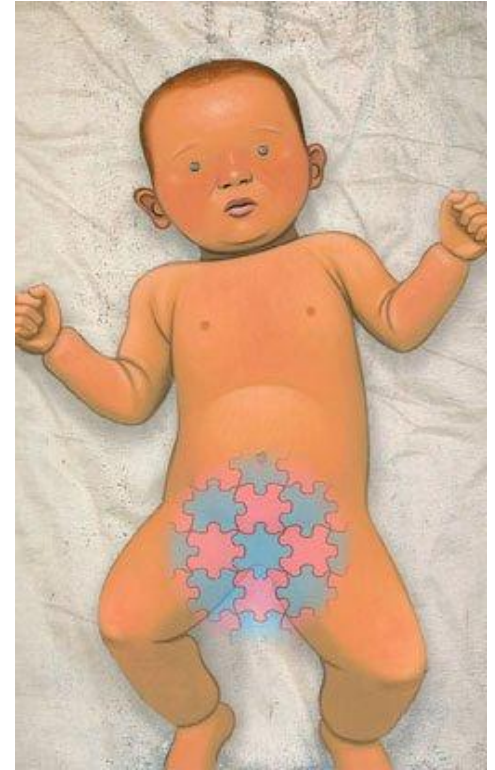


Poruchy pohlavního vývoje (DSD)

J. Kytarová

KPDPM 1. LF UK a VFN



1. Chlapec či dívka...

- IV. fyziologická gravidita (1xGEU)
- Porod ve 40+1. týdnu
- PH 3000 g, PD 50 cm
- Apgar 10,10,10 bb
- Na porodním sále určeno mužské pohlaví
- Močení urogenitálním sinem
- **Maskulinizace ženského genitálu?**
- dítě odesláno k dalšímu vyšetření....

Chlapec či dívka...

- **Fyzikální nález**
- **2 dny po porodu**
- Délka 50,5 cm (50. p)
- váha 2840 g (6. p)
- OH 34 cm (24. p)
- Malformace genitálu
- **Varlata nejsou hmatná**
- Zevní ústí na hranici šourku a perinea
- Prader IV - V

Chlapec či dívka...

- **Sonografie:** ledviny normální nález
- Oboustranně **zvětšené nadledviny**
- Močový měchýř téměř prázdný, za ním **dilatovaná pochva** se silnou stěnou, do ní se kraniálně **vklenuje v.s. děloha**, pak se poševní kanál distálně zužuje...

Chlapec či dívka...

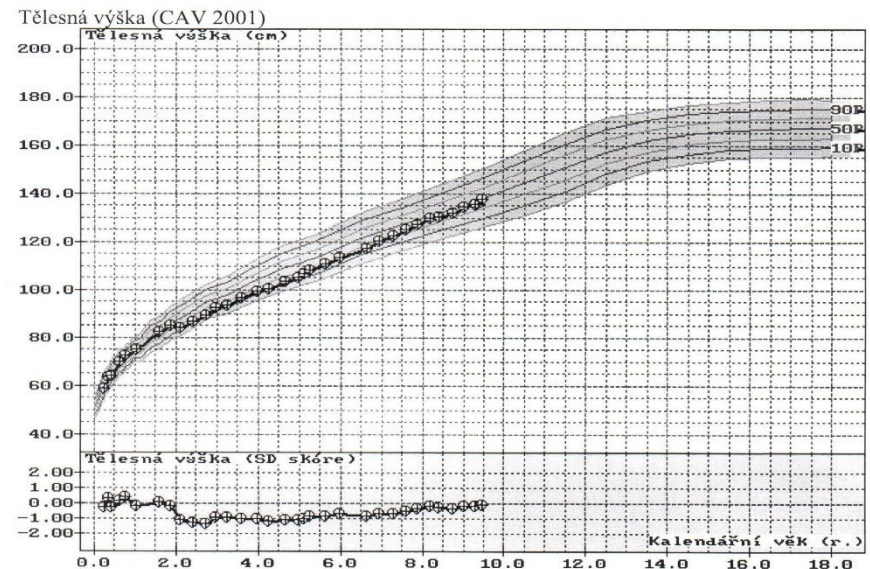
- Laboratorní vyšetření
- **Na 141..134 mmol/l, K 5,8..6,4 mmol/l**
- Cytogenetické vyšetření 46,XX
- **17 hydroxyprogesteron 341..453 nmol/l (↑)**
- Androstendion 22,4 nmol/l (↑)
- ACTH 74,5 ng/l (↑), PRA 19,079 ug/l/hod (↑)
- Diagnóza
kongenitální adrenální hyperplazie
- Potvrzena molekulárně genetickým vyšetřením
- **mutace CYP 21 genu**
- **Homozygotní c.290-13A/C>G// c.290-13A/C>G**
- Rodiče heterozygotní přenašeči

