Endokrynologia Pediatryczna Pediatric Endocrinology

Kliniczne i psychologiczne konsekwencje odroczenia gonadektomii oraz chirurgicznej korekcji obojnaczych zewnętrznych narządów płciowych do okresu dojrzałości u pacjentki z częściową niewrażliwością na androgeny

Clinical and psychological consequences of postponing gonadectomy and surgical correction of ambiguous genitalia to adulthood in a patient with the partial androgen insensitivity

^{1,2}Katarzyna Bajszczak, ³Maria Szarras-Czapnik, ⁴Elżbieta Oszukowska, ¹Katarzyna Marchlewska, ⁴Renata Walczak-Jędrzejowska, ¹Eliza Filipiak, ⁵Dariusz Dobrowolski, ⁵Waldemar Różański, ⁴Krzysztof Kula, ¹Jolanta Słowikowska-Hilczer

¹Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ²Poradnia Psychiatryczna dla Dzieci i Młodzieży, Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, ³Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie, ⁴Zakład Andrologii, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ⁵II Klinika Urologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji:

Jolanta Słowikowska-Hilczer, Zakład Endokrynologii Płodności Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Sterlinga 5, 91-425 Łódź, tel. 42 633-07-05,
e-mail: jolanta.slowikowska-hilczer@umed.lodz.pl

Słowa kluczowe: różnicowanie płci, zaburzenia rozwoju płciowego, niewrażliwość na androgeny, obojnacze narządy płciowe, korekcja chirurgiczna narządów płciowych

Key words: sexual differentiation, disorders of sex development, androgen insensitivity, ambiguous genitalia, surgical correction of sex organs

Praca finansowana z projektu badawczego MNiSW nr N N407 277339 oraz projektów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi nr 503/1-089-02/503-01 i 503/1-089-03/503-01

STRESZCZENIE/ABSTRACT

Zaburzenia rozwoju płci (ZRP) rodzą wiele kontrowersji co do sposobu postępowania terapeutycznego. Trudności dotyczą określenia płci dziecka urodzonego z obojnaczymi narządami płciowymi, ale też czasu rozpoczęcia ich chirurgicznej korekcji. Dotąd nie wypracowano jednoznacznego stanowiska, czy i kiedy należy podejmować interwencje chirurgiczne u pacjentów z ZRP. Opisany tutaj przypadek doskonale obrazuje te kontrowersje. Dziecko z kariotypem 46,XY i jądrami urodziło się z częściowo zandrogenizowanymi cechami zewnętrznymi i brakiem wewnętrznych (męskich i żeńskich) narządów płciowych. Zdiagnozowano niewrażliwość na androgeny. W dzieciństwie usunięto jedną

mniejszą gonadę i nie operowano narządów płciowych pomimo żeńskiej identyfikacji płciowej. W okresie dojrzewania płciowego pojawiło się nasilone owłosienie typu męskiego i znaczne powiększenie łechtaczki. Cechy androgenizacji i brak rozwoju żeńskich cech płciowych spowodowały obniżenie samooceny i ciężką depresję, których wskaźniki nieznacznie poprawiły się kilka miesięcy po usunięciu pozostawionej gonady, korekcji chirurgicznej zewnętrznych narządów płciowych i zastosowaniu terapii estrogenami i antyandrogenami. Endokrynol. Ped. 12/2013;2(43):69-80.

Disorders of sex development (DSD) are problems which arise much controversy as to how to conduct therapy. Difficulties concern the determination of the sex of a baby born with ambiguous genitalia, but also the time of their surgical correction. Until now it is not developed a clear view whether and when to undertake surgical interventions in patients with DSD. A case described here perfectly illustrates these controversies. A child with a karyotype 46,XY and testes was born with partially androgenised external genitalia and lack of internal (male and female) reproductive organs. Androgen insensitivity syndrome was diagnosed. In childhood only one smaller gonad was removed, but sex organs were not surgically corrected despite female gender identity. Increased male type hair growth and significant enlargement of clitoris appeared during puberty. Features of body androgenisation and lack of development of female sexual characteristics resulted in lower self-esteem and severe depression that little improved several months after the removal of the preserved gonad, surgical correction of external genitalia and therapy with estrogens and antiandrogens. *Pediatr. Endocrinol.* 12/2013;2(43):69-80.

Wstęp

Zaburzenia rozwoju płci (ZRP) występują stosunkowo rzadko. W latach 2006–2010 wady narządów płciowych w Europie występowały z częstością 0,57/10 tys. noworodków/rok [1]. Najczęstszą wadą jest spodziectwo, które występuje z częstością ok. 8/10 tys. noworodków płci męskiej/rok [2–4]. Mówi się o tych zaburzeniach stosunkowo mało, zarówno w szkołach medycznych, jak i w mediach, lekarze nie posiadają dostatecznej wiedzy na ich temat, a w społeczeństwie budzą sensację. W związku z tym większość rodziców chce ukryć przed bliskimi i otoczeniem informację, że urodziło się dziecko z wadą narządów płciowych, z trudną do określenia płcią. W wielu przypadkach rodzice wywierają presję na lekarzy, by nie zwlekali z określeniem płci ich potomka. Badania postaw i doświadczeń rodziców dzieci z ZRP prowadzone na Uniwersytecie Michigan pokazują, że dla rodziców najważniejsze są cztery kwestie: 1) proces przypisania płci, 2) decyzja o operacji narządów płciowych, 3) ujawnianie informacji na temat choroby dziecka otoczeniu i bliskim oraz 4) jakość współpracy z personelem medycznym [5].

Stan wiedzy na temat patogenetyki ZRP jest ciągle bardzo ograniczony, małe są możliwości diagnostyki, a lekarze żadnej specjalności nie są przygotowani do prowadzenia tego typu przypadków. Dopiero w roku 2006 przyjęto konsensus utworzony przez Europejskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej (European Society for Pediatric Endocrinology – ESPE) i Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologii Dziecięcej Lawsona Wilkinsa (Lawson Wil-

kins Pediatric Endocrine Society – LWPES), który określa klasyfikację różnych rodzajów ZRP oraz sposób postępowania z uwzględnieniem nie tylko zagadnień medycznych, ale też etycznych, psychologicznych i społecznych [6].

Nadal jednak nie ma jasnych wytycznych, w jakim wieku należy rozważyć podjęcie operacji narządów płciowych u chorego z ZRP. Operować jak najszybciej, w okresie niemowlęcym, czy czekać, aż ujawni się identyfikacja płciowa? Obydwa rozwiązania mają zwolenników i przeciwników, choć w ostatnich 10 latach przybywa argumentów na korzyść przesuwania terminu operacji zewnętrznych narządów płciowych do okresu przedszkolnego, dojrzewania lub nawet dojrzałości płciowej, kiedy już można stwierdzić, jaka jest płeć psychiczna i pacjent jest świadomy podejmowanych decyzji [7–11].

