

Magdalena Pisarska-Krawczyk<sup>1,2</sup>, Grażyna Jarząbek-Bielecka<sup>3</sup>, Małgorzata Mizgier<sup>4</sup>,  
Amanda Rewers<sup>5</sup>, Joanna Waligórska-Stachura<sup>5</sup>, Rafał Czepczyński<sup>5</sup>,  
Elżbieta Sowińska-Przepiera<sup>6</sup>, Witold Kędzia<sup>3</sup>

Received: 05.12.2014

Accepted: 16.12.2014

Published: 31.12.2014

## Nietypowo ukształtowane narządy płciowe lub zaburzenia rozwoju płci. Aspekty medyczne i etyczne

Ambiguous genitalia or disorders of sex development. Medical and ethical aspects

Нарушение формирования половых органов или полового развития.

Медицинские и этические аспекты

<sup>1</sup> Katedra Zdrowia Matki i Dziecka, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Krzysztof Szymanowski

<sup>2</sup> Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa im. Prezydenta Stanisława Wojciechowskiego w Kaliszu

<sup>3</sup> Klinika Ginekologii, Katedra Perinatologii i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Witold Kędzia

<sup>4</sup> Zakład Dietetyki, Katedra Higieny Żywności Człowieka, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu. Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Jan Jeszka

<sup>5</sup> Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu. Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała

<sup>6</sup> Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anelli Syrenicz

Adres do korespondencji: Małgorzata Mizgier, Zakład Dietetyki, Katedra Higieny Żywności Człowieka, Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu,

ul. Wojska Polskiego 31, 60-624 Poznań, tel.: +48 603 966 337, e-mail: m.mizgier@wp.pl

<sup>1</sup> Department of Maternal and Child Health, Poznan University of Medical Sciences. Head of the Department: Professor Krzysztof Szymanowski, MD, PhD

<sup>2</sup> President Stanislaw Wojciechowski Vocational State School in Kalisz

<sup>3</sup> Division of Gynecology, Department of Perinatology and Gynecology, Poznan University of Medical Sciences. Head of the Division: Professor Witold Kędzia, MD, PhD

<sup>4</sup> Division of Hygiene and Human Nutrition, Department of Nutrition, Poznan University of Life Science. Head of the Department: Professor Jan Jeszka, MD, PhD

<sup>5</sup> Department of Endocrinology, Poznan University of Medical Sciences. Head of the Department: Professor Marek Ruchała, MD, PhD

<sup>6</sup> Department of Endocrinology, Hypertension and Metabolic Diseases, Pomeranian Medical University in Szczecin. Head of the Department: Professor Anelli Syrenicz, MD, PhD

Correspondence: Małgorzata Mizgier, Division of Hygiene and Human Nutrition, Department of Nutrition, Poznan University of Life Science,

Wojska Polskiego 31, 60-624 Poznań, Poland, tel.: +48 603 966 337, e-mail: m.mizgier@wp.pl

### Streszczenie

**Wstęp:** Nietypowe ukształtowanie narządów płciowych stanowi istotny problem zarówno z medycznego, jak i etycznego punktu widzenia. Informacje dotyczące płci noworodka są bardzo ważne w procesie wychowania i w sposób istotny wpływają na tożsamość płciową dziecka. O występowaniu nietypowo ukształtowanych narządów płciowych należy informować z zachowaniem zasad etyki lekarskiej, w odpowiedni, przystępny i profesjonalny sposób. **Cel:** Na podstawie opinii studentów położnictwa autorzy pracy określili, które terminy medyczne odnoszące się do nietypowo ukształtowanych narządów płciowych są najodpowiedniejsze. **Opis badania:** Studentom położnictwa pokazano zdjęcia dzieci z różnymi malformacjami narządów płciowych. Podano im także listę terminów medycznych odpowiadających każdej wadzie. Następnie poproszono o ocenę adekwatności terminów w skali od 0 do 5. **Ośrodek:** Uniwersytet Medyczny w Poznaniu i Państwowa Wyższa Szkoła Zawodowa w Kaliszu. **Populacja:** 209 studentów medycyny ze specjalizacją „położnictwo”. **Metody:** Uczestnikom pokazano zdjęcia noworodków z wadami narządów płciowych. Poproszono o wybór najbardziej adekwatnego terminu z listy nazw zawartych w kwestionariuszu – przez przydzielenie każdemu określeniu od 0 do 5 punktów. **Główny miernik wyników:** Adekwatność terminów medycznych opisujących nietypowo ukształtowane narządy płciowe oceniono na skali liczbowej. **Wyniki:** Analiza wykazała, które terminy odnoszące się do nietypowo ukształtowanych narządów płciowych zostały przez studentów uznane za najodpowiedniejsze. **Wnioski:** W przypadku urodzenia się dziecka z nieprawidłowościami w budowie narządów płciowych należy zapewnić rodzicom pomoc psychologiczną i rozpocząć wielospecjalistyczną procedurę diagnostyczną. Powinno się także ocenić terminologię związaną z takimi wadami. Odpowiednia diagnoza zaburzeń rozwoju płci jest istotna również z onkologicznego punktu widzenia – pacjentki z „Y” w kariotypie należy poddać usunięciu gonad w ramach profilaktyki raka germinalnego, np. guzów germinalnych (*dysgerminoma*).