Další průběh

- Kontrolní endoskopické vyšetření
- před feminizující genitoplastikou (věk 4 roky 9 měsíců)
- ***Zvětšená klitorida, která se výrazně ohýbá ventrálně, zevní ústí vysoko na perineu, prostupné volně. Labia zvětšena, 20 mm dlouhá přední bulbární uretra, pak je jasný svěrač a vyjádřený kolikulus seminalis s menšími chlopněmi. Nad kolikulem je vstup do pochvy. Uretra pokračuje jen do délky 10 mm. Hrdlo normální, ureterální ústní normální, měchýř normální. Nakonec vstupujeme do pochvy, ta je dostatečně prostorná, délky 35 – 40 mm a otevřené děložní hrdlo.***
- ***Feminizující genitoplastika – věk 5 let, 3 měsíce***
- ***Otevření bulbární uretry, mobilizace sinu se samostatným vyústěním pochvy a uzávěrem spojení s uretrou, redukce klitoridy***

Další průběh

- Věk - 9,5 roku
- Laboratorní kompenzace výborná
- 17 OHP 5,5 nmol/l,
androstendion 1,39 nmol/l,
- ACTH 7,7 ng/l,
- renin 61,3 pg/ml
- Kostní věk TW3
- (CA 9 r, 4 m)
- BA 9,3 roky



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 estrogeny,
- 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 (partial androgen insensitivity syndrome, částečná AIS)**
- (Reifensteinův sy, Gilbert-Dreyfusův syndrom)
- variabilní fenotyp s **perineoskrotální hypospadií**, mikropenise 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**
-

Příběh třetí.. chlapec

- Z III. fyziologické gravidity, porod v termínu
- PH 3910 g, délka 51 cm,
- Apgar 8, 10, 10 bb
- Malformace genitálu – perineální hypospadie, nehmatná varlata
- V měsíci věku hospitalizován na KPDPM
- susp. mírná forma CAH - deficit 3 β -hydroxysteroid dehydrogenázy (na úrovni metabolitů)
- **Cytogenetické vyšetření: 46, XY**

Další průběh

- V 18 měsících orchidopexie
- Diagnózy: retentio testis l. utr.
- Hypoplasia testis dx. Cum disociationem epididym.
- Hypospadia perinealis

- Plastická operace perineoskrotální hypospadie,
- **Gonadectomie vlevo + tubectomie vlevo**
- **Nalezena děloha**
- **Histologie gonády: dysgeneze, místy připomínající ovariální stroma**

