

Zaburzenia rozwoju płci — nowa nomenklatura oraz wytyczne w postępowaniu terapeutycznym

Disorders of sex development — new terminology and new recommendations for therapeutic management

Katarzyna Bajszczyk^{1,3}, Maria Szarras-Czapnik², Jolanta Słowikowska-Hilczer³

¹Poradnia Psychiatryczna dla Dzieci i Młodzieży, Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

²Klinika Endokrynologii i Diabetologii, Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie

³Zakład Endokrynologii Płodności, Katedra Andrologii i Endokrynologii Płodności, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Określenie zaburzenia rozwoju płci (ZRP) jako termin medyczny pojawiło się stosunkowo niedawno. Wystąpienie zaburzeń w różnicowaniu płciowym, skutkujące nieprawidłowościami w budowie zewnętrznych i/lub wewnętrznych narządów płciowych, dotąd określano terminami obojnactwo, interseksualizm, czy hermafrodytyzm, które pacjenci i ich rodziny uznawali za stygmatyzujące i wywołujące cierpienie psychiczne. Stąd zrodził się pomysł wprowadzenia bardziej neutralnej terminologii. W 2006 roku opublikowano konsensus zawierający propozycje wprowadzenia nowej klasyfikacji oraz postępowania w przypadkach ZRP. Konsensus wypracowali eksperci z amerykańskiego towarzystwa Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) oraz europejskiego European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE). Zaproponowana przez nich definicja obejmuje wszelkie wrodzone zaburzenia, w których nieprawidłowy jest rozwój płci chromosomalnej, gonadalnej, genitalnej, fenotypowej i psychicznej. Równocześnie z nowym nazewnictwem, w ramach konsensusu zaproponowano najbardziej optymalne zalecenia diagnostyczne oraz terapeutyczne. Nadal trwają jednak prace nad niebudzącym wątpliwości algorytmem postępowania u dzieci i dorosłych z ZRP.

Słowa kluczowe: różnicowanie płci, płeć chromosomalna, płeć gonadalna, płeć genitalna, płeć fenotypowa, płeć psychiczna, zaburzenia rozwoju płci, ZRP z kariotypem 46,XY, ZRP z kariotypem 46,XX

Seksuologia Polska 2014; 12 (2): 74–80

Abstract

Disorders of sex development (DSD) as a medical term appeared relatively recently. Disorders of sex differentiation resulting in abnormalities in external and/or internal genitals were called hermaphroditism or intersexuality, and were regarded by patients and their families as stigmatizing and causing mental suffering. Thus was born the idea of a more neutral terminology. In 2006, a consensus with proposals to introduce a new classification and treatment for DSD was published. The consensus was established by experts from the American Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) and the European Society for Pediatric Endocrinology (ESPE). The new definition includes all inherited disorders in which there is abnormal development of the chromosomal, gonadal, genital, phenotypic and psychic sex. Attempts to develop more optimal diagnostic and therapeutic recommendations are being made simultaneously with the new definition. However, work is still underway to develop an unambiguous algorithm in children and adults with DSD.

Key words: sex differentiation, chromosomal sex, gonadal sex, genital sex, phenotypic sex, psychic sex, disorders of sex development, 46,XY DSD, 46,XX DSD

Polish Sexology 2014; 12 (2): 74–80

Adres do korespondencji: dr n. med. Maria Szarras-Czapnik
Klinika Endokrynologii i Diabetologii

Instytut „Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka”

Al. Dzieci Polskich 20, 04–730 Warszawa

tel. 22 815 70 66, e-mail: m.szarras@czd.pl

Nadesłano: 12.06 2013

Przyjęto do druku: 10.01.2015

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

Wstęp

Zaburzenia rozwoju płci (ZRP, ang. *disorders of sex development* [DSD]) są rzadkie. W Europie, w latach 2006–2010 częstość ich występowania wynosiła 0,57/10 tys. noworodków/rok [1]. Polegają one na powstaniu niezgodności między płcią genetyczną, gonadalną, genitalną, fenotypową (somatyczną) i psychiczną. Rozpoznaje się je w przypadku: 1) obecności obojnaczych gonad (jajnikowo-jądrowe ZRP), 2) maskulinizacji płci żeńskiej (ZRP u osób bez chromosomu Y w kariotypie), na przykład przy wrodzonym przerostie nadnerczy, niedoborze aromatazy łożyskowej, guzie jajnika lub nadnerczy produkującym androgeny u matki w okresie ciąży, 3) niedostatecznej maskulinizacji płci męskiej (ZRP u osób z chromosomem Y w kariotypie), między innymi przy dysgenezy jąderek, defekcie w biosyntezie androgenów, niewrażliwości na androgeny [2].

