Zaburzenia rozwoju płci: diagnostyka i postępowanie w przypadku niemowląt z nietypowo ukształtowanymi narządami płciowymi

Disorders of sex development: diagnosis and management of infants with ambiguous genitalia

¹Ewa Kuźma, ¹Wanda Furmaga-Jabłońska, ²Iwona Beń-Skowronek

¹Klinika Patologii Noworodków i Niemowląt I Katedry Pediatrii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie, ²Klinika Endokrynologii i Diabetologii Dziecięcej z Pracownią Endokrynologiczno-Metaboliczną III Katedry Pediatrii, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Lublinie

¹Dept. Neonatal and Infants Pathology Medical University in Lublin, Poland, ²Dept. Pediatric Endocrinology and Diabetology Medical University in Lublin, Poland

Słowa kluczowe

zaburzenia rozwoju płci, nieprawidłowo ukształtowane narządy płciowe, różnicowanie płci, wrodzony przerost nadnerczy, neonatologia

Key words

disorders of sex development, ambiguous genitalia, sex differentiation, congenital adrenal hyperplasia, neonatology

Streszczenie

Zaburzenia rozwoju płci (ZRP) należą do najbardziej fascynujących i absorbujących wrodzonych zaburzeń spotykanych w praktyce lekarskiej. Mimo iż w wielu przypadkach ich etiologia nie jest do końca wyjaśniona, w ostatnich latach możliwości diagnostyczne zdecydowanie się poprawiły. Noworodki dotknięte tym zaburzeniem często prezentują nieprawidłowo ukształtowane narządy płciowe i te sytuacje kliniczne mogą być źródłem trudności diagnostycznych, zwłaszcza gdy stwierdzana płeć dziecka nie jest pewna. Wstępna ocena i dalsze postępowanie z noworodkiem z zaburzoną budową zewnętrznym narządów płciowych muszą być prowadzone ze szczególną ostrożnością. Narodziny dziecka z nieprawidłowymi narządami płciowymi wymagają wdrożenia wielospecjalistycznej diagnostyki oraz zapewnienia rodzicom odpowiedniego wsparcia psychologicznego. Praktyczne podejście do problemu nieprawidłowego rozwoju narządów płciowych u niemowląt ułatwiają nowa klasyfikacja zaburzeń rozwoju płci LWPES/ESPE i standardy postępowania.

Abstract

Disorders of sex development (DSD) are among the most fascinating and absorbing congenital conditions encountered by the clinician. Although the etiology may not be clear in many cases, the ability to diagnose these conditions has advanced rapidly in recent years. Affected newborns often present with atypical genitalia, and these clinical situations can often be difficult to manage, particularly when the found gender is uncertain. The initial evaluation and management of a newborn with ambiguous genitalia must be undertaken with great sensitivity. When a child is born with genital abnormalities, multidisciplinary diagnostic procedures must be carried out and specialist psychological support should be provided. A practical approach to the infant born with a disorder of sex development is facilitated by the new LWPES/ESPE classification and standards of management.

Pediatr. Endocrinol. 2017.16.2.59:109-120.

© Copyright by PTEIDD 2017

Endokrynol. Ped. 2017.16.2.59:109-120.

© Copyright by PTEIDD 2017

Wstęp

Zaburzenia rozwoju płci u noworodków (ZRP) są stosunkowo rzadko spotykaną patologią. Szacuje się, że występują z częstością 1:4 500–5 500 według danych z lat 2010–2014, w Europie częstość ich występowania wynosiła 0,49/10 tys. noworodków/rok [1, 2]. U ich podłoża leży brak zgodności między płcią genetyczną, gonadalną, genitalną, somatyczną i psychiczną. Zaburzenia rozwoju płci, które są wynikiem mutacji, duplikacji czy delecji genów określających płeć, występują z częstością 1 na 20 tys. noworodków. Zaburzenia, w których gonady rozwijają się normalnie, ale na skutek wad genetycznych lub zaburzeń hormonalnych dochodzi do powstania nieprawidłowości w budowie wewnętrznych lub zewnętrznych narządów płciowych, występują częściej, bo dotyczą około 1% populacji [3]. Nazewnictwo związane z tymi zaburzeniami oraz postępowanie z pacjentami są przedmiotem wielu kontrowersji i wątpliwości. Obecnie obowiązująca terminologia została przyjęta w roku 2005 (Konsensus z Chicago), kiedy to podczas spotkania ekspertów z amerykańskiego towarzystwa Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) oraz European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE) zdecydowano o zmianie dotychczasowej nomenklatury oraz ustalono wytyczne dotyczące klasyfikacji i postępowania w przypadkach ZRP. Ze względu na aspekty etyczne oraz pejoratywny wydźwięk dotychczasowego nazewnictwa zaproponowano nowy

termin: zaburzenia rozwoju płci (*disorders of sex development, DSD*), który obejmuje zróżnicowaną grupę wrodzonych zaburzeń. Od tej pory termin ZRP (DSD) zastąpił wcześniej stosowane kontrowersyjne nazwy, takie jak interseksualność, obojnactwo, odwrócenie płci. Termin zaburzenia rozwoju płci jest bardziej neutralny, opisowy oraz trafny, ponieważ uwzględnia zaburzenia powstające na każdym etapie procesu rozwojowego, w tym determinację płci genetycznej, chromosomalnej, gonadalnej i fenotypowej [4]. W tabeli I zestawiono nowe i wcześniej stosowane nazwy.

Różnicowanie płciowe

Różnicowanie płciowe to szereg procesów zachodzących w okresie płodowym, które na podstawie determinacji genetycznej (płci genetycznej) prowadzą do powstania różnic płciowych w budowie i czynności gonad (płeć gonadalna), narządów płciowych (płeć somatyczna) oraz mózgu (płeć psychiczna). Na ukształtowanie płci mają więc wpływ czynniki genetyczne, embrionalne, hormonalne, metaboliczne, receptorowe oraz społeczne i kulturowe. Ponieważ różnicowanie płciowe jest procesem przebiegającym kaskadowo, ważne jest, aby każdy etap był zakończony pomyślnie. Ażeby powstała płeć męska, musi zaistnieć więcej czynników niż w przypadku różnicowania w kierunku żeńskim, dlatego istnieje większe ryzyko powsta-

Tabela I. Klasyfikacja i nomenklatura przyjęte podczas Konsensusu w Chicago w 2005 r.

