

УЗРОЦИ ДВОПОЛНОГ ИЗГЛЕДА СПОЉАШЊИХ ГЕНИТАЛИЈА КОД НОВОРОЂЕНЧАДИ

Драган ЗДРАВКОВИЋ, Татјана МИЛЕНКОВИЋ, Катарина СЕДЛЕЦКИ,
Марија ГУЋ-ШЋЕКИЋ, Владан РАЈИЋ, Милош БАНИЋЕВИЋ

Институт за здравствену заштиту мајке и детета Србије „Др Вукан Чупић“, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Узроци хермафродитизма код новорођенчади су бројни и етиолошки разноврсни. У групи од 38 новорођенчади с двополним изгледом спољашњих гениталија, женски псеудохермафродитизам је откривен код 18 (47 посто), мушки псеудохермафродитизам код 12 (32 посто), прави хермафродитизам код једног (3 посто), асиметрична дисгенеза гонада код двоје (5 посто), док узрок није утврђен код петоро (13 посто) деце. Најчешћи појединачни узрок је конгенитална адrenalна хиперплазија, која је откривена код 15 женске деце (40 посто); код већине новорођенчади (87 посто) из ове групе дијагностикован је класични облик болести, праћен губитком соли. Код већине болесника одлука о избору пола могла се донети тек после утврђивања генетског и гонадног пола, узрока поремећаја и увида у стање развијености спољашњих и унутрашњих полних органа.

Кључне речи: хермафродитизам, новорођенче. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Узроци двополног, односно хермафродитног анатомског изгледа спољашњих гениталија, су бројни и етиолошки веома хетерогени, а степен изражености такав да је често немогуће утврдити пол новорођеног детета [1]. При томе, различити поремећаји диференцијације пола могу да проузрокују сличан или идентичан изглед гениталија. Отуда је најчешће немогуће да се само на основу клиничког налаза утврди узрок хермафродитизма, односно донесе одлука о полу [2, 3].

Осим одлуке о полу, у коме ће се дете одгајати, неодложно утврђивање узрока двополног изгледа гениталија је неопходно ради спречавања или раног препознавања других поремећаја (акутна адrenalна криза услед конгениталне адrenalне хиперплазије, Вилмсов тумор или друге аномалије у оквиру сложених генетских синдрома), односно почетка медикаментног, хируршког и психолошког лечења [1].

У жељи да проценимо учесталост, узроке и особености хермафродитизма код новорођенчади, анализовали смо сопствено десетогодишње искуство у периоду од 1990. до 1999. године.

МЕТОД РАДА

Основно мерило при избору испитаника био је клинички налаз неодређеног, двополног изгледа спољашњих гениталија, условљен израженом хипоспадијом, удруженом с микрофалусом и/или једностраним и обостраним изостанком палпабилних гонада, односно фузијом лабиоскротумских набора и хиперплазијом клиториса. Испитана су и новорођенчад с фенотипски женским гениталијама и „масом“ у великој усни или препони [1, 4].

Осим анамнезе и клиничког прегледа, поступак испитивања је обухватао испитивање јонограма у серуму, нивоа 17-хидроксипрогестерона (17-ОНП) у плазми, кари-

отипа лимфоцита периферне крви, преглед ултразвуком унутрашњих гениталија и уринарног система и генитографију. По потреби, мерен је ниво тестостерона у крви базално и после стимулације хуманим хорионским гонадотропином (*hCG*), према методу који је раније публикован [5], затим експлорација ингвиналног канала, односно лапаротомија с прегледом унутрашњих полних органа, биопсијом и патохистолошким прегледом жлезда гонада.

Све поремећаје, који могу да проузрокују тешкоће у погледу процене полног идентитета на рођењу, класификовали смо у четири групе [6]: 1. женски псеудохермафродитизам; 2. мушки псеудохермафродитизам; 3. прави хермафродитизам; и 4. асиметричну дисгенезу жлезда гонада.

РЕЗУЛТАТИ

Узроци и учесталост двополног изгледа спољашњих гениталија код 38 новорођенчади приказани су у табели 1.

