibland i penoskrotalvinkeln. Operationen går delvis ut på att justera så att penis blir rak, och dessutom görs en urinrörspplastik. Operationen gjordes tidigare oftare i en seans men på senare år har ett tvåstegsförfarande (STAG I och II) blivit mer etablerat [195]. Denna metod är säkrare genom att den innebär ett enklare förfarande, även om det alltid krävs två planerade operationer.

Retentio testis, icke nedvandrade testiklar

Testiklarna ligger för högt på många av de barn som har svår hypospadi, vilket kan bidra till att könstillhörigheten är oklar initialt efter födelsen. Testiklarna kan då vara belägna i buken ("icke-palpabla", dvs. går inte att känna vid en manuell undersökning), i ljumsken eller ovanför pungen, och går inte att dra ner till pungen. Behandlingen är kirurgisk med målet att testiklarna får det normala läget i pungen där temperaturen är lägre och mer fördelaktig för senare spermieproduktion. Operationen kan ske med ett snitt vid pungen men oftast behövs även ett snitt i ljumsken. Om testiklarna inte kan kännas på utsidan inleds operationen med en laparoskopi. Numera rekommenderas att retentio testis ska opereras kring 1 års ålder, och det utförs oftast vid ett eget operationstillfälle före eller vanligen efter hypospadiplastiken [196].

Skrotalplastik

Svår hypospadi är ofta kombinerat med en partiell penoskrotal transposition så att pungen är belägen delvis ovanför och på var sida om penisroten. Pungen blir då delad i två punghalvor där vardera testikeln kan vara belägen. I samband med retentiooperationen kan en pungplastik göras, för att flytta ner punghalvorna och sy ihop punghalvorna i medellinjen nedanför penisbasen.

Långtidsutfall

Män med penil och glanulär hypospadi har i princip samma livskvalitet, funktion och fertilitet på kort och lång sikt som friska kontrollpersoner. Män med uttalad hypospadi har också samma förväntade livskvalitet, trots att de har sämre utfall efter operation med fler operationstillfällen och fler komplikationer. De har även mer urologiska problem såsom tunnare urinrör och oftare olika problem med att kissa. De får som grupp en kortare penis, är mer missnöjda med penis utseende och har oftare psykosexuella problem såsom anejakulation (utebliven utlösning), ökad risk för nedsatt fertilitet och lägre nöjdhet med sexuallivet. De har en större önskan om och behov av mer långsiktigt psykologiskt stöd [197-200].

Nationellt vårdprogram

År 2013 startade en arbetsgrupp, bestående av representanter för de sex kliniker i Sverige som opererar hypospadi, att utarbeta ett nationellt vårdprogram. Enligt detta opereras hypospadi vid 1–2 års ålder, med hänvisning till att lägre komplikationsrisker ses i lägre åldrar [201-203] och med bred konsensus om metoder. Uppföljning sker inom första året efter operation, vid 5 år, eventuellt vid 10 års ålder och vid 15 års ålder samt i övrigt efter behov. Alla uppföljningsbesök inkluderar numera postoperativt kosmetiskt och funktionellt resultat för registrering i SWEAPS (Swedish registry for advanced pediatric surgery).

För unga med uttalad hypospadi är det viktigt att inför utskrivning från barnkirurgisk klinik bedöma behovet av fortsatt specialiserat omhändertagande och verka för en övergång till urolog eller androlog vid relevant vårdenhet (se kapitlet *Multiprofessionell vård över ett livsperspektiv*).

Sexuell och reproduktiv hälsa

Rekommendation om sexologisk och sexualmedicinsk rådgivning

Psykologiska och anatomiska utmaningar

Att leva med atypiska könsorgan kan upplevas som stigmatiserande och som en stor känslomässig utmaning [48, 60]. För kvinnor kan det röra sig om att ha en outvecklad eller trång vagina, förstörd eller liten klitoris, förändrade blygdläppar eller avsaknad av dessa. Hos män kan de yttre könsorganen vara mer eller mindre underutvecklade och medföra erektions- och ejakulationsproblem.

Därutöver kan tidigare underlivskirurgi, förändrad hormonell produktion och receptorkänslighet, liksom olika slags hormonbehandling, inverka på sexuell funktion och hälsa [204]. Dessa och andra faktorer kan medföra både tekniska/mekaniska problem och psykologiska utmaningar [204-208].

Behovet av rådgivning varierar men kan vara särskilt viktigt exempelvis inför ställningstaganden till underlivsoperationer och hormonbehandlingar, inför sexuell debut och när personen har ny partner eller önskar bli förälder.

Hälso- och sjukvården bör

erbjuda specialiserad sexologisk och sexualmedicinsk rådgivning till unga och vuxna med DSD.

Motivering till rekommendationen

Rekommendationen grundas på kliniska experters erfarenhetsbaserade bedömning av att åtgärdens nytta överstiger dess eventuella risker samt bedömning av behovet av åtgärden. Bedömningarna har gjorts av svenska experter under kunskapsstödsarbetet och finns beskrivna i internationella konsensusdokument. Se bilaga *Kunskapsunderlag med metodbeskrivning* (separat publikation).

Behovet av åtgärden uppstår då patienter med DSD har psykologiska utmaningar som rör sexuellt samliv, och/eller problem utifrån sina tekniska/mekaniska förutsättningar för att ha ett sexuellt samliv.

Genomförande

Rådgivningen behöver utgå från personens behov och vara fri från normativa antaganden om sexualitet och sexuell praktik.

Att inleda och föra samtal om sexualitet kräver lyhördhet med hänsyn till integritet och självständighet, inte minst när det gäller unga personer. Mot denna bakgrund, och eftersom olika DSD-diagnoser och behandlingar kan ha en specifik och komplex inverkan på sexualiteten, behöver rådgivningen utföras av sexologiskt utbildad hälso- och sjukvårdspersonal med särskild kunskap om DSD-tillstånd.

Rekommendation om åtgärd vid outvecklad eller trång vagina

Tillstånd som påverkar vaginas utveckling

Avsaknad av vagina eller kort vagina förekommer framför allt vid Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-syndrom (MRKH) och Complete Androgen Insensitivity Syndrome (CAIS). Vid MRKH är vagina (och/eller livmoder och äggledare) underutvecklade eller saknas, medan äggstockar och hormonproduktion är opåverkade. Även när vaginas nedre del saknas finns det oftast en liten grop på platsen för vaginalöppningen. Vid CAIS saknar patienten livmoder, vaginalöppningen är opåverkad medan vagina är kort och slutar ”blint” (se kapitlet *Vård vid partiell och fullständig androgenokänslighet*).

Trång vaginalöppning förekommer främst vid 46,XX CAH och Turners syndrom. Vaginas längd är då oftast opåverkad, om inte östrogenbrist föreligger.

Om patienten upplever vaginas trånghet som ett problem, och har en önskan om att vidga vaginas öppning och/eller längd, kan dilatation (tänjning av vagina) eller någon form av kirurgisk behandling övervägas. Givet att patientens anatomiska förutsättningar och resultat av tidigare behandlingar på samma indikation har beaktats, ges följande rekommendation.

Hälso- och sjukvården bör

som förstahandsalternativ erbjuda dilatationsbehandling till patienter med DSD som själva önskar behandling för outvecklad vagina eller vaginal trånghet.

Motivering till rekommendationen

Avgörande för rekommendationen är experters erfarenhetsbaserade bedömning av att kirurgisk behandling medför högre risk för ärrbildning och komplikationer än dilatationsbehandling. Bedömningen har gjorts av svenska experter under kunskapsstödsarbetet och finns beskriven i internationella konsensusdokument.

Retrospektiva jämförande studier, med låg tillförlitlighet pga. förväxlingsfaktorer, visar en högre förekomst av ärrbildning och stenoser efter kirurgisk behandling än efter dilatationsbehandling. Ärrbildning och stenoser bedöms som möjligen mindre känsliga för förväxlingsfaktorer än övriga utfall, vilket ger visst stöd åt den erfarenhetsbaserade bedömningen (se bilaga *Metodbeskrivning med kunskapsunderlag*).

Genomförande av dilatationsbehandling

Dilatationsbehandling utförs av patienten själv och sker med hjälp av gummistav i ökande längd och tjocklek. Vid ”Frankmetoden” sker dilatation i 10–20 minuter dagligen [209]. Med ”Ingrammetoden” sker dilatationen i sittande, 15–30 minuter åt gången, sammanlagt två timmar dagligen [210]. Om vagina från början är några centimeter djup är ett tredje alternativ att dilatera vagina enbart genom regelbundna samlag [211]. Val av metod beror på patientens anatomiska förutsättningar och preferenser.

Oavsett metod är det viktigt att patienten är införstådd med att behandlingen kan vara tålamodskrävande. Den pågår vanligtvis i 5–6 månader och behandlingstider på 1–11 månader finns beskrivna [212, 213]. Behandlingstiden kan kortas vid regelbundna samlag eller annan form av penetrerande sex, vilket kan inledas när personen så önskar och när vagina har uppnått en längd på några cm.

Vid regelbundet samliv med vaginalpenetration behöver patienten inte fortsätta med dilatationer. Tillgängliga studier tyder dock på att fortsatt dilatation i någon utsträckning är nödvändig om patienten vill vidmakthålla vaginas storlek under perioder då samlag inte är aktuellt [212].

Genomförande när vagina saknas

När vagina helt saknas behöver en öppning först skapas för att patienten ska kunna fortsätta dilatera själv. I dessa fall är praxis att inleda dilatationen i lätt narkos. Strax under urinrörsmynningen lokaliseras en rudimentär vaginalöppning som försiktigt kan dilateras med hjälp av exempelvis östrogenkräm och Hegarstift i ökande storlek. Vid rätt placering av stiftet går det ofta lätt att dilatera eftersom vävnaden är elastisk. När en grop väl har skapats kan fortsatt dilatation ske trubbigt med fingrar.

Efter dilatationen i narkos kan patienten fortsätta dilatera själv, till att börja med dagligen och senare varannan till var tredje dag. Det är viktigt att försäkra sig om att patienten hittar rätt ingång för att undvika att urinrörsmynningen av misstag dilateras i stället för vagina.