Table I. Classification system and revised nomenclature from the Chicago consensus in 2005

(Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F. et al. LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch. Dis. Child. 2006;91:554–563)

Wcześniej stosowana terminologia	Nowa terminologia	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
Płeć męska o kariotypie 46, XX lub odwrócenie płci 46, XX	Jądrowe ZRP z kariotypem 46, XX (46, XX jądrowe ZRP)	46, XX testicular DSD
Odwrócenie płci XY	Całkowita dysgeneza gonad z kariotypem 46, XY	46, XY complete gonadal dysgenesis

nia na tym polu zaburzeń. Płeć żeńska kształtuje się bardziej pasywnie poprzez zaniechanie działań, jakie mają miejsce w procesie determinacji płci męskiej, dlatego płeć żeńska u ssaków określana jest mianem podstawowej lub biernej.

Pierwszym z etapów różnicowania płciowego jest genetyczna determinacja płci, która jest kształtowana w momencie zapłodnienia poprzez połączenie komórki jajowej (23,X) z plemnikiem (23,X lub 23,Y), na skutek czego powstaje zygota o układzie chromosomów płciowych XX (żeńskim) lub XY (męskim). Poza powstaniem zygoty warunkiem koniecznym do dalszej determinacji płci jest obecność prawidłowego materiału genetycznego, odpowiedzialnego za różnicowanie pierwotnej gonady w kierunku jądra lub jajnika [5]. Geny biorące udział w tych wczesnych etapach rozwoju gonad bipotencjalnych u ludzi to m.in.: WT1, LIM1, SF1, EMX2 i M33 [6]. Niezróżnicowana płodowa gonada jest bipotencjalna, czyli może przekształcić się zarówno w kierunku żeńskim, jak i męskim. Do 6 tygodnia życia płodowego rozwój gonady pierwotnej jest taki sam u obu płci, dopiero po tym czasie różnicuje się ona w jądro lub w jajnik (ryc.1).

Ryc. 1. Genetyczna determinacja płci
Fig. 1. Genetic sex determination

Rozwój jąder i męskich narządów płciowych

Przekształcenie pierwotnej gonady w jądro zależy od obecności i aktywności genu SRY (*sex-determining region Y*). Produkt genu SRY ma właściwości wiążące DNA, które aktywują ekspresję innych genów. Przekształcona w jądro gonada rozpoczyna czynność hormonalną, komórki Leydiga od 7 tygodnia życia płodowego rozpoczynają syntezę testosteronu, komórki Sertolego natomiast produkują czynnik antymüllerowski (AMH), który powoduje

zanik żeńskich przewodów Müllera. Pod wpływem testosteronu pomiędzy 8 a 20 tygodniem życia płodowego z przewodów śródnerczowych Wolffa różnicują się męskie wewnętrzne narządy płciowe – najądrza, nasieniowody, pęcherzyki nasienne. Do powstania męskich zewnętrznych narządów płciowych – moszny, prącia, cewki moczowej – które różnicują się z zatoki moczowo-płciowej, konieczne jest przekształcenie testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). W dalszych etapach determinacji płci męskiej ogromną rolę odgrywają receptory androgenowe, których brak lub niewłaściwa czynność prowadzą do zaburzeń maskulinizacji płodu męskiego. Zstępowanie jąder do moszny rozpoczyna się od ruchu przezbrzusznego w kierunku pierścienia pachwinowego w 22 tygodniu życia płodowego. W tej wstępnej fazie rozwija się jądrowód (pasma tkanki łącznej), który łączy niższą część jądra z niższą częścią moszny i pomaga przesunąć jądro ku dołowi w okolice przyszłego kanału pachwinowego. Ten aktywny proces uzależniony jest od wydzielania AMH, androgeny natomiast biorą udział w drugim etapie – zstępowaniu jąder z kanału pachwinowego do moszny [7]. Proces zstępowania jąder nie został dotąd ostatecznie wyjaśniony, przyjmuje się, że bierze w nim udział szereg innych czynników, takich jak ciśnienie śródbrzuszne, nieproporcjonalny rozwój zarodka, rozwój najądrza, aktywność komórek Leydiga i Sertolego. Brak ostatecznego zstąpienia jednego lub obu jąder, nazywany wnetrostwem, to jedna z najczęściej występujących wad. Obserwuje się ją u 3–5% donoszonych noworodków płci męskiej [8].

Rozwój jajników i żeńskich narządów płciowych

W przypadku płodów żeńskich gonada pierwotna jest przekształcana w jajnik. W procesie tym główną rolę spełnia gen DAX-1, który zlokalizowany jest na chromosomie X. Dalsze różnicowanie w kierunku płci żeńskiej odbywa się bez udziału czynności hormonalnej jajników – jest procesem biernym jako odpowiedź na brak androgenów i AMH. Brak testosteronu jest przyczyną zaniku przewodów Wolffa, brak AMH sprawia, że przewody Müllera przekształcają się w żeńskie wewnętrzne narządy płciowe – jajowody, macicę, górną część (dwie trzecie) pochwy. Brak dihydrotestosteronu umożliwia powstanie zewnętrznych żeńskich narządów płciowych: dolnej części pochwy, cewki moczowej, łechtaczki oraz warg sromowych [5].