ТАБЕЛА 1. Узроци двополног изгледа гениталија код наших испитаника (n = 38)

TABLE 1. Causes of ambiguous genitalia in our patients (n = 38)

Женски псеудохермафродитизам Female pseudohermaphroditism	18	(47%)
Мушки псеудохермафродитизам Male pseudohermaphroditism	12	(31%)
Прави хермафродитизам True hermaphroditism	1	(3%)
Асиметрична дисгенеза гонада Asymmetrical gonadal dysgenesis	2	(5%)
Неутврђени узроци Nonclassified disorders	5	(13%)

Основна мерила за дијагностику женског псеудохермафродитизма (Табела 2) су били: нормалан женски кариотип 46,XX, маскулинизација спољашњих гениталија и изостанак палпабилних жлезда гонада. Генитографијом је доказано посто-

ТАБЕЛА 2. Узроци женског псеудохермафродитизма (n = 18)

TABLE 2. Causes of female pseudohermaphroditism		
Конгенитална адrenalна хиперплазија Congenital adrenal hyperplasia	15	(83%)
Хиперплазија клиториса неодређеног порекла Clitoral enlargement of unknown origin	3	(17%)

јање урогениталног синуса и вагине, а утерус прегледом ултразвуком. Код 15 деце, на основу налаза веома високих нивоа 17-хидроксипрогестерона, утврђена је конгенитална адrenalна хиперплазија, узрокована недостатком ензима 21-хидроксилазе (P450c21). Код петоро деце из ове групе, у време испитивања били су јасно испољени клинички знаци адrenalне кризе, а код још двоје типични поремећаји равнотеже електролита. Једноставни вирилизујући облик ове болести откривен је код две девојчице. Подизање у женском полу је одабрано код све деце. Једну девојчицу с израженом маскулинизацијом („пенисна уретра“), упркос благовремено утврђеном узроку болести у раном узрасту одојчета, родитељи су сматрали и подизали као мушко. Због изостављања терапије, код детета је настао прерани пубертет, тако да је дете поново испитивано у узрасту од четири године.

Три новорођенчета из ове групе показивало је изоловану хиперплазију клиториса, која је код једног била удружена с хипоплазијом малих усана. Унутрашње гениталије свих испитаника су биле женског типа.

Заједничке одлике новорођенчади с мушким псеудохермафродитизмом биле су налаз нормалног мушког кариотипа 46,XY, нормалних и недовољно развијених (дисгенетских) тестиса и/или позитивног одговора на хумани хорионски гонадотропин. Код двоје деце, с потпуно женским изгледом спољашњих гениталија и налазом гонада у великој усни, односно ингвинуму, утврђен је синдром неосетљивости на андрогене хормоне (тестисна феминизација) и одабран женски пол. Неодређени изглед гениталија, добар одговор на стимулацију хуманим хорионским гонадотропином, налаз ултразвуком вишеструких тумора бубрега, потврђен компјутеризованом томографијом код једног новорођенеца, упутио је на могућност Денис-Драшовог синдрома. Сумња је потврђена после лапаротомије, биопсије и патохистолошке анализе, којом је утврђен Вилмсов тумор оба бубрега.

Недовољност процеса маскулинизације код остале новорођенчади с мушким псеудохермафродитизмом састојала се од изражене хипоспадије, најчешће перинеоскротумског типа, и недовољно развијеног пениса (дужине мање од 2 cm), и/или једностраног или обостраног крипторхизма (Табела 3). Код све деце из ове групе одабран је мушки пол,

ТАБЕЛА 3. Узроци мушког псеудохермафродитизма (n = 12)

TABLE 3. Causes of male pseudohermaphroditism		
Синдром потпуне неосетљивости на андрогене Syndrome of complete androgen insensitivity	2	(17%)
Денис-Драшов синдром Denis-Drash's Syndrome	1	(8%)
Хипоспадија с једностраним или обостраним крипторхизмом Hypospadias with unilateral or no palpable gonads	5	(8%)
Хипоспадија с микропенисом Hypospadias with micropenis	4	(33%)

а родитељима објашњена неопходност накнадних корекционих хируршких интервенција.

Асиметрична дисгенеза жлезда гонада је откривена код двоје деце. Код оба детета је био мозаични кариотип 46,XY/46,XX, тестис с једне, а недиферентована (тракаста) гонада с друге стране абдомена, као и вагина, утерус и једнострана туба. У оба случаја одабран је женски пол. Прави хермафродитизам је утврђен код једног новорођенчета с кариотипом 46,XX, налазом тестиса с једне, а овотестиса с друге стране абдомена, утеруса, једностране тубе и вагине. Родитељи су одлучили да се дете подиже као мушко.