Viktigt med stöd under behandlingen

Den största risken med dilatationsbehandling är att patienten inte följer behandlingen eller avbryter den i förtid. Tillgängliga studier visar att detta sker för 11–33 procent av patienterna [212, 214–216]. Skäl kan vara exempelvis brist på tålamod, brist på enskildhet för att utöva behandlingen eller en negativ uppfattning om behandlingen [212, 217].

Täta återbesök med möjlighet till psykologiskt stöd är därför viktigt. Faktorer som underlättar genomförandet enligt patienter är bl.a. att hälso- och sjukvårdspersonalen förmedlar en positiv bild av behandlingen och visar intresse för hur patienten genomför den [217].

Kirurgiska behandlingsmetoder

I vissa fall kan kirurgisk behandling övervägas, t.ex. om dilatation inte har gett tillfredsställande resultat eller vid speciella anatomiska förhållanden. Vid forcerad dilatation (Vecchiatti) för man via titthålsoperation (laparaskopi) en tråd, som är fäst i toppen på vagina, ut genom bukhålan. Tråden spänns successivt under flera dagar via ett instrument på magen [218]. Patienten är då oftast inneliggande eftersom behandlingen är smärtsam och det finns behov av smärtlindring. Efter avlägsnande av tätningsinstrumentet krävs fortsatta dilatationer med gummistav under en längre period. En alternativ metod använder i stället en ballongkateter som placeras i vaginaltoppen och som successivt fylls med vätska för att tänja ut vagina.

Andra kirurgiska behandlingar skapar ny vagina med hjälp av en protes som kläs med transplantat av hud (Abbe-McIndoe-procedur) [219], munslemhinna eller tarmslemhinna. Efter läkning avlägsnas protesens.

Vid trång vaginalöppning såsom vid CAH kan vaginalplastik göras, vilket innebär att en hudflik skärs ut från mellangården och sys in i vagina (bakre lambå). I dessa fall behövs inte efterföljande dilatationsbehandling för att vidgningen ska vidmakthållas, vilket oftast behövs efter operationer som syftar till förlänga en kort vagina.

Fertilitet

Flera DSD-tillstånd innebär nedsatt fertilitet på grund av påverkad funktion av äggstockarna och testiklarna (se tabell 2). Det kan också förekomma en ökad och tidig förlust av antalet ägg och spermier i könskörtlarna [220]. I en studie med 1 040 deltagare med olika DSD-tillstånd och en medelålder av 32 år hade 144 personer (14 procent) ett eller flera barn vid undersökningstillfället. Av dem hade hälften (7 procent) genomgått assisterad befruktning och 4 procent hade adopterat barn. De övriga 3 procenten utgjordes av kvinnor med CAH som hade fått biologiska barn utan fertilitetsbehandling [221].

Individuell bedömning av fertilitetspotential

Områdesexperter framhåller vikten av att erbjuda en individuell bedömning av varje patients fertilitetspotential samt information om fertilitetsbehandling (t.ex. ägglossningsstimulering och annan assisterad befruktning) [221]. I bedömningen ingår patientens äggstockar/testiklar, hormonella funktion, produktion av ägg/spermier och anatomiska förutsättningar. Genetisk vägledning behöver kunna erbjudas i anslutning. Särskilda medicinska överväganden för kvinnor med Turners syndrom som önskar bli gravida beskrivs i kapitlet *Kromosomala DSD-tillstånd*.

Assisterad befruktning

Assisterad befruktning innebär att egna eller donerade könsceller används vid insemination eller befruktning utanför kroppen (IVF). Äggdonation eller embryodonation kan övervägas för alla kvinnor med DSD som saknar äggceller och som har en livmoder. Män med få eller dåligt rörliga spermier kan bli hjälpta till biologiskt faderskap via intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI) [222]. Män utan spermier kan bli hjälpta att bli föräldrar med spermiedonation.

Fertilitetsbevarande åtgärder

Fertilitetsbevarande åtgärder kan bli aktuellt för patienter som riskerar nedsatt fertilitet, så att det blir möjligt att senare i livet få biologiska barn. För personer med DSD är en diskussion om de aktuella möjligheterna att tillvarata könsceller extra viktig inför ställningstaganden till gonadektomi, liksom inför behandlingar med könshormoner som påverkar fertiliteten negativt.

Fertilitetsbevarande åtgärder är t.ex. nedfrysning av könsceller som kan tinnas vid ett senare tillfälle och användas vid insemination eller IVF. Äggplockning kan utföras vaginalt efter hormonstimulering, eller så kan äggstocksvävnad erhållas via laparoskopi. Spermier kan erhållas genom perkutan testikulär nålaspiration (TESA, testicular sperm aspiration) eller med konventionella testikelbiopsier (TESE, testicular sperm extraction) för män som helt saknar spermier i sädesvätskan (azoospermi).

Vid några reproduktionsmedicinska centra används även den nyare metoden mikro-TESE, där riktade testikelbiopsier av områden med förmodat

högre spermieförekomst görs med hjälp av operationsmikroskop. Enligt en Health Technology Assessment-rapport från 2019 [223] kan frekvensen för utbyte av spermier vara högre med mikro-TESE jämfört med TESA (GRADE⊕⊕) för patienter med icke-obstruktiv azoospermi, däribland patienter med Klinefelters syndrom. Den sammanvägda frekvensen för utbyte av spermier var 45 procent (95-procentigt KI: 39–51 procent).

Projektorganisation

Projektgrupp

Socialstyrelsen

Maria Bodin

Elizabeth Åhsberg

Natalia Berg

Åsa Lindberg

Carina Nägling

Mathias Wallin

Johanna Jupiter

Emma Strollo

Projektledare

Projektmedarbetare

Informationsspecialist

Jurist, t.o.m. juni 2019

Jurist, aug 2019–jan 2020

Jurist, feb–mars 2020

Hbtq-samordnare, t.o.m. feb 2020

Hbtq-samordnare, feb–mars 2020

Experter

Cecilia Andersson Saeys

Barnendokrinolog, överläkare Skånes universitetssjukhus

Stefan Arver

Endokrinolog, överläkare Karolinska universitetssjukhuset, docent Karolinska institutet

Louise Frisé

Barn- och ungdomspsykiater, överläkare, BUP Stockholm, docent Karolinska institutet

Gundela Holmdahl

Barnurolog, överläkare Karolinska universitetssjukhuset/Sahlgrenska universitetssjukhuset, docent Sahlgrenska akademien

Birgitta Johansson Niemelä

Leg. psykolog, psykoterapeut, specialist i klinisk psykologi, tidigare vid BUP-kliniken Akademiska sjukhuset Uppsala; med.dr, Uppsala universitet.

Kerstin Landin Wilhelmsen

Endokrinolog, överläkare Sahlgrenska universitetssjukhuset; professor Sahlgrenska akademien

Angelica Lindén Hirschberg

Gynekolog, överläkare Karolinska universitetssjukhuset; professor Karolinska institutet

Tove Lundberg

Leg. psykolog, fil.dr, lektor Lunds universitet

Agneta Nordenskjöld

Barnkirurg, överläkare Karolinska universitetssjukhuset; professor Karolinska institutet

Anna Strandqvist	Leg. psykolog, medicinsk psykologi Karolinska universitetssjukhuset; med.dr, Karolinska institutet
------------------	--

Rekommendationsgrupp

Experter

Anna Nordenström (ordförande)	Barnendokrinolog, överläkare Karolinska universitetssjukhuset; professor Karolinska institutet
Elisabet Bergenmar Ivarsson	Leg. psykolog, leg. psykoterapeut, specialist i klinisk psykologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset
Magdalena Fossum	Barnurolog, överläkare Karolinska universitetssjukhuset, docent Karolinska institutet (professor vid Köpenhamns universitet, överläkare vid Rigshospitalet Köpenhamn)
Maria Halldin Stenlid	Barnendokrinolog, överläkare Karolinska universitetssjukhuset; med.dr
Katarina Link	Specialist i endokrinologi och andrologi; överläkare Skånes universitetssjukhus; med.dr
Alkistis Skalkidou	Gynekolog/obstetriker, överläkare Akademiska sjukhuset; professor Uppsala universitet
Anders Stenbäck	Barnurolog, överläkare Akademiska universitetssjukhuset; med.dr Uppsala universitet
Johan Svensson	Barnendokrinolog; överläkare Skånes universitetssjukhus; med.dr
Maj-Lis Tengskog	Specialistsjuksköterska, endokrinmottagningen, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus, Göteborg
Nils-Eric Sahlin	Professor i medicinsk etik, medicinska fakulteten, Lunds universitet.

Patientorganisationer

Intersexuella i Sverige (INIS)
 Organisation Intersex International (OII Sverige)
 Svenska Turnerföreningen
 Klinefelter Nätverket
 Riksföreningen för CAH

Referenser

1. Money J, Hampson JG, Hampson JL. Hermaphroditism: recommendations concerning assignment of sex, change of sex and psychologic management. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1955; 97(4):284-300.
2. Meyer-Bahlburg HFL. Gender Assignment in Intersexuality. *J Psychol Human Sex*. 1998; 10(2):1-21.
3. Socialstyrelsen. Vård och behandling av personer med intersexuella tillstånd - kartläggning av det tidiga omhändertagandet. 2017.
4. Socialstyrelsen. Förstudie till kunskapsstöd om vård och behandling vid intersexuella tillstånd, dnr 18836/2018. 2018.
5. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA, Lwipes Consensus Group, Espe Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child*. 2006; 91(7):554-63.
6. Statens offentliga utredningar. SOU 2017:92. Transpersoner i Sverige. Förslag för stärkt ställning och bättre levnadsvillkor. 2017.
7. Bennecke E, Kohler B, Rohle R, Thyen U, Gehrman K, Lee P, et al. Disorders or Differences of Sex Development? Views of Affected Individuals on DSD Terminology. *J Sex Res*. 2020:1-10.
8. Lundberg T, Hegarty P, Roen K. Making sense of 'Intersex' and 'DSD': how laypeople understand and use terminology. *Psychology & Sexuality*. 2018; 9(2):161-73.
9. Cools M, Nordenstrom A, Robeva R, Hall J, Westerveld P, Fluck C, et al. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(7):415-29.
10. Heller-Boersma JG, Schmidt UH, Edmonds DK. A randomized controlled trial of a cognitive-behavioural group intervention versus waiting-list control for women with uterovaginal agenesis (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: MRKH). *Hum Reprod*. 2007; 22(8):2296-301.
11. Byne W, Bradley SJ, Coleman E, Eyler AE, Green R, Menvielle EJ, et al. Report of the American Psychiatric Association Task Force on Treatment of Gender Identity Disorder. *Arch Sex Behav*. 2012; 41(4):759-96.
12. German Ethics Council (Deutscher Ethikrat). Intersexuality. Opinion. <https://www.ethikrat.org/fileadmin/Publikationen/Stellungnahmen/englisch/opinion-intersexuality.pdf>; 2012.
13. Riksförbundet etiska delegationen inom social- och hälsovården ETENE. Vård av interkönade barn. Ställningstagande. <https://etene.fi/sv/framsida>; 2016.
14. Statens medicinsk-etiska råd. Smer kommenterar 2017:2. Vården av intersexuella barn – etiska aspekter på tidiga kirurgiska ingrepp. <http://www.smer.se/publikationer/>; 2017.
15. Wiesemann C, Ude-Koeller S, Sinnecker GH, Thyen U. Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents. *Eur J Pediatr*. 2010; 169(6):671-9.
16. Gillam LH, Hewitt JK, Warne GL. Ethical principles for the management of infants with disorders of sex development. *Horm Res Paediatr*. 2010; 74(6):412-8.