Do głównych etapów różnicowania płciowego, poza genetyczną determinacją płci, różnicowaniem gonad oraz narządów płciowych, należą: różnicowanie płciowe ośrodków mózgowych oraz dojrzewanie płciowe. Składowymi płci psychicznej są: 1) tożsamość płciowa (identyfikacja płciowa), która jest intuicyjnym poczuciem przynależności do płci żeńskiej lub męskiej (ujawnia się między 2 a 3 rokiem życia), 2) rola płciowa, która jest intuicyjną formą zachowania, 3) psychoorientacja płciowa, która jest ukierunkowaniem popędu płciowego. Kształtowanie płci psychicznej związane jest z czynnikami genetycznymi, hormonalnymi, społecznymi i kulturowymi. W przeszłości w sytuacji przyjscia na świat dziecka z nieprawidłowo ukształtowanymi narządami płciowymi zalecano jak najszybsze podejmowanie decyzji o płci oraz korekcje chirurgiczne wkrótce po urodzeniu. Obecnie uważa się, że płeć psychiczna ma podłoże neurobiologiczne i ma charakter utrwalaony, którego nie da się odwrócić za pomocą terapii hormonalnej czy psychologicznej [9]. Różnicowanie płciowe mózgu następuje w życiu płodowym oraz w okresie noworodkowym i jest uzależnione od obecności testosteronu u osobników płci męskiej oraz jego braku w przypadku osobników płci żeńskiej. U noworodków płci męskiej między 1 a 4 miesiącem życia stwierdza się wysokie stężenia testosteronu w surowicy. Najprawdopodobniej to w tym właśnie okresie rozwijają się w mózgu struktury, które odpowiadają za męską identyfikację płciową. Okolica przedwzrokowa podwzgórza reguluje wydzielanie gonadotropin przez przysadkę oraz steruje popędem płciowym. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano różnice w wielkości niektórych jąder podwzgórza. Dymorficzne płciowo jądro okolicy przedwzrokowej (*sexual dimorphic nucleus of the preoptic area*, SDN-POA) jest 2-krotnie większe u mężczyzn niż u kobiet. Wykazano również różnice wielkości tych jąder (przysrodkowe jądro podwzgórza – *interstitial nuclei of the anterior hypothalamus*, INAH3) między mężczyznami hetero- i homoseksualnymi [10].

Klasyfikacja i częstość zaburzeń rozwoju płci

Biorąc pod uwagę karyotyp pacjenta, zaburzenia rozwoju płci podzielić można na trzy główne grupy: 1) zaburzenia rozwoju płci chromosomalnej, 2) zaburzenia rozwoju płci związane z karyotypem męskim i 3) zaburzenia rozwoju płci związane z karyotypem żeńskim. Proponowana klasyfikacja

została przedstawiona w tabeli II. Częstość ZRP z karyotypem 46,XY szacuje się na 1:20 000 urodzeń, jajnikowo-jądrowe ZRP pojawiają się z częstością 1:100 000 urodzeń, natomiast częściej dysgeneza gonad występuje w przypadku 1:10 000 urodzeń [11,12]. Wśród zaburzeń rozwoju płci z karyotypem 46,XX główną postacią jest wrodzony przerost nadnerczy (WPN), którego częstość występowania ocenia się na 1:14 000–15 000 [13]. Pacjenci z WPN i mieszaną dysgenezą gonad stanowią około połowę wszystkich przypadków ZRP, u których stwierdza się nieprawidłową budowę narządów płciowych [14]. Wśród chromosomalnych zaburzeń rozwoju płci najczęściej spotyka się zespół Klinefeltera (1:500–1000) oraz zespół Turnera (około 1:2 500) [15].

Zaburzenia rozwoju płci z karyotypem 46,XX związane z nadmiarem androgenów

Nadmiar androgenów, którego skutkiem jest wirylizacja narządów płciowych płodów płci żeńskiej, może pojawić się w przypadku zaburzeń płodowych, łożyskowo-płodowych oraz matczynych. Do zaburzeń płodowych zalicza się wrodzony przerost nadnerczy oraz mutacje receptora glikokortykosteroidów.

Wrodzony przerost nadnerczy

Wrodzony przerost nadnerczy jest grupą dziedzicznych autosomalnie recesywnie zaburzeń syntezy kortyzolu, o zróżnicowanym genetycznie podłożu, i należy do najczęściej dziedzicznych zaburzeń metabolicznych. Jego przyczyną jest defekt jednego z pięciu genów (CYP21, CYP17, CYP11, 3βHSD, StAR) i enzymów, przez nie kodowanych. Spośród nich trzy formy mogą prowadzić do zaburzeń budowy zewnętrznych narządów płciowych, są to zaburzenia związane z niedoborem: 21-hydroksylazy, 11-hydroksylazy oraz dehydrogenazy 3β-hydroksysteroidowej. Mutacje enzymów biorących udział w biosyntezie steroidów nadnerczowych prowadzą do niedoboru glikokortykosteroidów oraz podwyższonego ACTH, prowadzącego z kolei do przerostu nadnerczy. Podwyższone stężenie androgenów wydzielanych przez nadnercza płodu powoduje wirylizację zewnętrznych narządów płciowych u pacjentów płci żeńskiej. Niedobór 21-hydroksylazy odpowiada za około 90–95% wszystkich przypadków WPN [15]. Defekt ten prowadzi do akumulacji 17-hydroksyprogesteronu (17-OHP) oraz podwyższonego stężenia 21-de-

Tabela II. Klasyfikacja zaburzeń rozwoju płci (Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F. et al. LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch. Dis. Child. 2006;91:554–563)
Table II. Classification of Disorders of Sex Development (Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F. et al. LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. Arch. Dis. Child. 2006;91:554–563)

Zaburzenia chromosomalne	Zaburzenia rozwoju płci z karyotypem 46,XY	Zaburzenia rozwoju płci z karyotypem 46,XX
45,X (zespół Turnera i warianty)	Zaburzenia rozwoju jąder 1) czysta dysgeneza gonad (zespół Swyera) 2) częściowa dysgeneza gonad 3. zespoły zaniku jąder 4. jajnikowo-jądrowe ZRP	Zaburzenia rozwoju jajników 1) jajnikowo-jądrowe ZRP 2) jądrowe ZRP (np. SRY+, dup SOX9) 3) dysgeneza gonad
47,XXY (zespół Klinefeltera i warianty)		
45,X/46,XY (mieszana dysgeneza gonad, jajnikowo-jądrowe ZRP)	Zaburzenia w biosyntezie lub działaniu androgenów 1) defekty biosyntezy androgenów (17βHSD, 5α reduktaza, StAR) 2) zaburzenia czynności androgenów (zespoły niewrażliwości na androgeny) 3) defekty receptora LH (hipoplazja komórek Leydiga) 4) zaburzenia biosyntezy AMH, receptora AMH	Nadmiar androgenów 1) płodowy (np. wrodzony przerost nadnerczy) 2) łożyskowo-płodowy (np. niedobór aromatazy) 3) pochodzenia matczynego (luteoma, jatrogenny)
46,XX/46,XY (jajnikowo-jądrowe ZRP)	Inne wady spodziectwo wycinanie kloaki inne wady złożone	Inne wady – wady embrionalne (wycinanie kloaki, atrezja pochwy, asocjacja MURCS*, inne wady złożone)

