

Zaburzenia rozwoju płci – aktualne wytyczne dotyczące klasyfikacji diagnostyki i postępowania

Disorders of sex development – actual principles in classification, diagnostics and management

¹Anna M. Kucharska, ²Maria Szarras-Czapnik

¹Warszawa, Katedra i Klinika Pediatrii i Endokrynologii Akademii Medycznej w Warszawie

²Klinika Chorób Metabolicznych, Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”

Adres do korespondencji: Anna M. Kucharska, Klika Pediatrii i Endokrynologii, 00-576 Warszawa, ul. Marszałkowska 24, amakucharska@ten.pl

Słowa kluczowe: różnicowanie płci, klasyfikacja, postępowanie, guzy zarodkowe

Key words: sex differentiation, classification, management, germ cell tumours

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Zaburzenia rozwoju płci (ZRP) są dość rzadkie, ale stanowią jeden z trudniejszych problemów diagnostycznych i terapeutycznych. Terminologia i postępowanie są od dawna przedmiotem wielu kontrowersji. W 2006 roku został opublikowany konsensus opracowany przez grupę 50 ekspertów z LWPES (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) i ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology) dotyczący propozycji nowej klasyfikacji zaburzeń rozwoju płci, diagnostyki i postępowania. W niniejszym doniesieniu przedstawiono główne założenia tego konsensusu. Dodatkowo opisano najnowsze dane dotyczące ryzyka rozwoju nowotworów gonad u pacjentów z różnego rodzaju zaburzeniami rozwoju płci. *Endokrynol. Ped.*, 6/2007;4(21):51-60

Disorders of sex development (DSD) are rare, but are one of more difficult diagnostic and therapeutic problems. Terminology and treatment in DSD are the object of many controversions. In 2006 the consensus statement on new classification, diagnostics and management of intersex disorders was published, prepared by group of 50 experts of LWPES (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) and ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology). In that paper the main principles of that consensus statement are presented. Additionally the newest data of germ cell tumours of gonads in patients with disorders of sex development are described. *Pediatr. Endocrinol.*, 6/2007;4(21):51-60

Wstęp

Zaburzenia rozwoju płci są dość rzadkie, występują z częstością 1:4500 urodzeń. Termin ten zwyczajowo odnosi się do noworodka z nieprawidłowymi na-

rzędami płciowymi, u którego określenie płci na podstawie badania przedmiotowego jest utrudnione.

Postęp w dziedzinie diagnostyki molekularnej, który dokonał się w ostatnich latach, sprawił, że dotychczasowa nomenklatura dotycząca zaburzeń

różnicowania płci wymaga modyfikacji. Nieprawidłowe różnicowanie płci i związane z nim problemy są od dawna przedmiotem dyskusji dotyczącej zarówno postępowania, jak i używanej terminologii. Szczególnie kontrowersyjne wydają się takie okre-

ślenia jak: obojnactwo prawdziwe i rzekome, interseksualizm, gdyż mają one znaczenie pejoratywne w ogólnym rozumieniu i stanowią dla pacjenta i jego rodziny dodatkowe obciążenie. Najistotniejszą sprawą jest optymalna decyzja dotycząca wyboru

Tabela I. Proponowane zmiany nomenklatury w zaburzeniach rozwoju płci

Table I. Proposed revised nomenclature of disorders of sex development

Stara klasyfikacja	Nowa klasyfikacja	Nazwa angielska
Interseksualizm, obojnactwo, hermafrodytyzm	Zaburzenia rozwoju płci (ZRP)	Disorders of sex development (DSD)
Obojnactwo rzekome męskie	Zaburzenie rozwoju płci z kariotypem 46,XY (46,XY ZRP)	46,XY disorders of sex development (46,XY DSD)
Obojnactwo rzekome żeńskie	Zaburzenie rozwoju płci z kariotypem 46,XX (46,XX ZRP)	46,XX disorders of sex development (46,XX DSD)
Obojnactwo prawdziwe	Jajnikowo-jądrowe ZRP	Ovotesticular DSD
Mężczyzna XX lub odwrócenie płci 46,XX	Jądrowe ZRP z kariotypem 46,XX (46,XX jądrowe ZRP)	46,XX testicular DSD
XY odwrócenie płci	Całkowita dysgeneza gonad z kariotypem 46,XY	46,XY complete gonadal dysgenesis

Tabela II. Przykładowa klasyfikacja zaburzeń rozwoju płci wg konsensusu LWPES/ESPE

Table II. An example of disorders of sex development classification according to LWPES/ESPE consensus

Chromosomalne zaburzenia rozwoju płci (Chromosomalne ZRP) Sex chromosome DSD	Zaburzenia rozwoju płci z kariotypem 46,XY (46,XY ZRP) 46,XY DSD	Zaburzenia rozwoju płci z kariotypem 46,XX (46,XX ZRP) 46,XX DSD
<ul style="list-style-type: none"> • 45,X (zespół Turnera i warianty) • 47,XXY (zespół Klinefeltera i warianty) • 45,X/46,XY (mieszana dysgeneza gonad i jajnikowo-jądrowe ZRP) • 46,XX/46,XY (jajnikowo-jądrowe ZRP) 	<p>Zaburzenia rozwoju jąder</p> <ul style="list-style-type: none"> • czysta dysgeneza gonad (zespół Swyera) • częściowa dysgeneza gonad • zespoły zaniku jąder • jajnikowo-jądrowe ZRP <p>Zaburzenia w biosyntezie lub działaniu androgenów</p> <ul style="list-style-type: none"> • defekty biosyntezy androgenów (17βHSD, 5α reduktaza, StAR) • zaburzenia czynności androgenów (zespoły niewrażliwości na androgeny) • defekty receptora LH (hipoplazja komórek Leydiga) • zaburzenia biosyntezy AMH, receptora AMH <p>Inne</p> <ul style="list-style-type: none"> • spodziectwo • wady stekowe • inne wady złożone 	<p>Zaburzenia rozwoju jajników</p> <ul style="list-style-type: none"> • jajnikowo-jądrowe ZRP • jądrowe ZRP (np. SRY+, dup SOX9) • dysgeneza gonad <p>Nadmiar androgenów</p> <ul style="list-style-type: none"> • płodowy (np. wrodzony przerost nadnerczy) • łożyskowo-płodowy (np. niedobór aromatazy) • pochodzenia matczynego (luteoma, jatrogenny) <p>Inne</p> <ul style="list-style-type: none"> • wady embrionalne (wady stekowe, atrezja pochwy, macicy, inne wady złożone)