У групи новорођенчади с неутврђеним узроком, код једног детета с кариотипом 46,XX претпостављена је могућност правога хермафродитизма, а код другог, с благом хиперплазијом клиториса, синдром неосетљивости на андрогене хормоне. Код двоје деце с кариотипом 46,XY и једног са женским гениталијама, кариотипом 46,XX и обостраним палпабилним гонадама, узрок поремећаја је остао нејасан због некомплетног дијагностичког поступка.

ДИСКУСИЈА

Код наших испитаника узраста неонатуса, с неодређеним изгледом спољашњих гениталија, на првом месту по учесталости су деца са женским псеудохермафродитизмом, узрокованим конгениталном адrenalном хиперплазијом услед недостатка 21-хидроксилазе. Тај налаз је у складу с искуствима бројних других аутора [2, 4, 6, 7]. Изглед гениталија код већине женске деце је омогућавао откривање поремећаја непосредно после рођења, тако да је неоправдана релативно висока учесталост (38 посто) адrenalне кризе у време пријема детета у болницу. Због изражене маскулинизације, код већине болесника из ове групе одлука о избору пола могла је да се донесе тек после утврђивања природе поремећаја. С обзиром на то да је процес идентификације пола вероватно био већ завршен код девојчице узраста четири године, до тада подизане као мушко, није саветована промена пола [2, 6].

Код остале деце са женским псеудохермафродитизмом неодређеног порекла, утврђеним код троје

деце с кариотипом 46,XX, није постојао тежи степен маскулинизације. То је омогућавало релативно лако доношење одлуке о избору женског пола, уз неопходност дугорочног праћења и надгледања детета.

Узроци мушког псеудохермафродитизма код наших испитаника су знатно бројнији и етиолошки хетерогенији него код деце са женским псеудохермафродитизмом [1, 3, 8]. Код двоје деце је утврђен синдром потпуне неосетљивости на андрогене хормоне, који је захтевао избор женског пола [3, 6]. У оба случаја, кључ за дијагностику био је налаз обострано палпабилних гонада у наборима лабиоскротума. Усвојен је став да се гонадектомија одложи за узраст после завршеног полног sazревања [3, 6].

Код једног детета је утврђен некомплетно испољен Денис-Драшов синдром, који у потпуно израженом облику обухвата нефропатију, удружену с хермафродитним изгледом спољашњих гениталија и често обостраним Вилмсовим тумором [9]. Код већине описаних болесника кариотип је 46,XY. Мутација гена за Вилмсов тумор (WT1), локализованог на хромозому 11p13, налази се код већине болесника описаних у литератури [10]. Протеинурија је једноставан скрининг-тест за нефропатију. Преглед бубрега ултразвуком омогућава откривање Вилмсовог тумора у раној фази развоја.

Код других болесника с кариотипом 46,XY, спољашње гениталије су биле неодређеног или недовољно маскулилизованог изгледа, с обично тешком хипоспадијом перинео-скротума, микропенисом и/или непалпабилним гонадама. У овој групи испитаника искључено је постојање вагине, доказано постојање оба тестиса и позитиван одговор на хумани хорионски гонадотропин, али изражен у различитом степену. Код све деце је одабран мушки пол. Питање оправданости овакве одлуке посебно се поставља код дечака са слабо развијеним пенисом (дужине мање од 2 cm). Наиме, у овој групи испитаника вероватно су и деца с парцијалном неосетљивошћу на андрогене хормоне, односно Рајфенштајновим синдромом, који се доступним методима испитивања није могао искључити у овом узрасту. Стога се у таквим случајевима може препоручити праћење раста пениса током тромесечне примене тестостерона, што је повезано с потребом одлагања одлуке о избору пола [1].

Недовољна развијеност фалуса и добра развијеност вагине и утеруса код два новорођенчета с асиметричном дисгенезом жлезда гонада главни су аргументи за подизање у женском полу [1, 11]. Избор мушког пола код детета с правим хермафродитизмом вероватно није оправдан.

Искуства водећих медицинских центара у свету, који се баве проблемом хермафродитизма, показују

да узрок поремећаја диференцијације пола остаје неутврђен код скоро трећине болесника [1]. Наша искуства код деце с неразјашњеним узроком хермафродитизма, поред комплетирања дијагностичког поступка, упућују на неопходност увођења појединих недостајућих метода хормонске дијагностике и молекуларне генетике.