Począwszy od lat 70. XX wieku, rekomendowano podejmowanie decyzji o płci dziecka wkrótce po urodzeniu i jak najszybsze korekcje chirurgiczne narządów płciowych. Podstawą takiego postępowania była teoria seksualnej neutralności zaproponowana przez psychologów Moneya i Schwarza [12]. Według niej początkowo niezdeterminowane seksualnie dzieci rozwijają się w kierunku danej płci pod wpływem doświadczeń życiowych i oddziaływania otoczenia. Autorzy sugerowali, że czynnikami decydującymi o późniejszym rozwoju płciowym jest płeć przypisana arbitralnie zaraz po urodzeniu oraz prowadzony konsekwentnie sposób wychowania w kierunku męskim lub żeńskim. Koncepcja Moneya została jednak podważona przez Diamonda [13] i innych badaczy [14], którzy wskazali na

możliwość biologicznej determinacji identyfikacji płciowej człowieka. Opierano się na doświadczeniach na zwierzętach [15,16], które zostały potwierdzone przez badania kliniczne [17, 18]. W chwili obecnej obie koncepcje nadal znajdują swoich zwolenników [19].

Wczesne interwencje chirurgiczne, zmierzające do wytworzenia narządów płciowych o jednoznacznie określonym charakterze, pozwalają na uniknięcie, lub znaczące zmniejszenie, problemów natury psychicznej w okresie dojrzewania [20, 21]. Sprzyjają jednak pojawieniu się innego niebezpieczeństwa, a mianowicie przypisania płci urzędowej niezgodnej z późniejszym poczuciem przynależności płciowej. Identyfikacja płciowa ujawnia się pomiędzy 2,5 a 3,5 rokiem życia, a do tego czasu nie ma możliwości diagnostyki płci mózgu (płci psychicznej). Decyzja o wyborze płci, a co za tym idzie także o kierunku operacji chirurgicznych narządów płciowych, podejmowana jest na podstawie przesłanek medycznych. Zespół specjalistów (zwykle chirurg, endokrynolog i genetyk), w porozumieniu z rodzicami dziecka, określa na podstawie wyników badań genetycznych, oceny hormonalnej czynności gonad i budowy anatomicznej zewnętrznych i wewnętrznych narządów płciowych, jaka płeć jest najbardziej prawdopodobna, nie czekając na ujawnienie się identyfikacji płciowej. Najwięcej niezgodności pomiędzy płcią nadaną w okresie niemowlęcym a płcią psychiczną obserwuje się w przypadkach częściowej niewrażliwości na androgeny oraz częściowej lub mieszanej dysgenezyj jąder, gdzie możliwa jest czynność hormonalna jąder w okresie płodowym i maskulinizacja ośrodkowego układu nerwowego. Szarras-Czapnik i wsp. [22] oceniali 19 pacjentów w wieku 17–26 lat z męską płcią genetyczną i zaburzeniami rozwoju płciowego z powodu dysgenezyj gonad. Wszystkich 10 pacjentów z nadaną po urodzeniu męską płcią metrykalną wykazywało męską identyfikację płciową. Spośród 9 pacjentów z nadaną żeńską płcią metrykalną 2 osoby (22,2%) wykazywały identyfikację męską. Wczesne interwencje chirurgiczne u dzieci z ZRP są coraz częściej krytykowane przez stowarzyszenia pacjentów oraz przez bioetyków, którzy oceniają taki tryb postępowania jako niezgodny z prawami pacjenta [23].

Kolejnym problemem, jaki stwarzają narodziny dziecka z ZRP, jest postawa rodziców. Wada rozwoju narządów płciowych u dziecka jest zawsze szokiem dla rodziny. Naturalne jest, że rodzice chcą jak najszybciej określić płeć potomka, gdyż są pod pre-

sją otoczenia. Fedele i wsp. [24] stwierdzili, że zarówno zaniechanie operacji narządów płciowych, jak i jej wczesne przeprowadzenie wiąże się z wysokim poziomem stresu u rodziców i opiekunów dzieci z ZRP. Wykazali, że brak interwencji chirurgicznej w przypadku nieprawidłowych narządów płciowych powoduje u rodziców obawy, że ktoś widząc nieprawidłowe narządy może kwestionować płeć dziecka oraz że nietypowa anatomia narządów płciowych może prowadzić do nietypowych zachowań seksualnych u dziecka. Z kolei rodzice, u których dzieci podjęto interwencje chirurgiczne w okresie niemowlęcym, mieli wątpliwości co do słuszności podjętej decyzji. Skarżyli się, że nie byli dostatecznie poinformowani na temat zaburzenia i że pod presją podejmowali decyzje.

Przedstawiony przypadek ilustruje problemy związane z postępowaniem terapeutycznym w ZRP, a także wpływ decyzji podjętych w dzieciństwie na funkcjonowanie osoby dorosłej. Podjęto również próbę oceny stanu psychicznego pacjentki przed i 4 miesiące po zastosowaniu działań terapeutycznych.

Opis przypadku

Dziecko urodziło się siłami natury z pierwszej, prawidłowo przebiegającej ciąży. Stwierdzono powiększoną lechtaczkę, ślepo kończący się zachyłek pochwy długości 28 mm, brak macicy, lewą gonadę położoną w jamie brzusznej, prawą gonadę w górnej części kanału pachwinowego. Gonadom nie towarzyszyły męskie wewnętrzne narządy płciowe. Badanie genetyczne wykazało kariotyp 46,XY. Wykluczono wrodzony przerost nadnerczy oraz niedobór 5 α -reduktazy. Postawiono rozpoznanie zespołu niewrażliwości na androgeny (ang. *androgen insensitivity syndrome* – AIS), ale bez poszukiwania mutacji genu receptora androgenowego metodami molekularnymi ze względu na brak w tym czasie takich możliwości. Dziecko zostało zarejestrowane jako dziewczynka. Decyzję o korekcji chirurgicznej narządów płciowych odroczone do wieku przedszkolnego, kiedy ujawni się identyfikacja płciowa.

W wieku 4 lat, według rodziców, dziecko zachowywało się jak dziewczynka i było tak wychowywane przez rodzinę. Lekarz pediatra-endokrynolog skierował je do oddziału chirurgii dziecięcej w celu usunięcia gonad i korekcji zewnętrznych narządów płciowych w kierunku żeńskim. Chirurdzy usunęli mniejszą lewą gonadę położoną w jamie brzusznej, która w badaniu histopatologicznym wykazywała strukturę przeddojrzewaniowego jądra. Gonadę

prawą położoną w kanale pachwinowym pozostawiono, tłumacząc rodzicom, że w przypadku pojawienia się w okresie późniejszym męskiej identyfikacji płciowej i ewentualnej zmiany płci na męską potrzebne będzie źródło testosteronu. Nie wykonano także operacji plastycznej powiększonej łechtaczki, bo gdyby ujawniła się płeć męska trudniej byłoby wytworzyć pracę. Poinformowano rodziców, że należy czekać do okresu dojrzewania płciowego lub nawet dojrzalszości płciowej, a wtedy dziecko samo zdecyduje, jaką płeć chce wybrać i jakie korekty dokonać na narządach płciowych.