płci. Badania diagnostyczne mają na celu ustalenie etiologicznego rozpoznania, co ułatwi przewidywanie dalszego rozwoju płciowego, a wdrożone postępowanie powinno zapewnić zgodność z przyszłą identyfikacją płciową.

W latach 50-tych Money wprowadził pojęcia identyfikacji i roli płciowej [1]. Wydawało się wtedy, że czynniki psychospołeczne i kulturowe mogą być istotniejsze w rozwoju tożsamości i roli płciowej niż czynniki biologiczne. Przykład dwóch zdrowych chłopców, bliźniąt urodzonych w USA, zaprzeczył tej hipotezie. W 7 miesiącu życia, w czasie zabiegu obrzezania jeden z chłopców utracił prącie. Zmieniono dziecku płeć na żeńską, poddano zabiegom feminizacji, wychowywano jako dziewczynkę, ale w okresie młodzieńczym, mimo podawania hormonów żeńskich, identyfikacja płciowa wyraźnie wskazywała na płeć męską. Opisany przypadek wykazał, iż biologia jest ważniejsza od wychowania [2]. W latach 70-tych i 80-tych często w przypadkach zaburzeń rozwoju narządów płciowych nadawano dziecku płeć żeńską. Było to zgodne z zaleceniem m.in. prof. Boczkowskiego, który w swoim podręczniku „Interseksualizm” sugerował: „U noworodka z obojnaczymi narządami płciowymi najwłaściwszą decyzją jest najczęściej określenie płci metrykalnej jako żeńskiej. (...) Należy pamiętać, że prowadzenie dziecka w kierunku żeńskim jest dużo łatwiejsze i pomyślniejsze niż w kierunku męskim” [3]. Coraz lepsze techniki operacyjne pozwoliły wprowadzić bardzo wczesne rekonstrukcje narządów płciowych. W latach 90-tych, głównie w USA, ujawniło się duże niezadowolenie pacjentów wynikające z wczesnej interwencji chirurgicznej. Domagali się oni olbrzymich odszkodowań. Dlatego w 1995 roku organizacja Intersex Society of North America (ISNA) zaleciła wstrzymanie się z korekcją chirurgiczną do okresu ujawnienia się identyfikacji płciowej, najlepiej do okresu pełnoletności i podejmowanie decyzji o leczeniu chirurgicznym na życzenie pacjenta [4, 5]. W wielu przypadkach jednak wydaje się niekorzystne pozostawienie pacjenta i jego rodziny z tak dużym, nierozwiązanym problemem.

W odpowiedzi na te wątpliwości w 2006 roku został opublikowany konsensus opracowany przez grupę 50 ekspertów z LWPE (Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society) i ESPE (European Society for Paediatric Endocrinology), dotyczący propozycji nowej klasyfikacji oraz postępowania w przypadkach zaburzeń rozwoju płci [6, 7].

Główne założenia konsensusu określają, że terminologia używana w rozpoznaniu powinna być opisowa, uwzględniająca etiologię genetyczną, jeśli jest to możliwe i obejmować wachlarz wariantów fenotypowych zaburzenia. Używane dotychczas określenia: interseksualizm, obojnactwo, hermafrodytyzm oznaczały nieprawidłowe różnicowanie narządów płciowych w okresie życia płodowego. Proponowana obecnie definicja jest nieco szersza. Termin zaburzenia rozwoju płci (ZRP; ang. Disorders of sex development, DSD) oznacza wrodzone zaburzenie, w którym rozwój płci chromosomalnej, gonadalnej i fenotypowej jest nieprawidłowy. Proponowane zmiany w terminologii przedstawiono w tabeli I. Zaproponowany w konsensusie podział zaburzeń rozwoju płci w ogólnym zarysie opiera się na rodzaju kariotypu i wyróżnia trzy podstawowe grupy: zaburzenia rozwoju płci chromosomalnej, ZRP związane z kariotypem męskim i ZRP związane z kariotypem żeńskim. Proponowaną klasyfikację przedstawiono w tabeli II.

Poza zmianami klasyfikacji i terminologii konsensus określa także zasady prawidłowej diagnostyki i postępowania z pacjentem z zaburzeniami rozwoju płci.

Podstawowe zasady postępowania z dzieckiem z nieprawidłowym rozwojem narządów płciowych

Przed wszystkim należy odroczyć określenie płci noworodka do czasu oceny specjalistycznej. Na diagnostykę i stałe leczenie pacjent powinien być przekazany do ośrodka dysponującego doświadczonym zespołem wielospecjalistycznym. Podkreśla się konieczność nadania płci każdemu dziecku z ZRP po przeprowadzeniu oceny specjalistycznej. Bardzo ważna jest otwartość w kontaktach z pacjentem i rodziną, co umożliwia świadome uczestniczenie w podejmowaniu decyzji. Jest to korzystny element poprawiający współpracę. Dobro pacjenta i rodziny powinno być respektowane zgodnie z zasadą zachowania tajemnicy lekarskiej.