**Słowa kluczowe:** płeć, ginekologia, seksuologia, nietypowo ukształtowane narządy płciowe, neonatologia

## Abstract

**Background:** Ambiguous genitalia pose significant medical and ethical problems. Information regarding the neonate's sex is important for upbringing since it has a significant impact on gender identity. Parents should be informed of ambiguous genitalia by obstetric personnel in accordance with medical ethics, in an appropriate, clear, and professional manner. **Objective:** The authors investigated which medical terms referring to ambiguous genitalia are considered the most appropriate according to the judgement of obstetrics students. **Design:** Students of obstetrics were presented with diagrams of various genital malformations associated with sexual ambiguity. They were provided with a list of medical terms for each condition and asked to grade them with 0–5 points based on the appropriateness of the term. **Setting:** Poznan University of Medical Sciences and Vocational State School in Kalisz. **Population:** 209 medical students specializing in obstetrics. **Methods:** Students of obstetrics were shown pictures of neonates with genital malformations. They were then asked to select the most appropriate term for ambiguous genitals from the options listed in the ambiguous genitals questionnaire by grading each term with 0–5 points. **Main outcome measures:** The appropriateness of the medical terms for ambiguous genitalia was assessed on a numerical scale. **Results:** The analysis revealed which terms referring to ambiguous genitalia were deemed the most appropriate by students. **Conclusions:** When a child is born with genital abnormalities, interdisciplinary diagnostic procedures must be implemented and counseling for family members should be provided. Moreover, the nomenclature for such anomalies should be reviewed. A proper diagnosis of disorders of sexual development is also important from the oncological point of view – a patient with a “Y” in the karyotype requires prophylactic gonadectomy as part of germinal cancer prevention – for example germinal tumors (dysgerminoma).

**Key words:** sex, gynecology, sexology, ambiguous genitalia, neonatology

## Содержание

**Введение:** Нарушение формирования половых органов представляет существенную проблему как с медицинской, так и этической точки зрения. Информация, касающаяся пола новорожденного, имеет очень важное значение в процессе воспитания и существенным образом влияет на половую идентичность ребенка. О нарушении формирования половых органов необходимо информировать, с соблюдением принципов врачебной этики, соответствующим, доступным и профессиональным образом. **Цель:** На основании оценки студентов акушерства авторы работы определили, какие медицинские термины, касающиеся неправильно сформированных половых органов, являются самыми соответствующими. **Описание исследования:** Студентам акушерства показали фотографии детей с разными пороками развития половых органов. Им также представили список медицинских терминов, которые отвечают каждому пороку. Затем попросил оценить адекватность терминов в диапазоне от 0 до 5. **Учреждение:** Медицинский университет в Познани и Государственная высшая профессиональная школа в Калише. **Популяция:** 209 студентов медицины со специализацией «акушерство». **Методы:** Участникам показаны фотографии новорожденных с пороками половых органов. Их попросили выбрать самый адекватный термин из списка названий, содержащихся в анкете – путем присвоения каждому определению от 0 до 5 баллов. **Главный показатель результатов:** Адекватность медицинских терминов, описывающих половые органы, сформированные с нарушением, оценивалась по числовой шкале. **Результаты:** Анализ показал, какие термины, касающиеся половых органов, сформированных с нарушением, студенты сочли самыми соответствующими. **Выводы:** В случае рождения ребенка с нарушениями в строении половых органов, необходимо обеспечить родителям психологическую помощь и начать разнонаправленную диагностическую процедуру. Необходимо также оценить терминологию, связанную с такими пороками. Соответствующий диагноз нарушений полового развития является также существенным с онкологической точки зрения – пациентов с «Y» в кариотипе необходимо направить на устранение гонад в рамках профилактики герминогенного рака, напр. герминогенных опухолей (dysgerminoma).