17. Croona G. Etik och utmaning: Om lärande av bemötande i professionsutbildning (doktorsavhandling). Växjö University Press; 2003.
18. Fossum B. Kommunikation och bemötande. I: Fossum B, red. Kommunikation: Samtal och bemötande i vården: Studentlitteratur: Lund. ; 2013. s. 25-50.
19. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *Evidence Based Medicine*. 2002; 7(2):36.
20. Socialstyrelsen. Att mötas i hälso- och sjukvård. Ett utbildningsmaterial för reflektion om bemötande och jämlika villkor. 2015.
21. Diskrimineringsombudsmannen. Rätten till sjukvård på lika villkor. <https://www.do.se/om-diskriminering/publikationer/ratten-till-sjukvard-pa-lika-villkor/>; 2012.
22. von der Lippe C, Diesen PS, Feragen KB. Living with a rare disorder: a systematic review of the qualitative literature. *Mol Genet Genomic Med*. 2017; 5(6):758-73.
23. Lundberg T, Roen K, Hirschberg AL, Frisen L. "It's Part of Me, Not All of Me": Young Women's Experiences of Receiving a Diagnosis Related to Diverse Sex Development. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016; 29(4):338-43.
24. Government Equalities Office. National LGBT survey: Research report. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/721704/LGBT-survey-research-report.pdf; 2018.
25. Lundberg T, Lindstrom A, Roen K, Hegarty P. From Knowing Nothing to Knowing What, How and Now: Parents' Experiences of Caring for their Children With Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Pediatr Psychol*. 2017; 42(5):520-9.
26. Kerosuo M, Nilsson Lööf S. Psykoterapi med hbtq+-personer. I: Lundberg T, Malmquist A, Wurm M, red. HBTQ+: Psykologiska perspektiv och bemötande. Stockholm: Natur och kultur; 2017. s. 169-88.
27. Alderson J, Madill A, Balen A. Fear of devaluation: understanding the experience of intersexed women with androgen insensitivity syndrome. *Br J Health Psychol*. 2004; 9(Pt 1):81-100.
28. Consortium on the management of disorders of sex development. Clinical Guidelines for the Management of Disorders of Sex Development in Childhood. <http://wwwaccordalliance.org/dsd-guidelines/>; Intersex Society of North America.; 2006.
29. Barnläkarföreningens delförening för endokrinologi och diabetes. Vårdprogram för kongenital binjurebarkhyperplasi CAH (adrenogenitalt syndrom, AGS). I: Nordenström A, Ritzén M, red. http://endodiab.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/9/2015/02/VP_2016-CAH.pdf; 2016.
30. Lambda Legal. Providing ethical and compassionate health care to intersex patients. Intersex-affirming hospital policies. https://www.lambdalegal.org/sites/default/files/publications/downloads/resource_20180731_hospital-policies-intersex.pdf; 2018.
31. Pasterski V, Mastroyannopoulou K, Wright D, Zucker KJ, Hughes IA. Predictors of posttraumatic stress in parents of children diagnosed with a disorder of sex development. *Arch Sex Behav*. 2014; 43(2):369-75.

32. Boyse KL, Gardner M, Marvicsin DJ, Sandberg DE. "It was an overwhelming thing": parents' needs after infant diagnosis with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Nurs*. 2014; 29(5):436-41.
33. Sanders C, Carter B. A Qualitative Study of Communication between Young Women with Disorders of Sex Development and Health Professionals %J *Advances in Nursing*. 2015; 2015:7.
34. Freda MF, Dicé F, Auricchio M, Salerno M, Valerio P. Suspended Sorrow: The Crisis in Understanding the Diagnosis for the Mothers of Children with A Disorder of Sex Development. *International Journal of Sexual Health*. 2015; 27(2):186-98.
35. Kranenburg LJC, Reerds STH, Cools M, Alderson J, Muscarella M, Magrite E, et al. Global Application of the Assessment of Communication Skills of Paediatric Endocrinology Fellows in the Management of Differences in Sex Development Using the ESPE E-Learning.Org Portal. *Horm Res Paediatr*. 2017; 88(2):127-39.
36. Gough B, Weyman N, Alderson J, Butler G, Stoner M. 'They did not have a word': the parental quest to locate a 'true sex' for their intersex children. *Psychol Health*. 2008; 23(4):493-507.
37. Crissman HP, Warner L, Gardner M, Carr M, Schast A, Quittner AL, et al. Children with disorders of sex development: A qualitative study of early parental experience. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2011; 2011(1):10.
38. Sanders C, Carter B, Goodacre L. Parents' narratives about their experiences of their child's reconstructive genital surgeries for ambiguous genitalia. *J Clin Nurs*. 2008; 17(23):3187-95.
39. Zeiler K, Wickström A. Why do 'we' perform surgery on newborn intersexed children? The phenomenology of parental experience of having a child with intersex anatomies. *Feminist Theory - FEM THEORY*. 2009; 10:359-77.
40. Kessler SJ. *Lessons from the intersexed*. New Brunswick, NJ, U.S.A.: Rutgers University Press; 1998.
41. Karkazis K. *Fixing Sex: Intersex, medical authority, and lived experience*. Durham, NC, U.S.A.: Duke University Press; 2008.
42. Nordenström A, Thyen U. Improving the Communication of Healthcare Professionals with Affected Children and Adolescents. I: Hiort O, Ahmed S, red. *Understanding Differences and Disorders of Sex Development (DSD)*. Basel: Karger; 2014.
43. Roen K. Intersex or Diverse Sex Development: Critical Review of Psychosocial Health Care Research and Indications for Practice. *The Journal of Sex Research*. 2019; 56(4-5):511-28.
44. Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, Balen A, Conway G, Edwards Z, et al. 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(5):771-88.
45. Jones T, Hart B, Carpenter M, Ansara G, Leonard W, Lucke J. *Intersex: stories and statistics from Australia*; 2016.
46. Monro S, Crocetti D, Yeadon-Lee T, Garland F, Travis M. *Intersex, Variations of Sex Characteristics, and DSD: The Need for Change. Research Report*. University of Huddersfield. <http://eprints.hud.ac.uk/id/eprint/33535/>; 2017.
47. Johnson EK, Rosoklija I, Finlayson C, Chen D, Yerkes EB, Madonna MB, et al. Attitudes towards "disorders of sex development" nomenclature among affected individuals. *J Pediatr Urol*. 2017; 13(6):608.e1-e8.

48. Personlig kommunikation med representant för Intersexuella i Sverige (INIS). 2018-10-29.
49. Lee PA, Nordenstrom A, Houk CP, Ahmed SF, Auchus R, Baratz A, et al. Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care. *Horm Res Paediatr*. 2016; 85(3):158-80.
50. Council of Europe. Promoting the human rights of and eliminating discrimination against intersex people. Resolution 2191.; 2017.
51. Svensk Förening för Pediatrik Endokrinologi och Diabetes. Disorders of sex development, DSD, "Intersex". Handlingsprogram för barnläkare. <https://endodiab.barnlakarforeningen.se/varprogram/>; 2007, reviderat 2020.
52. Nordenström A, Nordenskjöld A, Frisén L, Wedell A, Ritzén M. Pojke eller flicka – gissa aldrig! Diagnostik och behandling av tillstånd med avvikande könsutveckling. *Lakartidningen*. 2008; 105(9).
53. Liao LM, Tacconelli E, Wood D, Conway G, Creighton SM. Adolescent girls with disorders of sex development: A needs analysis of transitional care. *J Pediatr Urol*. 2010; 6(6):609-13.
54. Wagner A, Brucker SY, Ueding E, Gröber-Grätz D, Simoes E, Rall K, et al. Treatment management during the adolescent transition period of girls and young women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKHS): a systematic literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2016; 11(1):152.
55. Amies Oelschlager A-M, Muscarella M, Gomez-Lobo V. Transition to Adult Care in Persons With Disorders of Sexual Development: The Role of the Gynecologist. *Obstet Gynecol*. 2015; 126(4):845-9.
56. McCauley E. Challenges in educating patients and parents about differences in sex development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017; 175(2):293-9.
57. Tremblay I, Van Vliet G, Gonthier M, Janvier A. Partnering with parents to disclose Klinefelter syndrome to their child. *Acta Paediatr*. 2016; 105(5):456-61.
58. Culen C, Ertl DA, Schubert K, Bartha-Doering L, Haeusler G. Care of girls and women with Turner syndrome: beyond growth and hormones. *Endocr Connect*. 2017; 6(4):R39-r51.
59. Socialstyrelsen. Socialstyrelsens termbank. <https://termbank.socialstyrelsen.se/>.
60. Meyer-Bahlburg HFL, Khuri J, Reyes-Portillo J, Ehrhardt AA, New MI. Stigma Associated with Classical Congenital Adrenal Hyperplasia in Women's Sexual Lives. *Arch Sex Behav*. 2018; 47(4):943-51.
61. Engberg H, Moller A, Hagenfeldt K, Nordenskjöld A, Frisen L. The experience of women living with Congenital Adrenal Hyperplasia: impact of the condition and the care given. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016; 85(1):21-8.
62. Engberg H, Strandqvist A, Nordenstrom A, Butwicka A, Nordenskjöld A, Hirschberg AL, et al. Increased psychiatric morbidity in women with complete androgen insensitivity syndrome or complete gonadal dysgenesis. *J Psychosom Res*. 2017; 101:122-7.
63. Engberg H, Butwicka A, Nordenstrom A, Hirschberg AL, Falhammar H, Lichtenstein P, et al. Congenital adrenal hyperplasia and risk for psychiatric disorders in girls and women born between 1915 and 2010: A total population study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 60:195-205.
64. Strandqvist A, Falhammar H, Lichtenstein P, Hirschberg AL, Wedell A, Norrby C, et al. Suboptimal psychosocial outcomes in patients with

