

Kongenitální adrenální hyperplazie

- Skupina onemocnění – enzymatický deficit ovlivňující syntézu kortisolu a aldosteronu
- Deficit 21 – hydroxylázy > 90%
- CYP 21 gen – 6p21.3 (OMIM 201910)
- AR dědičnost

▪ Incidence

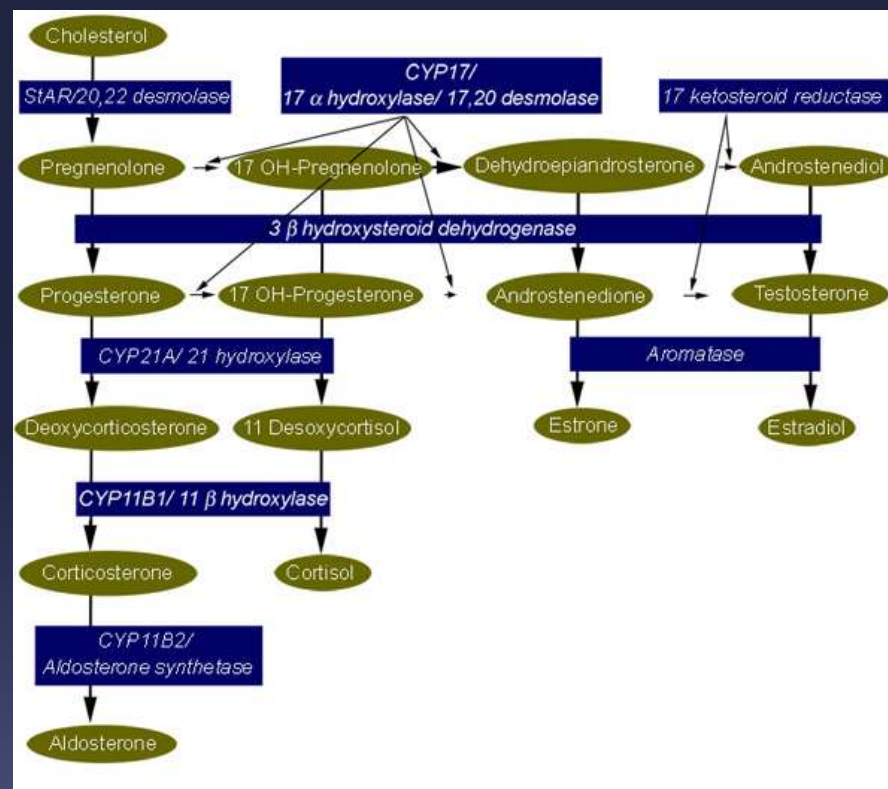
▪ Evropa 1: 10 000 – 1: 15 000

▪ ČR 1: 12 000

▪ (Eskymáci na Aljašce 1: 280)

▪ Klinické formy onemocnění

- „salt wasting“ (SW, „se solnou poruchou“)
- „simple virilizing“ (SV, „prostá virilizující“)
- „nonclassic“ (NC, „neklasická“)
- „late-onset“ (LO, „pozdní“)



AIS - syndrom androgenní insenzivity

- X – vázané recesivní onemocnění
- gen pro androgenní receptor (AR)
- dlouhé raménko X chromosomu (Xq11) (OMIM *313700)
- popsáno více než 1000 mutací AR genu, 30% mutací vzniká de novo

- **Morrison** v roce 1953 - syndrom testikulární feminizace
- Incidence – přesná incidence není známa
- Předpokládaná incidence přibližně 1 : 20 400 narozených chlapců
- (Dánský registr – pouze hospitalizovaní jedinci, skutečná incidence tedy bude pravděpodobně vyšší..)
- 1 : 20,000 - 64,000 narozených chlapců (CAIS – kompletní AIS),
- incidence neznámá pro PAIS (parciální AIS)