Další průběh

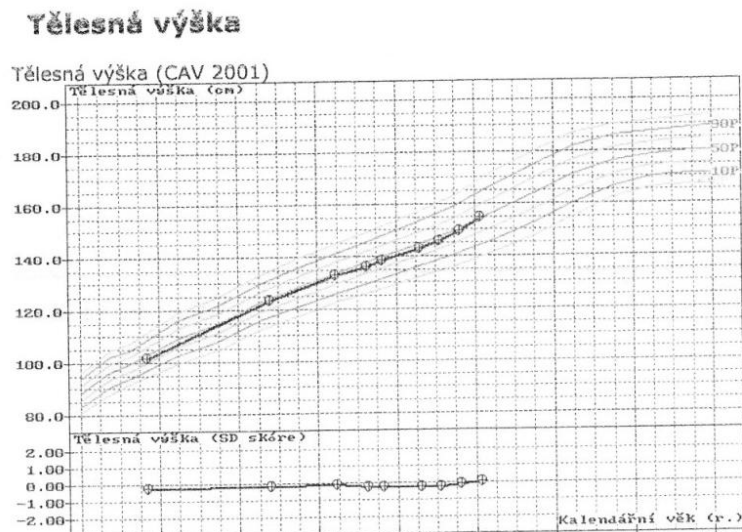
- HCG (Pregnylový test) – ve 4 letech
- Funkční rezerva testikulární tkáně

Po podání HCG došlo k dostatečnému vzestupu hladin testosteronu

- **MRI malé pánve (ve věku 9 let):** dorzálně za měchýřem lehce vlevo kraniokaudálně protáhlá struktura. Je hyposignální s hypersignálním centrem. Rozměry 5 mm x 7 mm x 35 mm. V kraniálním úseku urorektálního septa v.s. rudiment pochvy, ovaria neprokazujeme. Drobné varle v pravém skrotu, rozměry 10x 9x 18 mm. **Závěr: drobná děloha dorzálně od močového měchýře lehce vlevo od střední čásky, v.s. rudiment horního úseku pochvy**

Další průběh

- Věk 17 let
 - Výška 173 cm,
 - Hmotnost 68,8 kg
 - Spont. puberta od 11 let
-
- Gynekomastie –
 - ve 13-14 letech 4 – 5 cm bilat.
 - Při terapii ustupující



Laboratorní nálezy

LH 1,31 IU/l, **FSH 12,7 IU/l**

Testosteron 1,71 nmol/l

Estradiol pod 0,09 nmol/l

AFP pod 1,7 ug/l

HCG pod 2 IU/l

Genetické vyšetření

- Karyotyp 46, XY (potvrzeno FISH)
- SRY gen – nebyla prokázána mutace
- Dif. Dg.
- **Smíšená ovotestikulární DSD**
- **Defekt Mullerian inhibiting faktoru**

Molekulárně genetické vyšetření

1. AMH gen

(anti – mullerian hormone, cytogenetický lokus 19p13.3 – p 13.2, OMIM * 600957) – negativní

2. AMHR2

(gen pro receptor AMH2, cytogenetický lokus 12q13, OMIM 600 956) – negativní

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
-

4. příběh - chlapec

- Z III. Rizikové gravidity
 - Porod v termínu
 - PH 3000 g, délka 50 cm
 - Poporodní adaptace dobrá
 - **Hypospadie** (plastická operace ve 2,5 letech)
-
- RA: 2 vlastní, 2 nevlastní bratři zdraví
 - Vyšetření ve 14,5 letech
 - Výška 161 cm (11. p), hmotnost 53,1 kg, BMI 20,5 (60.p)
 - Gynekomastie 5/5 cm
 - G3, P3, A+, gonády bilat 15-20 ml

4. příběh

- **Sonografie:** vlevo varle homogenní, složeno ze dvou součástí, které naznačeně odděleny septem, na horní pól naléhá nadvarle, uprostřed s drobným cystickým útvarem velikosti 0,38 cm, vpravo – patrný nárůst cystického útvaru na 2,4x 1,5 cm, tenkostěnný, kraniálně od něj multicystický útvar, není jasné, zda pochází z nadvarlete či zda půjde také o část ovária, hydrokéla vpravo
- **Operace – bilaterální parciální resekce gonád pro ovotestes**
- **Histologický nález:**
 - 1. makroskopicky ovariální část: .. Většinou se jedná o ovariální tkáň s řídce uloženými primordiálními folikuly a folikulárními cystami. Fokálně jsou i struktury zanikajícího žlutého tělíska s hyalinizovanou stěnou... ojediněle bylo zastiženo několik kanálků varlete pouze se Sertoliho buňkami.. Závěr: **ovotestis**
 - 2. Makroskopicky testikulární část: ... mikroskopicky jde o testikulární tkáň s částečně zachovanými kanály většinou s fibrotizovanou stěnou bez nálezu gonocytů charakteru Sertoli cells only. Větší část kanálů je zaniklých, hyalinizovaných. V interstitiu jsou disperzně Leydigovy buňky, většinou v drobných shlucích...