*Asocjacja MURCS: M – aplazja przewodów Müllera (Müllerianductaplasia); UR – jednostronna agenezja nerki (UnilateralRenalagenesis); CS – anomalie (dysplazja lub aplazja) somitów szyjno-piersiowych (CervicothoracicSomiteanomalies).

oxykortyzolu i androstendionu. Pomiary 17-OHP, androstendionu oraz 21-deoxykortyzolu mogą być użytecznymi markerami w diagnostyce oraz kontroli leczenia u pacjentów z WPN [16]. Klasyczny niedobór 21-hydroksylazy może przebiegać jako prosta wirylizacja (postać bez utraty soli) lub jako postać klasyczna z utratą soli. Noworodki płci żeńskiej z klasyczną postacią niedoboru 21-hydroksylazy rodzą się z różnego stopnia wirylizacją narządów płciowych. Dodatkowo w postaci z utratą soli obserwuje się objawy związane z niedoborem glikokortykosteroidów oraz aldosteronu. Chłopcy z klasyczną postacią WPN rodzą się z prawidłowymi narządami płciowymi, co powoduje, że nawet mimo typowych objawów zespołu utraty soli rozpoznanie choroby i rozpoczęcie odpowiedniego leczenia może być opóźnione. W okresie noworodkowym (zwykle między 7 a 21 dobą życia) może pojawić się zagrażający życiu przełom nadnerczowy związany z ciężką utratą soli. Objawy utraty soli to: brak przyrostu

masy ciała, wymioty, brak łaknienia, cechy odwodnienia, senność, obniżenie ciśnienia tętniczego, pogarszanie się stanu ogólnego. Postać nieklasyczna WPN, która cechuje się łagodniejszym przebiegiem, występuje częściej (1:100–500 w populacji kaukaskiej) niż postać klasyczna. Większość dziewczynek w chwili narodzin nie prezentuje objawów. Pojawiają się one w okresie późniejszym jako przedwczesne dojrzewanie płciowe, hirsutyzm, zaburzenia miesiączkowania, niepłodność oraz fenotyp przypominający zespół policystycznych jajników [17]. U chłopców objawy narastającej androgenizacji (przyspieszenie tempa wzrastania, zbyt szybkie awansowanie wieku kostnego, przedwczesne dojrzewanie płciowe) są obserwowane przeważnie dopiero w wieku przedszkolnym. Dość częstym objawem u chłopców z WPN w okresie pokwitania są zmiany guzowate w jądrach – TART (*testicular adrenal rest tumors*) stanowiące rozrośnięte komórki kory nadnerczy w jądrach [18,19].

Mutacje receptora glikokortykosteroidowego

Oporność na glikokortykosteroidy jest rzadkim zaburzeniem, które charakteryzuje zwiększona sekrecja kortyzolu bez klinicznych objawów hiperkortyzolizmu, ale z manifestacją nadmiaru androgenów i mineralokortykoidów. Mutacje genu receptora glikokortykosteroidowego są przyczyną nieprawidłowego przekazywania sygnału do docelowych dla GKS tkanek oraz kompensacyjnego podwyższenia stężenia kortyzolu i ACTH. Postacie kliniczne tych zaburzeń są bardzo zróżnicowane, poczynając od całkowicie bezobjawowych do ciężkich form hiperandrogenizmu, nadciśnienia tętniczego oraz zaburzeń elektrolitowych [20].

Łożyskowo-płodowy nadmiar androgenów

Aromataza jest enzymem potrzebnym w procesie konwersji androgenów w estrogeny, co jest kluczowym krokiem w biosyntezie estrogenów. Enzym ten jest zlokalizowany w retikulum endoplazmatycznym narządów produkujących estrogeny, takich jak jajniki, łożysko, gruczoły piersiowe i kości. Łożyskowy defekt aromatyzacji skutkuje niskim stężeniem estrogenów podczas ciąży. Niedobór aromatazy jest rzadkim stanem i prowadzi do wirylizacji matki podczas ciąży oraz ekspozycji płodu płci żeńskiej na androgeny nadnerczowe, co z kolei powoduje rozwój obojnaczych narządów płciowych, podwyższone stężenie androgenów oraz niewykrywalne wartości estrogenów po urodzeniu [21].

Nadmiar androgenów pochodzenia matczynego

Opisano przypadki wirylizacji narządów płciowych u płodów płci żeńskiej w ciążach powikłanych obecnością guzów hormonalnie czynnych u matki. Do takich zalicza się guzy jajnika, guz Krukenberga oraz guz ciała żółtego (luteoma). Luteoma jest to guz pojawiający się w ciąży, spowodowany nadmierną reakcją luteinizacyjną na ciążę oraz zanikający po porodzie. Inną przyczyną zaburzeń może być nieleczony WPN u matki oraz ekspozycja egzogenna na preparaty progesteronu (przyczyna jatrogenna) [20].

Zaburzenia rozwoju płci związane z nieprawidłowym rozwojem jajników

Jajnikowo-jądrowe ZRP są bardzo rzadkim zaburzeniem, w którym stwierdza się obecność zarówno tkanki jajnikowej, jak i jądrowej u jednego

osobnika. W okresie niemowlęcym gonady wydają się mieć prawidłową tkankę jajnikową z licznymi pęcherzykami oraz prawidłową tkankę jądrową, z pęcherzykami nasiennymi zawierającymi komórki rozrodcze. W miarę upływu czasu tkanka jajnikowa rozpoczyna swą czynność, natomiast tkanka jądrowa ulega regresji poprzez zwłóknienie śródmiąższowe. Jajnikowo-jądrowe ZRP mogą objawiać się również obecnością obu gonad – jajnika i jądra – u jednego osobnika. W takiej sytuacji zwykle po stronie lewej znajduje się jajnik, jądro zaś zlokalizowane jest po stronie prawej [22].