W 13 roku życia zaczęło się dojrzewanie płciowe w kierunku męskim, jednak identyfikacja płciowa nie uległa zmianie. Dziecko było konsultowane przez pediatrów- endokrynologów, ale żaden z nich nie podjął próby leczenia. W wieku 19 lat pacjentka zgłosiła się do Poradni Andrologii i Endokrynologii Płodności w Łodzi. Badanie przedmiotowe wykazało hirsutyzm 4 stopnia wg skali Ferrimana-Gallwaya (silne ciemne owłosienie na kończynach, plecach, pośladkach, brzuchu, klatce piersiowej, zarost na brodzie i bocznych częściach twarzy) [25]. Narządy płciowe wykazywały wiryлизację 5 stopnia według skali Quigleya lub 2 stopnia według skali Pradera (ujście cewki moczowej na kroczu, brak połączenia fałdów wargowo-mosznowych, wyrostek falliczny długości ok. 5 cm) [26, 27]. Nie było rozwoju gruczołów piersiowych, a sylwetka przybrała męskie proporcje. Nie było mutacji głosu. Wyniki badań hormonalnych wskazywały na niewrażliwość na androgeny: FSH – 9,3 IU/l, LH – 22,4 IU/l, testosteron – 11,8 nmol/l, estradiol – 157,2 pmol/l. Badanie ultrasonograficzne wykazało w prawym kanale pachwinowym obecność gonady o wymiarach 60x24x29 mm, o obniżonej echogeniczności i nieco niejednorodnej strukturze, bez zmian ogniskowych.

Gonadę usunięto i przekazano do oceny histopatologicznej. W badaniu histopatologicznym stwierdzono strukturę jądra: kanaliki plemnikotwórcze o zmniejszonej średnicy ($149 \pm 13 \mu\text{m}$, norma $160\text{--}250 \mu\text{m}$) i pogrubiałej błonie kanalikowej ($13,3 \pm 3,6 \mu\text{m}$, norma $4\text{--}6 \mu\text{m}$) zawierające komórki Sertoliego, spermatogonie i spermatocyty. Nie stwierdzono obecności nowotworowych komórek płciowych (*carcinoma in situ*), co potwierdzono reakcją immunohistochemiczną z przeciwciałami przeciwko fosfatazie zasadowej typu łożyskowego (PLAP). Przestrzenie międzykanalikowe były poszerzone, zawierały zwiększoną liczbę komórek Leydiga, a miejscami tworzyły większe zgrupowania.

Zastosowano terapię estrogenami i preparatami antyandrogennymi. Po 6 miesiącach uzyskano rozwój gruczołów piersiowych (thelarche 2) i zmniejszenie owłosienia na ciele (3 stopień wg skali Ferrimana-Gallwaya).

Przeprowadzono korekcję chirurgiczną zewnętrznych narządów płciowych: zmniejszono wyrostek falliczny i fałdy wargowo-mosznowe.

Badanie psychologiczne przeprowadzono w wieku 19 lat, a następnie w wieku 20 lat, 4 miesiące po operacji.

Metodologia badań psychologicznych

W badaniach wykorzystano narzędzia psychologiczne w postaci testów do samodzielnego wypełnienia. Wypełnienie kwestionariusza polegało na zakreśleniu we wskazanym polu jednej spośród kilku możliwych odpowiedzi.

Pacjentka wypełniła kwestionariusz przygotowany przez autorów, który zawierał pytania dotyczące nastawienia otoczenia do osoby z ZRP. Ponadto zastosowano testy do badania: 1) płci psychologicznej – Inwentarz do Oceny Płci Psychologicznej (IPP), 2) samooceny – Wielowymiarowy Kwestionariusz Samooceny (MSEI), 3) zdrowia psychicznego – Kwestionariusz Oceny Zdrowia Psychicznego (GHQ-28) oraz 4) jakości życia – SF-36. Dwa spośród wymienionych narzędzi, a mianowicie MSEI oraz GHQ-28, zastosowano dwukrotnie: przed operacją korekcji narządów płciowych i terapią hormonalną oraz 4 miesiące po ich przeprowadzeniu. Pozwoliło to na obserwację zmiany samooceny oraz stanu psychicznego pacjentki po operacji.

Opis zastosowanych narzędzi psychologicznych

1. *Kwestionariusz opracowany przez autorów* zawierał 19 pytań, na które badana odpowiadała: Tak lub Nie, oprócz pytań o płeć metrykalną, datę urodzenia i stan cywilny. Pytania zostały tak dobrane, aby uzyskać wiedzę o ewentualnych przejawach dyskryminacji, poczuciu wstydu, stygmatyzacji, problemach w życiu społecznym i intymnym.

2. *Test IPP* określa jeden z aspektów płci, a mianowicie zgodność własnego wizerunku z kulturową definicją męskości i kobiecości [28]. Zakłada on, że istnieją cztery typy płci psychologicznej: 1) osoby określone seksualnie (o cechach zgodnych z płcią biologiczną – kobiece kobiety, mężczy mężczyźni), 2) osoby androgyniczne (wysoki poziom cech zarówno kobiecych, jak i męskich, niezależnie od płci biologicznej), 3) osoby nieokreślone seksu-

alnie (niski poziom cech zarówno kobiecych, jak i męskich, niezależnie od płci biologicznej) oraz 4) osoby krzyżowo określone seksualnie (charakteryzujące się cechami psychicznymi odpowiadającymi płci przeciwnej niż płeć biologiczna – kobiecie mężczyźni, męskie kobiety). Inwentarz składa się z 35 pozycji, z których 15 odzwierciedla kulturowy stereotyp kobiecości i 15 – kulturowy stereotyp męskości. Pięć pozycji jest neutralnych. Wyniki oblicza się osobno dla skali kobiecości i dla skali męskości, a następnie odnosi się je do norm. Interpretacja wyniku wygląda następująco: 1) osoby nieokreślone seksualnie: 0–48 pkt. na skali męskości i 0–51 pkt. na skali kobiecości, 2) mężczyźni, męskie kobiety: 49–75 pkt. na skali męskości i 0–51 pkt. na skali kobiecości, 3) kobiece kobiety, kobiece mężczyźni: 0–48 pkt. na skali męskości i 52–75 pkt. na skali kobiecości, 4) osoby androgyniczne: 49–75 pkt. na skali męskości i 52–75 pkt. na skali kobiecości.