- congenital adrenal hyperplasia: epidemiological studies in a nonbiased national cohort in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(4):1425-32.
65. Socialstyrelsen. God vård av barn och ungdomar med könsdysfori. 2015.
 66. Guth LJ, Witchel RI, Witchel SF, Lee PA. Relationships, Sexuality, Gender Identity, Gender Roles, and Self-Concept of Individuals Who Have Congenital Adrenal Hyperplasia: A Qualitative Investigation. *Journal of Gay & Lesbian Psychotherapy.* 2006; 10(2):57-75.
 67. Hines M. Sex-related variation in human behavior and the brain. *Trends Cogn Sci.* 2010; 14(10):448-56.
 68. Zucker KJ. Measurement of psychosexual differentiation. *Arch Sex Behav.* 2005; 34(4):375-88.
 69. Davis JTM, Hines M. How Large Are Gender Differences in Toy Preferences? A Systematic Review and Meta-Analysis of Toy Preference Research. *Arch Sex Behav.* 2020; 49(2):373-94.
 70. Meyer-Bahlburg HF, Baratz Dalke K, Berenbaum SA, Cohen-Kettenis PT, Hines M, Schober JM. Gender Assignment, Reassignment and Outcome in Disorders of Sex Development: Update of the 2005 Consensus Conference. *Horm Res Paediatr.* 2016; 85(2):112-8.
 71. Fisher AD, Ristori J, Fanni E, Castellini G, Forti G, Maggi M. Gender identity, gender assignment and reassignment in individuals with disorders of sex development: a major of dilemma. *J Endocrinol Invest.* 2016; 39(11):1207-24.
 72. Berenbaum SA, Meyer-Bahlburg HF. Gender development and sexuality in disorders of sex development. *Horm Metab Res.* 2015; 47(5):361-6.
 73. Hines M, Constantinescu M, Spencer D. Early androgen exposure and human gender development. *Biol Sex Differ.* 2015; 6:3.
 74. Eidevald C. Det finns inga tjejbestämmare : att förstå kön som position i förskolans vardagsrutiner och lek. Avhandling. Högskolan för lärande och kommunikation, Jönköping; 2009.
 75. Berenbaum SA, Beltz AM. Sexual differentiation of human behavior: effects of prenatal and pubertal organizational hormones. *Front Neuroendocrinol.* 2011; 32(2):183-200.
 76. Nordenstrom A, Servin A, Bohlin G, Larsson A, Wedell A. 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(11):5119-24.
 77. Pasterski V, Geffner ME, Brain C, Hindmarsh P, Brook C, Hines M. Prenatal hormones and childhood sex segregation: playmate and play style preferences in girls with congenital adrenal hyperplasia. *Horm Behav.* 2011; 59(4):549-55.
 78. Wisniewski A, Aston CE. A Cross-Section Study of the Ontogeny of Gender Roles in Women with DSD. *Curr Pediatr Rev.* 2015; 11(1):27-35.
 79. Frisen L, Nordenstrom A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, et al. Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(9):3432-9.
 80. Schweizer K, Brunner F, Handford C, Richter-Appelt H. Gender experience and satisfaction with gender allocation in adults with diverse intersex conditions (divergences of sex development, DSD). *Psychology & Sexuality.* 2014; 5(1):56-82.

81. Callens N, Van Kuyk M, van Kuppenveld JH, Drop SLS, Cohen-Kettenis PT, Dessens AB. Recalled and current gender role behavior, gender identity and sexual orientation in adults with Disorders/Differences of Sex Development. *Horm Behav*. 2016; 86:8-20.
82. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New MI. Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch Sex Behav*. 2006; 35(6):667-84.
83. Dessens AB, Slijper FM, Drop SL. Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav*. 2005; 34(4):389-97.
84. Jurgensen M, Kleinemeier E, Lux A, Steensma TD, Cohen-Kettenis PT, Hiort O, et al. Psychosexual development in adolescents and adults with disorders of sex development--results from the German Clinical Evaluation Study. *J Sex Med*. 2013; 10(11):2703-14.
85. de Vries AL, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Disorders of sex development and gender identity outcome in adolescence and adulthood: understanding gender identity development and its clinical implications. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2007; 4(4):343-51.
86. Meyer-Bahlburg HF. Sex steroids and variants of gender identity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013; 42(3):435-52.
87. Arcelus J, Bouman WP, Van Den Noortgate W, Claes L, Witcomb G, Fernandez-Aranda F. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism. *Eur Psychiatry*. 2015; 30(6):807-15.
88. Zucker KJ. Epidemiology of gender dysphoria and transgender identity. *Sex Health*. 2017; 14(5):404-11.
89. Kuyper L, Wijzen C. Gender identities and gender dysphoria in the Netherlands. *Arch Sex Behav*. 2014; 43(2):377-85.
90. Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin. Hur stor andel av den vuxna befolkningen upplever könsinkongruens och hur ser dessa personers psykiska hälsa ut? Faktablad 2018:3. Stockholms läns landsting; 2018.
91. Kreukels BPC, Kohler B, Nordenstrom A, Roehle R, Thyen U, Bouvattier C, et al. Gender Dysphoria and Gender Change in Disorders of Sex Development/Intersex Conditions: Results From the dsd-LIFE Study. *J Sex Med*. 2018; 15(5):777-85.
92. Nistal M, Paniagua R, Gonzalez-Peramato P, Reyes-Mugica M. Perspectives in Pediatric Pathology, Chapter 7. Ovotesticular DSD (True Hermaphroditism). *Pediatr Dev Pathol*. 2015; 18(5):345-52.
93. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(11):4043-88.
94. Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, Hughes IA. Consensus statement on management of intersex disorders. International Consensus Conference on Intersex. *Pediatrics*. 2006; 118(2):e488-500.
95. Lee PA, Houk CP, Husmann DA. Should male gender assignment be considered in the markedly virilized patient With 46,XX and congenital adrenal hyperplasia? *J Urol*. 2010; 184(4 Suppl):1786-92.
96. Apostolos RAC, Cangucu-Campinho AK, Lago R, Costa ACS, Oliveira LMB, Toralles MB, et al. Gender Identity and Sexual Function in 46,XX Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Raised as Males. *Arch Sex Behav*. 2018; 47(8):2491-6.

97. Cohen-Kettenis P. Psychological long-term outcome in intersex conditions. *Horm Res.* 2005; 64 Suppl 2:27-30.
98. Bakula DM, Mullins AJ, Sharkey CM, Wolfe-Christensen C, Mullins LL, Wisniewski AB. Gender identity outcomes in children with disorders/differences of sex development: Predictive factors. *Semin Perinatol.* 2017; 41(4):214-7.
99. Cohen-Kettenis PT. Gender change in 46,XY persons with 5alpha-reductase-2 deficiency and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav.* 2005; 34(4):399-410.
100. Mazur T. Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. *Arch Sex Behav.* 2005; 34(4):411-21.
101. Verkauskas G, Jaubert F, Lortat-Jacob S, Malan V, Thibaud E, Nihoul-Fekete C. The long-term followup of 33 cases of true hermaphroditism: a 40-year experience with conservative gonadal surgery. *J Urol.* 2007; 177(2):726-31; discussion 31.
102. Sircili MH, Denes FT, Costa EM, Machado MG, Inacio M, Silva RB, et al. Long-term followup of a large cohort of patients with ovotesticular disorder of sex development. *J Urol.* 2014; 191(5 Suppl):1532-6.
103. Kurtoglu S, Bastug O. Mini puberty and its interpretation. *Turk Pediatri Ars.* 2014; 49(3):186-91.
104. Wiygul J, Palmer LS. Micropenis. *Scientific World Journal.* 2011; 11:1462-9.
105. Lee PA, Mazur T, Danish R, Amrhein J, Blizzard RM, Money J, et al. Micropenis. I. Criteria, etiologies and classification. *The Johns Hopkins medical journal.* 1980; 146(4):156-63.
106. Cheng PK, Chanoine JP. Should the definition of micropenis vary according to ethnicity? *Horm Res.* 2001; 55(6):278-81.
107. Kayes O, Shabbir M, Ralph D, Minhas S. Therapeutic strategies for patients with micropenis or penile dysmorphic disorder. *Nat Rev Urol.* 2012; 9(9):499-507.
108. Becker D, Wain LM, Chong YH, Gosai SJ, Henderson NK, Milburn J, et al. Topical dihydrotestosterone to treat micropenis secondary to partial androgen insensitivity syndrome (PAIS) before, during, and after puberty - a case series. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016; 29(2):173-7.
109. Callens N, De Cuyper G, Van Hoecke E, T'Sjoen G, Monstrey S, Cools M, et al. Sexual quality of life after hormonal and surgical treatment, including phalloplasty, in men with micropenis: a review. *J Sex Med.* 2013; 10(12):2890-903.
110. Chen MJ, Vu BM, Axelrad M, Dietrich JE, Gargollo P, Gunn S, et al. Androgen Insensitivity Syndrome: Management Considerations from Infancy to Adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2015; 12(4):373-87.
111. Svenska Turnerakademin. Vårdprogram vid Turners syndrom, tillgängligt som pdf och beskrivet av K Landin Wilhelmsen per 2020-03-11 www.internetmedicin.se
112. El-Mansoury M, Barrenas ML, Bryman I, Hanson C, Larsson C, Wilhelmsen L, et al. Chromosomal mosaicism mitigates stigmata and cardiovascular risk factors in Turner syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66(5):744-51.
113. Hagman A, Kallen K, Barrenas ML, Landin-Wilhelmsen K, Hanson C, Bryman I, et al. Obstetric outcomes in women with Turner karyotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(11):3475-82.
114. Gravholt CH, Andersen NH, Conway GS, Dekkers OM, Geffner ME, Klein KO, et al. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati

- International Turner Syndrome Meeting. *Eur J Endocrinol*. 2017; 177(3):G1-g70.
115. Gravholt CH, Landin-Wilhelmsen K, Stochholm K, Hjerrild BE, Ledet T, Djurhuus CB, et al. Clinical and epidemiological description of aortic dissection in Turner's syndrome. *Cardiol Young*. 2006; 16(5):430-6.
 116. Thunström S, Krantz E, Thunström E, Hanson C, Bryman I, Landin-Wilhelmsen K. Incidence of Aortic Dissection in Turner Syndrome - A 23-Year Prospective Cohort Study. *Circulation*. 2019; 139(24):2802-4.
 117. Krantz E, Landin-Wilhelmsen K, Trimpou P, Bryman I, Wide U. Health-Related Quality of Life in Turner Syndrome and the Influence of Growth Hormone Therapy: A 20-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(11):5073-83.
 118. Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA. Mortality in women with turner syndrome in Great Britain: a national cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(12):4735-42.
 119. El-Mansoury M, Bryman I, Berntorp K, Hanson C, Wilhelmsen L, Landin-Wilhelmsen K. Hypothyroidism is common in turner syndrome: results of a five-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(4):2131-5.
 120. Bryman I, Sylvén L, Berntorp K, Innala E, Bergström I, Hanson C, et al. Pregnancy rate and outcome in Swedish women with Turner syndrome. *Fertil Steril*. 2011; 95:2507-10.
 121. Diana-Alexandra E, Andreas G, Katharina S, Caroline C, Peer H, Johannes O, et al. Health status, quality of life and medical care in adult women with Turner syndrome. *Endocrine Connections*. 2018; 7(4):534-43.
 122. Amundson E, Boman UW, Barrenas ML, Bryman I, Landin-Wilhelmsen K. Impact of growth hormone therapy on quality of life in adults with turner syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95(3):1355-9.
 123. Carel JC, Ecosse E, Bastie-Sigeac I, Cabrol S, Tauber M, Leger J, et al. Quality of life determinants in young women with turner's syndrome after growth hormone treatment: results of the StaTur population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(4):1992-7.
 124. Taback SP, Van Vliet G. Health-related quality of life of young adults with Turner syndrome following a long-term randomized controlled trial of recombinant human growth hormone. *BMC Pediatr*. 2011; 11:49.
 125. Bernard V, Donadille B, Zenaty D, Courtillot C, Salenave S, Brac de la Perriere A, et al. Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Hum Reprod*. 2016; 31(4):782-8.
 126. Aksglaede L, Link K, Giwercman A, Jorgensen N, Skakkebaek NE, Juul A. 47,XXY Klinefelter syndrome: clinical characteristics and age-specific recommendations for medical management. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013; 163c(1):55-63.
 127. Groth KA, Skakkebaek A, Host C, Gravholt CH, Bojesen A. Clinical review: Klinefelter syndrome--a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(1):20-30.
 128. Radicioni AF, Ferlin A, Balercia G, Pasquali D, Vignozzi L, Maggi M, et al. Consensus statement on diagnosis and clinical management of Klinefelter syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2010; 33(11):839-50.
 129. Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, Garolla A, Pelliccione F, Vignozzi L, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017; 23(3):265-75.

130. Fainberg J, Hayden RP, Schlegel PN. Fertility management of Klinefelter syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;1-12.
131. Chang S, Skakkebaek A, Gravholt CH. Klinefelter Syndrome and medical treatment: hypogonadism and beyond. *Hormones (Athens).* 2015; 14(4):531-48.
132. Zoller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. High Risk of Venous Thromboembolism in Klinefelter Syndrome. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(5).
133. Houghton DE, Alsawas M, Barrionuevo P, Tello M, Farah W, Beuschel B, et al. Testosterone therapy and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2018; 172:94-103.
134. Stahl PJ. Recovery of spermatogenesis after hormone therapy: what to expect and when to expect it. *Fertil Steril.* 2017; 107(2):338-9.
135. Kohn TP, Louis MR, Pickett SM, Lindgren MC, Kohn JR, Pastuszak AW, et al. Age and duration of testosterone therapy predict time to return of sperm count after human chorionic gonadotropin therapy. *Fertil Steril.* 2017; 107(2):351-7.e1.
136. Bojesen A, Stochholm K, Juul S, Gravholt CH. Socioeconomic trajectories affect mortality in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):2098-104.
137. Bojesen A, Gravholt CH. Morbidity and mortality in Klinefelter syndrome (47,XXY). *Acta Paediatr.* 2011; 100(6):807-13.
138. Simpson NH, Addis L, Brandler WM, Slonims V, Clark A, Watson J, et al. Increased prevalence of sex chromosome aneuploidies in specific language impairment and dyslexia. *Dev Med Child Neurol.* 2014; 56(4):346-53.
139. Cederlof M, Ohlsson Gotby A, Larsson H, Serlachius E, Boman M, Langstrom N, et al. Klinefelter syndrome and risk of psychosis, autism and ADHD. *J Psychiatr Res.* 2014; 48(1):128-30.
140. Socialstyrelsen. Androgenokänslighetssyndromet. <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/ovanliga-diagnoser/androgenokanslighetssyndromet/>; 2018.
141. Mouriquand PD, Gorduza DB, Gay CL, Meyer-Bahlburg HF, Baker L, Baskin LS, et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *J Pediatr Urol.* 2016; 12(3):139-49.
142. Bertelloni S, Baroncelli GI, Mora S. Bone health in disorders of sex differentiation. *Sex Dev.* 2010; 4(4-5):270-84.
143. Bertelloni S, Dati E, Baroncelli GI, Hiort O. Hormonal management of complete androgen insensitivity syndrome from adolescence onward. *Horm Res Paediatr.* 2011; 76(6):428-33.
144. Cools M, Looijenga L. Update on the Pathophysiology and Risk Factors for the Development of Malignant Testicular Germ Cell Tumors in Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Sex Dev.* 2017; 11(4):175-81.
145. Tack LJW, Maris E, Looijenga LHJ, Hannema SE, Audi L, Kohler B, et al. Management of Gonads in Adults with Androgen Insensitivity: An International Survey. *Horm Res Paediatr.* 2018; 90(4):236-46.
146. Deans R, Creighton SM, Liao LM, Conway GS. Timing of gonadectomy in adult women with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS): patient preferences and clinical evidence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 76(6):894-8.

147. Hannema SE, Scott IS, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, Coleman N, Hughes IA. Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol.* 2006; 208(4):518-27.
148. Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP, T'Sjoen G. Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients. *Endocr Dev.* 2014; 27:185-96.
149. Rutgers JL, Scully RE. The androgen insensitivity syndrome (testicular feminization): a clinicopathologic study of 43 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 1991; 10(2):126-44.
150. Cools M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, Oosterhuis JW, Looijenga LH. Germ cell tumors in the intersex gonad: old paths, new directions, moving frontiers. *Endocr Rev.* 2006; 27(5):468-84.
151. Spoor JA, Oosterhuis JW, Hersmus R, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, et al. Histological Assessment of Gonads in DSD: Relevance for Clinical Management. *Sex Dev.* 2018; 12(1-3):106-22.
152. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer.* 2005; 5(3):210-22.
153. van der Zwan YG, Biermann K, Wolffenbuttel KP, Cools M, Looijenga LH. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur Urol.* 2015; 67(4):692-701.
154. Williamson SR, Delahunt B, Magi-Galluzzi C, Algaba F, Egevad L, Ulbright TM, et al. The World Health Organization 2016 classification of testicular germ cell tumours: a review and update from the International Society of Urological Pathology Testis Consultation Panel. *Histopathology.* 2017; 70(3):335-46.
155. Cools M, van Aerde K, Kersemaekers AM, Boter M, Drop SL, Wolffenbuttel KP, et al. Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilization syndromes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(9):5295-303.
156. Dieckmann KP, Skakkebaek NE. Carcinoma in situ of the testis: review of biological and clinical features. *Int J Cancer.* 1999; 83(6):815-22.
157. van der Zwan YG, Cools M, Looijenga LH. Advances in molecular markers of germ cell cancer in patients with disorders of sex development. *Endocr Dev.* 2014; 27:172-84.
158. Morris JM, Mahesh VB. Further observations on the syndrome, "Testicular feminization". *Am J Obstet Gynecol.* 1963; 87:731-48.
159. Manuel M, Katayama PK, Jones HW, Jr. The age of occurrence of gonadal tumors in intersex patients with a Y chromosome. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 124(3):293-300.
160. Patel V, Casey RK, Gomez-Lobo V. Timing of Gonadectomy in Patients with Complete Androgen Insensitivity Syndrome-Current Recommendations and Future Directions. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016; 29(4):320-5.
161. Wolffenbuttel KP, Hersmus R, Stoop H, Biermann K, Hoebeke P, Cools M, et al. Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management. *J Pediatr Urol.* 2016; 12(6):411-6.
162. Alaniz VI, Kobernik EK, Dillman J, Quint EH. Utility of Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Disorders of Sex Development Who Undergo Prophylactic Gonadectomy. *Journal of pediatric and adolescent gynecology.* 2016; 29(6):577-81.
163. Nakhal RS, Hall-Craggs M, Freeman A, Kirkham A, Conway GS, Arora R, et al. Evaluation of retained testes in adolescent girls and women with