Jądrowe ZRP występują bardzo rzadko (1:20 000–25 000 noworodków płci męskiej). W większości przypadków opisuje się fenotyp męski, ale możliwa jest również obecność obojnaczych zewnętrznych narządów płciowych. Około 10–15% pacjentów ma stwierdzone różnego stopnia spodziectwo. W przeciwieństwie do osobników z jajnikowo-jądrowym ZRP w przypadku jądrowych ZRP nie stwierdza się tkanki jajnikowej. Pacjenci z tym zaburzeniem cechują się niskim wzrostem, azoospermia, niezstąpionymi jądrami oraz częstą ginekomastia. W 90% przypadków wykrywa się obecność genu SRY, który zwykle znajduje się na krótkim ramieniu chromosomu X pochodzenia ojcowskiego lub na autosomach [23].

Do innych zaburzeń rozwoju płci z karyotypem 46,XX zaliczamy: atrezję pochwy, wycieranie kloaki, zaburzenia rozwojowe macicy, zrośnięcie warg sromowych. Wśród tych zaburzeń wymienia się również zespół Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, który charakteryzuje aplazja macicy i górnej części pochwy przy jednocześnie prawidłowej funkcji jajników. Jednym z typów tego zespołu jest asocjacja MURCS, w której poza aplazją przewodów Müllera stwierdza się zaburzenia rozwojowe nerki (agenezja nerki, ektopia nerki, nerka podkowiasta), zaburzenia szkieletu (anomalia kręgow), zaburzenia słuchu oraz rzadziej występujące wady serca i przewodu pokarmowego [20].

Zaburzenia rozwoju płci z karyotypem 46,XY

Zaburzenia te stanowią niejednorodną grupę nieprawidłowości rozwojowych, w których stwierdza się obecność jąder, ale niekompletną maskulinizację zewnętrznych narządów płciowych. Stwierdzany w tych patologiach fenotyp jest bardzo zróżnicowany i waha się od całkowicie żeńskich narządów płciowych do łagodnych zaburzeń pod postacią izolowanego spodziectwa

lub wnętrza. Do ZRP z kariotypem 46,XY zalicza się m.in.: hipoplazję komórek Leydiga, defekty biosyntezy testosteronu, zespół niewrażliwości na androgeny, niedobór 5 α -reduktazy, pierwotną niewydolność jąder, zespół zanikających jąder, dysgenezję gonad [24].

Postępowanie z dzieckiem z nieprawidłowym rozwojem narządów płciowych

Optymalna opieka nad dzieckiem z zaburzeniami rozwoju płci wymaga zaangażowania wielospecjalistycznego zespołu, który powinien składać się z neonatologa, pediatrii-endokrynologa, genetyka, radiologa, urologa, ginekologa, androloga oraz psychologa lub psychiatry, a także seksuologa. Zasadniczy skład zespołu specjalistów może się różnić w zależności od typu ZRP, wieku pacjenta oraz potrzeb pacjenta i jego rodziny. Bardzo ważne jest, aby wszelkie informacje przekazywane przez zintegrowany zespół były jak najbardziej klarowne i spójne. Istotna jest również otwartość w kontaktach z pacjentem i rodziną, co umożliwia świadome uczestniczenie w podejmowaniu decyzji oraz planowanie dalszego postępowania. Kluczowe jest również odpowiednie wsparcie psychologiczne rodziców noworodka diagnozowanego w kierunku ZRP, u którego opóźnione jest nadanie płci. Dlatego też decydujący jest pierwszy kontakt z rodzicami dziecka z ZRP, podczas którego powinien być podkreślony fakt, że ich dziecko jest pełnowartościowym członkiem społeczeństwa, a wada narządów płciowych nie jest problemem dyskryminującym. Należy ją traktować jak wady rozwojowe innych narządów (tak jak wady serca czy nerek). Rodzice powinni otrzymać przystępne informacje na temat biologicznych podstaw determinacji płci oraz możliwych przyczyn ich zaburzeń. Konieczne jest również uświadomienie rodzicom dzieci z ZRP, iż zarówno diagnostyka, jak i dalsze leczenie (w tym zabiegi chirurgiczne) są procesami wieloetapowymi. Dlatego określenie płci noworodka musi być odroczone do czasu oceny specjalistycznej przeprowadzonej w ośrodku referencyjnym [25].

Diagnostyka zaburzeń rozwoju płci – wywiad i badanie fizykalne

W każdym przypadku ZRP pierwszym krokiem w diagnostyce powinno być zebranie dokładnego wywiadu prenatalnego i rodzinnego. Wywiad ciąży

uwzględnia: stopień wcześniactwa, obecność nieprawidłowości w usg prenatalnym, przyjmowanie przez matkę hormonów w trakcie ciąży (zarówno doustnej antykoncepcji, jak i egzogennych hormonów stosowanych w technikach wspomaganego rozrodu), wirylizację u matki przed- lub w trakcie ciąży. Wywiad rodzinny obejmuje informacje dotyczące: stopnia pokrewieństwa rodziców, umiERALności w okresie niemowlęcym (zwłaszcza chłopców), występowania w rodzinie nieprawidłowości dotyczących narządów płciowych, przedwczesnego dojrzewania płciowego, braku miesiączki, niepłodności.

W diagnostyce różnicowej oraz zaplanowaniu dalszego leczenia najważniejsza jest ocena obecności gonad. Jeśli gonady nie są wyczuwalne, możliwe jest każde schorzenie ze spektrum zaburzeń różnicowania płci [24]. Na rycinie 2 przedstawiono przykładowy schemat postępowania, oparty na anatomicznym i hormonalnym podejściu do ZRP.

Badanie fizykalne obejmuje dokładną ocenę noworodka pod kątem cech dysmorficznych (np. krótka płetwista szyja, szeroko rozstawione brodawki sutkowe, obrzęki dłoni i stop, aniridia), ponieważ ZRP mogą być składową wrodzonych zespołów przebiegających z dysmorfia głowy i twarzy, wadami serca i anomaliami dotyczącymi układu szkieletowego. W trakcie badania fizykalnego pacjent powinien przebywać w ciepłym pomieszczeniu, w pozycji na plecach, z nogami ułożonymi w „pozycji żaby”. Jeśli gonady są wyczuwalne palpacyjnie, ważne jest dokładne określenie ich wielkości, lokalizacji oraz konsystencji. Niezstąpione jądra mogą być zlokalizowane w kanałach pachwinowych, górnej części moszny albo rzadziej w udowych, kroczeniowych lub bocznych regionach moszny. Oceniona powinna być również długość i szerokość prącia. Rozciągnięte prącie o długości poniżej 2 cm u donoszonego noworodka definiowane jest jako mikropenis [24, 26]. Poza tym w trakcie badania konieczne jest zlokalizowanie ujścia cewki moczowej oraz zwrócenie uwagi na wygląd napletka.