4. příběh – další průběh

- Klinicky ustupující gynekomastie
- Laboratorní nálezy
- LH 25,4 IU/l, FSH 66,11 IU/l (↑)
- Testosteron 13,74 nmol/l
- Estradiol 0,120 nmol/l

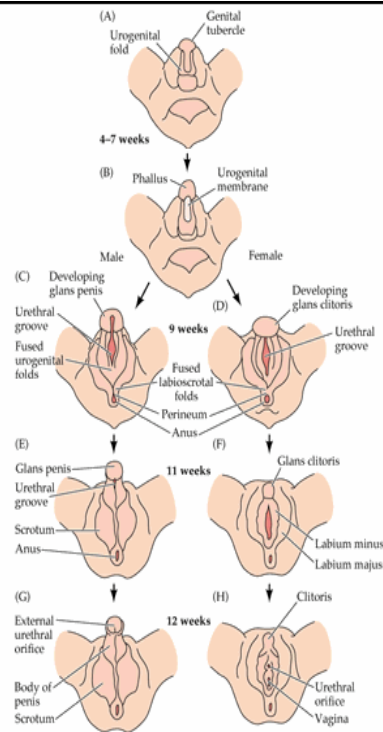
4. příběh – genetické vyšetření

- Cytogenetické vyšetření – **karyotyp 46, XX**
- **nebyla zjištěna přítomnost oblasti genu SRY (Yp11.3)** v celém gonozomu (potvrzeno na molekulárně genetické úrovni)
- Závěr: **46, XX DSD bez průkazu SRY (46, XX male)**
- Další molekulárně genetické vyšetření???