3. *Test MSEI* pozwala na sprawdzenie samooceny ogólnej oraz jej komponentów: 1) poczucia posiadanych kompetencji, 2) poczucia bycia kochanym (samoocena w zakresie bliskich, intymnych kontaktów z innymi ludźmi, bycia akceptowanym przez innych), 3) popularności (samoocena dotycząca popularności i bycia lubianym), 4) zdolności przywódczych (samoocena dotycząca umiejętności kierowania ludźmi oraz wpływania na ich zachowanie), 5) samokontroli (ocena własnej wytrwałości, zdyscyplinowania, umiejętności panowania nad ciałem i emocjami), 6) samoakceptacji moralnej (samoocena w zakresie zgodności między wyznawanymi wartościami a własnym postępowaniem), 7) atrakcyjności fizycznej (samoocena własnego wyglądu, także atrakcyjności seksualnej) oraz 8) witalności (samoocena formy fizycznej i zdrowia).

Wyniki surowe uzyskuje się oddzielnie dla samooceny ogólnej oraz dla każdego z jej wymiarów. Kwestionariusz zawiera 116 stwierdzeń. W arkuszu odpowiedzi badany zaznacza, czy stwierdzenie jest: 1) całkiem nieprawdziwe, 2) raczej nieprawdziwe, 3) częściowo nieprawdziwe, częściowo prawdziwe, 4) raczej prawdziwe, 5) całkiem prawdziwe. Odpowiedzi są punktowane od 1 do 5, a suma punktów dla każdego z wymiarów daje wynik surowy. Wyniki surowe w każdej ze skal przedstawiono z uwzględnieniem zewnętrznego układu odniesienia, czyli na tle populacji, z której pochodzi badana osoba. W tym wypadku, posługując się zawartymi w podręczniku tabelami norm przewidzia-

nych dla polskich kobiet w wieku 16–19 lat, wynikom surowym przyporządkowano odpowiednie wartości znormalizowane, tzw. steny. Skala stenowa liczy 10 jednostek (stenów), obejmuje swoim zasięgiem $\pm 2,25$ odchylenia standardowego wyników w rozkładzie normalnym. W skali tej 1 sten obejmuje swoim zakresem 0,5 odchylenia standardowego populacji, a średnia dla tej skali wynosi 5,5 (między 5 a 6 stenem). Uzyskanie wyników znormalizowanych pozwoliło na zakwalifikowanie wyniku w każdej ze skal do następujących kategorii: 1) sten 1 – samoocena bardzo niska, 2) steny 2 i 3 – samoocena niska, 3) sten 4 – samoocena obniżona, 4) steny 5 i 6 – samoocena średnia, 5) sten 7 – samoocena podwyższona, 6) steny 8 i 9 – samoocena wysoka, 7) sten 10 – samoocena bardzo wysoka. Takie wielowymiarowe podejście pozwala na wskazanie mocnych i słabych stron badanej osoby [29].

4. *Test GHQ-28* mierzy cztery aspekty zdrowia psychicznego: 1) symptomy somatyczne, 2) poziom niepokoju i bezsenność, 3) zaburzenia funkcjonowania w życiu codziennym oraz 4) symptomy depresji [30]. Jest to kwestionariusz przesiewowy, pokazujący czy badany wymaga opieki psychiatrycznej i/lub psychologicznej, niestawiający jednak diagnozy. Badany w każdej z czterech części kwestionariusza, odpowiadających czterem aspektom zdrowia psychicznego, zakreśla jedną z czterech możliwych odpowiedzi. Odpowiedzi są punktowane w następujący sposób: za pierwsze dwie możliwe odpowiedzi nie przyznaje się punktu, a za wybranie trzeciej lub czwartej możliwości przyznaje się 1 punkt. Jest to skala dychotomiczna, która selekcjonuje jedynie patologiczne odchylenia od normy. Taki sposób oceny wyników eliminuje błędy związane z tendencją do udzielania odpowiedzi zarówno skrajnych, jak i centralnych. Interpretacja wyników polega na określeniu, czy badany przekroczył wartość progową dla całego testu, ustaloną na poziomie 5–6 punktów, która określa pojawienie się zaburzenia psychicznego. Prawdopodobieństwo występowania zaburzeń psychicznych jest szczególnie wysokie u osób, u których za wynik ogólny odpowiedzialna jest przede wszystkim punktacja w aspektach: symptomy depresji, zaburzenia funkcjonowania oraz niepokoju i bezsenność. Wysokie wyniki w każdym z tych aspektów z dużym prawdopodobieństwem świadczą o rozwoju zaburzeń depresyjnych ze współwystępującym ryzykiem popełnienia samobójstwa.

5. *Test SF36* służy do badania jakości życia i w wersji polskiej składa się z 36 pozycji. Diagno-

zuje dwa czynniki główne: zdrowie fizyczne i zdrowie psychiczne oraz osiem czynników szczegółowych. Spośród czynników szczegółowych cztery składają się na zdrowie fizyczne: 1) funkcjonowanie fizyczne, 2) ograniczenia w pełnieniu ról z powodu problemów ze zdrowiem fizycznym, 3) ból oraz 4) ogólne wyobrażenie na temat zdrowia (zdrowie ogólne). Kolejne cztery czynniki szczegółowe: 1) funkcjonowanie społeczne 2) samopoczucie (stres psychiczny oraz psychologiczny dobrostan), 3) ograniczenia w pełnieniu ról z powodu problemów emocjonalnych oraz 4) witalność (energia/zmęczenie), składają się na zdrowie psychiczne. Interpretacja wyników polega na przedstawieniu wyników danej osoby na tle populacji ogólnopolskiej oraz na tle właściwej pod względem płci i wieku grupy odniesienia. W tym celu uzyskane wyniki porównuje się z wynikami znormalizowanymi dla populacji ogólnopolskiej. Zgodnie z zaleceniami autorów polskiej wersji kwestionariusza SF36 należy przyjąć, że wyniki powyżej 50 pkt. wskazują na lepsze zdrowie niż średnia dla populacji, natomiast poniżej 50 pkt. świadczą o słabszym zdrowiu. Pozwala to uzyskać odpowiedź na pytanie, czy otrzymany wynik jest typowy dla przeciętnego Polaka/Polki w określonym wieku. Do analizy wyników wykorzystano opracowane przez autorów polskiej wersji kwestionariusza arkusze programu Microsoft Excell 2007 [31].

Wyniki badań psychologicznych

1. Z kwestionariusza opracowanego przez autorów wynika, że z powodu choroby pacjentka doświadcza wielu trudności w funkcjonowaniu społecznym. Analizując odpowiedzi widzimy następujący obraz pacjentki: 1) nigdy nie myślała o zmianie płci, a jej płeć metrykalna jest całkowicie zgodna z jej tożsamością płciową, 2) o chorobie wie tylko jej najbliższa rodzina i opiekujący się nią lekarze, 3) nie rozmawia swobodnie o chorobie, 4) z powodu choroby czuła się zawstydzona, 5) z powodu choroby czuła się dyskryminowana, 6) zdarzyło się, że śmiano się z widocznych u niej objawów choroby, 7) z powodu choroby miała problemy z rozebraniem się w sytuacjach społecznych (np. plaża, basen), 8) z powodu choroby miała problemy z rozebraniem się w sytuacjach intymnych/erotycznych, 9) z powodu choroby jej życie seksualne jest ograniczone.