Ponieważ zarówno nasilenie zaburzenia, jak i jego forma, mogą być różne, nie zawsze jest możliwe jego rozpoznanie zaraz po urodzeniu. Najczęstszym objawem jest istnienie pośrednich, między męskimi a żeńskimi, form budowy narządów płciowych zarówno zewnętrznych, jak i wewnętrznych. Nie jest to jednak regułą, ponieważ nieprawidłowości mogą dotyczyć tylko wewnętrznych lub tylko zewnętrznych narządów płciowych. Przyjmuje się, że występowanie ZRP mogą sugerować: 1) niezgodność kariotypu ocenianego prenatalnie z fenotypem po urodzeniu, 2) obciążający wywiad rodzinny i ciążowy oraz 3) nieprawidłowa budowa narządów płciowych. Ponieważ określenia płci dziecka standardowo dokonuje się na podstawie wyglądu zewnętrznych narządów płciowych, jeżeli nie pozostawiają one wątpliwości, zwykle nie zleca się badania kariotypu. Dziecko jest rejestrowane (płeć metrykalna, urzędowa) i wychowywane zgodnie z przeświadczeniem, że jego płeć odpowiada wyglądowi zewnętrznych narządów płciowych. W większości przypadków ZRP są jednak rozpoznawane już w okresie noworodkowym. Objawy u noworodka wskazujące na konieczność przeprowadzenia niestandardowych badań to: 1) obojnacze (trudne do jednoznacznego zdefiniowania) narządy płciowe; 2) głębokie spodziectwo, małe prącie (mikropenis), dwudzielna moszna, niezstąpione jądra; 3) pozornie męskie zewnętrzne narządy płciowe bez wyczuwalnych jąder; 4) żeńskie zewnętrzne narządy płciowe z przepuklinami pachwinowymi; 5) izolowane powiększenie łechtaczki i/lub zrośnięcie warg sromowych; 6) nieprawidłowe narządy płciowe połączone z zespołem wad wrodzonych. W badaniu zewnętrznych narządów płciowych powinno się ocenić: 1) wielkość zawiązka prącia/łechtaczki (tzw. wyrostka fallicznego) oraz obecność nici ścięgnistych przynajmniej jednego wyrostka, 2) miejsce ujścia cewki moczowej,

3) obecność ujścia pochwy (pojedyncze lub wspólne ujście pochwy i cewki moczowej na kroczu), 4) rozwój fałdów wargowo-mosznowych i stopień ich zrośnięcia, 5) możliwość lokalizacji gonad za pomocą palpacji.

Jeżeli ZRP nie zostały rozpoznane w okresie noworodkowym, najczęściej do rozpoznania dochodzi dopiero w okresie dojrzewania. Na występowanie zaburzeń mogą wówczas wskazywać: 1) opóźnione bądź niepełne dojrzewanie płciowe, 2) wirylicacja dziewczynki, 3) pierwotny brak miesiączki, 4) rozwój gruczołów sutkowych u chłopca, 5) cykliczny krwimocz u chłopca [3]. Pojawienie się takich objawów jest zwykle szokiem zarówno dla dziecka, jak i dla niczego nieświadomej rodziny. Postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne wymaga współpracy specjalistów z wielu dziedzin: genetyki, endokrynologii, radiologii, ginekologii, andrologii, urologii, seksuologii, patomorfologii i psychologii. Pacjenci powinni więc być bezwzględnie kierowani do wysokospecjalistycznych ośrodków.