- complete androgen insensitivity syndrome. *Radiology*. 2013; 268(1):153-60.
164. Socialstyrelsen. Ovanliga diagnoser. <https://www.socialstyrelsen.se/stod-i-arbetet/ovanliga-diagnoser/>.
 165. Barnläkarförningens delförening för endokrinologi och diabetes. Handlingsprogram för Barnläkare: Disorders of sex development, DSD, "Intersex". http://endodiab.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/9/2015/02/VP_2007_DSD_nationellt.pdf; 2007.
 166. Wedell A, Thilen A, Ritzen EM, Stengler B, Luthman H. Mutational spectrum of the steroid 21-hydroxylase gene in Sweden: implications for genetic diagnosis and association with disease manifestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78(5):1145-52.
 167. Gidlöf S, Falhammar H, Thilen A, von Döbeln U, Ritzen M, Wedell A, et al. One hundred years of congenital adrenal hyperplasia in Sweden: a retrospective, population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2013; 1(1):35-42.
 168. Prader A. Genital findings in the female pseudohermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. *Helv Paediatr Acta*. 1954; 9:231e48.
 169. Gorduza D, Tardy-Guidollet V, Robert E, Gay CL, Chatelain P, David M, et al. Late prenatal dexamethasone and phenotype variations in 46,XX CAH: concerns about current protocols and benefits for surgical procedures. *J Pediatr Urol*. 2014; 10(5):941-7.
 170. Oberfield SE, Mondok A, Shahrivar F, Klein JF, Levine LS. Clitoral size in full-term infants. *Am J Perinatol*. 1989; 6(4):453-4.
 171. Bougnères P, Bouvattier C, Cartigny M, Michala L. Deferring surgical treatment of ambiguous genitalia into adolescence in girls with 21-hydroxylase deficiency: a feasibility study. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017; 2017:3-.
 172. Svensson J, Halldin Stenlid M, Nordenskjöld A, Fossum M, Lajic S, Nordenström A. Impact of hydrocortisone treatment on clitoral size during first year of life in girls with congenital adrenal hyperplasia (CAH). Conference poster, 57:th ESPE conference. Athens, Greece; 2018.
 173. Baskin LS. Fetal genital anatomy reconstructive implications. *J Urol*. 1999; 162(2):527-9.
 174. Yankovic F, Cherian A, Steven L, Mathur A, Cuckow P. Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia; a specialist survey. *J Pediatr Urol*. 2013; 9(6 Pt B):1103-7.
 175. Mollard P, Juskiewenski S, Sarkissian J. Clitoroplasty in intersex: a new technique. *Br J Urol*. 1981; 53(4):371-3.
 176. Pippi Salle JL, Braga LP, Macedo N, Rosito N, Bagli D. Corporeal sparing dismembered clitoroplasty: an alternative technique for feminizing genitoplasty. *J Urol*. 2007; 178(4 Pt 2):1796-800; discussion 801.
 177. Wang LC, Poppas DP. Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia patient: What every endocrinologist should know. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 165(Pt A):137-44.
 178. Nordenskjöld A, Holmdahl G, Frisen L, Falhammar H, Filipsson H, Thoren M, et al. Type of mutation and surgical procedure affect long-term quality of life for women with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(2):380-6.

179. Crouch NS, Liao LM, Woodhouse CR, Conway GS, Creighton SM. Sexual function and genital sensitivity following feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia. *J Urol.* 2008; 179(2):634-8.
180. Rink RC, Metcalfe PD, Kaefer MA, Casale AJ, Meldrum KK, Cain MP. Partial urogenital mobilization: a limited proximal dissection. *J Pediatr Urol.* 2006; 2(4):351-6.
181. Fortunoff S, Lattimer JK, Edson M. Vaginoplasty technique for female pseudohermaphrodites. *Surg Gynecol Obstet.* 1964; 118:545-8.
182. Birraux J, Mouafo FT, Dahoun S, Tardy V, Morel Y, Mouriquand P, et al. Laparoscopic-assisted vaginal pull-through: A new approach for congenital adrenal hyperplasia patients with high urogenital sinus. *Afr J Paediatr Surg.* 2015; 12(3):177-80.
183. Salle JL, Lorenzo AJ, Jesus LE, Leslie B, AlSaid A, Macedo FN, et al. Surgical treatment of high urogenital sinuses using the anterior sagittal transrectal approach: a useful strategy to optimize exposure and outcomes. *J Urol.* 2012; 187(3):1024-31.
184. Grimsby GM, Baker LA. The use of autologous buccal mucosa grafts in vaginal reconstruction. *Curr Urol Rep.* 2014; 15(8):428.
185. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, et al. Genital Reconstructive Surgery in Females With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(11):4089-96.
186. Lashley DB, Thomas RD, Silberberg PJ, Skoog SJ. Management of an infected hematometocolpos in a patient with congenital adrenal hyperplasia and vaginal stenosis. *J Urol.* 1998; 160(2):508-9.
187. Simonetti I, Trovato P, Verde F, Tarotto L, Della Casa R, Lonardo MC, et al. A rare case of hydrometrocolpos from persistent urogenital sinus in patient affected by adrenogenital syndrome. *J Ultrasound.* 2018; 21(3):249-52.
188. Schoer MB, Nguyen PN, Merritt DF, Wesevich VG, Hollander AS. The Role of Patient Advocacy and the Declining Rate of Clitoroplasty in 46,XX Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. *Clin Pediatr (Phila).* 2018; 57(14):1664-71.
189. Kallen B, Bertollini R, Castilla E, Czeizel A, Knudsen LB, Martinez-Frias ML, et al. A joint international study on the epidemiology of hypospadias. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1986; 324:1-52.
190. Fredell L, Kockum I, Hansson E, Holmner S, Lundquist L, Lackgren G, et al. Heredity of hypospadias and the significance of low birth weight. *J Urol.* 2002; 167(3):1423-7.
191. Fredell L, Lichtenstein P, Pedersen NL, Svensson J, Nordenskjöld A. Hypospadias is related to birth weight in discordant monozygotic twins. *J Urol.* 1998; 160:2197-9.
192. Nordenvall AS, Frisen L, Nordenstrom A, Lichtenstein P, Nordenskjöld A. Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors. *J Urol.* 2014; 191(3):783-9.
193. Snodgrass W. Tubularized, incised plate urethroplasty for distal hypospadias. *J Urol.* 1994; 151(2):464-5.
194. Snodgrass W, Koyle M, Manzoni G, Hurwitz R, Caldamone A, Ehrlich R. Tubularized incised plate hypospadias repair for proximal hypospadias. *J Urol.* 1998; 159(6):2129-31.
195. Bracka A. Hypospadias repair: the two-stage alternative. *Br J Urol.* 1995; 76 Suppl 3:31-41.

196. Ritzen EM, Bergh A, Bjerknes R, Christiansen P, Cortes D, Haugen SE, et al. Nordic consensus on treatment of undescended testes. *Acta Paediatr.* 2007; 96(5):638-43.
197. Skarin Nordenvall A, Norrby C, Butwicka A, Frisen L, Nordenstrom A, Almqvist C, et al. Psychosocial outcomes in adult men born with hypospadias: A register-based study. *PloS one.* 2017; 12(4):e0174923.
198. Ortqvist L, Fossum M, Andersson M, Nordenstrom A, Frisen L, Holmdahl G, et al. Long-term followup of men born with hypospadias: urological and cosmetic results. *J Urol.* 2015; 193(3):975-81.
199. Ortqvist L, Andersson M, Strandqvist A, Nordenstrom A, Frisen L, Holmdahl G, et al. Psychosocial outcome in adult men born with hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2017; 13(1):79.e1-e7.
200. Ortqvist L, Fossum M, Andersson M, Nordenstrom A, Frisen L, Holmdahl G, et al. Sexuality and fertility in men with hypospadias; improved outcome. *Andrology.* 2017; 5(2):286-93.
201. Yildiz T, Tahtali IN, Ates DC, Keles I, Ilce Z. Age of patient is a risk factor for urethrocutaneous fistula in hypospadias surgery. *J Pediatr Urol.* 2013; 9(6 Pt A):900-3.
202. Lee OT, Durbin-Johnson B, Kurzrock EA. Predictors of secondary surgery after hypospadias repair: a population based analysis of 5,000 patients. *J Urol.* 2013; 190(1):251-5.
203. Garnier S, Maillet O, Cereda B, Ollivier M, Jeandel C, Broussous S, et al. Late surgical correction of hypospadias increases the risk of complications: a series of 501 consecutive patients. *BJU Int.* 2017; 119(6):942-7.
204. Kreukels BPC, Cohen-Kettenis PT, Roehle R, van de Grift TC, Slowikowska-Hilczek J, Claahsen-van der Grinten H, et al. Sexuality in Adults with Differences/Disorders of Sex Development (DSD): Findings from the dsd-LIFE Study. *J Sex Marital Ther.* 2019; 45(8):688-705.
205. Köhler B, Kleinemeier E, Lux A, Hiort O, Grüters A, Thyen U, et al. Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: Results from the German Clinical Evaluation Study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012; 97:577-88.
206. Dabaghi S, Zandi M, Ilkhani M. Sexual satisfaction in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome after surgical and non-surgical techniques: a systematic review. *International Urogynecology Journal.* 2019; 30:353-62.
207. Lee P, Schober J, Nordenstrom A, Hoebeke P, Houk C, Looijenga L, et al. Review of recent outcome data of disorders of sex development (DSD): emphasis on surgical and sexual outcomes. *J Pediatr Urol.* 2012; 8(6):611-5.
208. Bouvattier C, Mignot B, Lefevre H, Morel Y, Bougneres P. Impaired sexual activity in male adults with partial androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(9):3310-5.
209. Frank RT. The formation of an artificial vagina without operation. *Am J Obstet Gynecol.* 1938; 35:1053-5.
210. Ingram JM. The bicycle seat stool in the treatment of vaginal agenesis and stenosis: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140:867-73.
211. Serment H, Bossi G, Piana L, Blanc B, Martin-Salamon J. Reflexions à propos du traitement des aplasies vaginales. *Bull Fed Soc Gynec Obstet Lang Fr.* 1969; 21:181-3.