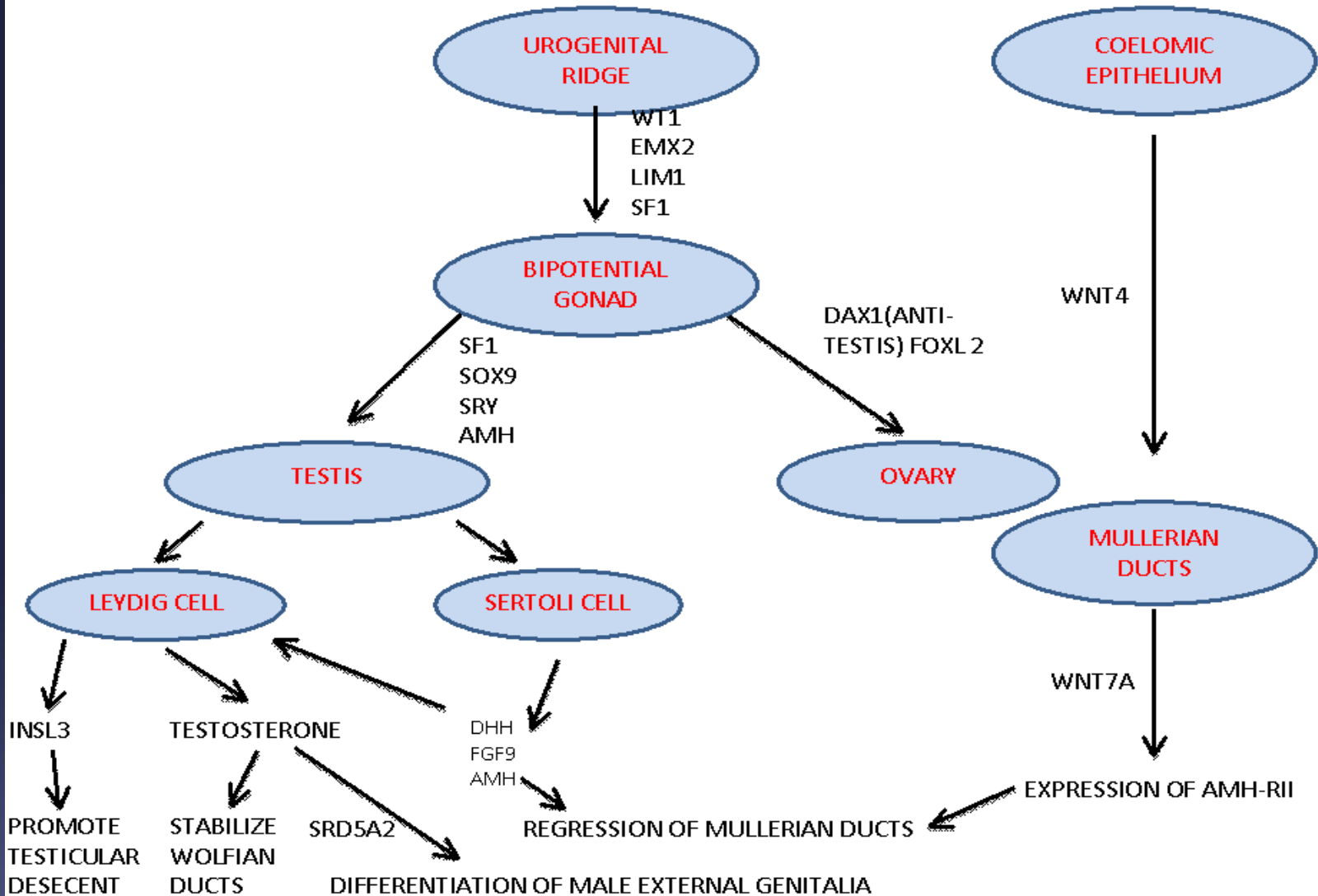
AIS - syndrom androgenní insenzivity

- Klinický obraz velmi pestrý od fenotypických žen až po infertilní muže
- **CAIS (complete androgen insensitivity syndrome, úplná AIS)**
- testes oboustranně založena
- zevní genitál ženský s krátkou, slepě zakončenou vaginou
- bez Müllerových vývodů
- V pubertě vývoj prsů (část T se konvertuje v periferních tkáních na estrogény,
- pubické a axilární ochlupení je ale řídké
- Ženy bývají vyšší
- Prvním projevem CAIS může být **oboustranná inguinální hernie** v kojeneckém věku nebo později **primární amenorrhea**.
- **PAIS (parcial androgen insensitivity syndrome, částečná AIS)**
- (Reifensteinův sy, Gilbert-Dreyfusův syndrom)
- variabilní fenotyp s **perineoskrotální hypospadií**, mikropenisem a rozštěpenými skrotálním valy
- Varlata mohou být uložena intraabdominálně, v průběhu inguinálního kanálu nebo ve skrotu.
- **MAIS (mild androgen insensitivity syndrome, mírná AIS)**
- Fenotyp může být mužský, projevem **hypospadiie, gynekomastie a infertilita**
-