ЗАКЉУЧАК

Сопствена искуства у овој студији, као и из раније публикованих радова [2, 12], показују да су узроци хермафродитизма бројни и етиолошки веома хетерогени. Касно или погрешно постављена дијагноза може да угрози живот детета и/или да доведе до озбиљних психолошких проблема код болесника и његових родитеља. Стога, испитивању новорођенчета с двополним гениталијама треба да се приступи као ургентном стању и дијагностика увек треба да се обави у установи у којој је рад стручњака различитих профила тимски и с применом савремених дијагностичких поступака, пре свега, метода молекуларне генетике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Warne GL, Hughes IA. The clinical management of ambiguous genitalia. In: Brook CGD (ed). Clinical Paediatric Endocrinology. Blackwell Science, Oxford 1995: 53-68.
2. Banićević M, Joksimović I, Bešević I, Subotić Z, Garžićić B, Zdravković D. Hermafroditizam. Problemi u pedijatriji '83. Naučna knjiga, Beograd 1984:238-56.
3. Migeon JM, Berkovitz G, Brown T. Sexual differentiation and ambiguity. In: Kappy MS, Blizzard RM, Migeon CJ (eds). Wilkins The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. Charles C Thomas, Springfield 1994:573-681.
4. Pagon RA. Diagnostic approach to the newborn with ambiguous genitalia. Ped Clin N Am 1987;34:1019-31.
5. Banićević M, Joksimović I, Zdravković D, Kurt-Stojković. Primena probe s humanim horionskim gonadotropinom u diferenciranju poremećaja polnog razvoja u dečaka. Srp Arh Celok Lek 1984;112:43-55.
6. Danon M, Friedman SC. Ambiguous genitalia, micropenis, hypospadias, and cryptorchidism. In: Lifshitz F (ed). Pediatric Endocrinology. Marcel Dekker, New York 1996:281-303.
7. New MI. Female pseudohermaphroditism. Semin Perinatol 1992;16:299-318.
8. Sultan C, Lobaccaro JM, Lumbroso S, Poujol N. Disorders of sexual differentiation: recent molecular and clinical advances. Bailliere's Clin Pediatr 1996;4:221-43.
9. Drash A, Sherman F, Hartmann WH et al. A syndrome of pseudohermaphroditism. Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. J Pediatr 1970;76: 585-93.
10. Coppes MJ, Huff V, Pelletier J. Denys-Drash syndrome: Relating a clinical disorder to genetic alterations in the tumor suppressor gene WT1. J Pediatr 1993;123:673-8.
11. Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL. 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. Pediatrics 1999;104:304-8.
12. Banićević M, Zdravković D, Subotić Z, Savić P, Mojsilović M, Guć-Ščekić M i sar. Učestalost i oblici genetski uslovljenih poremećaja polne diferencijacije. Problemi u pedijatriji '89. Naučna knjiga, Beograd 1990:80-95.

DRAGAN ZDRAVKOVIĆ

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije
11 070 Beograd, R. Dakića 8
Tel.: 3108-109

CAUSES OF AMBIGUOUS GENITALIA IN NEWBORN

D. ZDRAVKOVITSH, T. MILENKOVITSH, K. SEDLECKY, M. GUTSH-SHTSHEKITSH, V. RAJITSH,
M. BANITSHEVITSH

Dr. Vukan Chupitsh Mother and Child Health Care Institute of Serbia, Belgrade

INTRODUCTION

The classification of disorders such as ambiguous genitalia in newborns is difficult because similar or identical phenotypes could have several different aetiologies. In most cases it was impossible to correlate the aetiology of the disorder and the appearance of the external genitalia [1-3]. A newborn with ambiguous genitalia needs prompt evaluation that will permit gender assignment and detection of life-threatening conditions (salt-losing crisis due to congenital adrenal hyperplasia or Wilms' tumour). We studied the causes and characteristics of ambiguous genitalia in newborn infants over the period from 1990 to 1999.

PATIENTS AND METHODS

The following genital phenotypes are considered as ambiguous: 1. Hypospadias with no palpable gonads; 2. Hypospadias with micropenis and no palpable gonads or one palpable gonad; 3. Newborn with female external genitalia and a gonadal mass in labia or labial fusion and/or clitoral enlargement [1, 4].