212. Callens N, De Cuyper G, De Sutter P, Monstrey S, Weyers S, Hoebeke P, et al. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Update*. 2014; 20(5):775-801.
213. Edmonds DK, Rose GL, Lipton MG, Quek J. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a review of 245 consecutive cases managed by a multidisciplinary approach with vaginal dilators. *Fertil Steril*. 2012; 97(3):686-90.
214. McQuillan SK, Grover SR. Dilation and surgical management in vaginal agenesis: a systematic review. *Int Urogynecol J*. 2014; 25(3):299-311.
215. Cheikhelard A, Bidet M, Baptiste A, Viaud M, Fagot C, Khen-Dunlop N, et al. Surgery is not superior to dilation for the management of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a multicenter comparative observational study in 131 patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219(3):281.e1-.e9.
216. Herlin M, Bay Bjorn AM, Jorgensen LK, Trolle B, Petersen MB. Treatment of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in Denmark: a nationwide comparative study of anatomical outcome and complications. *Fertil Steril*. 2018; 110(4):746-53.
217. Lee Y. Patients' perception and adherence to vaginal dilator therapy: a systematic review and synthesis employing symbolic interactionism. *Patient Prefer Adherence*. 2018; 12:551-60.
218. Vecchietti G. The neovagina in the Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Rev Med Suisse Romande*. 1979; 99:593-601.
219. McIndoe A. The treatment of congenital absence and obliterative conditions of the vagina. *Br J Plast Surg*. 1950; 2(4):254-67.
220. Finlayson C, Fritsch MK, Johnson EK, Rosoklija I, Gosiengfiao Y, Yerkes E, et al. Presence of Germ Cells in Disorders of Sex Development: Implications for Fertility Potential and Preservation. *J Urol*. 2017; 197(3 Pt 2):937-43.
221. Slowikowska-Hilczer J. Fertility outcome and information on fertility issues in individuals with different forms of disorders of sex development: findings from the dsd-LIFE study. *Fertil Steril*. 2017; 108(5):822-31.
222. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992; 340(8810):17-8.
223. Khatibi A, Eriksson M, Gejervall A-L, Petzold M, Strandell A, Svensson M, et al. Effectiveness and safety of microsurgical testicular sperm extraction in infertile men with non-obstructive azoospermia. Region Västra Götaland, HTA-centrum. HTA report 2019:108; 2019.

Bilaga 1. Termer och förkortningar

Term	Beskrivning
Abdominell	Avser buken el. liggande i buken
Adenom	Godartad tumör i körtelvävnad
Adrenal	Avser/hör samman med binjurarna
Affinitet	Benägenhet hos ämnen att reagera kemiskt med varandra
Aldosteron	Binjurebarkshormon som deltar i organismens saltreglering
AMH, Anti-Müllerian Hormone	Hormon som medför att de Müllerska (kvinnliga) gångarna tillbakabildas under manlig fosterutveckling
Amenorré (primär och sekundär)	När menstruationen uteblir mer än 6 månader mot förväntat, antingen när första menstruationen uteblir i tonåren (primär), eller när menstruationen uteblir hos kvinna som tidigare haft menstruationer (sekundär)
Androgener	Övergripande term för könshormoner som ger kroppslig utveckling i maskuliniserande riktning
AIS, Androgen Insensitivity Syndrome	Androgenokänslighetssyndrom. Tillstånd där bildningen av det protein som kallas androgenreceptorn är påverkad hos personer med kromosomuppsättning 46,XY. Medför nedsatt möjlighet att förmedla testosteronets effekter till kroppens målorgan, nedsättningen kan vara partiell (PAIS) eller fullständig (CAIS)
Androgenreceptor	Protein som binder till manliga könshormoner vilket leder till en effekt av hormonet
Andrologi	Medicinskt område som är inriktat på funktioner och medicinska problem som förekommer hos pojkar/män, eller som har annorlunda karaktär än hos kvinnor
Aortadilatation, aortadissektion	Vidgning i kroppspulsåderns vägg respektive splittring av skikten i kroppspulsåderns vägg; medför ökad risk för brusten kroppspulsåder
Apoptos	Programmerad celldöd som sker på ett kontrollerat sätt och som till skillnad från annan celldöd inte orsakar inflammation eller vävnadsskador
Atrofisk	Förtvinad (om vävnad eller organ)
Autosom	Kromosom som inte är en könskromosom
Azoospermi	Avsaknad av spermier (sädsceller) i sädesvätskan
Bifid scrotum	Pungen delad i mittlinjen till två punghalvor
Bilateralt icke palpabla testiklar	När ingen av testiklarna går att känna i vare sig pungen eller ljumsken vid undersökning
Biopsi	Provtagning och undersökning av prov från vävnad

CAH, Congenital Adrenal Hyperplasia, kongenital binjurebarkshyperplasi	Medfödd enzymbrist i binjurebarkens hormonsyntes som bland annat kan leda till rubbad saltbalans och förhöjda halter av testosteron
CAIS	Complete Androgen Insensitivity Syndrome, se AIS
hCG, Chorionic Gonadotropin	Humant koriongonadotropin
Deletion	Avsaknad av genetiskt material
DHT, dihydrotestosteron	Androgent hormon som binder starkare till androgenreceptorn än testosteron; nödvändigt för att de yttre könsorganen och prostata ska utvecklas i manlig riktning
Dilatation av vagina, dilatationsbehandling	Gradvis vidgning av vagina som utförs av patienten själv
Dominant nedärvning	För att ett dominant anlag ska komma till uttryck hos anlagsbäraren behöver det bara finnas på den ena kromosomen i ett kromosompar
DSD, Disorder of Sex Development alt. Differences in Sex Development	Medfödda tillstånd där könsutvecklingen ifråga om kromosomer, könskörtlar eller könsorgan är atypisk
Dysgenesi	När ett organ inte utvecklas fullständigt; här avses äggstockar eller testiklar
Ejakulat	Utgjuten sädesvätska
Embryo	Första utvecklingsstegen efter befruktning av ägget. Övergång från embryo till foster hos människa sker ca 8–9 veckor efter befruktningen.
En-seansoperation	Kirurgiskt ingrepp som slutförs vid ett enda tillfälle
Endokrinologi	Vetenskapen om de hormonproducerande körtlarna
Endoskopi	Metod att med kikarinstrument (endoskop) undersöka organ och kroppshålor från insidan
Enzymer	Specialiserade proteiner som fungerar som katalysatorer i kemiska reaktioner i kroppen. Ombesörjer bl.a. kroppens ämnesomsättning
Etiologi	Orsak/er till en sjukdom eller tillstånd
Extragonadal	Belägen utanför testiklar/äggstockar
Feminisering	Kroppslig eller funktionell utveckling i kvinnlig riktning
Fenotyp	Egenskaper hos en organism/person
Fetoplacentär orsak	Orsak som är kopplad till fostret-moderkakan under graviditeten
GCNIS, Germ cell neoplasia in situ	Förstadium till cancer som ibland ses i underviriliserad testikel
Gonader	Könskörtlar (äggstockar, testiklar)
Gonadceller	Könsceller (ägg, spermier)
Gonadal	Som avser könskörtlar
Gonaddysgenesi	Medfödd utvecklingsavvikelse i äggstock eller testikel
Gonadektomi	Kirurgiskt avlägsnande av gonad/er
Gonadoblastom	Förstadium till cancer som ibland ses i ovarium/vid gonaddysgenesi
Hamartom	Godartad tumör, består av samma celltyp som omgivande vävnad

Histologi	Läran om biologisk vävnad, studerad i ljusmikroskop eller elektronmikroskop och genom histokemi
Hudlambå	Se lambå
Hydrokortison	Exakt samma molekyl som kroppsetget kortisol, termen används om kortisol i läkemedel.
Hyperplasi	Vävnadsökning pga cellnybildning
Hypogonadism	Nedatt funktion i äggstockar eller testiklar med minskad bildning av könshormoner och bristfällig utveckling av äggfolliklar respektive spermier som följd
Hypospadi	När urinröret är förkortat i olika grad och mynnar på undersidan av ollenet eller penis, alternativt i pungen eller i bäckenbotten.
IHC-Immunhistokemi	Metod för att påvisa olika cell- och vävnadskomponenter i mikroskopiska preparat av kroppsvävnad
In vitro fertilisering (IVF)	"Provrörsbefruktning", en typ av assisterad befruktning
Indicerad	Medicinskt motiverad
Inguinal	Avser ljumske/liggande i ljumske
Introitusplastik	Plastikkirurgisk operation av vaginas mynning
Karyotyp	Beskrivning av en persons kromosomuppsättning med autosomer och könskromosomer, t ex 46,XX och 46,XY
Klitorishypertrofi	Förstoring av klitoris
Kortisol	Steroidhormon som bildas i binjurebarken, kroppens stresshormon, påverkar bland annat ämnesomsättning och immunförsvar
Kortison	Inaktiv form av kortisol som aktiveras i kroppen. Termen används ibland (i dagligt tal) som begrepp för alla former av kortisolliknande ämnen. Se även kortisol och hydrokortison
Könsbekräftande behandling	Behandlingar som under vissa förutsättningar kan ges vid könsdysfori
Könsdifferentiering	Stegvis, komplex process där ett embryo i biologiskt avseende utvecklas till flicka/kvinna eller pojke/man
Könsdysfori	Psykiskt lidande eller försämrad förmåga att fungera i vardagen som orsakas av att könsidentiteten inte stämmer överens med det registrerade könet
Könsidentitet	En persons inre upplevelse av könstillhörighet, av att vara flicka/kvinna, pojke/man eller ett annat, icke-binärt kön
Könsinkongruens	När en persons könsidentitet inte överensstämmer med den tilldelade juridiska könstillhörigheten
Labial fusion	När blygdläpparna i olika grad är sammanväxta
Lambå	Ett kirurgiskt avskilt vävnadsområde som kan bestå av hud, muskel, eller slemhinna
Laparoskopi	Undersökning av bäckenets och bukhålans organ med hjälp av ett