Defekt AMH

- Klinická charakteristika
- Přítomnost dělohy, vejcovodů a horní části pochvy u fenotypicky normálních mužů
- Obvykle odhalena při operaci retence varlete nebo inguinální hernie
- Defekt v genu AMH nebo AMHR2 - 85% případů
- Rozlišení před pubertou
- Hladiny AMH – AMH gen – velmi nízké hladiny
- AMHR2 gen – hladiny normální
-

DSD - genetika



Poruchy pohlavního vývoje (DSD)

- **Malformace zevního genitálu 1: 4 500 narozených dětí**
- Vývoj pohlavního systému – výsledkem 3 procesů
- 1. determinace chromosomálního pohlaví
- 2. diferenciaci bipotenciální gonády - varle nebo ovárium
- 3. vývoj orgánů pohlavního traktu a zevního genitálu vlivem hormonů, které jsou produkovány gonádou
- **Definice**
- **„Poruchy sexuálního vývoje“ - vrozená onemocnění, charakterizovaná atypickým vývojem chromosomálního, gonadálního nebo anatomického pohlaví**
- Zahrnuje široké rozmezí odchylek vývoje –
- *nejednoznačné (nejasně) pohlaví, mikropenis, kryptorchismus, některé syndromy....*
- *Consequences of the ESPE/LWPES guidelines for diagnosis and treatment of disorders of sex development, Best Practice & Research Clinical Endocrinology, 2007)*
- *Clinical Guidelines and Handbook for Parents (www.dsdguidelines.org)*

DSD – nová terminologie

Předchozí	Nové
Intersex	Poruchy sexuálního vývoje (DSD)
Mužský pseudohermafroditismus Nedostatečná virilizace XY muže Nedostatečná maskulinizace XY muže	46, XY DSD
Ženský pseudohermafroditismus Nadměrná virilizace XX ženy Maskulinizace XX ženy	46, XX DSD
Pravý hermafroditismus	Ovotestikulární DSD
XX muž nebo XX „sex reversal“	46, XX testikulární DSD
XY „sex reversal („zvrát“)	46, XY kompletní gonadální dysgeneze

DSD - pohlavní chromozomy

A. 47, XXY	Klinefelterův syndrom a varianty
B. 45, X0	Turnerův syndrom a jeho varianty
C. 45 X0/46,XY	Smíšená gonadální dysgeneze
D. 46, XX/46,XY	Chimérismus

46, XY DSD

A. Poruchy gonadálního (testikulárního) vývoje

1. Kompletní/parciální gonadální dysgeneze (např. SRY, SOX9, SF1, WT1, DHH...)
2. Ovotestikulární DSD
3. Sy testikulární regrese

B. Poruchy syntézy či účinku androgenů

1. **Porucha syntézy androgenů**
 - a. Mutace receptoru pro LH
 - b. Smith-Lemli-Opitz syndrom
 - c. Mutace steroidních regulačních proteinů
 - d. CYP 17A1
 - e. HSD3 β 2 (3 β hydroxysteroid dehydrogenázy 2)
 - f. CYP 17 (17 α -hydroxylázy/17,20 – lyázy)
 - g. POR (P450 oxidoreduktáza)
 - h. HSD17B3, SRD5A2
2. **Poruchy účinku androgenů**
 - a. AIS (insenzivita vůči androgenům)
 - b. vlivy prostředí, léků

C. Jiné

1. Syndromy spojené s poruchou vývoje mužského pohlaví (např. anomálie vývoje kloaky, Robinow, Aarskog...)
2. Syndrom perzistujících Mulleriánských struktur
3. Syndrom zmizelého varlete
4. Izolovaná hypospadie (CXorf6)
5. Kongenitální hypogonadotropní hypogonadismus
6. Kryptorchismus (INSL3, GREAT)
7. Vlivy prostředí