**Ключевые слова:** пол, гинекология, сексология, нарушение формирования половых органов, неонатология

## WSTĘP

Narodziny dziecka z nietypowo ukształtowanymi narządami płciowymi są wskazaniem do rozpoczęcia natychmiastowej wielospecjalistycznej diagnostyki i zapewnienia rodzicom wsparcia psychologicznego. Bardzo ważny jest sposób, w jaki położni przekazują informacje o stanie noworodka. W chwili przyjścia dziecka na świat dla rodziców największe znaczenie mają jego zdrowie i płeć. Te pierwsze informacje okazują się istotne także w procesie

## INTRODUCTION

The birth of a child with ambiguous genitalia calls for an immediate specialist and interdisciplinary diagnostic process as well as counseling for parents. The manner in which obstetricians convey medical information is important. The most significant issues for parents at the moment of birth are the health and sex of the newborn. This first set of information is important for upbringing as well, which has a significant impact on shaping gender identity.

wychowania, mającym duży wpływ na kształtowanie tożsamości płciowej dziecka. Rodzice zazwyczaj nie są przeszkoleni w zakresie medycyny, dlatego wszelkie informacje należy im przekazywać w sposób odpowiedni, przystępny i profesjonalny, z zachowaniem zasad etyki lekarskiej<sup>(1,2)</sup>.

## MATERIAŁ I METODY

Oceniono wiedzę 209 studentów położnictwa. Studentom Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu i Państwowej Wyższej Szkoły Zawodowej w Kaliszu pokazano zdjęcia noworodków z nietypowo ukształtowanymi narządami płciowymi. Następnie poproszono o wybór najbardziej adekwatnego terminu opisującego nieprawidłowości w budowie narządów płciowych z listy terminów zawartych w kwestionariuszu – przez przyznanie im od 0 do 5 punktów. Badanie przeprowadzono w celach edukacyjnych i dydaktycznych, więc zatwierdzenie przez komisję bioetyczną nie było konieczne. Treść pytań oceniła jedna z autorek pracy, absolwentka podyplomowych studiów z zakresu etyki na Uniwersytecie im. Adama Mickiewicza w Poznaniu (dr n. med. G. Jarząbek-Bielecka).

## WYNIKI

Z przeprowadzonej analizy wynika, że zdaniem studentów pokazane na zdjęciach nietypowo ukształtowane narządy płciowe najbardziej adekwatnie określają terminy (tabela 1):

1. androgynia;
2. interseksualność;
3. zaburzenia rozwoju płci;
4. dysgeneza gonad;
5. obojnactwo.

## OMÓWIENIE

Niniejsze badanie wykazało potrzebę ciągłego przekazywania studentom położnictwa wiedzy z zakresu zaburzeń rozwoju płci i omówienia tych kwestii z naciskiem na aspekty etyczne.

Parents are not usually trained in medicine. Therefore, information should be passed on in an appropriate, clear, and yet professional manner, in line with medical ethics<sup>(1,2)</sup>.

## MATERIAL AND METHODS

The knowledge of 209 students of obstetrics was assessed. The students of Poznan University of Medical Sciences and Vocational State School in Kalisz were shown pictures of a neonate with ambiguous genitals. They were then asked to select the most appropriate term for ambiguous genitals from options provided in the ambiguous genitals questionnaire by grading each term with 0–5 points.

The study was conducted for educational and teaching purposes, and therefore a review by an ethics committee was not required. The content of the questions was reviewed by one of the authors, who has completed postgraduate studies in ethics at Adam Mickiewicz University in Poznan (Jarząbek-Bielecka G., MD, PhD).

## RESULTS

The analysis revealed that the students deemed the following terms the most appropriate in denoting ambiguous genitalia shown in the pictures (see Table 1):

1. androgyny;
2. intersex;
3. disorders of sex development;
4. gonadal dysgenesis;
5. hermaphroditism.

## DISCUSSION

The study shows the need for constant transfer of knowledge regarding disorders of sex development to students of obstetrics and for a discussion about these issues with a focus on ethical aspects.