Kariotyp powinien być zbadany u każdego dziecka z ZRP, ale nie oznacza to, że wynik tego badania przesądza jednoznacznie o wyborze płci. Wykonuje się ponadto badania obrazowe (ultrasonografia, uretrografia wstępująca oraz cystoureteroskopia połączona z genitografią i rezonans magnetyczny) gonad oraz wewnętrznych narządów płciowych w celu oceny ich położenia i budowy. Badania hormonalne stężenia gonadotropin, białkowego hormonu antymüllerowski (AMH, *anty-müllerian hormone*) i testosteronu oceniają czynność jąder. W dalszej dokładnej diagnostyce wykorzystuje się testy stymulacyjne z ludzką gonadotropiną kosmówkową (hCG) i hormonem kortykotropowym (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) w celu wykrycia bloków enzymatycznych steroidogenezy w jądrach i nadnerczach oraz rezerwy w zakresie wytwarzania testosteronu. Ocena stężenia 17-hydroksyprogesteronu (17-OHP) i androstendionu w surowicy oraz profilu steroidowego w moczu metodą chromatografii gazowej/spektrometrii mas (GC/MS) jest przydatna do rozpoznania wrodzonego przerostu nadnerczy. Wynik badania histopatologicznego bioptatów z gonad lub całych gonad po ich usunięciu wskazuje na rodzaj zaburzenia gonadogenezy oraz na zagrożenie nowotworowe. Dla potwierdzenia rozpoznania stosowane są genetyczne badania molekularne. Sekwencjonowanie całego genomu być może pozwoli wkrótce na wykrycie rzadszych przyczyn ZRP.

Różnicowanie płciowe człowieka

Różnicowanie płciowe zależy od mechanizmów genetycznych, ale także embrionalnych, hormonalnych, metabolicznych i receptorowych [4]. Na ostateczne ukształtowanie płci mają jednak wpływ także czynniki

społeczne i kulturowe. Różnicowanie płciowe jest procesem przebiegającym kaskadowo, co oznacza, że powodzenie każdego kolejnego etapu zależy od pomyślnego zakończenia wcześniejszego etapu. Aby mogła powstać płeć męska, musi zaistnieć więcej czynników niż w przypadku różnicowania w kierunku żeńskim. W uproszczeniu można powiedzieć, że płeć żeńska kształtuje się w sposób bardziej pasywny, poprzez zaniechanie niektórych działań, jakie mają miejsce w procesie determinacji płci męskiej. Różnicowanie w kierunku męskim jest bardziej aktywne, dynamiczne, wymaga spełnienia większej liczby warunków, dlatego rodzi też więcej możliwości powstania zaburzeń [5]. Prawidłowy rozwój płciowy oznacza zgodność między płcią genetyczną, gonadalną, genitalną, somatyczną (fenotypową) oraz psychiczną.

Wyróżnia się kilka głównych etapów różnicowania płciowego: 1) genetyczna determinacja płci, 2) różnicowanie gonad, 3) rozwój wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych, 4) różnicowanie płciowe ośrodków mózgowych, 5) dojrzewanie płciowe. Płeć genetyczna jest determinowana w czasie zapłodnienia poprzez połączenie się komórki jajowej zawierającej chromosom płciowy X z plemnikiem niosącym chromosom płciowy X lub Y. Pod pojęciem genetycznej determinacji płci poza powstaniem zygoty o układzie chromosomów płciowych XX (żeńskim) lub XY (męskim), rozumie się obecność prawidłowego materiału genetycznego odpowiedzialnego za różnicowanie pierwotnej, niezróżnicowanej gonady w kierunku jądra lub jajnika. Niezróżnicowana początkowo płodowa gonada jest bipotencjalna, czyli ma możliwość przekształcenia się zarówno w kierunku męskim, jak i żeńskim. Do około 6. tygodnia życia płodowego rozwój gonady pierwotnej jest jednakowy u obu płci, dopiero po tym czasie różnicuje się ona w jądro lub w jajnik. Przekształcenie pierwotnej gonady w jądro zależy między innymi od obecności i aktywności genu *SRY* na ramieniu krótkim chromosomu Y (*sex determining region Y*). Przekształcona w jądro gonada pierwotna rozpoczyna czynność hormonalną. Od 7. tygodnia życia płodu zlokalizowane w jądrach komórki Leydiga rozpoczynają biosyntezę testosteronu. Produkcja testosteronu płodowego w okresie między 8. a 20. tygodniem ciąży determinuje różnicowanie męskich wewnętrznych narządów płciowych (najądrza, nasieniowody, pęcherzyki nasienne) z przewodów śródnerczowych Wolfa, oraz zewnętrznych narządów płciowych (moszna, prącie, męska cewka moczowa) z zatoki moczowo-płciowej. Wytworzenie męskich zewnętrznych narządów płciowych wymaga miejscowego przekształcenia testosteronu do dihydrotestosteronu (DHT). Kolejny etap skomplikowanej drogi do wytworzenia płci męskiej to współdziałanie z receptorami androgenowymi. Ich