Do oceny stopnia wirylizacji zewnętrznych narządów płciowych u dziewczynek pomocna jest skala Pradera, którą przedstawiono na ryc. 3 i w tabeli III [27].

Oczywiście badanie fizykalne nie może skupiać się wyłącznie na ocenie narządów płciowych, należy dokładnie zbadać pacjenta, włącznie z pomiarem ciśnienia tętniczego. Zaobserwowanie hiperpigmentacji zewnętrznych narządów płciowych, otoczek brodawek sutkowych oraz płatków mał-

Ryc. 2. Podejście anatomiczne i hormonalne w przypadku pacjentów z zaburzeniem rozwoju płci
Fig. 2. Anatomic and endocrine approach to patients with DSD

Ryc. 3. Skala Pradera (źródło: White P.C., Speiser P.W.: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr. Rev. 2000;21, 245–291)

Fig. 3. Prader scale (from: White P.C., Speiser P.W.: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr. Rev. 2000;21, 245–291)

Tabela III. Skala Pradera

Table III. Praderscale

(White P.C., Speiser P.W.: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr. Rev. 2000;21, 245–291)

Stopień 0	Prawidłowe narządy płciowe żeńskie (NF)
Stopień I	Nieznaczny przerost lechtaczki, wargi sromowe prawidłowo rozwinięte, osobne ujście cewki i pochwy
Stopień II	Wyraźny przerost lechtaczki, głęboki przedsionek pochwy z widocznym w jego dnie osobnym ujściem cewki i pochwy
Stopień III	Znaczny przerost lechtaczki, częściowo zrośnięte wargi sromowe, cewka i pochwa otwierają się do zatoki moczowo-płciowej uchodzącej pomiędzy fałdami wargowo-mosznowymi
Stopień IV	Duży przerost lechtaczki, wargi sromowe zrośnięte na znacznej przestrzeni, długa zatoka moczowo-płciowa uchodząca u podstawy lechtaczki
Stopień V	Duża lechtaczka przypominająca prącie, wargi sromowe zrośnięte całkowicie, długa zatoka moczowodowo-płciowa uchodząca na szczycie żołądźci
Stopień VI	Prawidłowe narządy płciowe męskie (NM)

żowiny usznej jest również bardzo istotnym objawem, ponieważ może świadczyć o podwyższonym stężeniu ACTH w przebiegu WPN [28].

Poza nieprawidłowo zbudowanymi narządami płciowymi oraz obciążonym wywiadem ciążyowym i rodzinnym można podejrzewać ZRP w sytuacji, gdy karyotyp oceniony prenatalnie nie jest zgodny z fenotypem stwierdzonym po urodzeniu. W większości przypadków ZRP są rozpoznawane

w okresie noworodkowym. Objawy, które wskazują na konieczność dalszej diagnostyki, to: narządy płciowe trudne do jednoznacznego zdefiniowania (obojnacze), głębokie spodziectwo, małe prącie, niezstąpione jądra, dwudzielna moszna, żeńskie narządy płciowe z przepuklinami pachwinowymi, izolowane powiększenie lechtaczki, zrośnięte wargi sromowe. W przypadku gdy rozpoznanie ZRP nie zostało postawione w okresie noworodko-

wym, zwykle dochodzi do niego w okresie dojrzewania. Wówczas ZRP mogą sugerować: opóźnione dojrzewanie płciowe, pierwotny brak miesiączki, wirylizacja dziewczynki, powiększenie gruczołów sutkowych lub cykliczny krwimocz u chłopca [5].

Diagnostyka zaburzeń rozwoju płci – badania laboratoryjne i obrazowe

Po dokładnym badaniu podmiotowym i przedmiotowym kolejnym krokiem w diagnostyce noworodka podejrzanego o ZRP powinno być jak najszybsze przeprowadzenie badań laboratoryjnych (stężenie elektrolitów w surowicy, stężenie 17-OHP, testosteronu, androstendionu, LSH, FSH, AMH, badanie ogólne moczu, profil steroidowy w moczu met.GC/MS), badań obrazowych (usg jamy brzusznej i miednicy) oraz oznaczenie kariotypu (standardowe badanie kariotypu z krwi obwodowej, test obecności chromosomów X i Y met. FISH oraz nowe techniki diagnostyki molekularnej, takie jak sekwencjonowanie całego genomu-WGES, nad którym trwają obecnie prace). W dalszej dokładnej diagnostyce wykorzystuje się testy stymulacyjne z hCG i ACTH dla oceny bloków metabolicznych biosyntezy steroidów w jądrach i nadnerczach, badania obrazowe (uretrografia wstępująca, cystoureteroskopia z genitografią oraz MRI), w wybranych przypadkach także biopsję gonad (ocena rodzaju zaburzeń gonadogenezy oraz zagrożenia nowotworowego) [5, 25].

Wybór płci u noworodka z ZRP

Brak określenia płci u noworodka jest dla rodziców i najbliższej rodziny bardzo stresującym przeżyciem. Odroczenie decyzji określającej płeć noworodka (zapis w akcie urodzenia) może wiązać się ze sprzeciwem ze strony rodziców, zmniejsza ryzyko postawienia błędnego rozpoznania oraz umożliwia podjęcie bardziej skutecznych działań terapeutycznych. Niezwykle ważne jest sprawne wykonanie badań diagnostycznych i dyskrecja wobec osób z dalszej rodziny i otoczenia dziecka. Praktyczna informacja powinna mówić o niezałożonym rozwoju płci dziecka, a dalsza rodzina powinna uzyskać wiadomość po postawieniu rozpoznania płci. W tym czasie istotne jest wsparcie rodziców przez lekarza, opieka psychologiczna, przeniesienie dziecka do ośrodka wysokospecjalistycznego. Czynniki, które decydują o określeniu