2. Inwentarz IPP, wypełniony przed operacją chirurgiczną i terapią hormonalną, wskazuje na nieokreśloną płeć psychologiczną. Pacjentka uzyskała

niski wynik zarówno w skali kobiecości (49 pkt.), jak i męskości (30 pkt.).

3. Wyniki z kwestionariusza MSEI uzyskane przed korekcją narządów płciowych i terapią hormonalną wskazują na bardzo niską samoocenę, zarówno ogólną, jak i w zakresie wszystkich jej komponentów (tab. I). Bardzo niski wynik ogólnej samooceny charakteryzuje osobę niezadowoloną z siebie, mającą skłonność do umniejszania swojej wartości, niepewną siebie. Pacjentka szczególnie nisko ocenia swoje kompetencje, popularność w grupie i atrakcyjność fizyczną. Osoba uzyskująca takie wyniki uważa, że w niczym nie jest naprawdę dobra, że brakuje jej inteligencji i zdolności, uważa, że inni ludzie nie mogą jej znieść, czuje się wykluczana z grupy, a w kontaktach boi się odrzucenia. Należy zwrócić szczególną uwagę na wyjątkowo niski wynik w samoocenie atrakcyjności fizycznej. Osoba uzyskująca takie wskazania nie tylko nie jest zadowolona ze swojego wyglądu, ale też wątpi w swoją atrakcyjność seksualną.

Wyniki kwestionariusza MSEI wypełnionego po operacji i w trakcie terapii hormonalnej pozostały nadal niskie (tab. I). Należy jednak zauważyć, że w porównaniu z pierwszym badaniem większość parametrów poprawiła się, niektóre pozostały na tym samym poziomie, a żaden z komponentów samooceny nie uległ pogorszeniu.

4. Wyniki z kwestionariusza GHQ-28 przeprowadzonego przed operacją i terapią hormonalną były także niepokojące (tab. II). Pacjentka uzyskała wysoki wynik w części odnoszącej się do symptomów somatycznych. Zaburzenia funkcjonowania dotyczące wykonywania codziennych czynności nie budziły niepokoju, były na poziomie niskim. Bardzo wysoki poziom zanotowano natomiast w częściach kwestionariusza dotyczących niepokoju i bezsenności oraz, co szczególnie niebezpieczne, symptomów depresji. Tutaj wynik był tak wysoki, że mógł wskazywać na ryzyko popełnienia samobójstwa. Wysoki poziom niepokoju i bezsenności mógł świadczyć o rozwoju zaburzeń lękowych i zaburzeń o charakterze depresyjnym. Wynik ogólny (21 pkt.) był znacznie powyżej progu, przy którym rozpoznaje się zaburzenia psychiczne (5–6 pkt.). Oznacza to wskazanie do objęcia pacjentki opieką psychiatryczną i psychologiczną.

Kwestionariusz GHQ-28 po powtórным wypełnieniu wciąż dawał niepokojące wyniki, ale – tak jak w przypadku MSEI – zaobserwowano poprawę (tab. II). Wynik ogólny (16 pkt.) nadal był znacznie powyżej progu kwalifikującego do obje-

Tabela 1. Wyniki uzyskane w Wielowymiarowym Kwestionariuszu Samooceny (MSEI) przed i po terapii chirurgicznej oraz rozpoczęciu terapii hormonalnej**Table 1.** Results of the Multidimensional Self-Esteem Inventory (MSEI) before and after surgical therapy and beginning of hormonal therapy

Komponenty	Wynik surowy	Wynik znormalizowany (skalastenowa)	Kategoria wyniku	Wynik surowy	Wynik znormalizowany (skalastenowa)	Kategoria wyniku
	Przedoperacją			Po operacji		
Ogólna samoocena	11	1	Bardzo niski	15	1	Bardzo niski
Kompetencje	22	1	Bardzo niski	23	2	Niski
Bycie kochanym	18	2	Niski	30	4	Obniżony
Popularność	20	1	Bardzo niski	26	2	Niski
Zdolności przywódcze	22	2	Niski	27	4	Obniżony
Samokontrola	21	2	Niski	24	3	Niski
Samoakceptacja moralna	26	2	Niski	31	2	Niski
Atrakcyjność fizyczna	12	1	Bardzo niski	17	2	Niski
Witalność	20	2	Niski	23	3	Niski

cia pacjentki opieką psychiatryczną i/lub psychologiczną, ale był o 5 pkt. niższy od wyniku ogólnego sprzed operacji i terapii hormonalnej. Nastąpiło zmniejszenie objawów w trzech z czterech skal kwestionariusza, jednak dwie skale (niepokój i bezsenność oraz symptomy depresji) wciąż były znacznie powyżej progu. Symptomy somatyczne oraz zaburzenia codziennego funkcjonowania były w granicach normy.

5. *Kwestionariusz SF-36* również został wypełniony po operacji chirurgicznej, w trakcie terapii hormonalnej. Przedstawione na rycinie 1A wyniki w odniesieniu do populacji ogólnopolskiej (bez podziału na kategorie wiekowe i płciowe) dowodzą, że obydwa czynniki główne, czyli zdrowie fizyczne (63 pkt.) i psychiczne (51 pkt.), są u pacjentki obecnie powyżej normy, której granicą jest 50 pkt. Wyniki pacjentki w ośmiu skalach szczegółowych

świadczą o tym, że pod względem fizycznym funkcjonuje lepiej, ma mniej ograniczeń funkcjonowania fizycznego, rzadziej zgłasza odczuwanie bólu. Zdrowie ogólne, funkcjonowanie społeczne i witalność są na poziomach zbliżonych do normy ogólnopolskiej. Poniżej średniej jest samopoczucie oraz więcej niż w populacji ograniczeń z powodu problemów emocjonalnych.