Even in the era of widespread prenatal sex determination, the mother's first question after birth is usually: "is it a boy or a girl?" followed by questions concerning the

Ocena płci <i>Sex assessment, all</i>	N ważnych opinii <i>N of valid</i>	Średnia <i>Moderate</i>	SD	Mediana <i>Median</i>	Min.	Maks. <i>Max.</i>
Obojnactwo <i>Hermaphroditism</i>	209	2,9	1,6	2,9	0	5
Androgynia <i>Androgyny</i>	209	4,5	0,9	4,9	0	5
Interseksualność <i>Intersex</i>	209	4,4	0,9	4,9	0	5
Zaburzenia rozwoju płci <i>Disorders of sex development</i>	209	4,3	1,2	4,8	0	5
Dysgeneza gonad <i>Gonadal dysgenesis</i>	209	3,7	1,5	3,9	0	5

Tabela 1. Opisowe dane statystyczne dotyczące opinii studentów  
Table 1. Descriptive statistic of students

Nawet w dobie powszechności rozpoznawania płci płodu pierwsze pytanie matki po urodzeniu dziecka zwykle brzmi: „Czy to chłopiec, czy dziewczynka?”. Następnie pada pytanie o zdrowie noworodka. Od tego momentu prawie wszystkie aspekty życia dziecka będą związane z przydzieloną mu płcią. Dlatego też przyjsię na świat dziecka z – choćby łagodnymi – nieprawidłowościami narządów płciowych jest wskazaniem do natychmiastowego rozpoczęcia diagnostyki wielospecjalistycznej i zapewnienia rodzinie wsparcia psychologicznego.

Badanie zewnętrznych narządów płciowych powinno uwzględniać dokładne pomiary struktur anatomicznych w odniesieniu do wartości referencyjnych<sup>(1-5)</sup>. Charmian Quigley i Frank French zaproponowali skalę oceny wyglądu zewnętrznych narządów płciowych u osób z zespołem braku wrażliwości na androgeny (*androgen insensitivity syndrome*, AIS).

Determinacja (rozwój jąder lub jajników) i różnicowanie płci (rozwój wewnętrznych struktur i zewnętrznych narządów płciowych) mają miejsce w czasie życia płodowego; są procesem złożonym, uwzględniającym produkty wielu genów (tabela 2)<sup>(4)</sup>. W początkowym etapie płęć chromosomalna określa jest w momencie zapłodnienia komórki jajowej z kariotypem 23,X przez plemnik z kariotypem 23,X lub 23,Y. Brak chromosomu X prowadzi do zespołu Turnera. Z kolei całkowity lub częściowy brak chromosomu Y wiąże się z różnymi fenotypami.

W kolejnym etapie rozwijają się struktury płciowe męskie i żeńskie. Obustronne przewody Wolffa i Müllera oraz wewnętrzne narządy płciowe (żeńskie) nie zmieniają się aż do ósmego tygodnia ciąży. Geny biorące udział w tych wczesnych etapach rozwoju gonad bipotencjalnych (grzebienia płciowego) u ludzi to: *LIM1* (zwany także *LHX9* – *LIM homeobox protein 9*), *WT1* (*Wilms tumor suppressor 1*), *SF1* (*steroidogenic factor 1*), *EMX2* (*empty spiracles homologue 2*) i *M33* (*chromobox homologue 2*)<sup>(5)</sup>.

baby's health condition. From that point on, nearly all aspects of the baby's life will be influenced by gender assignment. Therefore, the birth of a child with even mild genital abnormalities should trigger an immediate interdisciplinary diagnostic process and counseling for family members. The examination of the external genitalia should include precise measurements of anatomic features in reference to the normative values<sup>(1-5)</sup>. Drs. Charmian Quigley and Frank French proposed a scale to grade the appearance of the external genitalia in patients with androgen insensitivity syndrome (AIS).

Sex determination (development of the testis or ovary) and differentiation (development of the internal duct structures and external genitalia) take place during the fetal period and are complex processes involving products of multiple genes (Table 2)<sup>(4)</sup>. At the initial stage, chromosomal sex is determined upon fertilization of the ovum with the 23,X karyotype by a spermatozoon with the 23,X or 23,Y karyotype. The loss of the X chromosome leads to Turner syndrome whereas the complete or partial loss of the chromosome Y is associated with variable phenotypes.

At the next stage, the reproductive tracts of the male and female fetus form. The bilateral Wolffian and Müllerian ducts as well as the external (female) genitalia remain identical until gestational age of eight weeks. Genes involved at these early stages of bipotential gonad (urogenital ridge) formation in humans include: *LIM1* (also called *LHX9* for LIM homeobox protein 9), *WT1* (Wilms tumor suppressor 1), *SF1* (steroidogenic factor 1), *EMX2* (empty spiracles homologue 2), and *M33* (chromobox homologue 2)<sup>(5)</sup>.