Bardzo istotny jest pierwszy kontakt z rodzicami dziecka z ZRP, podczas którego powinien być zaakcentowany fakt, że dziecko z ZRP może być pełnowartościowym członkiem społeczeństwa, a wada narządów płciowych nie jest problemem wstydlivym. Należy ją traktować jak wady rozwojowe innych narządów (wady serca, nerek). Rodzice powinni otrzymać przystępne informacje na temat rozwoju płci, pomocne może być tu korzystanie z tematycznych stron internetowych. Bardzo ważna jest pomoc w ustaleniu z rodzicami pacjenta, jakie

informacje o dziecku przekazać innym członkom rodziny i znajomym. W dokumentacji medycznej przeznaczonej dla pacjenta nie powinny się znaleźć określenia, takie jak: obojnactwo, hermafrodytyzm, pseudohermafrodytyzm.

Opieka nad dzieckiem z zaburzeniami rozwoju płci jest problemem interdyscyplinarnym. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne wymaga współpracy specjalistów z wielu dziedzin. Idealny zespół powinien składać się z: pediatrii-endo-krynologa, genetyka, urologa, ginekologa, androloga, psychologa lub psychiatry, seksuologa, a także doświadczonych w dziedzinie diagnostyki zaburzeń rozwoju płci radiologa i patomorfologa. Zasadniczy skład zespołu specjalistów może być różny w zależności od typu ZRP. Zespół specjalistyczny jest także odpowiedzialny za edukację rodziny i personelu medycznego sprawującego podstawową opiekę nad dzieckiem z ZRP. Najlepiej, jeśli rozmowy edukacyjne są prowadzone przez jedną osobę posiadającą umiejętność dobrej komunikacji z pacjentem i jego rodziną. Bardzo ważny jest kontakt z lekarzem podstawowej opieki. Pomocne jest organizowanie grup wsparcia dla pacjentów z ZRP i ich rodzin. W przypadku chorych wymagających stałej opieki endokrynologicznej i leczenia hormonalnego zapewnienie kontynuacji opieki endokrynologicznej w wieku dorosłym wymaga zaangażowania prowadzącego specjalisty, który powinien uczestniczyć w decyzji o wyborze ośrodka prowadzącego dalszą opiekę i przekazać informacje dotyczące pacjenta bezpośrednio specjalistom, który będzie prowadził leczenie.

Objawy sugerujące ZRP

Zaburzenia rozwoju płci u dziecka może sugerować wywiad rodzinny i ciążyowy lub nieprawidłowa budowa narządów płciowych często z towarzyszącymi innymi cechami dysmorficznymi. Do objawów sugerujących ZRP należą:

- ciężkie wady budowy narządów płciowych (np. wady stekowe, ang. cloacal extrophy),
- zewnętrzne narządy płciowe zbliżone do żeńskich z powiększoną łechtaczką lub zrośnięciem warg sromowych w części tylnej,
- narządy płciowe zbliżone do męskich z obustronnym wnetrostwem, micropenis, izolowanym spodziectwem krocowym lub spodziectwem z towarzyszącym wnetrostwem,
- ZRP w wywiadzie rodzinnym (np. rodzinne występowanie zespołu całkowitej niewrażliwości na androgeny),

- niezgodność między płcią genitalną i kariotypem wykonanym prenatalnie.

W większości przypadków ZRP są rozpoznawane w okresie noworodkowym. U pacjentów, u których nierozpoznano nieprawidłowości narządów płciowych zewnętrznych, podejrzenie ZRP może sugerować np. obecność przepukliny pachwinowej u dziewczynki (zwłaszcza jeżeli zawiera ona gonady), opóźnione lub niekompletne dojrzewanie płciowe, wirylicacja u dziewczynki, pierwotny brak miesiączki, a u chłopca rozwój gruczołów sutkowych i/lub cykliczny krwimocz.

Diagnostyka zaburzeń rozwoju płci – ogólne założenia

Największy postęp w diagnostyce ZRP dotyczy ich genetycznego podłoża, ale szczegółowa diagnoza molekularna jest możliwa do ustalenia jedynie u około 20% pacjentów [8]. Znakomita większość przypadków wirylicacji z kariotypem 46,XX jest spowodowana wrodzonym przerostem nadnerczy (WPN) z deficytem 21-hydroksylazy steroidowej, natomiast tylko połowa pacjentów z zaburzeniami rozwoju płci i kariotypem 46,XY ma ustalone ostateczne rozpoznanie [9]. Istnieją algorytmy diagnostyczne w przypadku poszczególnych zaburzeń, ale przy dużej różnorodności objawów i rozpoznań nie jest możliwe ustalenie jednego protokołu postępowania obowiązującego we wszystkich przypadkach ZRP. Także interpretacja badań diagnostycznych nastęrcza trudności. Wartość niektórych badań jest zależna od subiektywnej oceny osoby wykonującej badanie (np. ocena ultrasonograficzna narządów miednicy mniejszej). Interpretacja wyników badań hormonalnych powinna uwzględniać normy specyficzne dla danej metody oznaczeń, wieku ciążowego i chronologicznego. W niektórych przypadkach dla właściwej oceny konieczne jest kilkakrotne wykonywanie badań (np. testosteron w okresie noworodkowym i niemowlęcym). Badaniem pierwszego rzutu u noworodka powinno być badanie kariotypu dla oceny obecności i ilości chromosomów płciowych (nawet jeśli był wykonywany kariotyp prenatalnie). Pomocne jest wykonanie badania na obecność chromosomów płciowych metodą FISH, które pozwala na uzyskanie wyniku w krótszym czasie niż w klasycznej metodzie oceny prążków. Poza tym należy wykonać ultrasonografię miednicy mniejszej, oznaczyć 17-hydroksyprogesteron, testosteron, gonadotropiny, hormon antymüllerowski (AMH), elektrolity w surowicy i badanie ogólne