brak lub niewłaściwa czynność, nawet przy prawidłowej biosyntezie testosteronu i DHT, prowadzi do nieprawidłowej maskulinizacji płodu męskiego. Ponieważ w pierwszych tygodniach rozwoju zarodka występują zawiązki przyszłych narządów płciowych zarówno męskich, jak i żeńskich, musi zostać spełniony jeszcze jeden warunek. Od około 8 tygodnia komórki Sertolego jądra syntezują AMH. Hormon ten powoduje zanik przewodów Müllera (przewody przysródnerczowe), zawiązków żeńskich wewnętrznych narządów płciowych.

W przypadku płodów genetycznie żeńskich gonada pierwotna przekształca się w jajnik. Dla morfogenezy jajnika zasadnicze znaczenie ma gen *DAX-1* w chromosomie X. Dalsze różnicowanie w kierunku żeńskim, czyli wytworzenie żeńskich wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych zachodzi bez udziału czynności hormonalnej jajników i jest niejako odpowiedzią na brak AMH i androgenów. Brak AMH powoduje, że przewody Müllera przekształcają się w żeńskie wewnętrzne narządy płciowe (jajowody, macicę, górną część pochwy). Brak testosteronu powoduje zanik przewodów Wolfa. Z kolei brak DHT umożliwia powstanie zewnętrznych żeńskich narządów płciowych (łechtaczka, wargi sromowe mniejsze i większe, dolna część pochwy, żeńska cewka moczowa).

Na płeć psychiczną składają się: identyfikacja płciowa, rola płciowa oraz psychoorientacja płciowa. Wytwarzanie się płci psychicznej jest związane z predyspozycją genetyczną, wpływem hormonów płciowych w okresie płodowym i wkrótce po urodzeniu, kiedy różnicuje się podwzgórze i układ limbiczny, oraz z działaniem czynników społecznych i kulturowych do okresu dojrzałości płciowej. Jeszcze w latach 70. XX wieku, w sytuacji przyścia na świat dziecka z nieprawidłowymi narządami płciowymi, rekomendowano podejmowanie decyzji o płci wkrótce po urodzeniu i jak najszybsze korekcje chirurgiczne narządów płciowych. Podstawą takiego postępowania była teoria seksualnej neutralności zaproponowana przez psychologów Moneya i Schwarza [6]. Według niej początkowo niezdecydowane seksualnie dzieci rozwijają się w kierunku danej płci pod wpływem doświadczeń życiowych i oddziaływania otoczenia. Inny psycholog, M. Diamond, a następnie kolejni badacze, wskazali na możliwość biologicznego, utrwalonego, wczesnorozwojowego charakteru płci psychicznej [7]. Obecnie wielu badaczy uważa, że płeć psychiczna ma podłoże neurobiologiczne i że większość dymorficznych płciowo cech mózgu ma charakter trwały i nie udaje się ich odwrócić za pomocą terapii hormonalnej czy psychologicznej [8].

Różnicowanie płciowe mózgu odbywa się w czasie ciąży oraz w okresie noworodkowym, a zależy od obecności testosteronu u płodów męskich oraz jego

Tabela 1. Klasyfikacja i nomenklatura stosowane w zaburzeniach rozwoju płci przed i po 2006 roku

Stara klasyfikacja	Nowa klasyfikacja	Nazwa angielska
Interseksualizm, obojactwo, hermafrodytyzm	Zaburzenia rozwoju płci (ZRP)	Disorders of sex development (DSD)
Obojactwo rzekome męskie	Zaburzenie rozwoju płci z kariotypem 46,XY (46,XY ZRP)	46,XY disorders of sex development (46,XY DSD)
Obojactwo rzekome żeńskie	Zaburzenie rozwoju płci z kariotypem 46,XX (46,XX ZRP)	46,XX disorders of sex development (46,XX DSD)
Obojactwo prawdziwe	Jajnikowo-jądrowe ZRP	Ovotesticular DSD
Mężczyzna XX lub odwrócenie płci 46,XX	Jądrowe ZRP z kariotypem 46,XX (46,XX jądrowe ZRP)	46,XX testicular DSD
XY odwrócenie płci	Całkowita dysgeneza gonad z kariotypem 46,XY	46,XY complete gonadal dysgenesis

