

# Poruchy pohlavní diferenciaci a pohlavního zrání

**Pohlavní vývoj** je kaskádou dějů, které zahrnují gonadální determinaci, gonadální diferenciaci, vývoj vnitřního a zevního genitálu, vývoj mužského či ženského fenotypu a sekundárních pohlavních znaků v pubertě. Nadstavbou je **psychosexuální vývoj**, který zahrnuje pohlavní identitu, pohlavní roli a sexuální orientaci.<sup>[1]</sup>

**Porucha sexuálního vývoje** (*disorders of sex development, DSD*) je vrozený stav s atypickými chromosomy nebo s atypickým somatickým pohlavním vývojem.<sup>[1]</sup> Jedinci s poruchami sexuálního vývoje mají častěji i další vrozené malformace.<sup>[2]</sup>

## Sexuální vývoj

1. **Prenatální** sexuální vývoj: z indiferentního základu se vyvine fétus a novorozenec s určeným pohlavím;
  - řízen výhradně androgeny – bez androgenů se vyvíjí pohlaví ženské, pod vlivem androgenů pohlaví mužské → u chlapců je nutný vznik testes, schopnost syntézy testikulárních androgenů a vnímavost periferních tkání na androgeny;
2. **Postnatální** sexuální zrání: probíhá především v období puberty;
  - u dívek řízen estrogény, u chlapců androgeny.<sup>[2]</sup>



Podrobnější informace naleznete na stránce Puberta.

## Fyziologie sexuálního vývoje

- nejprve se vyvíjí *pronefros* (společný základ pro gonádu a ledvinu) a dva nefritické vývody – Wolffův a Müllerův;
- postupně se odděluje základ pro ledvinu (*metanefros*) a nediferencovaný pohlavní hřeben (*mezonefros*);
- determinaci gonády ovlivňuje genová exprese a transkripční faktory – některé ovlivňují i časný vývoj jiných systémů;
- **mužský pohlavní vývoj:**
  - začíná vývojem gonády ve varle – pod vlivem transkripčních faktorů (SRY, SOX-9, SF-1, WT-1);
  - Leydigovy buňky v embryonální/fetální testikulární tkáni tvoří testosteron;
  - testosteron stimuluje vývoj Wolffových vývodů (mužské vnitřní pohlavní ústrojí) a ovlivňuje sestup varlat do skrota;
  - testosteron se v periferních tkáních metabolizuje na dihydrotestosteron (DHT) = hlavní aktivní androgen nutný pro vývoj mužského zevního genitálu (první trimestr gravidity);
  - pohlavní hrbolek → penis; splývající pohlavní valy → skrotum; pohlavní kanálek → uretra;
  - Sertoliho buňky ve varlatech tvoří v období nitroděložního vývoje antimülleriánský hormon (AMH) → inhibuje mülleriánské vývody;
  - pokud **chybí Sertoliho buňky** → ↓ AMH → vzniká děloha, vejcovody a horní část pochvy;
  - pokud **chybí Leydigovy buňky** → ↓ testosteron → zevní genitál se virilizuje nedostatečně nebo vůbec; vyústění uretry je hypospadické nebo uretra ústí v urogenitálním sinu;
  - pokud je **zcela porušená citlivost tkání na androgeny** (porucha androgenního receptoru) → vyvíjí se ženský zevní genitál (klitoris, labia, krátká slepě zakončená pochva);
  - pokud je pouze **částečně porušená citlivost tkání na androgeny** → vyvíjí se obojetný genitál (nejmírnější forma: hypospadie).
- **ženský pohlavní vývoj:**
  - nevyžaduje přítomnost ženských gonád → může proběhnout i u geneticky mužských jedinců (při poruše tvorby testosteronu nebo při úplné necitlivosti k testosteronu, DHT a při poruše tvorby AMH).<sup>[2]</sup>



Podrobnější informace naleznete na stránce Vývoj močopohlavního systému.