The next step in the determination of gonads involves the sex-determining region of chromosome Y (*SRY*). Gonads of a fetus expressing *SRY* will develop into testes. The *SRY* gene product has DNA-binding properties that activate expression of other genes. The lack of *SRY* determines the development of gonads into ovaries. As each fetus has the

<b>Stopień 1.</b> <i>Grade 1</i>	PAIS	Narządy płciowe męskie, niepłodność <i>Male genitals, infertility</i>
<b>Stopień 2.</b> <i>Grade 2</i>	PAIS	Narządy płciowe męskie z niewielkim upośledzeniem maskulinizacji; izolowane spodziectwo <i>Male genitals but mildly "under-masculinized," isolated hypospadias</i>
<b>Stopień 3.</b> <i>Grade 3</i>	PAIS	Przeważnie narządy płciowe męskie, ale upośledzenie maskulinizacji jest większe (spodziectwo kroczone, małe prącie, wnętrostwo, czyli brak zstąpienia jąder, i/lub dwudzielna moszna) <i>Predominantly male genitals but more severely "under-masculinized" (perineal hypospadias, small penis, cryptorchidism i.e. undescended testes, and/or bifid scrotum)</i>
<b>Stopień 4.</b> <i>Grade 4</i>	PAIS	Dwuznaczny obraz narządów płciowych, silnie ograniczona maskulinizacja (struktura pośrednia między łechtaczką a prąciem) <i>Ambiguous genitals, severely "under-masculinized" (phallic structure that is indeterminate between a penis and a clitoris)</i>
<b>Stopień 5.</b> <i>Grade 5</i>	PAIS	Zasadniczo narządy płciowe żeńskie (w tym oddzielne ujście cewki moczowej i pochwy, łagodny przerost łechtaczki) <i>Essentially female genitals (including separate urethral and vaginal orifices, mild clitoromegaly i.e. enlarged clitoris)</i>
<b>Stopień 6.</b> <i>Grade 6</i>	PAIS	Narządy płciowe żeńskie z obecnością owłosienia łonowego/pachowego <i>Female genitals with pubic/underarm hair</i>
<b>Stopień 7.</b> <i>Grade 7</i>	CAIS	Narządy płciowe żeńskie z niewielką ilością lub brakiem obecności owłosienia łonowego/pachowego <i>Female genitals with little or no pubic/underarm hair</i>

Tabela 2. Skala Quigley–Frencha  
Table 2. Quigley–French Scale

W kolejnym etapie determinacji gonad uczestniczy gen *SRY* (*sex-determining region Y*). Gonady płodowe z ekspresją czynnika *SRY* rozwiną się w jądra. Produkt genu *SRY* ma właściwości wiążące DNA, które aktywują ekspresję innych genów. Jego brak determinuje rozwój gonad w jajniki. Ponieważ przy braku obecności czynników decydujących o płci męskiej każdy płód ma zdolność rozwinięcia fenotypu żeńskiego, płeć żeńska u ssaków jest często określana mianem podstawowej lub biernej. Jednak ostatnie badania<sup>(6,7)</sup> wskazują, że determinacja płci żeńskiej to proces aktywny, kontrolowany na poziomie molekularnym i zależny od R-spondyny 1, kodowanej przez gen *RSPO1*. R-spondyna 1 wykazuje interakcję ze szlakiem WNT4 (*wingless-type MMTV integration site 4*) w determinacji płci żeńskiej. WNT4 zwiększa transkrypcję genów szlaku żeńskiego, takich jak *Bmp2* (*bone morphogenesis protein 2*) i *Fst* (kodujący folistatynę), oraz wycisza geny szlaku męskiego.

W czasie kolejnego etapu różnicowania płci z cholesterolu syntetyzowany jest testosteron, wydzielany przez komórki Leydiga, a z komórek Sertolego wydzielany jest czynnik anti-müllerowski (*anti-müllerian hormone*, AMH). Testosteron pobudza rozwój przewodów męskich (Wolffa), a czynnik AMH hamuje rozwój przewodów żeńskich (Müllera). Przy braku testosteronu i AMH przewody żeńskie rozwijają się nadal, podczas gdy męskie ulegają regresji<sup>(6,7)</sup>.

W ostatnim etapie testosteron zaczyna pobudzać komórki docelowe zewnętrznych narządów płciowych, gdzie przekształca się w dihydrotestosteron (DHT) pod wpływem steroidowej 5 $\alpha$ -reduktazy. DHT wiąże się z receptorem androgenowym (AR) w jądrze. Gen dla AR znajduje się na chromosomie X (Xql 1–12)<sup>(8)</sup>. Wytworzenie się kompleksu DHT/AR inicjuje procesy molekularne odpowiedzialne za maskulinizację zewnętrznych narządów płciowych. Cewka moczowa męska, prącie i moszna formują się między 8. a 14. tygodniem życia płodowego. W przypadku braku tego kompleksu narządy płciowe zachowują formę żeńską. Brak hormonu AMH pozwala na to, aby przewody Müllera rozwinęły się w jajowody, macicę i górną część (dwie trzecie) pochwy. Rozwój narządów płciowych ściśle wiąże się z rozwojem układu moczowego i trawiennego, na co wpływają czynniki zarówno genetyczne, jak i hormonalne<sup>(8)</sup>.