moczu. Wyniki tych badań zwykle są osiągalne w ciągu 48 godzin i pozwalają na ustalenie rozpoznania wstępnego i zaplanowanie diagnostyki. W dalszej dokładnej diagnostyce wykorzystuje się testy stymulacyjne z hCG i ACTH dla oceny bloków biosyntezy steroidów w jądrach i nadnerczach, profil steroidowy w dobowej zbiorce moczu, badania obrazowe, w wybranych przypadkach biopsję gonad. Badania genetyczne wybranych genów są możliwe w specjalistycznych ośrodkach klinicznych, lecz diagnostyka ta jest ograniczona z uwagi na koszty i małą dostępność, która jest związana m.in. z koniecznością zapewnienia kontroli jakości badań.

Czynniki determinujące wybór płci u noworodka z ZRP

Brak określenia płci u noworodka jest dla rodziców i rodziny traumatycznym przeżyciem. Czynniki, które decydują o określeniu płci, to przede wszystkim rodzaj zaburzenia, przypuszczalne zróżnicowanie płciowe mózgu, wygląd narządów płciowych, możliwości rekonstrukcyjne, przewidywana czynność hormonalna gonad, możliwość uzyskania płodności, w niektórych przypadkach także względy socjalno-kulturowe.

Ponad 90% pacjentów z WPN i kariotypem żeńskim oraz wszyscy z całkowitą niewrażliwością na androgeny mają określoną płęć jako żeńską. Istnieją dowody potwierdzające słuszność aktualnych rekomendacji zalecających nadanie płci żeńskiej u pacjentek 46,XX z wrodzonym przerostem nadnerczy ze znacznego stopnia wirylizacją [10,11]. Około 60% pacjentów z blokiem 5-alfa reduktazy, którzy mieli w okresie noworodkowym nadaną płęć żeńską i podlegają wirylizacji w okresie dojrzewania ma identyfikację płciową męską. W bloku 5-alfa reduktazy i prawdopodobnie także w bloku 17-beta dehydrogenazy hydroksysteroidowej (17β HSD), kiedy rozpoznanie jest ustalane w okresie niemowlęcym, przy określaniu płci powinien być brany pod uwagę fakt, że większość tych pacjentów ma identyfikację płciową męską i możliwa jest u nich płodność [12, 13]. Wśród pacjentów z częściową niewrażliwością na androgeny, z defektami biosyntezy androgenów i częściowej dysgenезji gonad brak satysfakcji z nadanej we wczesnym dzieciństwie płci występuje u około 25% niezależnie od tego, czy określono płęć jako żeńską czy męską [14, 15]. Według dostępnych danych pacjenci z izolowaną wadą w postaci micropenis powinni mieć nadaną płęć męską. Decyzja o nadaniu płci w jajnikowo-jądrowej ZRP (ovotesticular DSD) powinna uwzględ-

nić potencjalną androgenizację mózgu w okresie pre- i perinatalnym, możliwość płodności w oparciu o zróżnicowanie gonady i rozwój narządów płciowych. W przypadku częściowej i mieszanej dysgenезji gonad o wyborze płci decyduje prenatalna ekspozycja na androgeny, przewidywana czynność jąder w czasie i po okresie dojrzewania, rozwój prącia. W tych przypadkach często występuje kariotyp z linią XY i pacjenci wykazują dość dobre stężenia testosteronu w okresie wczesnego dzieciństwa. Wynika z tego coraz częstsze nadawanie im płci męskiej. W przypadku wad embrionalnych są dostępne dane dotyczące pacjentów z wynicowaniem kloaki wychowywanych jako dziewczęta, spośród których 65% ma żeńską identyfikację płciową [16].

Postępowanie terapeutyczne

Rekonstrukcja chirurgiczna narządów płciowych.

Konieczność interwencji chirurgicznej w zaburzeniach rozwoju płci obejmuje dwa aspekty: rekonstrukcję narządów płciowych zgodną z nadaną dziecku płcią oraz gonadektomię w przypadkach obciążonych wysokim ryzykiem nowotworzenia.

Chirurg jest odpowiedzialny za zaplanowanie i określenie rozległości zabiegów odtwórczych i ich długofalowe następstwa od okresu dzieciństwa do wieku dorosłego. Zabiegi rekonstrukcyjne przy nieprawidłowych narządach płciowych powinny być wykonywane tylko w ośrodkach dysponujących zespołem mającym doświadczenie w zaburzeniach rozwoju płci. Rodzice obecnie rzadziej skłaniają się do decyzji o chirurgicznym leczeniu mniej nasilonych przypadków przerostu łechtaczki. Przy wrodzonym przerostie nadnerczy u dziewczynek leczenie chirurgiczne jest zalecane w przypadkach znacznego stopnia wirylizacji (III-V w skali Pradera) i powinno być przeprowadzone jednocześnie z operacją naprawczą zatoki moczowo-płciowej [10]. Mimo wielu wątpliwości wynikających z doniesień o niezadowoleniu pacjentów z wczesnej interwencji chirurgicznej, istnieje szereg danych sugerujących pełną satysfakcję. Nie ma klinicznych badań porównujących efekty plastyki wykonanej w pierwszym roku życia z odłożoną do okresu dojrzewania czy dorosłości. Należy jednak pamiętać, że zaburzona budowa narządów płciowych stwarza warunki sprzyjające zakażeniom układu moczowego, co może doprowadzić do rozwoju niewydolności nerek. Jest to dodatkowy argument przemawiający za wczesną rekonstrukcją. Plastyka powinna za-