## Klasifikace poruch sexuálního vývoje (DSD)

- 46,XY DSD: jedinci s poruchami pohlavního vývoje, mužskými pohlavními chromosomy a mužskými gonádami;
- 46,XX DSD: jedinci s poruchami pohlavního vývoje, ženskými pohlavními chromosomy a ženskými gonádami;
- ovotestikulární DSD: jedinci s poruchami pohlavního vývoje, ženskými i mužskými pohlavními chromosomy a přítomností ovariální i testikulární tkáně;
- sex reversal: 46,XX testikulární DSD nebo 46,XY kompletní dysgeneze gonád.<sup>[1][2]</sup>

## Chromozomální DSD

- 45,X0 (Turnerův syndrom a jeho varianty)
- 47,XXY (Klinefelterův syndrom a jeho varianty)
- 45,X/46,XY (smíšená gonadální dysgeneze, ovotestikulární DSD)
- 46,XX/46,XY (chimerická, ovotestikulární DSD)

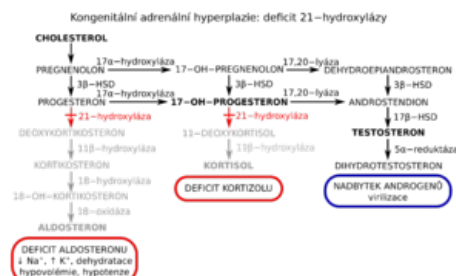
## 46,XY DSD

1. Poruchy gonadálního (testikulárního) vývoje:

- kompletní gonadální dysgeneze (Swyerův syndrom)
  - parciální gonadální dysgeneze
  - gonadální regrese
  - ovotestikulární DSD
2. Poruchy tvorby nebo funkce androgenů:
- poruchy syntézy androgenů (mutace LH receptoru –hypoplázie/aplázie Leydigových buněk, Smithův-Lemliho-Opitzův syndrom, mutace StAR, mutace 17-hydroxysteroid dehydrogenázy, deficit 5 $\alpha$ reduktázy,...)
  - rezistence na androgeny – kompletní nebo částečná (CAIS, PAIS)
  - poruchy anti-Müllerického hormonu a jeho receptoru (syndrom perzistujícího Müllerova ductu)
  - izolovaná hypospadie, kryptorchismus,...

## 46,XX DSD

1. Poruchy gonadálního (ovariálního) vývoje
  - ovotestikulární DSD
  - testikulární DSD (SRY+, duplikát SOX9)
  - gonadální dysgeneze
2. Nadbytek androgenů
  - fetální (nedostatek 21-hydroxylázy, 11 $\beta$ -hydroxylázy,...)
  - fetoplacentární (nedostatek aromatázy, P450 reduktázy)
  - maternální (luteom, exogenně)
3. Jiné (kloakální anomálie, vaginální atrezie, MURCS – Müllerické, renální, cervikotorakální abnormality,...).



CAH z deficitu 21-hydroxylázy.

## Vyšetření

- anamnéza (zejm. prenatální a perinatální období, rodinná anamnéza);
- somatické vyšetření – vzhled zevního genitálu a stupeň dosaženého pohlavního vývoje;
- karyotyp, popř. molekulárně-genetické vyšetření;
- USG břicha a malé pánve, popř. MR;
- hormonální vyšetření: testosteron, dihydrotestosteron, 17-OH progesteron, další adrenální steroidy, estradiol, FSH, LH, prolaktin, SHBG;
- hormonální zátěžové testy: test s podáním gonadotropin-releasing hormonu GnRH, test s podáním lidského choriového gonadotropinu hCG, event. ACTH stimulační či supresní test s dexamethasonem;
- biopsie gonád – dysgeneze gonád, pravý hermafroditismus.<sup>[2]</sup>

## Terapie

- substituce pohlavních hormonů → indukce puberty, udržení feminizace/virilizace;
- enzymový defekt s poruchou adrenální steroidogeneze → cílená léčba kortikosteroidy;
- nádory → onkologická léčba;
- chirurgická úprava genitálu: feminizující genitoplastika u dívek s virilizací genitálu; virilizace je obtížná;
- změna pohlaví optimálně do 2 let věku, úprava záznamů v matrice.<sup>[2]</sup>