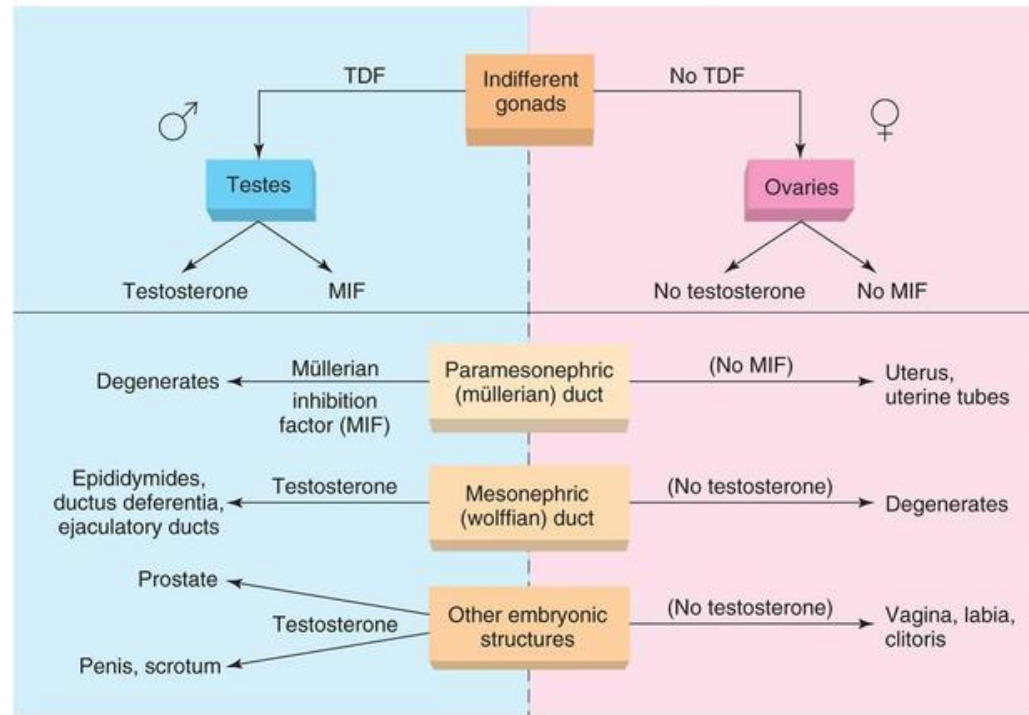
46,XX DSD

- ROCK1 gen – fosforylace a aktivace SOX9 v Sertolliho buňkách
- 74-kb duplikace v oblasti 510-584 kb nad SOX9 (chr17:69,533,305-69,606,825, hg19) - amplifikace této oblasti může vést k nadměrné expresi SOX9
- Duplikace v oblasti 17q zahrnující SOX9 může vést k vývoji varlete nebo ovotestes u SRY-negative 46,XX DSD.
- triplikace 500 kb nad SOX9 – zvýšená exprese SOX9

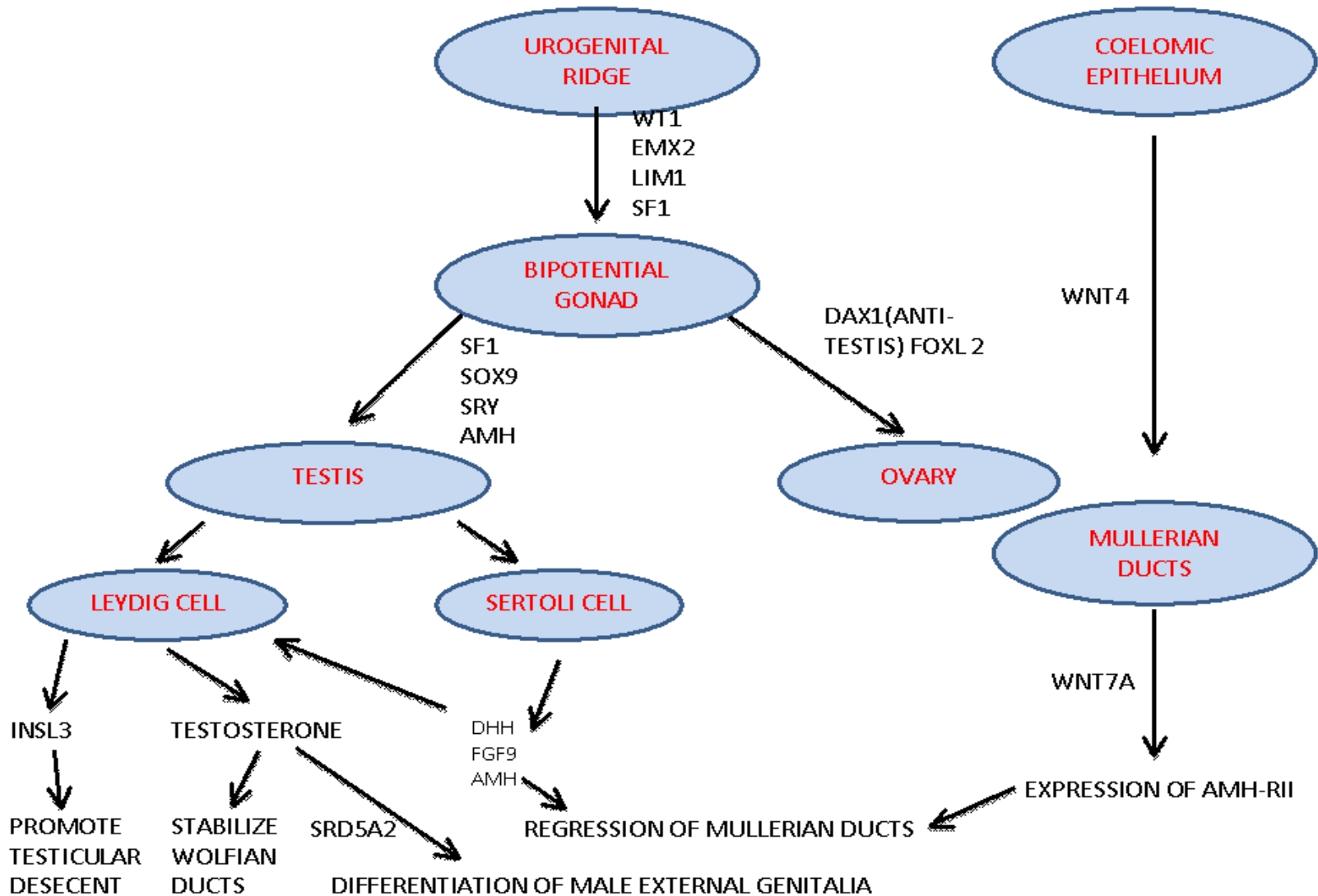
Poruchy pohlavního vývoje (DSD)