Porównując wyniki uzyskane przez pacjentkę w teście SF36 z grupą normalizacyjną kobiet w tym samym wieku (ryc. 1B), widoczne jest, że jej zdrowie fizyczne jest lepsze (63 pkt. vs. 51 pkt.), a zdrowie psychiczne jako czynnik główny pozostaje na tym samym poziomie (51 pkt.). Gorsze jest jednak zdrowie ogólne pacjentki, ma ona więcej ograniczeń spowodowanych problemami emocjonalnymi, mniejszą witalność i znacznie gorsze samopoczucie. Wyniki tego testu pokazują deficyty i problemy

Tabela II. Wyniki uzyskane w Kwestionariuszu Oceny Zdrowia Psychicznego GHQ-28 przed i po terapii chirurgicznej oraz rozpoczęciu terapii hormonalnej**Table II.** Results of the General Health Questionnaire 28 (GHQ-28) before and after surgical therapy and beginning of hormonal therapy

Aspekty zdrowia psychicznego	Liczba punktów	Poziom zaburzenia	Liczba punktów	Poziom zaburzenia
	Przed operacją		Po operacji	
Symptomy somatyczne	5	Wysoki	2	Niski
Niepokój, bezsenność	7	Bardzo wysoki	6	Wysoki
Zaburzenia funkcjonowania w życiu codziennym	2	Niski	3	Niski
Symptomy depresji	7	Bardzo wysoki – ryzyko samobójstwa	5	Wysoki
Łącznie	21	Bardzo wysoki	16	Wysoki

emocjonalne pacjentki, ale nie są tak alarmujące jak wyniki testów MSEI oraz GHQ28.

Dyskusja

Przedstawiony przypadek obrazuje konsekwencje braku algorytmu postępowania medycznego w przypadkach zaburzeń rozwoju płciowego. Dopiero w latach 2008–2011 przeprowadzono szersze badania kliniczne o akronimie EuroDSD (www.eurodsd.eu) nad patofizjologią ZRP i konsekwencjami postępowania medycznego u dzieci z ZRP. W roku 2012 rozpoczęto europejskie badania pt. „Ocena odległych wyników leczenia chirurgicznego i hormonalnego oraz wsparcia psychologicznego w zaburzeniach rozwoju płci – europejskie badanie kliniczne” (akronim DSDLife). Wyniki tego projektu pozwolą być może na opracowanie spójnego i efektywnego systemu opieki nad pacjentami z ZRP. Tymczasem brak takiego systemu, często sprzeczne opinie na temat sposobu postępowania, brak przygotowania personelu medycznego i dezorientacja rodziców prowadzą do wielu problemów fizycznych, psychicznych i społecznych, jakich doznają chorzy z ZRP i ich rodziny.

Historia choroby prezentowanej pacjentki obrazuje niekonsekwencję w postępowaniu lekarzy oraz brak diagnostyki i opieki psychologicznej. Po urodzeniu ustalono płeć żeńską dziecka. Lekarze pediatrii-endokrynolodzy rozpoznali częściową niewrażliwość na androgeny (ang. *partial androgen insensitivity syndrome* – PAIS) i zdecydowali o usunięciu gonad. Zaniechanie gonadektomii w przypadku zaburzeń rozwoju jąder (dysgeneza, nie-

wrażliwość na androgeny) wiąże się z ryzykiem rozwoju nowotworów wywodzących się z komórek płciowych [32–34]. W przypadku PAIS ryzyko rozwoju tych nowotworów jest wysokie (10–25%), podczas gdy całkowita niewrażliwość na androgeny (ang. *complete androgen insensitivity syndrome* – CAIS) łączy się z mniejszym ryzykiem nowotworowym (0,8–2%) [35–37]. Ryzyko to jest mniejsze, gdy jądro znajduje się w kanale pachwinowym w porównaniu z gonadą zlokalizowaną wewnątrz jamy brzusznej [38]. W jądrach osób z niewrażliwością na androgeny jest także większe ryzyko nowotworu wywodzącego się z komórek Sertoliego (sertolioma) [39]. Ponieważ ryzyko zmian nowotworowych zwiększa się wraz z wiekiem, gonadektomia u pacjentów z CAIS jest rekomendowana przed lub wkrótce po dojrzewaniu płciowym [40]. Przy PAIS gonadektomia jest wskazana przed początkiem dojrzewania płciowego ze względu na możliwość pojawienia się męskich cech płciowych u osób z częściowo zachowaną aktywnością receptorów androgenowych i z żeńską identyfikacją płciową [41, 42].

W prezentowanym przypadku lekarze chirurdzy-urolodzy mieli odmienny pogląd na gonadektomię. U 4-letniej pacjentki usunęli jądro brzuszne, bardziej zagrożone nowotworowo, a odroczyli operację jądra pachwinowego, gdyż ryzyko zmian nowotworowych w gonadach jest niewielkie w okresie przeddojrzewaniowym [43]. Uważali ponadto, że w PAIS może się ujawnić męska identyfikacja płciowa. Rzeczywiście u pacjentów z PAIS i obojnaczymi narządami płciowymi najczęściej ustala się płeć metrykalną męską, co zwykle zgodne jest

Ryc. 1. Wyniki testu SF-36 do badania jakości życia w odniesieniu do: A) normy ogólnopolskiej populacji kobiet i mężczyzn w wieku 18–60 lat oraz B) populacji polskich kobiet w wieku 18–29 lat. Za normę na podstawie wyników badań normalizacyjnych przyjęto wartość równą 50 punktów

Fig. 1. Results of the Short Form (36) Health Survey (SF-36) with the reference to: A) the Polish population of men and women 18–60 years of age, and B) population of Polish women 18–29 years of age. The value of 50 points was assumed as a standard on results of normalization studies

z późniejszą identyfikacją płciową, jednak możliwa jest także identyfikacja żeńska [44, 45]. De Vries i wsp. [46] w grupie 46 osób z PAIS i żeńską płcią metrykalną stwierdzili, że 11% osób wykazywało wątpliwości co do swojej płci i dążyło do jej zmiany w okresie dojrzałości. Z kolei spośród 35 osób z PAIS i męską płcią metrykalną 14% chciało zmienić płeć na żeńską.

Operacje narządów płciowych (korekcja spodziectwa, wydłużenie lub zmniejszenie wyrostka falicznego) przeprowadza się zwykle w okresie niemowlęcym (6–12 miesiąc życia) [20]. Tymczasem identyfikację płciową można wykazać w diagnostyce psychologicznej dopiero pomiędzy drugim a czwartym rokiem życia. U pacjentki pomimo odroczenia operacji nie przeprowadzono jednak testów oceniających płeć psychiczną, nie konsultowano się z rodzicami, ani nie wzięto pod uwagę opinii samego dziecka, które w wieku 4 lat, według słów rodziców, wyrażało już żeńską tożsamość płciową. Postępowanie lekarzy chirurgów-urologów było być może w zgodzie z opiniami rodziców się ok. 20 lat temu ruchu pacjentów z ZRP, którzy coraz wyraźniej formułowali swoje niezadowolenie z postępowania terapeutycznego, zwłaszcza operacji narządów płciowych w okresie wczesnego dzieciństwa, bez ich świadomej woli. Jedną z pierwszych takich organizacji było ISNA (Intersex Society of North America), towarzystwo osób interseksualnych powstałe w roku 1993 w Ameryce Północnej. Obecnie istnieje kilkanaście podobnych organizacji jednoczących i wspierających osoby z ZRP i ich rodziny w kilku krajach europejskich (w Polsce taka organizacja jeszcze nie powstała). Jednym z głównych postulatów tych organizacji jest opóźnienie operacji narządów płciowych nawet do okresu dojrzałości, aby pacjent mógł sam zdecydować o postępowaniu terapeutycznym. W Polsce również propagowane były te poglądy, a ich uzasadnieniem były pomyłki w decyzjach o płci dziecka po urodzeniu i dalsza terapia zgodnie z tą decyzją, ale wbrew poczuciu przynależności płciowej, a także niezadowolenie pacjentów z efektów operacji narządów płciowych [47, 48].