## 46,XX DSD (ženský pseudohermafroditismus)

- Jedinec má karyotyp **46XX**, normální ovaria, vyvinuté struktury Müllerových vývodů a virilizovaný zevní genitál;
- virilizace může být od pouhého zvětšení klitorisu přes splývání labií až po úplný vývoj zevního genitálu, fenotyp závisí na době, kdy došlo k vzestupu androgenů v cirkulaci (nadměrná endogenní či mateřská produkce, exogenní zdroj).

Stupeň virilizace genitálu vyjadřujeme **podle Pradera** od 1 (normální ženský genitál) do 5 (normální mužský genitál).

### Virilizace fetálními androgeny

- Nejčastěji na podkladě **kongenitální adrenální hyperplazie** při snížení tvorby *21-hydroxylázy*, *11 $\beta$ -hydroxylázy* nebo *3 $\beta$ -hydroxysteroiddehydrogenázy* (recesivně přenášené defekty syntézy kortizolu);
- hladina kortizolu je snižena, vlivem zpětné vazby stoupá hladina ACTH a s ním i androgeny.

### Nejčastější je deficit 21-hydroxylázy (nedostatečná tvorba kortizolu)

1. **Klasická forma**
  - cave: dochází i k poklesu mineralokortikoidů (minerálový rozvrat);
  - rozvíjí se 5.–15. den po narození;
  - klinický obraz: zvracení, neprosívání, dehydratace, metabolický rozvrat
  - u dívek s virilizací obvykle CAH neunikne pozornosti hned po narození, u chlapců může být dg obtížnější (riziko úmrtí na metabolický rozvrat);
  - laboratorně je zvýšené ACTH, *17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron* a další androgeny, kortizol je nízký (+ hypoglykemie), při deficitu mineralokortikoidů je snížený aldosteron, zvýšený renin, hyponatrémie a hyperkalémie;

- cave: diagnostika musí být při podezření na CAH neodkladná.
2. **Neklasická forma**
- Mírnější varianta enzymatického defektu;
  - novorozenecký genitál není virilizovaný;
  - projevy nadbytku androgenů: pubertas praecox, akné, hirsutismus.

### Deficit 11B-hydroxylázy

- Projevuje se maskulinizací novorozeneckého genitálu dívek;
- může dojít i k minerálovému rozvratu;
- část pacientů má hyperternzi.

### Deficit 3B-hydroxysteroid dehydrogenázy

- Částečná virilizace genitálu geneticky ženského jedince;
- může být minerálový rozvrat;
- typický je vzestup 17 $\alpha$ -hydroxypregnenolonu;
- parciální forma se projevuje jako mírný hyperandrogenismus v adolescenci.

Nárůst fetálních androgenů může být způsoben fetálním adrenálním adenomem, nodulární adrenální hyperplazií nebo perzistentní fetální zónou nadledvin u nedonošenců.

### Virilizace mateřskými androgeny a iatrogenní příčiny

- Může být způsobena androgeny produkovanými ovariálními či adrenálními tumory matky;
- iatrogenní postižení – exogenní příčina;
- při odstranění příčiny virilizace neprogreduje;
- porucha konverze androgenů na estrogény (placentární aromatáza) způsobí u matky projevy hyperandrogenismu (akné, hirsutismus), u ženského plodu dochází k virilizaci.

## 46,XY DSD (mužský pseudohermafroditismus)

- Výsledek poruchy normálního pohlavního vývoje u geneticky mužských jedinců s karyotypem **46XY** a mužskými gonádami;
- široké spektrum anomálií od kompletního ženského genitálu k mužskému genitálu s mikropenisem či perineální hypospadií;
- porucha může být inhibiční (perzistence Müllerových vývodů při poruše tvorby faktoru inhibující vývoj Müllerova vývodu) nebo stimulační (porucha syntézy testosteronu nebo dihydrotestosteronu), dále může být porucha citlivosti k androgenům.