płci, to przede wszystkim rodzaj zaburzenia, prognozowane różnicowanie płciowe mózgu, wygląd zewnętrznych narządów płciowych, możliwości rekonstrukcyjne, przewidywana aktywność hormonalna gonad, możliwość uzyskania płodności, a także w niektórych przypadkach względy społeczno-kulturowe [29, 30]. Nadanie płci żeńskiej występuje u ponad 90% pacjentów z WPN i kariotypem żeńskim oraz u wszystkich pacjentów z całkowitą niewrażliwością na androgeny. W bloku 5-alfa reduktazy przy określaniu płci męskiej powinien być brany pod uwagę fakt, że większość tych pacjentów ma identyfikację płciową męską i możliwa jest u nich płodność [31]. Zgodnie z dotychczasowymi doświadczeniami pacjenci z izolowaną wadą pod postacią mikropenisu powinni mieć nadaną płeć męską. Decyzja o nadaniu płci w jajnikowo-jądrowej ZRP powinna uwzględniać możliwą androgenizację mózgu w okresie pre- i perinatalnym (co związane jest z wysokim poziomem testosteronu w tym okresie) oraz możliwość płodności w oparciu o różnicowanie gonady i rozwój narządów płciowych. W przypadku częściowej i mieszanej dysgenezy gonad o wyborze płci decydują prenatalna ekspozycja na androgeny, przewidywana czynność jąder w trakcie i po okresie dojrzewania oraz budowa prącia – coraz częściej w tych przypadkach nadawana jest płeć męska. Z dostępnych danych wynika, że około 65% dziewcząt z wadą embrionalną pod postacią wynicowania kloaki ma żeńską identyfikację płciową [32].

Rekonstrukcja chirurgiczna narządów płciowych

Postępowanie chirurgiczne u pacjentów z ZRP jest źródłem wielu kontrowersji. Ponieważ na wczesnym etapie rozwoju niemożliwe jest określenie identyfikacji płciowej, decyzja o podjęciu często nieodwracalnych interwencji chirurgicznych podejmowana jest wyłącznie na podstawie przesłanek medycznych. Z jednej strony korekcja narządów płciowych w okresie niemowlęcym zmniejsza ryzyko wystąpienia problemów psychologicznych, z drugiej strony występuje większe ryzyko pomyłki co do późniejszego poczucia przynależności płciowej [33].

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 transformacji nowotworowej. We wrodzonym przeroście nad-

nerczy u dziewczynek leczenie chirurgiczne jest zalecane przy znacznym stopniu wirylicacji (III–V stopień w skali Pradera) i powinno być przeprowadzone jednocześnie z operacją naprawczą zatoki moczowo-płciowej. Możliwe, że narządy płciowe operowane w okresie niemowlęcym będą wymagały reoperacji. Problem stanowią techniki odtwarzania pochwy, której często nie udaje się trwale zrekonstruować przed rozpoczęciem współżycia seksualnego. Dotyczy to zwłaszcza pacjentek z zespołem niewrażliwości na androgeny, u których rozszerzanie pochwy nie powinno być wykonywane przed okresem dojrzewania [30, 34]. W przypadkach spodziectwa standardową techniką jest korekcja budowy prącia i rekonstrukcja cewki moczowej.

Świadomość nieodwracalności niektórych zabiegów chirurgicznych sprawia, że podjęcie decyzji zarówno o czasie przeprowadzenia zabiegu, jak i wybranej technice operacji jest bardzo trudne. Zbyt mało jest obecnie dostępnych danych na temat pacjentów z ZRP, u których nie przeprowadzono zabiegów rekonstrukcyjnych w dzieciństwie, aby można było ocenić ich jakość życia, ryzyko stygmatyzacji, wpływ na indywidualny oraz psychospołeczny rozwój. Jednym z argumentów przemawiających za wczesną rekonstrukcją chirurgiczną jest profilaktyka zakażeń układu moczowego. Pamiętać bowiem należy, że zaburzona budowa narządów płciowych stwarza warunki sprzyjające zakażeniom układu moczowego, co może doprowadzić do rozwoju niewydolności nerek [34].

Ryzyko transformacji nowotworowej

Ryzyko rozwoju guzów pochodzenia zarodkowego w gonadach jest jednym z ważniejszych problemów u pacjentów z zaburzeniami rozwoju płci. Ryzyko to wiąże się z wieloma czynnikami, m.in. z dojrzałością i lokalizacją gonad oraz obecnością materiału genetycznego pochodzącego z chromosomu Y. Największe ryzyko nowotworzenia występuje u pacjentów posiadających materiał genetyczny pochodzący z chromosomu Y, zawierający gen TSPY w zespołach dysgenезji gonad (30% ryzyko), oraz w zespole Frasier i Denys-Drash (ok. 50% ryzyko), u których gonady występują wewnątrz-

brzuszu. W ostatnich latach zidentyfikowano szereg nowych markerów związanych z rozwojem guzów zarodkowych, z których najistotniejsze to TSPY (*testis-specific protein-Y*) i OCT3/4 (*octamer binding transcription factor 3/4*) [30, 35]. Przetrwała ekspresja OCT3/4, obecność przeciwciał c-KIT (*the stem cell factor receptor*) i PLAP (*placental like alkaline phosphatase*) są markerami guzów pochodzących z pierwotnych komórek płciowych: guza *in situ*, gonadoblastoma i nowotworów z komórek płciowych (*germ cell tumours*, GCT). Duży postęp dokonał się także we wczesnym rozpoznawaniu zmian w komórkach zarodkowych gonad, opisano niezróżnicowaną tkankę gonadalną UGT (*undifferentiated gonadal tissue*), w której najczęściej rozwija się gonadoblastoma [30].

W przypadku, gdy gonady nie są wyczuwalne podczas badania fizykalnego oraz stwierdzona jest ich wewnątrzbrzuszna lokalizacja, zalecane jest przeprowadzenie orchidopeksji (zabiegu sprowadzenia i umocowania jądra w mosznie) oraz biopsji gonad. Do monitorowania pacjentów zagrożonych rozwojem nowotworu wykorzystuje się ocenę stężenia -fetoproteiny (AFP) oraz hCG w surowicy, trwają również prace nad wykorzystaniem nowego markera, jakim jest microRNA, oznaczany również w surowicy [36].