Tabela III. Nowa klasyfikacja pacjentów z ZRP proponowana przez Cools i wsp. [17]**Table III.** The new classification of DSD proposed by Cools et al. [17]

Rodzaj ZRP	Kariotyp	Podstawowy defekt	Typ zróżnicowania gonady
Zaburzenie rozwoju płci chromosomalnej	45,X (zespół Turnera)	Nieprawidłowa liczba chromosomów płciowych	Całkowita dysgeneza (lub jajniki)
	47,XXY (zespół Klinefeltera)	Nieprawidłowa liczba chromosomów płciowych	Jądra
	45,X/46,XY i warianty 46,XX/46,XY i warianty	Nieprawidłowa liczba chromosomów płciowych	Całkowita dysgeneza Dysgenetyczne jądra Dysgeneza jajnikowo-jądrowa Niezróżnicowane gonady
Zaburzenie rozwoju płci gonadalnej	Dysgeneza gonad z kariotypem 46,XY	Mutacja genów determinujących płć	Całkowita dysgeneza Dysgenetyczne jądra Dysgeneza jajnikowo-jądrowa Niezróżnicowane gonady Zespoły zaniku jąder
	Dysgeneza gonad z kariotypem 46,XX	Mutacja genów determinujących płć	Całkowita dysgeneza Dysgenetyczne jądra Dysgeneza jajnikowo-jądrowa Niezróżnicowane gonady
Zaburzenie rozwoju płci fenotypowej	Niedostateczna wrylizacja osobnika z kariotypem 46,XY	Defekty biosyntezy testosteronu i DHT	Jądra
		zespoły niewrażliwości na androgeny	Jądra
		defekty receptora LH/hCG	Jądra
		Defekt AMH lub receptora dla AMH	Jądra
	Nadmierna wrylizacja osobnika z kariotypem 46,XX	Androgeny pochodzenia płodowego: zaburzenia biosyntezy steroidów nadnerczowych	Jajniki
		Androgeny pochodzenia łożyskowo-płodowego: niedobór aromatazy	Jajniki
		Androgeny pochodzenia matczynego	Jajniki
		Mutacje genów związanych z różnicowaniem jajników	Całkowita dysgeneza gonad (lub jajniki)
Inne	46,XY	Spodziectwo, wady stekowe	Jądra
	46,XX	Atrezja pochwy, wady stekowe	Jajniki

pewnić pozostawienie funkcji erekcyjnej i unerwienie łechtaczki, natomiast efekty kosmetyczne operacji naprawczych mają podstawowe znaczenie dla rodziców i ich relacji z dzieckiem w pierwszych latach życia. Można przewidywać, że narządy płciowe operowane w okresie niemowlęcym mogą wymagać reoperacji. Problem stanowią techniki od-

twarzania pochwy, której często nie udaje się trwale zrekonstruować przed rozpoczęciem współżycia seksualnego. Szczególnie dotyczy to pacjentek z zespołem niewrażliwości na androgeny. Rozszerzenie pochwy nie powinno być wobec tego dokonywane przed okresem dojrzewania. Brak pochwy lub hipoplazja pochwy wymaga plastyki w okresie do-

rastania, kiedy pacjentka ma odpowiednią motywację psychologiczną i może być partnerem w podejmowaniu świadomych decyzji dotyczących leczenia. Nie ma uniwersalnych technik operacyjnych, które miałyby przewagę nad innymi. Każda z technik ma zalety i wady zarówno samo rozszerzenie, jak i przeszczepy skórne i jelitowe.

W przypadkach spodziewanej standardową techniką jest korekcja budowy prącia i rekonstrukcja cewki moczowej, uzupełnione w szczególnych przypadkach wyważoną suplementacją testosteronem. Rozległa plastyka prącia u dorosłych pacjentów powinna być brana pod uwagę tylko w wyjątkowych przypadkach. Pacjent musi być poinformowany o możliwościach i ograniczeniach technicznych zabiegu. Nie ma dowodów na to, że jest uzasadnione profilaktyczne usuwanie uchyłków lub resztkowych elementów przewodów Müllera, jeżeli nie dają żadnych objawów chorobowych.

Ryzyko rozwoju nowotworów gonad u pacjentów z ZRP

Cools i wsp. w 2006 roku zaproponowali klasyfikację pacjentów z ZRP w oparciu o typ zróżnicowania gonad, która uwzględnia nowy po-

dział proponowany w konsensusie i dodatkowo jest związana ze stopniem ryzyka rozwoju guza [17] (Tab. III).