braku u płodów żeńskich. U noworodków płci męskiej stwierdza się wysokie stężenie testosteronu we krwi między 1. a 4. miesiącem życia. Prawdopodobnie w tym okresie rozwijają się struktury w mózgu odpowiedzialne za męską identyfikację płciową. Wykazano różnice w wielkości niektórych jąder podwzgórza, i to zarówno między kobietą i mężczyzną, jak i między mężczyznami homo- i heteroseksualnymi [9]. Poczucie przynależności płciowej ujawnia się zwykle między drugim a trzecim rokiem życia. U genetycznych chłopców, którzy rodzą się z obojaczymi narządami płciowymi z powodu defektu w wytwarzaniu lub oddziaływaniu testosteronu, a także u genetycznych dziewczynek z obojaczymi narządami płciowymi z powodu nadmiaru testosteronu, może wystąpić niezgodność między płcią genetyczną a płcią psychiczną.

Nowa nomenklatura i postępowanie w przypadkach zaburzeń rozwoju płci

Proces różnicowania płciowego jest wieloetapowy, dlatego wystąpienie nieprawidłowości na każdym z kolejnych etapów skutkuje różnymi formami zaburzeń i różnym ich nasileniem. Zaburzenia rozwoju płci klasyfikuje pod względem postaci klinicznej najnowsza nomenklatura, którą przyjęto w 2006 roku. Konsensus w tej sprawie został opracowany przez 50 ekspertów z amerykańskiego towarzystwa *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (LWPES) oraz *European Society for Pediatric Endocrinology* (ESPE). Przyjęty w Chicago dokument proponuje nową nomenklaturę, klasyfikację oraz postępowanie w przypadkach ZRP. Terminologia stosowana przed przyjęciem konsensusu (tab. 1) wzbudzała wiele wątpliwości przede wszystkim z powodu jej pejoratywnego w potocznym rozumieniu brzmienia. Określenie pacjenta terminem „obojnak”, „hermafrodyta” czy „interseksualista” było źródłem cierpienia psychicznego dla pacjenta i jego rodziny. Twórcy kon-

sensu uznali, że najwłaściwsze będzie stosowanie terminologii neutralnej, opisowej, uwzględniającej etiologię genetyczną [10]. Ponieważ używane wcześniej terminy: obojactwo, hermafrodytyzm i interseksualizm ograniczały się jedynie do rozpoznania nieprawidłowo zróżnicowanych narządów płciowych, postanowiono rozszerzyć definicję. Obecnie terminem ZRP określa się wrodzone zaburzenia, w których nieprawidłowy jest rozwój nie tylko płci fenotypowej i genitalnej, ale też płci genetycznej, chromosomalnej. Przedłożone w konsensusie zmiany są próbą klasyfikacji zaburzeń rozwoju płci na podstawie rodzaju kariotypu. Autorzy konsensusu wprowadzili trzy podstawowe grupy: 1) ZRP związane z zaburzeniami chromosomalnymi, 2) ZRP związane z kariotypem męskim (46,XY) oraz 3) ZRP związane z kariotypem żeńskim (46,XX) (tab. 2). Należy zwrócić uwagę, że w miejsce wciąż jeszcze spotykanego w wielu publikacjach terminu obojactwo prawdziwe, nowa nomenklatura proponuje używanie terminu jajnikowo-jądrowe ZRP, a zamiast obojactwo rzekome męskie terminu ZRP z kariotypem 46,XY oraz zamiast obojactwo rzekome żeńskie terminu ZRP z kariotypem 46,XX.