The diagnostic evaluation of newborns with ambiguous genitalia consisted of history and physical examination, determination of serum electrolytes, plasma 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), chromosome analysis on cultured lymphocytes, sonogram of the abdomen in connection with a genitogram; and whenever it was necessary, basal plasma concentrations of testosterone and, after the stimulation with human chorionic gonadotropin (hCG), laparotomy for definitive determination of gonadal histology.

All disorders with ambiguous genitalia have been classified in four groups: [6]: 1. Female pseudohermaphroditism (FPH); 2. Male pseudohermaphroditism (MPH); 3. True hermaphroditism (TH); 4. Asymmetrical gonadal dysgenesis (ASGD).

RESULTS

The causes of sexual differentiation disorders in a group of 38 newborns with ambiguous genitalia are presented in Table 1.

Main criteria for the diagnosis of FPH were normal female karyotype 46, XX, masculinization of external genitalia and no palpable gonads. Genitography revealed urogenital sinus and vagina, and ultrasound examination the uterus. During initial examination seven of 15 newborns with congenital adrenal hyperplasia (CAH) (Table 2) due to 21-hydroxylase (P450c21) deficiency (21-OHD) had clinical or laboratory signs of adrenal crisis. Two children had a simple virilizing form of 21-OHD. The female gender was chosen for these children. In other three patients with FPH isolated clitoral hyperplasia or labial fusion was the main reason for the studies.

The common characteristics of newborns with MPH were as follows: normal male karyotype 46,XY with normally developed or dysgenetic testes, and/or good response to hCG stimulation. The complete androgen insensitivity (testicular feminization) was detected in two children (Table 3) with female external genitalia and palpable gonads in the labial

folds, and female gender was chosen. The Denys-Drash syndrome was detected in one newborn with ambiguous genitalia, no palpable gonads, and normal response to hCG, and ultrasound findings of multiple bilateral renal tumours were identified as Wilms' tumour.

In other newborns with MPH incomplete masculinization consisted of hypospadias, mostly of perineoscrotal type and of micropenis (penile size less than 2 cm) and/or bilateral or unilateral cryptorchidism (Table 3). In all children male sex was chosen.

Asymmetrical gonadal dysgenesis was detected in two newborn infants. Both children had 46,XY/46,XX karyotype, testes on one side of the abdomen, and streak gonad on the other, developed vagina, uterus and unilateral Fallopian tube, and were raised as females. True hermaphroditism was established in one newborn with 46,XX karyotype, with a testis on one side of the abdomen and an ovotestis on the other side. The parents decided for male gender.

The aetiology of ambiguous genitalia was not established in five children; in two children with 46,XY and one with 46,XX karyotype (with palpable gonads) the diagnostic study was not completed.

CONCLUSIONS

The most common cause of ambiguous genitalia in our newborn patients was CAH due to 21-OH deficiency [2, 4, 6, 7]; 87 percent of patients had salt wasting form of the disease. In the majority of patients the appearance of the external genitalia made possible the detection of the disease immediately after the birth. So, the relative high incidence of adrenal crisis in our patients with CAH (38%) seems unreasonable. The decision for gender assignment was possible after the appropriate study of the nature of the disorder.

The causes of MPH are numerous and heterogeneous [1, 3, 8]. With the exception of two patients with complete form of androgen insensitivity, in all newborns with MPH the male gender predominated. The appearance of external genitalia with severe perineoscrotal hypospadias and/or micropenis suggested the possibility of incomplete androgen resistance. If a male assignment is being considered, the response of the phallic size to treatment with testosterone was recommended. If penile size did not reach the 2.5 cm range or above, a male sex assignment was not advisable [1]. It is important for the paediatric surgeon to be involved in the diagnostic evaluation of these infants to plan the timing and techniques of the surgical reconstruction [6].

The decision to raise a patient with sex chromosome mosaicism, true hermaphroditism, or mixed gonadal dysgenesis as either a male or a female was based on the appearance of the external genitalia and possible fertility [1, 9]. The parental decision of male sex in our patients with true hermaphroditism could not be considered as optimal.

Key words: Ambiguous genitalia, hermaphroditism, newborn. (SRP ARH CELOK LEK).