Ryzyko rozwoju guzów pochodzenia zarodkowego w gonadach jest jednym z ważniejszych problemów u pacjentów z zaburzeniami rozwoju płci. W wielu przypadkach stopień ryzyka jest trudny do oszacowania. Ryzyko to jest szczególnie wysokie u pacjentów posiadających materiał genetyczny pochodzący z chromosomu Y. W ostatnich latach zidentyfikowano szereg nowych markerów związanych z rozwojem guzów zarodkowych, z których najistotniejsze to TSPY (ang. testis-specific protein-Y) [18,19,20] i OCT3/4 (ang. octamer binding transcription factor 3/4) [20,21]. Przetrwiała ekspresja OCT3/4, obecność przeciwciał c-KIT (ang. the stem cell factor receptor) i PLAP (ang. placental like alkaline phosphatase) są uznanymi markerami guzów pochodzących z pierwotnych komórek płciowych: nowotworzenia in situ (ang. carcinoma in situ CIS), gonadoblastoma (GB) i jawnych nowotworów z komórek płciowych (ang. germ cell tumours-GCT) [22,23]. Duży postęp dokonał się także w dziedzinie rozpoznawania wczesnych zmian w komórkach

Tabela IV. Ryzyko rozwoju guzów zarodkowych w zależności od rozpoznania (wg LWPES/ESPE)

Table IV. Risk of germ cell malignancy according to diagnosis

Grupa ryzyka	ryzyko [%]	Zaburzenie	Postępowanie
Wysoka	15-35	dysgenezie gonad (Y+, gonady wewnątrzbrzuszne)	Gonadektomia (w okresie diagnozy)
	50	PAIS (jądra poza moszną)	
	40-60	Frasier, Denys-Drash (Y+)	
Średnia	12	Turner (Y+)	Gonadektomia (w okresie diagnozy)
	?*	Dysgenezie gonad (Y+, gonady w mosźnie)	Biopsja (w okresie dojrzewania) (OCT3/4 PLAP +) gonadektomia/naświetlania?
	?*	PAIS (jądra w mosźnie)	
	?*	Niedobór 17β HSD	
Niska	2	CAIS	Biopsja?
	3	Jajnikowo-jądrowe ZRP	Usunięcie tkanki jądrowej?
	1	Turner (Y-)	-

PAIS – częściowa niewrażliwość na androgeny (partial androgen insensitivity syndrome);

CAIS – całkowita niewrażliwość na androgeny (complete androgen insensitivity syndrome);

* – nieznaną częstość występowania

OCT3/4 (ang. octamer binding transcription factor 3/4); PLAP (ang. placental like alkaline phosphatase) – markery guzów pochodzących z pierwotnych komórek płciowych

ZRP – zaburzenia rozwoju płci

zarodkowych gonad. W ostatnich latach opisano niezróżnicowaną tkankę gonadalną, UGT (ang. undifferentiated gonadal tissue), w której najczęściej rozwija się gonadoblastoma [17]. Zaburzona ekspresja genu SRY (ang. sex-determining region of the Y chromosome) lub pozostałych genów różnicowania jądra powoduje opóźnienie rozwoju prawidłowej tkanki jądrowej. W niezróżnicowanej tkance gonadalnej dochodzi do hamowania rozwoju sznurów płciowych, opóźnienia m.in. dojrzewania komórek płciowych. W tym nieprawidłowym środowisku obserwowana jest przedłużona ekspresja OCT3/4 – czynnika transkrypcyjnego umożliwiającego przeżycie pierwotnych komórek płciowych oraz nadmiernej ekspresji TSPY – białka związanego z proliferacją komórek. W tych warunkach dużo komórek płciowych ulega apoptozie, ale w obecności wspomnianych powyżej czynników część przeżywa i namnaża się, dając zmiany przednowotworowe. Gonadoblastoma prawdopodobnie rozwija się z przetrwałych pierwotnych komórek płciowych w niezróżnicowanej tkance gonadalnej i pierwotnych sznurach płciowych. W obrębie GB może dojść do zmian wstecznych, ale również do rozwoju złośliwego nowotworu-dysgerminoma.

W przypadku dysgenetycznego jądra z kanalikami nasiennymi pierwotne komórki płciowe mogą mieć nawet lepsze warunki do przeżycia i namnażania się i również wykazywać przetrwałą ekspresję genów OCT3/4 i TSPY. Zjawisko to może doprowadzić do powstania wewnątrzkanalikowego raka jądra. Wykrycie przedłużonej ekspresji markerów płodowych komórek płciowych pozwala rozpoznać CIS w gonadzie jeszcze przed transformacją nowotworową [23]. Te odkrycia pozwalają na oszacowanie indywidualnego ryzyka rozwoju guza gonad u pacjentów z ZRP i obiektywne ustalenie wskazań do gonadektomii lub do ewentualnego naświetlania gonad po okresie dojrzewania (Tab. IV).

Dodatkowym czynnikiem zwiększającym ryzyko jest ektopia gonad, zwłaszcza dysgenetycznych. Dowodem na to jest od 4 do 10 razy wyższe ryzyko guzów zarodkowych w izolowanym wnętrzu w porównaniu do ogólnej populacji. Największe ryzyko nowotworzenia występuje u pacjentów posiadających materiał genetyczny pochodzący z chromosomu Y zawierający gen TSPY w zespołach dysgenезji gonad oraz zespole Frasier i Denys-Drash, u których gonady występują wewnątrzbrzusnie (Tab. IV). Również podwyższone ryzyko nowotworzenia występuje w częściowej oporności na androgeny PAIS (ang. partial androgen insensitivity

syndrome), gdy jądra znajdują się poza moszną. W przypadkach zespołów dysgenезji gonad i PAIS, gdy jądra znajdują się w okolicach moszny wskazana jest biopsja z bardzo dokładną oceną immunohistochemiczną w celu wykrycia markerów nowotworowych. Ryzyko znacząco wzrasta po okresie dojrzewania. Dyskusyjne pozostaje zagadnienie, do jakiego stopnia biopsja gonad jest reprezentatywna dla całej gonady u pacjenta z niepełną wirylicacją oraz ile materiału biopsyjnego pozwala na uogólnienie wyniku co do obecności lub nieobecności komórek zarodkowych lub ich złośliwej transformacji. W całkowitej niewrażliwości na androgeny (ang. CAIS, complete androgen insensitivity syndrome) ryzyko nowotworzenia jest niskie. Z kolei w niektórych ZRP nie ma wystarczających danych na temat przetrwania komórek zarodkowych w gonadach. Dotyczy to m.in. pacjentów z niedoborem 17-beta dehydrogenazy hydroksysteroidowej (17 β HSD) i hipoplazją komórek Leydiga, ze względu na zbyt małą liczbę obserwowanych pacjentów. Określenie stopnia ryzyka guzów zarodkowych gonad jest dość istotne, tym bardziej że coraz częściej w przypadku tych zaburzeń jest nadawana płeć męska z pozostawieniem gonad w mosźnie.