### Poruchy testikulárního vývoje

- Dysgeneze gonád spojená s poruchou vývoje genitálu a porucha nástupu a průběhu puberty.

#### XY kompletní gonadální dysgeneze (Swyerův syndrom)

- Obě gonády jsou pruhovité bez germinativních struktur;
- ženský fenotyp, karyotyp 46XY, spontánní vývoj nenastává;
- porucha je diagnostikována až v pubertě.

#### Smíšená gonadální dysgeneze

- Na jedné straně intraabdominálně testis;
- na druhé straně pruhovitá gonáda s přítomností struktur Müllerových vývodů;
- různý stupeň maskulinizace;
- karyotypy **45X0**, **46XY** i jiné varianty mozaicismu s abnormalitami Y chromozomu.

#### Dysgenetický mužský pseudohermafroditismus

- Heterogenní skupina s oboustranou dysgenezí gonád, perzistujícím Müllerovým duktem, kryptorchismem a nedostatečnou virilizací;
- pro riziko malignizace provádíme gonadektomii.

### Poruchy biosyntézy a metabolismu androgenů

#### Hypoplazie Leydigových buněk

- Porucha tvorby testosteronu;
- ženský fenotyp, nevyvíjí se Müllerovy vývody;
- inhibiční mutace šesté transmembránové domény receptrou pro LH.

#### Vrozená porucha biosyntézy testosteronu

- Porušení diferenciace Wolfových ductů, neúplná virilizace zevního genitálu, Müllerovy vývody se netvoří;
- při nejtěžším postižení má jedinec ženský fenotyp;
- enzymové defekty často spojeny s poruchou tvorby adrenálních steroidů (kongenitální lipidní adrenální

- hyperplazie);
- porucha tvorby všech nadledvinových steroidů;
- různý stupeň feminizace až ženský fenotyp a těžký minerálový rozvrat:
  - I. deficit *17 $\alpha$ -hydroxylázy*;
  - II. deficit *3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy*;
  - III. deficit *17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenázy*;
  - IV. deficit *5 $\alpha$ -reduktázy*.

## Necitlivost k androgenům

1. **Kompletní androgenní rezistence** (testikulární feminizace) – ženský genitál s krátkou slepě zakončenou vagínou, pubické ochlupení je řídké nebo zcela chybí.
2. **Parciální androgenní rezistence** – různý stupeň virilizace.

## Ovotestikulární DSD (hermafroditismus verus)

- Přítomnost **ovariální i testikulární tkáně** u jedince s obojetným genitálem (různé kombinace ovarium, testes, ovotestes);

## Sex reversal

- **XX muži** – zvláštní skupina, není obojetný genitál, v pubertě se vyvíjí gynekomastie, lze prokázat částečný deficit tvorby testosteronu a spermiogeneze.<sup>[3]</sup>

## Odkazy

### Související články

- Testikulárna feminizácia
- Vývoj močopohlavního systému • Endokrinní onemocnění gonád • Psychofyzologie lidské sexuality • Poruchy pohlavní identity • Transsexualita
- Puberta • Pubertas praecox • Pubertas tarda

### Reference

1. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Praktická pediatrie : Obvyklé diagnostické a léčebné postupy na Pediatrické klinice v Motole*. 1. vydání. Galén, 2008. 189 s. s. 153-158. ISBN 978-80-7262-578-9.
2. LEBL, J, J JANDA a P POHUNEK, et al. *Klinická pediatrie*. 1. vydání. Galén, 2012. 698 s. s. 203-207. ISBN 978-80-7262-772-1.
3. Šnajderová Marta, Vavřínek Jan: Poruchy sexuální diferenciace a sexuálního vývoje z pohledu dětského endokrinologa, 09.02.2010, on-line: <http://www.cssmweb.cz/news/poruchy-sexualni-diferenciace-a-sexualniho-vyvoje-z-pohledu-detskeho-endokrynologa/>