Podsumowanie

Podjęcie decyzji o nadaniu płci u noworodków z ZRP w wielu przypadkach jest bardzo trudne. Pacjenci z takimi zaburzeniami oraz ich rodziny są narażeni na wiele cierpień i stresów związanych z licznymi procedurami diagnostycznymi i terapeutycznymi, a także stygmatyzacją i ryzykiem wykluczenia społecznego. Dlatego tak istotny jest udział wielospecjalistycznego zespołu, który na podstawie wywiadu, danych klinicznych, oceny funkcjonowania układu wewnątrzwydzielniczego oraz potencjalnej płodności w przyszłości, wspólnie z rodzicami, planuje dalsze postępowanie. Pamiętać należy, aby na każdym etapie procesu diagnostycznego i terapeutycznego zapewnić rodzicom odpowiednie wsparcie psychologiczne oraz umożliwić im udział w podejmowaniu świadomych decyzji.

- Sax L.: How common is intersex? A response to Anne Fausto-Sterling. *J. Sex Res.*, 2002;39, 174-178. [PubMed]
- EUROCAT www.eurocat-network.eu
- Fleming A., Vilain E.: The endless quest for sex determination genes. *Clin. Genet.*, 2005;67, 15-25.
- Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F. et al.: LWPES Consensus Group; ESPE Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch. Dis. Child.*, 2006;91, 554-563.
- Bajszczak K., Szarras-Czapnik M., Słowikowska-Hilcz J.: Zaburzenia rozwoju płci – nowa nomenklatura oraz wytyczne w postępowaniu terapeutycznym. *Seksuol. Pol.*, 2014;12, 74-80.
- Blecher S.R., Erickson R.P.: Genetics of sexual development: a new paradigm. *Am. J. Med. Genet.*, 2007;143, 3054-3068.
- Wilhelm D., Palmer S., Koopman P.: Sex determination and gonadal development in mammals. *Physiol. Rev.*, 2007;87, 1-28.
- Massart F., Saggese G.: Morphogenetic targets and genetics of undescended testis. *Sex. Dev.*, 2010;4, 326-335.
- Kula K., Słowikowska-Hilcz J.: Kliniczne znaczenie badań nad różnicowaniem i dymorfizmem płciowym mózgu. *Psych. Prakt. Ogólnolek.*, 2003;3, 7-16.
- Swaab D.F., Gooren L.J., Hofman M.A.: Brain research, gender and sexual orientation. *J. Homosex.*, 1995;28, 283-301.
- Nistal M., Paniagua R., Gonzalez-Peramato P. et al.: Ovotesticular DSD (true hermaphroditism). *Pediatr. Dev. Pathol.*, 2015;18, 345-352.
- Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Main K.M.: Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum. Reprod.*, 2001;16, 972-978.
- Pang S.Y., Wallace M.A., Hofman L. et al.: Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics* 1988;81:866-874.
- 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.
- Krone N., Dhir V., Ivison H.E. et al.: Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*, 2007;66, 162-172.
- Tonetto-Fernandes V., Lemos-Marini S.H., Kuperman H.: Serum 21-Deoxycortisol, 17-Hydroxyprogesterone, and 11-deoxycortisol in classic congenital adrenal hyperplasia: clinical and hormonal correlations and identification of patients with 11 β -hydroxylase deficiency among a large group with alleged 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006;91, 2179-2184.
- Merke D.P., Bornstein S.R.: Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*, 2005;365, 2125-2136.
- Hughes I.: Testicular adrenal rest tumours. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2004;17, 589-590.
- Budzyńska E., Beń-Skowronek I.: Testicular adrenal rest tumours in boys with congenital adrenal hyperplasia: case report and literature review. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.*, 2011;17, 239-242.
- Kousta E., Papathanasiou A., Skordis N.: Sex determination and disorders of sex development according to the revised nomenclature and classification in 46,XX individuals. *Hormones*, 2010;9, 218-231.
- Mullis P.E., Yoshimura N., Kuhlmann B.: Aromatase Deficiency in a Female Who Is Compound Heterozygote for Two New Point Mutations in the P450arom Gene: Impact of Estrogens on Hypergonadotropic Hypogonadism, Multicystic Ovaries, and Bone Densitometry in Childhood. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1997;82, 1739-1745.
- Krob G., Braun A., Kuhnle U.: True hermaphroditism: geographical distribution, clinical findings, chromosomes and gonadal histology. *Eur. J. Pediatr.*, 1994;153, 2-10.
- Lopez M., Torres L., Mendez J.P. et al.: Clinical traits and molecular findings in 46,XX males. *Clin. Genet.*, 1995;48, 29-34.
- Lambert S.M., Vilain E.J.N., Kolon T.F.: A practical approach to ambiguous genitalia in the newborn period. *Urol. Clin. North Am.*, 2010;37, 195-205.
- Ahmed S.F., Achermann J.C., Arlt W. et al.: Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin. Endocrinol.*, 2016;84, 771-788.
- Feldman K.W., Smith D.W.: Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J. Pediatr.*, 1975;86, 395.
- White P.C., Speiser P.W.: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr. Rev.*, 2000;21, 245-291.
- Ogilvy-Stuart A.L., Brain C.: Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch. Dis. Child.*, 2004;89, 401-407.
- Lee P.A., Houk C.P.: Review of Outcome Information in 46,XX Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia Assigned/Reared Male: What Does It Say about Gender Assignment? *Int. J. Pediatr. Endocrinol.*, 2010, 982025.
- Kucharska A. M., Szarras-Czapnik M.: Zaburzenia rozwoju płci – aktualne wytyczne dotyczące klasyfikacji diagnostyki i postępowania. *Endokrynol. Ped.*, 2007;4, 51-60.
- Cohen-Kettenis P.T.: Genderchange in 46,XY persons with 5 α -reductase-2 deficiency and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase -3 deficiency. *Arch. Sex. Behav.*, 2005;34, 399-410.
- 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.
- Köhler B. et al.: 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.*, 2011;97, 577-588.
- Mouriquand P.D.E. et al.: Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: if (why), when, and how? *J. Pediatr. Urol.*, 2016;12, 139-149.
- Kersemaekers A.M., Honecker F., Stoop H. et al.: Identification of germ cell at risk for neoplastic transformation in gonadoblastoma: an immunohistochemical study for OCT3/4 and TSPY. *Hum. Pathol.*, 2005;36, 512-521.
- van der Zwan, Yvonne G. et al.: Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *European Urology*, 2015;67, 692-701.