	optiskt instrument, laparoskop, "rörkare"
Luteom	Äggstockstumör
MRT, magnetresonanstomografi	"Magnetkamera", radiologisk diagnostisk metod
Malign	Elakartad, ofta om tumör
Maternell	Som är kopplad till modern, mamman
Meatus	Anatomisk term för öppning eller gång, här avses urinröret
Metabolism	Ämnesomsättning
Monosomi	När en kromosom i ett kromosompar saknas, t ex som vid Turners syndrom då en X-kromosom saknas (45,X)
Mosaik, mosaicism	När celler i en vävnad har olika kromosomuppsättning
Mutation	Förändring i arvmassan som överförs till kommande cellgenerationer
Müllerska gångar	Anlag som utvecklas till kvinnliga inre könsorgan (jfr Wolffska gångar)
Osteopeni, osteoporos	Brist på benvävnad, benskörhet
Ovarium/ovarier	Äggstock/ar
Ovotestikulär DSD, ovotestis	Tillstånd där en person har både testikelvävnad och äggstocksvävnad
PAIS	Partial Androgen Insensitivity Syndrome, se AIS
Palpabel	Möjlig att känna med handen vid yttre undersökning
Perineum	Mellangården, anatomisk term för området mellan anus och könsorganen
Postoperativ fistel	Falsk förbindelse som kan uppstå efter operationer
Praderklassificering	Skala som beskriver viriliseringsgrad hos de yttre könsorganen
Prematur menopaus	När menstruationen upphör i förtid i livet
Prenatal karyotyp	Barnets kromosomuppsättning enligt prov taget innan födelsen
Pubertetsinduktion	När pubertetsutvecklingen startas med hjälp av medicinsk behandling
Receptor	Mot- eller upptagare av kemiska signaler
Recessiv nedärvning	Recessiva anlag måste finnas på båda kromosomerna för att egenskapen ska visa sig hos anlagsbäraren
Rekonstruktiv kirurgi	Kirurgi som syftar till att återställa förlorade eller skadade kroppsdelar/vävnader ("återställningskirurgi")
Retentio testis	När den ena eller båda testiklarna inte vandrat ned i pungen utan ligger i ljumsckanalerna eller i buken
Reversibel	Omvändbar, som kan gå tillbaka
Skrotal	Belägen i eller avser pungen (lat. scrotum)
Sinus urogenitale	Gemensam mynning för vagina och urinrör
Spermatocyter	Förstadier till spermier
Spermatogones	Spermiebildningen från modercell, spermatogonium, till färdig sädescell (spermie)

Stenos	Förträngning av en anatomisk passage eller rörformig struktur
Urogenital kirurgi	Kirurgi som avser kroppens urin- och könsorgan
Uterus	Livmoder
Vaginal dilatation	Se dilatation
Virilisering	Kroppslig eller funktionell utveckling i maskuliniserande riktning
Wolffska gångar	Anlag som utvecklas till manliga inre könsorgan (jfr Müllerska gångar)
Östrogener	Övergripande term för könshormoner som ger kroppslig utveckling i feminiserande riktning

Bilaga 2. Biologisk könsutveckling

Med könsdifferentiering avses den stegvisa och komplexa process där ett embryo i biologiskt avseende utvecklas till antingen flicka/kvinna eller pojke/man. Nedan ges en kortfattad beskrivning av förloppet och de bestämmande faktorerna.

Kromosomer

Könet hos ett nybildat embryo bestäms initialt av de kromosomer som det fått från föräldrarnas könsceller. Ett ägg innehåller normalt 22 vanliga kromosomer och en X-kromosom. En spermie innehåller 22 vanliga kromosomer och en könskromosom, X eller Y. Om spermien som befruktar ett ägg bär på en Y-kromosom kommer individen utvecklas till pojke/man, och om den bär på en X-kromosom sker en utveckling till flicka/kvinna.

Alla celler hos embryot, liksom alla övriga celler som senare utvecklas, kommer vanligen att innehålla kromosomuppsättningen (karyotypen) 46,XX hos flickor och eller 46,XY hos pojkar. På så vis kan man säga att personen har antingen kvinnligt eller manligt "kromosomalt kön". Ibland inträffar det att mängden könskromosomer inte är identisk i alla celler (kromosomal mosaicism), vilket kan få olika typer av konsekvenser när könsorganen formas.

Utöver kromosomal förändringar kan även mindre genetiska förändringar (mutationer) i DNA-sekvensen förekomma som påverkar utvecklingen till man eller kvinna. De upptäcks inte genom karyotypundersökning utan genom en exakt genetisk analys av DNA-sekvenser för den specifika genen eller generna.

Utveckling av inre könsorgan

Hos embryot bildas anlag till gonader (könskörtlar) några veckor efter befruktningen. Dessa har potential att utvecklas till såväl äggstockar som testiklar. Vidare formas förstadier till övriga inre könsorgan i två parallella par av gångar. Utvecklingen av kvinnliga inre könsorgan sker från de Müllerska gångarna och utvecklingen av manliga inre könsorgan från de Wolffska gångarna. Fram till fostervecka 6 har alla embryon identisk utveckling oavsett karyotyp. Vanligtvis differentieras sedan gonadanlagen till de gonader som är typiska för embryots karyotyp, dvs. testiklar hos pojkeembryon och äggstockar hos flickembryon.

Gonaderna är kroppens primära producenter av könshormoner. Produktionen startar redan under fosterlivet för att efter födelsen vara relativt vilande fram till puberteten. Hos embryon med karyotyp 46,XX differentieras gonadanlagen till äggstockar, och de Müllerska gångarna till övriga inre könsorgan dvs. äggledare, livmoder och vagina, medan de Wolffska gångarna tillbakabildas.

Den kvinnliga könsutvecklingen beskrivs ofta som "grundprogrammet" för könsutvecklingen. Till skillnad från den manliga könsutvecklingen fortlöper den i stort sett utan att några ytterligare förutsättningar behöver vara uppfyllda. Hos embryon med karyotyp 46,XY behöver däremot flera processer tillkomma för att en könsutveckling i manlig riktning ska ske. Differentie-

ringen av gonadanlagen till testiklar sker med hjälp av en gen (SRY-genen) på Y-kromosomen som kodar för proteinet "testis determining factor" (TDF). Om en SRY-gen finns och TDF är aktivt kommer gonadanlagen att utvecklas till testiklar.

I testiklarna krävs att flera olika hormoner produceras för att en fortsatt manlig könsutveckling ska ske. Manliga (androgena) könshormoner leder till att de Wolffska gångarna utvecklas till bitestiklar, sädesledare, sädesblåsor och prostata. För att androgenerna ska kunna utöva sin effekt i de olika målorganen krävs även att en receptor aktiveras, den s.k. androgenreceptorn. I testiklarna produceras även AMH (anti-müllerian hormone) som leder till tillbakabildning av de Müllerska gångarna. Ett tredje hormon, ISL1, medverkar till att testiklarna vandrar ner mot pungen.

Utveckling av yttre könsorgan

På samma sätt som äggstockar och testiklar från början delar ett gemensamt ursprung finns en homologi även för de yttre könsorganen. Från början finns hos alla foster en genital tuberkel (knöl eller knopp) och under den en rännformig bildning som går ner emot en grop som senare ska bli anus. På båda sidor om den genitala tuberkeln och rännan finns förhöjningar. Under könsdifferentieringen kommer den genitala tuberkeln utvecklas till en klitoris eller en penis, förhöjningarna blir till yttre blygdläppar eller en pung, medan de inre blygdläpparna kommer att motsvara den smala sömnen på penis. Även de yttre könsorganen utvecklas oftast i en riktning som överensstämmer med det kromosomala könet.

Hos foster med karyotyp 46,XX differentieras vanligen förstadierna till kvinnliga yttre könsorgan utan att någon tillkommande förutsättning behöver vara uppfylld. Däremot kan utvecklingen av de yttre könsorganen påverkas av medfödda hormonstörningar i binjurebarken (se *Hormoner* nedan).

För att förstadier till de yttre könsorganen hos foster med karyotyp 46,XY ska differentieras i manlig riktning krävs att det androgena hormonet testosteron omvandlas till dihydrotestosteron, vilket sker med hjälp av enzymet testosteron 5- α -reduktas. Om denna omvandling inte sker alls eller i otillräcklig utsträckning kommer de yttre könsorganen att maskuliniseras i mindre grad. Avvikelser i den manliga utvecklingen leder på så vis till minskad maskulinisering av det manliga embryot i form av hypospadi/mikropenis med eller utan retentio testis, och i vissa fall till en kvinnlig fenotyp trots XY-kromosomer.

Hormoner

Hormoner är budbärande substanser som koordinerar och styr kroppens biokemiska och fysiologiska funktioner. Manliga könshormoner (androgener) såsom testosteron och dihydrotestosteron påverkar utvecklingen av könskaraktistika i manlig riktning. Kvinnliga könshormoner såsom östrogener och progesteron påverkar utvecklingen i kvinnlig riktning och reglerar även menstruationsperioder, graviditet och amning.

Könshormonerna är inte könsspecifika utan produceras hos båda könen, men i mycket olika koncentrationer. Resultatet av könshormonernas påverkan på könsorganen är inte heller typiskt binär (typiskt manlig eller kvinnlig) utan varierar utmed ett kontinuum. Produktionen av könshormoner och andra

steroidhormoner kontrolleras av mellanhjärnan (hypotalamus) via hypofysen. Rubbningar i samspelet kan få direkta eller indirekta återverkningar på könsutvecklingen, liksom på resten av kroppens metabolism. Naturliga variationer, genetiska defekter eller medicinska manipulationer av det hormonella systemet kan orsaka hormonellt inducerade avvikelser i könsutvecklingen. Den tidiga könsutvecklingen kan exempelvis påverkas oavsiktligt under fostertiden om modern använder hormonläkemedel.

Påverkan kan även ske när produktionen av de livsnödvändiga hormonerna kortisol och aldosteron i binjurebarken är nedsatt, vilket kan medföra en starkt ökad produktion av och exponering för testosteron under fosterlivet. För foster med karyotyp 46,XX kan det innebära att de yttre könsorganen maskuliniseras med en förstörad klitoris och ett förlängt urinrör. Se kapitlet *Vård av barn med 46,XX CAH*.

Exogent tillförda könshormoner används i flera olika sammanhang för att styra kroppsutvecklingen i maskuliniserande eller feminiserande riktning, exempelvis inom idrottsvärlden, vid könskorrigering och behandling av könsdysfori och vid behandling av tillstånd som påverkar könsutvecklingen. En del av de kroppsliga förändringarna är irreversibla om hormonbehandlingen pågår under lång tid.