P28BA.PIC



DSD - genetika



Poruchy pohlavního vývoje (DSD)

Malformace zevního genitálu 1: 4 500 narozených dětí

Vývoj pohlavního systému – 3 úrovně (kroky)

- 1. determinace chromosomálního pohlaví**
- 2. diferenciace bipotenciální gonády - varle nebo ovárium**
- 3. vývoj orgánů pohlavního traktu a zevního genitálu vlivem hormonů, které jsou produkovány gonádou**

Definice: vrozená onemocnění, charakterizovaná atypickým vývojem chromosomálního, gonadálního nebo anatomického pohlaví

Zahrnuje široké spektrum poruch

... nejednoznačné (nejasné) 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

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 - 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

*(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))*

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. Smith-Lemli-Opitz syndrom b. CYP 17A1 c. HSD3β2 (3β hydroxysteroid dehydrogenáza) d. CYP 17 (17^α-hydroxyláza/17,20 – lyáza) e. POR (P450 oxidoreduktáza) 2. Poruchy účinku androgenů a. AI (insenzivita vůči androgenům) b. vlivy prostředí, léků
C. Jiné	1. Syndrom perzistujících Mulleriánských struktur 2. Syndrom zmizelého varlete 3. Izolovaná hypospadie (CXorf6) 4. Kongenitální hypogonadotropní hypogonadismus 5. Kryptorchismus (INSL3, GREAT) 6. Vlivy prostředí

(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)

46, XX DSD

A. Poruchy gonadálního (ovariálního) vývoje	1. Gonadální dysgeneze - Ovotestikulární DSD 3. Testikulární DSD (např. SRY+, dup SOX9, RSPO 1)
B. Nadbytek androgenů	- Fetálního původu CYP 21 – CAH - 21 – hydroxyláza - HSD3β2 – CAH 3β hydroxysteroid dehydrogenáza - CYP 11β – CAH – 11β hydroxyláza - mutace receptoru pro glukokortikoidy - Fetoplacentálního původu - CYP 19 – deficit aromatázy - POR – deficit oxydoreduktázy - Maternálního původu maternální virilizující tumory medikace androgeny
C. Jiné	- Syndromy (např. anomálie kloaky) - Ageneze/hypoplasie Mullerianských struktur - Anomálie dělohy (např. MODY5) - Vaginální atrezie (Kusick-Kaufman) - Adhese labií

*(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))*

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!!

Vyšetření

Fyzikální vyšetření,
zevní genitál, palpce gonád

Sonografie/MRI -
Případné gonády
malá pánev - 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..!*

• ***Děkuji za pozornost....***

• ***Tel. 22496 7741***

• ***jkytn@lf1.cuni.cz***