Wygląd i czynność zewnętrznych narządów płciowych w dorosłym życiu mają olbrzymie znaczenie dla dobrego samopoczucia, m.in. poczucia atrakcyjności seksualnej, wysokiej samooceny i poczucia przynależności do grupy kobiet lub mężczyzn. U opisywanej pacjentki operację korekcji obojnaczych zewnętrznych narządów płciowych przeprowadzono dopiero w wieku 19 lat. Po-

zostawienie jednego jądra skutkowało ujawnieniem się męskich cech płciowych w okresie dojrzewania (nasilone owłosienie na ciele, wzrost wyrostka falicznego) i brakiem rozwoju żeńskich cech płciowych. U osoby, która miała poczucie przynależności do płci żeńskiej, spowodowało to znaczne obniżenie samooceny i silną depresję. Pacjentka nie potrafiła określić własnej płci, co spowodowało, że izolowała się od otoczenia. Nieakceptująca postawa środowiska społecznego jeszcze bardziej wzmacniała jej zaburzenia psychiczne.

Występowanie problemów natury emocjonalnej, trudności z samoakceptacją i akceptacją przez otoczenie, potwierdziły przeprowadzone badania psychologiczne. Pacjentka niejednokrotnie doświadczała wstydu i stygmatyzacji z powodu choroby. Związane z ZRP dolegliwości ograniczały jej funkcjonowanie emocjonalne i społeczne. Miało to istotny wpływ na samoocenę. Pacjentka bardzo nisko ocenia siebie i swoje możliwości, uważa się za osobę nieatrakcyjną, niekompetentną, nielubianą i nieakceptowaną. Szczególnie wyniki uzyskane w kwestionariuszu GHQ-28 wskazują na występowanie zaburzeń nastroju i zaburzeń o charakterze lękowym, takich jak niepokój, bezsenność oraz symptomy depresji. Pacjentka jest w grupie poważnego ryzyka wystąpienia zaburzeń psychicznych.

Pozytywnym sygnałem jest poprawa wyników samooceny i kondycji psychicznej w testach MSEI i GHQ-28, jaka nastąpiła po chirurgicznej korekcji narządów płciowych i rozpoczęciu terapii hormonalnej. Cztery miesiące po operacji zmiany te nie są jeszcze znaczne, ale wskazują tendencję do poprawy. Względnie dobrą jakość życia po operacji zanotowano również w kwestionariuszu SF-36. Jego wyniki wskazują na to, że pod względem fizycznym i społecznym pacjentka funkcjonuje w miarę dobrze, zarówno w porównaniu z populacją ogólnopolską, jak i grupą rówieśniczek. Utrzymują się natomiast problemy natury emocjonalnej. Gorsze samopoczucie niż średnia ogólnopolska i w grupie młodych kobiet oraz większe ograniczenia spowodowane problemami emocjonalnymi potwierdzają wyniki wcześniej prezentowanych testów badających samoocenę i ryzyko wystąpienia zaburzeń psychicznych. Mimo że zdrowie psychiczne jako czynnik główny jest w normie, samopoczucie i problemy emocjonalne są poniżej średniej. Ponieważ na zdrowie psychiczne składają się w sumie cztery skale, lepsze od średniej funkcjonowanie społeczne i zbliżona do średniej vitalność pozwoliły, by ogólny wynik zdrowia psychicznego okazał się w grani-

cach normy. Mimo że pacjentka została skierowana do psychologa w specjalistycznym ośrodku przygotowanym do postępowania z osobami z ZRP, nie skorzystała z tej propozycji. O konieczności istnienia wsparcia psychologicznego dla chorych z ZRP i ich rodzin piszą między innymi Brain i wsp. [49]. Zdaniem badaczy obecność psychologa w zespole prowadzącym pacjenta z tymi zaburzeniami buduje zaufanie do działań terapeutycznych podejmowanych przez cały zespół.

W podsumowaniu należy podkreślić konieczność stworzenia algorytmów postępowania diagnostycznego i terapeutycznego u osób z ZRP oraz ich indywidualnego dostosowania do pacjentów i ich rodzin. Potrzebne jest holistyczne podejście do pacjenta z ZRP, a także wysokie kompetencje zespołu terapeutycznego.

PIŚMIENICTWO/REFERENCES

- [1] EUROCAT 2012. www.eurocat-network.eu
- [2] Słowikowska-Hilcz J.: Xenoestrogens and male reproduction. *ANIR*, 2006;10, 32-39.
- [3] Słowikowska-Hilcz J.: Xenobiotics with estrogen or antiandrogen action – disruptors of the male reproductive system. *Cent. Eur. J. Med.*, 2006;3, 205-227.
- [4] Thyen U., Lanz K., Holterhus P.M. et al.: Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm. Res.*, 2006;66, 195-203.
- [5] Crissman P.H., Warner L., Gardner M. et al.: Children with disorders of sex development: A qualitative study of early parental experience. *Int. J. Ped. Endocrinol.*, 2011(1):10.
- [6] Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F. et al.: Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Paediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *J. Pediatr. Urol.*, 2006;2(3), 148-162.
- [7] Wiesemann C., Ude-Koeller S., Sinnecker G.H.G. et al.: Ethical principles and recommendations for the medical management of differences of sex development (DSD)/intersex in children and adolescents. *Eur. J. Pediatr.*, 2010;169, 671-679.
- [8] Wiesemann C.: Ethical Guidelines for the Clinical Management of Intersex. *Sex Dev*, 2010, 300-303.
- [9] Gillam L., Hewitt J.K., Warne G.L.: Ethical Principles for the Management of Children with Disorders of Sex Development: A Systematic Approach for Individual Cases. In: J.M. Hutson, G.L. Warne, S.R. Grover: *Disorders of Sex Development. An Integrated Approach to Management*. Springer, 2012, 147-157.
- [10] Kula K., Słowikowska-Hilcz J.: Badania kliniczne i doświadczalne nad różnicowaniem płci mózgu. *Endokrynol. Pol.*, 2003;4, 472-479.
- [11] Köhler B., Kleinemeier E., Lux A. et al.: DSD Network Working Group. Satisfaction with genital surgery and sexual life of adults with XY disorders of sex development: results from the German clinical evaluation study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012;97(2), 577-588.
- [12] Money J., Schwartz M.: Biosocial determinants of gender identity, differentiation and development. In: J.B. Hutchison, red., John Wiley and Sons, New York 1978, 765.
- [13] Diamond M.: Sexual identity, monozygotic twins reared in discordant sex roles and a BBC follow-up. *Arch. Sex. Behav.*, 1982;11, 181-186.
- [14] Kula K., Słowikowska-Hilcz J.: Konsekwencje zaburzeń działania hormonów płciowych w obrębie centralnego układu nerwowego: zmiany behawioralne, anatomiczne i czynnościowe. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2003;4, 19-39.
- [15] Pfaff D.W., Zigmond R.E.: Neonatal androgen effects on sexual and non-sexual behaviour of adult rats tested under various hormone regimes. *Neuroendocrinology*, 1971;7, 129-145.
- [16] Johnson W.A.: Neonatal androgenic stimulation and adult sexual behavior in male and female golden hamsters. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1975;89(5), 433-441.
- [17] Wilson J.D.: Gonadal hormones and sexual behaviour. *Clin. Neuroendocrinol.*, 1982;2, 1-9.
- [18] Zucker K.J., Bradley S.J., Oliver G. et al.: Psychosexual development of women with congenital adrenal hyperplasia. *Horm. Behav.*, 1996;30, 300-318.
- [19] De Vries A.L., Doreleijers T.A., Cohen-Kettenis P.T.: 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), 343-351.
- [20] American Academy of Pediatrics: Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anaesthesia. *Pediatrics*, 1996;97, 590-594.
- [21] Kleinemeier E., Jurgensen M., Lux A. et al.: Psychological adjustment and sexual development of adolescents with disorders of sex development. *J. Adolesc. Health*, 2010;47, 463-471.
- [22] Szarras-Czapnik M., Lew-Starowicz Z., Zucker K.J.: A psychosexual follow-up study of patients with mixed or partial gonadal dysgenesis. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, 2007;20(6), 333-338.