Zstępowanie jąder do moszny rozpoczyna się w 22. tygodniu życia płodowego – od ruchu przezbrzusznego w kierunku pierścienia pachwinowego. W tej wstępnej fazie z więzadła łączącego gonady ze ścianą jamy brzusznej rozwija się jądrowód, który łączy niższą część jądra z niższą częścią moszny i pomaga przesunąć jądro ku dołowi, w okolice przyszłego kanału pachwinowego. Uważa się, że ten aktywny proces zależy od wydzielania hormonu AMH przez komórki Sertolego jądra płodowego. Drugi etap zstępowania jądra z kanału pachwinowego do moszny odbywa się pod wpływem androgenów, wytwarzanych przez komórki Leydiga płodowego jądra<sup>(8)</sup>. Proces zstępowania jąder nie został dotąd ostatecznie wyjaśniony. Mogą brać w nim udział także inne czynniki, np. nieproporcjonalny rozwój zarodka, jądrowód, ciśnienie śródbrzuszne, rozwój

ability to differentiate towards the female phenotype, in the absence of factors directing it towards the male phenotype, the female sex in mammals is often called the basic or passive sex. However, recent studies<sup>(6,7)</sup> indicate that ovarian determination is an active process controlled at the molecular level and dependent on R-spondin 1 coded by the *RSPO1* gene. R-spondin 1 interacts with the WNT4 (*wingless-type MMTV integration site 4*) pathway in ovarian determination. WNT4 increases transcription of the ovarian pathway genes, such as *Bmp2* (*bone morphogenesis protein 2*) and *Fst* (*folistatin*), as well as causes downregulation of the testicular pathway.

At the next stage of sex differentiation, testosterone is synthesized from cholesterol and secreted by the Leydig cells while anti-müllerian hormone (AMH) is secreted from the fetal Sertoli cells of the testes. Testosterone stimulates development of the male (Wolffian) ducts while AMH inhibits development of the female (Müllerian) ducts. In the absence of testosterone and AMH, female ducts continue to grow while male ducts regress<sup>(6,7)</sup>.

At the last stage, testosterone begins to stimulate target cells of the external genitalia where it is converted to dihydrotestosterone (DHT) by steroid 5 $\alpha$ -reductase. DHT binds to the androgen receptor (AR) in the nucleus. The AR gene has been localized on the chromosome X (Xql 1–12)<sup>(8)</sup>. The formation of the DHT/AR complex initiates molecular processes responsible for masculinization of the external genitalia. The penile urethra, penis, and scrotum form between week 8 to 14 of gestation. In its absence, genitalia will retain their female phenotype. The lack of AMH permits the Müllerian ducts to develop into the fallopian tubes, uterus, and the upper two-thirds of the vagina. The development of the genitalia is closely related to that of the urinary and gastrointestinal systems, influenced by both genetic and hormonal factors<sup>(8)</sup>.

The descent of the testes into the scrotum begins at 22 weeks of gestation from the transabdominal movement down into the internal inguinal ring. During this initial phase, the gubernaculum, connecting the inferior part of the testis to the lower part of the scrotum, develops from the ligaments connecting the gonads with the abdominal wall and helps to guide the testicular descent close to the area of the future inguinal canal. It is believed that this active process depends on the secretion of AMH by the Sertoli cells of the fetal testes. The second phase of the testicular descent from the inguinal canal to the scrotum is controlled by androgens secreted by the fetal gonad Leydig cells<sup>(8)</sup>. The actual process of the descent is still not fully elucidated; other factors in its mechanism may include: disproportional embryonal growth, gubernaculum, intra-abdominal pressure, development of the epididymis, the presence of AR in the target tissues, and normal function of the Leydig and Sertoli cells. The lack of the final descent of one or both testes into the scrotum, called cryptorchidism, is one of the most common developmental defects, found in 3–5% of full-term male newborns<sup>(9)</sup>.

najądrza, obecność AR w końcowych narządach oraz prawidłowa czynność komórek Leydiga i Sertolego. Brak ostatego zstąpienia jednego lub obu jąder do moszny, zwany wnetrostwem, to jedna z najczęściej występujących wad rozwojowych. Obserwuje się ją u 3–5% noworodków płci męskiej urodzonych w terminie<sup>(9)</sup>.