Wątpliwości dotyczą nie tylko terminologii stosowanej przy ZRP, ale też sposobu postępowania terapeutycznego. Wiele kontrowersji budzi optymalny czas, w którym powinno się rozpocząć terapię. Zgodnie z nowymi wytycznymi zalecane jest odroczenie decyzji określającej płeć noworodka do czasu oceny przez specjalistów z różnych dziedzin. Odroczenie decyzji, choć może budzić zrozumiałe sprzeciw rodziców, zmniejsza ryzyko błędnej diagnozy i pozwala na bardziej skuteczne działania terapeutyczne. Pacjent i jego rodzina powinni otrzymać wsparcie psychologiczne na każdym etapie postępowania diagnostycznego i terapeutycznego. Ważny jest też kontakt z grupami wsparcia, które funkcjonują już w wielu krajach [11]. W postępowaniu z rodziną pacjenta ważny jest szcze-

Tabela 2. Przykładowa klasyfikacja zaburzeń rozwoju płci wg konsensusu LWPES/ESPE.

Chromosomalne zaburzenia rozwoju płci (Chromosomalne ZRP)	Zaburzenia rozwoju płci z kariotypem 46,XY (46,XY ZRP)	Zaburzenia rozwoju płci z kariotypem 46,XX (46,XX ZRP)
45,X (zespół Turnera i warianty)	Zaburzenia rozwoju jąder czysta dysgeneza gonad (zespół Swyera)	Zaburzenia rozwoju jajników jajnikowo-jądrowe ZRP
47,XXY (zespół Klinefeltera i warianty)	częściowa dysgeneza gonad zespoły zaniku jąder jajnikowo-jądrowe ZRP	jądrowe ZRP (np. SRY+, dup SOX9) dysgeneza gonad
45,X/46,XY (mieszana dysgeneza gonad i jajnikowo-jądrowe ZRP)	Zaburzenia w biosyntezie lub działaniu androgenów defekty biosyntezy androgenów (mutacje genów dla 17 β HSD, 5 α reduktazy, StAR)	Nadmiar androgenów płodowy (np. wrodzony przerost nadnerczy)
46,XX/46,XY (jajnikowo-jądrowe ZRP)	zaburzenia czynności androgenów (zespoły niewrażliwości na androgeny) defekty receptora LH (aplazja lub hipoplazja komórek Leydiga) zaburzenia biosyntezy AMH lub mutacje genu dla receptora AMH (zespół przetrwałych przewodów Müllera)	łożyskowo-płodowy (np. niedobór aromatazy) pochodzenia matczynego (luteoma, jatrogenny)
	Inne spodziectwo wycięcie kloaki inne wady złożone	Inne wady embrionalne (wycięcie kloaki, atrezja pochwy, macicy, inne wady złożone)

gólnie pierwszy kontakt i przekazywane informacje na temat zaburzeń u dziecka [12]. Rodzice powinni zrozumieć, że wada narządów płciowych nie jest niczym wstydlivym, że należy ją traktować jak wady rozwojowe innych narządów. Zasadą powinno być, że rodzina pacjenta uczestniczy w planowaniu postępowania terapeutycznego na wszystkich etapach rozwoju pacjenta. Rodzice powinni mieć pełne prawo do zachowania tajemnicy na temat rodzaju zaburzenia. To ważne, ponieważ kłopot z określeniem płci jest dla pacjenta i jego najbliższych stygmatyzujący.

Kolejnym problemem jest decyzja o podjęciu często nieodwracalnych interwencji chirurgicznych. Korekcja narządów płciowych na wczesnym etapie życia zmniejsza ryzyko wystąpienia problemów psychologicznych, rodzi jednak ryzyko pomyłki co do późniejszego poczucia przynależności płciowej [13–16]. Do czasu ujawnienia się identyfikacji płciowej pomiędzy drugim a trzecim rokiem życia nie ma możliwości diagnostyki płci psychicznej. Decyzja o wyborze płci, a co za tym idzie także o kierunku operacji chirurgicznych narządów płciowych, na wczesnym etapie życia podejmowana jest więc wyłącznie 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. Obserwując praktykę w postępowaniu w przypadkach ZRP w ostatnich 30 latach, można