U pacjentów z jajnikowo-jądrowym ZRP gonady mają zwykle budowę dobrze zróżnicowanej tkanki jajnikowej bez ryzyka nowotworzenia i nieco gorzej zróżnicowanej tkanki jądrowej zwykle wykazującej opóźnione dojrzewanie komórek. Poza tym 60% pacjentów z tym zaburzeniem ma kariotyp żeński, co nie daje ryzyka, jednak pozostaje dyskusyjne, czy kariotyp z limfocytów krwi odpowiada ściśle kariotypowi komórek gonad [24]. W przypadku dysgenetycznych jąder, gonad pasmowatych i jajnikowo-jądrowego ZRP nawet przy braku linii komórkowych zawierających materiał genetyczny chromosomu Y autorzy zalecają oznaczenie genu lub białka TSPY [7, 17].

Leczenie substytucyjne sterydami płciowymi i opieka psychologiczna

Niektórzy pacjenci wymagają leczenia sterydami płciowymi w okresie dojrzewania płciowego. Dotyczy to wszystkich pacjentów po gonadektomii oraz pacjentów z hipogonadyzmem spowodowanym dysgenезją gonad, defektami biosyntezy i działania testosteronu. Substytucję rozpoczyna się od niskich dawek pod kontrolą szybkości wzrastania, wieku szkieletowego i oceny masy kostnej. Przy częściowej oporności na androgeny pacjenci wychowywa-

ni jako chłopcy mogą wymagać wyższych niż fizjologiczne dawek testosteronu. U dziewcząt z hipogonadyzmem rozpoczyna się leczenie od niskich dawek estradiolu w wieku odpowiednim do rozpoczęcia dojrzewania płciowego, zwiększając je systematycznie do wystąpienia pierwszego krwawienia. Wówczas należy dołączyć progestageny w drugiej fazie cyklu [6, 7].

Przez cały okres leczenia pacjent wymaga opieki i wsparcia psychologicznego oraz odpowiedniej informacji o swoim zaburzeniu. Postępowanie terapeutyczne ma na celu umożliwienie pacjentowi jak najlepszego funkcjonowania pod względem psychoseksualnym.

Tożsamość płciowa rozwija się w ciągu pierwszych 3 lat życia. Nietypowe zachowania mogą występować u dzieci z ZRP (np. zachowania chłopięce u dziewczynek z wrodzonym przerostem nadnerczy), ale nie muszą być jednoznaczne z zaburzoną identyfikacją płciową [11]. O sukcesie terapeutycznym decyduje samoocena pacjenta, a dla jego samopoczucia decydujące znaczenie ma rozwój psychoseksualny. Brak satysfakcji z ustalonej płci jest największym problemem. Przypadki braku akceptacji własnej płci zdarzają się także wśród osobników bez zaburzeń różnicowania płci i przyczyny tego zjawiska nie są znane. W grupie pacjentów z ZRP jest to zjawisko częstsze, ale nie dominujące. Większość pacjentów akceptuje w pełni nadaną płć i są usatysfakcjonowani wynikami terapii. W literaturze nie ma opracowań dotyczących odległych efektów leczenia i oceny jakości życia u pacjentów z różnymi typami ZRP. Można odnieść mylne wrażenie, poszukując takich danych w literaturze i internecie, że więcej jest przypadków niezadowolonych z terapii i nadanej płci, gdyż te są częściej publikowane i nagłaśniane.

Uwagi końcowe

Klasyfikacja opublikowana w postaci konsensusu LWPES/ESPE jest propozycją zmian podziału zaburzeń oraz nazewnictwa. Główny podział zaburzeń według rodzaju kariotypu może sugerować, że jest on najistotniejszym elementem determinującym płć. Wątpliwości może także budzić klasyfikacja jajnikowo-jądrowego zaburzenia rozwoju płci, gdyż rozpoznanie to nie zależy od rodzaju kariotypu, ale od budowy histologicznej gonad. W proponowanej klasyfikacji zaburzenie to jest włączane do każdej grupy. W konsensusie zbyt mało jest zaleceń dotyczących wrodzonego przerostu nadnerczy u dziewcząt, chociaż jest on najczęstszym i najlepiej poznany typem zaburzeń rozwoju płci, w którym dane dotyczące odległych efektów leczenia uzyskane są na podstawie badania dużej grupy chorych.

Dobrą stroną ustaleń konsensusu jest zalecenie kompleksowej opieki nad pacjentem z ZRP uwzględniającej postępowanie medyczne, ale także opiekę psychologiczną. Akcentowana jest także rola kontaktu z pacjentem i rodziną oraz ich udział w podejmowaniu świadomych decyzji terapeutycznych. W przypadku, gdy nie ma ustalonego szczegółowego rozpoznania oraz przewidywanej identyfikacji płciowej u pacjenta z ZRP, słuszne wydaje się zalecenie, aby nadać określoną płć, lecz odrzucić zabiegi rekonstrukcyjne. Konsensus nie narzuca sztywnych reguł postępowania. Zawarte w nim ustalenia mogą być punktem wyjścia do stworzenia opartego na faktach protokołu postępowania u pacjentów z ZRP, który wykorzystuje możliwości nowoczesnej diagnostyki i terapii, jednocześnie spełniając oczekiwania pacjentów.