### ZMIANA TERMINOLOGII ZWIĄZANEJ Z ZABURZENIAMI ROZWOJU PŁCI

Urodzenie się dziecka z nietypowo ukształtowanymi narządami płciowymi (w przeszłości określanymi jako obojnacze) jest dla rodziców i dalszej rodziny powodem dużego stresu. Szybkie zaangażowanie odpowiednich specjalistów i personelu medycznego oraz diagnostyka laboratoryjna i radiologiczna mają kluczowe znaczenie dla postawienia diagnozy, wdrożenia leczenia i opieki nad noworodkiem, a także dla jak najszybszego ustalenia jego płci.

Nazewnictwo związane z tymi zaburzeniami i postępowanie z pacjentami są przedmiotem wielu dyskusji i kontrowersji. Aktualną terminologię zaburzeń różnicowania płci opublikowano w 2006 roku – jako stanowisko panelu ekspertów z Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) i European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). W tabeli 3 zestawiono nowe i wcześniej stosowane nazwy.

Na podstawie doświadczenia w diagnostyce i długofalowej opiece nad pacjentami z nietypowo ukształtowanymi narządami płciowymi oraz po uwzględnieniu doniesień, w tym najnowszych badań w zakresie mechanizmów molekularnych determinacji i różnicowania płci, a także nowych możliwości chirurgicznych i rozwoju technik psychoseksualnych eksperci ustalili, jak opiekować się pacjentem z wrodzonymi malformacjami narządów płciowych i trudnościami w określeniu płci. Ze względu na aspekty etyczne zaproponowano nowy termin – „zaburzenia rozwoju płci” (*disorders of sex development*, DSD), który obejmuje heterogenną grupę zaburzeń wrodzonych charakteryzujących się nietypowym fenotypem narządów płciowych.

### MODIFICATION OF NOMENCLATURE IN DISORDERS OF SEXUAL DIFFERENTIATION

The birth of an infant with atypical-appearing genitalia (historically called “hermaphrodite”) is accompanied by enormous stress to the parents and extended family. The swift involvement of pertinent subspecialists, support personnel, and laboratory and radiological diagnostics is crucial for the diagnosis, treatment and management of the newborn, including, when appropriate, correct sex assignment as early as possible.

The terminology associated with these disorders and their management has been a subject of discussion and controversy. The current nomenclature regarding sexual differentiation was published in 2006 as the consensus of a group of experts from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (LWPES) and the European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE). Table 3 compares the new terminology with the previously used terms.

The expert group used their experience in the diagnosis and long-term management of patients with ambiguous genitalia as well as literature reports, including current research into the molecular mechanisms of sexual determination and differentiation. The group also took into account advances in surgical techniques and psychosexual development to arrive to consensus concerning the management of patients with congenital anatomical abnormalities of the genitalia and problems with sex assignment. Due to ethical concerns, a new term: “disorders of sex development” (DSD), was proposed to encompass the heterogeneous group of congenital disorders characterized by the phenotype of atypical genitalia. DSD has since replaced the previously used controversial terms such as “intersex”, “hermaphroditism”, “pseudo hermaphroditism”, “sex reversal” and gender-based labels<sup>(10)</sup>.

The expression “disorders of sex development” is more accurate because it encompasses the entire process of development, acknowledging that disorders can occur at any stage,

Dotychczasowa terminologia <i>Previous</i>	Proponowana terminologia <i>Proposed</i>
Interseksualność <i>Intersex</i>	DSD
Obojnactwo rzekome męskie, niedostateczna wirylizacja i maskulinizacja noworodka płci męskiej o kariotypie XY <i>Male pseudohermaphrodite, undervirilization of an XY male, and undermasculinization of an XY male</i>	46,XY DSD
Obojnactwo rzekome żeńskie, nadmierna wirylizacja i maskulinizacja noworodka płci żeńskiej o kariotypie XX <i>Female pseudohermaphrodite, overvirilization of an XX female, and masculinization of an XX female</i>	46,XX DSD
Obojnactwo prawdziwe <i>True hermaphrodite</i>	Jajnikowo-jądrowe DSD <i>Ovotesticular DSD</i>
Płeć męska o kariotypie 46,XX lub odwrócenie płci 46,XX <i>XX male or XX sex reversal</i>	46,XX jądrowe DSD <i>46,XX testicular DSD</i>
Odwrócenie płci XY <i>XY sex reversal</i>	Całkowita dysgeneza gonad z kariotypem 46,XY <i>46,XY complete gonadal dysgenesis</i>

Tabela 3. Propozycja nowej terminologii<sup>(10)</sup>

Table 3. Proposed revised nomenclature<sup>(10)</sup>

Od tej pory termin DSD zastąpił wcześniej stosowane kontrowersyjne nazwy, takie jak „interseksualność”, „obojnactwo”, „obojnactwo rzekome”, „odwrócenie płci” oraz inne, zależne od płci<sup>(10)</sup>.