było zauważyć tendencję, by u dziecka urodzonego z obojnaczymi narządami płciowymi wybierać raczej płeć żeńską ze względu na lepsze warunki anatomiczne przeprowadzenia korekcji chirurgicznej narządów płciowych w kierunku żeńskim [16, 17]. Wyniki badań prowadzonych przez Szarras-Czapnik i wsp. [17] sugerują, że nawet jeśli efekt chirurgiczny i leczenie hormonalne dały dobre efekty, u osób z nadaną żeńską płcią metrykalną występowały problemy z identyfikacją płciową. W badaniach tych oceniano 19 pacjentów w wieku 17–26 lat z męską płcią genetyczną i zaburzeniami rozwoju płciowego z powodu dysgenezy gonad. Wszyscy z nadaną po urodzeniu męską płcią metrykalną wykazywali męską identyfikację płciową. Spośród pacjentów z nadaną płcią żeńską około 22% wykazywało brak identyfikacji żeńskiej. Niektóre z pacjentek, mimo zadowalających wizualnych efektów terapii, poza tym, że nie identyfikowały się z nadaną płcią, miały też więcej problemów w funkcjonowaniu społecznym niż pacjenci z ZRP funkcjonujący jako mężczyźni. W dorosłym życiu częściej zgłaszały problemy w życiu seksualnym. U badanej grupy pacjentów problemy z akceptacją płci dotyczyły trudności w zakwalifikowaniu się zarówno do grupy kobiet, jak i grupy mężczyzn. Obserwowano skłonność do umieszczania siebie „pomiędzy płciami”, rozumianą jako pragnienie bycia kimś, kto nie jest ani mężczyzną, ani kobietą [16, 17]. Najwięcej niezgodności pomiędzy płcią nadaną w okresie niemowlęcym a płcią psychiczną obserwowano w przypadkach częściowej niewrażliwości na androgeny oraz częściowej lub mieszanej dysgenezy

jąder, gdzie możliwa jest czynność hormonalna jąder w okresie płodowym. Działanie androgenów w tych przypadkach może być bowiem niewystarczające do maskulinizacji narządów płciowych, ale wystarczające dla maskulinizacji mózgu.

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. W niektórych krajach, szczególnie tam, gdzie bardzo aktywne są grupy wsparcia i stowarzyszenia pacjentów z ZRP, ukształtowała się w ostatnich latach tendencja do odwołania decyzji o podjęciu działań medycznych w kierunku określonej płci u dziecka, które urodziło się z obojnaczymi narządami płciowymi. Są nawet zwolennicy tego, by czekać aż do momentu samodzielnej decyzji pacjenta, czyli do okresu dorosłości. Takie rozwiązanie budzi jednak wiele wątpliwości związanych z funkcjonowaniem dziecka z ZRP w środowisku rówieśniczym. Jest zasadne, by w miarę możliwości ograniczać psychologiczne skutki braku decyzji o wyborze płci. Na świecie znane są pojedyncze przypadki dzieci wychowywanych bez określenia płci. Z doświadczenia w pracy z dziećmi z ZRP oraz z ich rodzinami wynika, że rodzice zwykle dążą do jak najszybszego zarejestrowania dziecka oraz możliwie szybkiego uformowania narządów płciowych tak, by nie pozostawiały one wątpliwości, z jaką płcią mamy do czynienia. Kwestia ewentualnego ujawnienia się w przyszłości identyfikacji płciowej odmiennej od tej, jaką wybrano w dzieciństwie, wydaje się dla rodziców drugorzędna. Fedele i wsp. [18] wskazują jednak, że bardzo wczesnie podejmowana plastyka chirurgiczna narządów płciowych wiąże się z wyższym poziomem stresu u rodziców dziecka z ZRP niż w przypadku odroczenia tych działań. Rodzice obawiają się, że mogli podjąć błędną decyzję, a jej skutki będą nieodwracalne. Z kolei wstrzymywanie się z decyzją o korekcji narządów płciowych u rodziców dziecka z ZRP powoduje niepokój, że inni, obserwując dziecko, będą kwestionować jego płeć. Kolejna obawa dotyczy przyszłych zachowań seksualnych. Niejednokrotnie zdarza się, że rodzice dzieci z ZRP mają wątpliwości, czy nietypowa budowa narządów płciowych nie będzie powodowała nietypowych zachowań seksualnych.

Nie wszystkich interwencji chirurgicznych można jednak uniknąć. Z uwagi na wysokie ryzyko nowotworzenia, w niektórych przypadkach zaleca się usunięcie nieprawidłowych gonad, tym samym pozbawia się jednak pacjenta szansy na produkcję własnych hormonów płciowych oraz komórek rozrodczych [19, 20]. Obecnie autorzy artykułu uczestniczą w europejskim projekcie badawczym o akronimie DSD-Life, który zmierza do wypracowania modelu postępowania w przypadkach

ZRP. Prace nad szczegółowymi zaleceniami obejmując nie tylko postępowanie medyczne, ale w dużej mierze zwracają uwagę na aspekty psychologiczne i jakość życia dzieci i dorosłych pacjentów z ZRP.