46, XX DSD

A. Poruchy gonadálního (ovariálního) vývoje

1. Gonadální dysgeneze
2. Ovotestikulární DSD
3. Testikulární DSD (např. SRY+, dup SOX9, RSPO 1)

B. Nadbytek androgenů

1. Fetálního původu
 - a. CYP 21 – CAH - 21 – hydroxyláza
 - b. HSD3 β 2 – CAH 3 β hydroxysteroid dehydrogenáza
 - c. CYP 1 β 1 – CAH – 11 β hydroxyláza
 - d. mutace receptoru pro glukokortikoidy
2. Fetoplacentálního původu
 - a. CYP 19 – deficit aromatázy
 - b. POR – deficit oxydoreduktázy
3. Maternálního původu
 - a. maternální virilizující tumory
 - b. medikace androgeny

C. Jiné

1. Syndromy (např. anomálie kloaky)
2. Ageneze/hypoplasie Mullerianských struktur
3. Anomálie dělohy (např. MODY5)
4. Vaginální atrézie (Kusick-Kaufman)
5. Adhese lábií

Malformace genitálu..

„Endocrine emergency“

- 1. Jak informovat rodiče?
- 2. Kdo tvoří tým? aneb
 - Koho požádat o konzultaci?
- 3. Kdy můžeme rozhodnout, zda se jedná o dívku či chlapce?

„Endocrine emergency“

Malformace genitálu..

- **1. Jak informovat rodiče? Co jim říci?**
- „Nevíme, jakého je dítě pohlaví“
- Nevyslovovat žádné předpoklady.

- Doporučit rodičům, aby nic neříkali rodině ani blízkým příbuzným o nejasnostech o pohlaví.

- Lékaři se pokusí co nejrychleji pohlaví určit.

„Endocrine emergency“

Malformace genitálu..

- Multidisciplinární tým
- endokrinolog (koordinátor)
- Urolog - chirurg
- Genetik
- Psycholog
- Kdy rozhodnout.. Chlapec či děvče??.....
- Když jsme si pohlavím jisti..., někdy není nutné vyčkat výsledku karyotypu!!

„Endocrine emergency“ Malformace genitálu..

- Vyšetření
- Fyzikální vyšetření, zevní genitál, palpce gonád
- Sonografie/MRI - vnitřní genitál
- Cytogenetické vyšetření
- Laboratorní vyšetření: 17 OHP, kortisol, T, E, LH/FSH, ionty..

CAH - Doporučený postup

- Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP. **Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline.** *J Clin Endocrinol Metab.* Sep 2010;95(9):4133-60. [\[Medline\]](#).

Doporučený postup

- Feminizující genitoplastika – načasování
- Kojenecký věk (batolecí)
- Není nutná při mírné virilizaci
- Doporučena u závažné virilizace (Prader >3)
- Nízko nasedající ústí pochvy – jednoznačně
- Vysoko ústící pochva – věk diskutabilní
- (délka studií, změna chirurg. postupů)
- Neexistují srovnávací studie
- - porovnání psychosexuálního zdraví
- - porovnání komplikací

Doporučený postup

- Psychologické vyšetření a terapie
- U novorozenců a kojenců jednoznačně změna na ženské pohlaví a „gender“ vedení - dívky i při vysokém stupni virilizace
- Psychoterapie směřovaná
 - 1. na rodinu
 - 2. nespecifické psychologické problémy dítěte
 - 3. změna orientace- velmi vzácná, vyšetření jen v případě, že je suspekce, přání dítěte...
- Prenatální léčba glukokortikody . . Stále považována za experimentální.....

Závěr

- 1. *„Endocrine emergency“*
- 2. *Nikdy nevyslovovat nejistý předpoklad pohlaví...*
- 3. *Z naší terminologie by mělo vymizet označení „dítě s obojetným genitálem, intersex“.. Apod.*
- *Vždy bychom měli mluvit o novorozenci s poruchou vývoje genitálu, malformací apod....*
- 4. *Diagnostika a komunikace s rodinou je vždy záležitostí multidisciplinárního týmu!*
- 5. *Fotodokumentace by měla být pořizována se souhlasem rodičů pouze při vyšetření, kdy je dítě uvedeno do narkózy..!*