- [23] Thyen U., Richter-Appelt H., Wiesemann C. et al.: Deciding on gender in children with intersex conditions: considerations and controversies. *Treat. Endocrinol.*, 2005;4(1), 1-8.
- [24] Fedele D.A., Kirk K., Wolfe-Christensen C. et al.: Primary caregivers of children affected by disorders of sex development: mental health and caregiver characteristics in the context of genital ambiguity and genitoplasty. *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, 2012, 314.
- [25] Ferriman D., Gallwey J.D.: Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol.*, 1961: 21,1440-1447.
- [26] Quigley C.A., De Bellis A., Marschke K.B. et al.: Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocr. Rev.*, 1995;16(3), 271-321.
- [27] Prader A.: Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms. *Helv. Paediatr. Acta.*, 1954;9(3), 231-248.
- [28] Kuczyńska A.: Inwentarz do oceny płci psychologicznej. Podręcznik. Pracownia Testów Psychologicznych Polskiego Towarzystwa Psychologicznego, Warszawa 1992.
- [29] Fecenec D.: Wielowymiarowy Kwestionariusz Samooceny MSEI. Pracownia Testów Psychologicznych, Warszawa 2008.
- [30] Goldberg D., Williams P.: Podręcznik dla użytkowników Kwestionariusza Ogólnego Stanu Zdrowia GHQ-28. Oficyna Wydawnicza Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Łódź 2001.
- [31] Żolnierczyk-Zreda D., Wrześniewski K., Bugajska J., Jędryka-Góral A.: Polska wersja kwestionariusza SF-36v2 do badania jakości życia, Centralny Instytut Pracy – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa 2009.
- [32] Skakkebaek N.E., Berthelsen J.G., Giwercman A. et al.: Carcinoma-in-situ of the testis: possible origin from gonocytes and precursor of all types of germ cell tumors except spermatocytoma. *Int. J. Androl.*, 1987;10, 19-28.
- [33] Słowikowska-Hilczer J., Szarras-Czapnik M., Kula K.: Testicular pathology in 46,XY dysgenetic male pseudohermaphroditism. An approach to pathogenesis of testis cancer. *J. Androl.*, 2001;5, 781-791.
- [34] Słowikowska-Hilczer J., Romer T.E., Kula K.: Neoplastic potential of germ cells in relation to disturbances of gonadal organogenesis and changes in karyotype. *J. Androl.*, 2003;24, 270-278.
- [35] Słowikowska-Hilczer J., Walczak-Jędrzejowska R., Kula K.: Immunohistochemical diagnostics of preinvasive testicular carcinoma. *Folia Histochem. Cytobiol.*, 2001;39(2), 67-72.
- [36] Cools M., Looijenga L.H.: Tumor risk and clinical follow-up in patients with disorders of sex development. *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, 2011;9, 519-524.
- [37] Pleskacova J., Hersmus R., Oosterhuis J.W. et al.: Tumor risk in disorders of sex development. *Sex Dev.*, 2010;4(4-5), 259-69.
- [38] Barmon D., Katakai A.C., Sharma J.D. et al.: Embryonal carcinoma in androgen insensitivity syndrome. *Indian J. Med. Pediatr. Oncol.*, 2011;32(2), 105-108.
- [39] Lin M.H., Shamszadeh M., Pitukcheewanont P.: Sertoli cell tumor and intratubular germ cell neoplasia located in separate gonads in an adolescent patient with complete androgen insensitivity: a case report and review of literature. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2012;25(5-6), 547-551.
- [40] Kim H.O., Kim C.H., Kim S.A. et al.: A large advanced seminoma in an older woman with androgen insensitivity syndrome. *Clin. Exp. Reprod. Med.*, 2011;38(2), 115-118.
- [41] Hughes I.A., Davies J.D., Bunch T.I. et al.: Androgen insensitivity syndrome. *Lancet*, 2012;380, 1419-1428.
- [42] Hughes I.A., Werner R., Bunch T. et al.: Androgen insensitivity syndrome. *Semin. Reprod. Med.*, 2012;30(5), 432-442.
- [43] Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2011.
- [44] Ahmed S.F., Khwaja O., Hughes I.A.: The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int.*, 2000;85, 120-124.
- [45] Hughes I.A.: Early management and gender assignment in disorders of sexual differentiation. *Endocr. Dev.*, 2007;11, 47-57.
- [46] De Vries A.L.C., Doreleijers T.H.A.H., Cohen-Kettenis P.T.: 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, 343-351.
- [47] Kula K., Słowikowska-Hilczer J., Oszukowska E.: Korekcja obojnaczych narządów płciowych. *Przegl. Urol.*, 2001;3, 43-47.
- [48] Kula K., Słowikowska-Hilczer J.: Różnicowanie płciowe mózgu człowieka. *Przegl. Lek.*, 2000;57(1), 41-44.
- [49] Brain C.E., Creighton S.M., Mushtaq I. et al.: Holistic management of DSD. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010;24(2), 335-354.