Podsumowanie

Różnicowanie płciowe to wiele skomplikowanych i nie do końca poznanych procesów biologicznych, które ostatecznie prowadzą do wytworzenia jednoznacznie męskich lub żeńskich narządów płciowych. Następstwem zaburzenia tych procesów jest niezgodność pomiędzy płcią genetyczną, gonadalną, genitalną, somatyczną i psychiczną. Osoby z takimi zaburzeniami i ich rodziny są narażone na wiele cierpień związanych z procedurami diagnostycznymi i terapeutycznymi, ale także stygmatyzacją i wykluczeniem społecznym. Konsensus z 2006 roku na temat nomenklatury i postępowania w ZRP jest propozycją wprowadzenia bardziej neutralnego nazewnictwa tych zaburzeń i ma na celu ochronę pacjenta przed dodatkowo obciążającymi czynnikami psychologicznymi. Nadal trwają jednak prace nad opracowaniem niebudzącego wątpliwości algorytmu postępowania u dzieci i dorosłych z ZRP.

Piśmiennictwo

1. EUROCAT www.eurocat-network.eu.
2. Brook Ch.G.D., Brown R.S. Endokrynologia pediatria. Szalecki M. (red.). Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2013; 20–31.
3. Kucharska A.M., Szarras-Czapnik M. Zaburzenia rozwoju płci — aktualne wytyczne dotyczące klasyfikacji, diagnostyki i postępowania. *Endokrynol. Ped.* 2007; 6: 51–60.
4. Szarras-Czapnik M., Romer T.E. Zaburzenia różnicowania narządów płciowych. W: Romer T.E. (red.). Zaburzenia hormonalne dzieci i młodzieży. Omnitech Press, Warszawa 1993; 140–161.
5. Koopman P. The delicate balance between male and female sex determining pathways: potential for disruption of early steps in sexual development. *Int. J. Androl.* 2010; 33: 252–258.
6. Money J., Schwartz M. Biosocial determinants of gender identity, differentiation and development. W: Hutchison J.B. (red.). John Wiley and Sons, New York 1978; 765.
7. Diamond M. Sexual identity, monozygotic twins reared in discordant sex roles and a BBC follow-up. *Arch. Sex Behav.* 1982; 11: 181–186.
8. Kula K., Słowikowska-Hilczler J. Kliniczne znaczenie badań nad różnicowaniem i dymorfizmem płciowym mózgu. *Psych. Prakt. Ogólnolek.* 2003; 3: 7–16.
9. Allen L.S., Hines M., Shryne J.E., Gorski R.A. Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J. Neurosci.* 1989; 9: 497–506.
10. Hughes I.A., Houk C., Ahmed S.F. i wsp. Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society/European Society for Pediatric Endocrinology Consensus Group. Consensus statement on management of intersex disorders. *J. Pediatr. Urol.* 2006; 2: 148–62.
11. Streuli J.C., Kohler B., Werner-Rosen K., Mitchell Ch. DSD and professionalism from a multilateral view: supplementing the consensus statement on the basis of a qualitative survey. *Advances in Urology* 2012; Article ID: 185787.
12. Brain C.E., Creighton S.M., Mushtaq I. i wsp. Holistic management of DSD. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010; 24: 335–354.

13. Wiesemann C., Ude-Koeller S., Sinnecker G.H.G., Thyen U. 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.
14. 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. W: Hutson, J.M., Warne, G.L., Grover, S.R. (red.). *Disorders of sex development. An integrated approach to management.* Springer 2012; 147–157.
15. Kula K., Słowikowska-Hilczer J. Badania kliniczne i doświadczalne nad różnicowaniem płci mózgu. *Endokrynol. Pol.* 2003a; 4: 472–479.
16. Köhler B., Kleinemeier E., Lux A., Hiort O., Grüters A., Thyen U. 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: 577–588.
17. 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: 333–338.
18. Fedele D.A., Kirk K., Wolfe-Christensen C. i wsp. 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* <http://www.ijpeonline.com/content/2010/1/690674>.
19. 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.
20. 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.