PIŚMIENNICTWO/REFERENCES

- [1] Money J., Hampson J.G., Hampson J.L.: An examination of some basic sexual concepts: the evidence of human hermaphroditism. *Bull Johns Hopkins Hospital*, 1955;97, 301-319.
- [2] Imieliński K., Dulko S., Filar M.: Transpozycje płci. *Transseksualizm i inne zaburzenia identyfikacji płciowej*. Wyd. Polskiej Akademii Wiedzy Seksuologicznej, Warszawa 1997, s. 54-57.
- [3] Boczkowski K.: *Iterseksualizm PZWL*, Warszawa 1988.
- [4] Harris L.E.: Legal sex change, no surgery. In: *Hermaphrodites with attitude*. Publication of Intersex Society of North America Newsletter, 1995: Spring:5. www.isna.org
- [5] Gooren L.J.G.: Normal and abnormal sexual differentiation: from genes to patients; psychological consequences. *Semin. in Reprod. Med.*, 2002;20, 285-304.
- [6] Lee P.A., Houk Ch.P., Ahmed S.F., Hughes I.A. and participants in the International Consensus Conference on Intersex LWPES and ESPE. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics.*, 2005;118(2), 488-500.
- [7] Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F., Lee P.A. and LWPES/ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch. Dis. Child.*, 2006;91, 554-563.

- [8] Grumbach M.M., Hughes I.A., Conte F.A.: Disorders of sex differentiation. In: Larsen P.R., Kronenberg H.M., Melmed S. et al., editors. *Williams textbook of endocrinology*, 10th edition. WB Saunders, Philadelphia, 2003:85, 658-665.
- [9] Morel Y., Rey R., Teinturier C. et al.: Aetiological diagnosis of male sex ambiguity: a collaborative study. *Eur. J. Pediatr.*, 2002: 161, 49-59.
- [10] Clayton P.E., Miller W.L., Oberfield S.E., Ritzen E.M., Speisser P.W.: ESPE/LWPES CAH Working Group. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm. Res.*, 2002:58, 188-95.
- [11] Dessens A.B., Slijper F.M., Drop S.L.: Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Sex. Behav.*, 2005:32, 389-397.
- [12] Cohen-Kettenis P.T.: Gender change in 46,XY persons with 5-alpha-reductase-2 deficiency and 17-beta hydroxysteroid dehydrogenase -3 deficiency. *Arch. Sex. Behav.*, 2005:34, 399-410.
- [13] Mendonca B.B., Inacio M., Costa E.M.F. et al.: Male pseudohermaphroditism due to 5-alpha reductase 2 deficiency: outcome of a Brazilian Cohort. *Endocrinologist*, 2003:13, 202-204.
- [14] Migeon C.J., Wisniewski A.B., Gearhart J.P. et al.: Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long term medical, surgical, and psychosexual outcome. *Pediatrics.*, 2002:110, e31.
- [15] Meyer-Bahlburg H.F.L., Migeon C.J., Berkovitz G.D. et al.: Attitudes of adult 46,XY intersex persons to clinical management policies. *J. Urol.*, 2004:171, 1615.
- [16] Meyer-Bahlburg H.F.L.: Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Arch. Sex. Behav.*, 2005:34, 423-438.
- [17] Cools M., Drop S.L.S., Wolffenbuttel K.P. et al.: Germ cell tumours in the intersex gonad: old paths new directions, moving frontiers. *Endocr. Rev.*, 27(5), 468-484.
- [18] Lau Y.F.: Gonadoblastoma, testicular and prostate cancers, and the TSPY gene. *Am. J. Hum. Genet.*, 1999:64, 921-927.
- [19] Hussain A.: Germ cell tumours. *Curr. Opin. Oncol.*, 2005:17, 268-274.
- [20] Kersemaekers A.M., Honecker F., Stoop H. et al.: Identification of germ cells at risk for neoplastic transformation in gonadoblastoma: an immunohistochemical study for OCT3/4 and TSPY. *Hum. Pathol.*, 2005:36, 512-521.
- [21] de Jong J., Stoop H., Dohle G.R. et al.: Diagnostic value of OCT3/4 for pre-invasive and invasive testicular germ cell tumours. *J. Pathol.*, 2005:206, 242-249.
- [22] Słowikowska-Hilczer J., Cools M., Szarras-Czapnik M. et al.: Aspekty molekularne w patogenezie nowotworu gonadoblastoma dysgenetycznych gonad. *Endokrynol. Ped.*, 2006:5 supp5, 27.
- [23] Słowikowska-Hilczer J., Szarras-Czapnik M., Kula K.: Testicular pathology in 46,XY dysgenetic male pseudohermaphroditism: an approach to pathogenesis of testicular cancer. *J. Androl.*, 2001:22, 781792.
- [24] Queipo G., Zenteno J.C., Pena R., Nieto K., Radillo A., Dorantes L.M., Erana L., Lieberman E., Soderlund D., Jimenez A.L., Ramon G., Kofman-Alfaro S.: Molecular analysis in true hermaphroditism: demonstration of low-level hidden mosaicism for Y-derived sequences in 46,XX cases. *Hum. Genet.*, 2002:111, 278-283.