Termin „zaburzenia rozwoju płci” jest bardziej trafny, ponieważ obejmuje cały proces rozwojowy – uwzględnia zaburzenia powstające na każdym jego etapie, w tym determinację płci chromosomalnej, gonadalnej i genitalnej. Wcześniejsza terminologia była często nieprecyzyjna i miała pejoratywny wydźwięk<sup>(11,12)</sup>.

Zaburzenia determinacji płci, wynikające z procesu duplikacji, mutacji czy delecji genów określających płeć oraz często prowadzące do rozbieżności między płcią genotypową a płcią fenotypową, nie są u ludzi zjawiskiem rzadkim – występują u 1 na 20 tys. noworodków. Zaburzenia różnicowania płci, w których gonady rozwijają się normalnie, ale wady genetyczne i hormonalne prowadzą do nieprawidłowości w budowie wewnętrznych lub zewnętrznych narządów płciowych, są częstsze – dotyczą około 1% populacji<sup>(13)</sup>. Dane z Polski wskazują, że częstość omawianych zaburzeń wynosi 0,24%, a większość pacjentów ma genotyp XY. Fenotyp żeński obserwuje się u 1 na 3 tys. osobników o genotypie XY, a fenotyp męski – u 1 na 20 tys. osobników o genotypie XX<sup>(14)</sup>.

### OPIEKA NAD NOWORODKIEM Z NIETYPOWO UKSZTAŁTOWANYMI NARZĄDAMI PŁCIOWYMI

Zdaniem autorów rozpoznanie DSD u dziecka wymaga zaangażowania wielospecjalistycznego zespołu lekarzy doświadczonych w długoterminowej opiece nad podobnymi pacjentami, a takimi zespołami dysponują jedynie ośrodki o wyższej referencyjności. Istotne znaczenie ma zintegrowane podejście wszystkich specjalistów, czyli przekazywanie rodzicom spójnych informacji i planów dotyczących opieki nad pacjentem. Należy wyczerpująco wyjaśnić rodzicom biologiczne podstawy determinacji płci i potencjalne przyczyny DSD u dziecka. Trzeba się upewnić, że rodzice w pełni rozumieją przedstawione kwestie, oraz informować

including chromosomal, gonadal or genital determination. The previously used nomenclature was often imprecise and could be perceived as pejorative<sup>(11,12)</sup>.

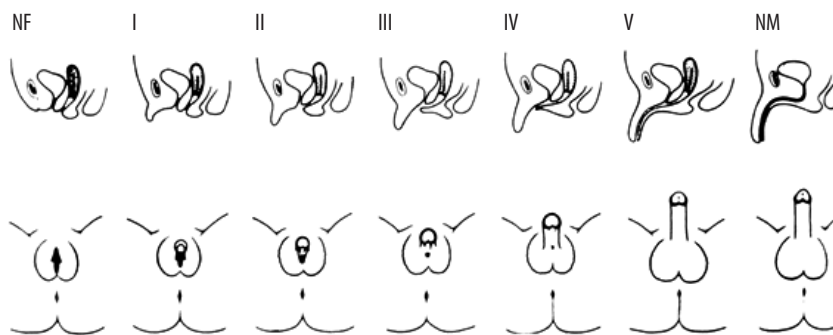
Disorders of sex determination resulting from duplications, mutations, or deletions of sex-determining genes and typically leading to a discrepancy between genotypic and phenotypic sex, are not uncommon in humans and affect 1 in 20 000 newborns. Disorders of sexual differentiation where gonads develop normally but genetic or hormonal defects result in abnormalities of the internal or external genitalia are more common – about 1%<sup>(13)</sup>. The data from Poland suggest the prevalence of 0.24%, with most of the children carrying the XY genotype. The female phenotype was found in 1:3000 XY babies while the male phenotype was present in only 1:20 000 XX babies<sup>(14)</sup>.

### MANAGEMENT OF A NEWBORN WITH ATYPICAL-APPEARING GENITALIA

We believe that the diagnosis of a child with DSD requires an interdisciplinary team experienced in long-term management of such patients and generally available only in tertiary care centers. An integrated approach is essential to convey consistent information and discuss the management plan with parents. They should be given a complete biological background concerning sex determination and potential causes of DSD in their child, which should be presented in a manner that ensures their understanding of the issues. Parents should be kept fully informed regarding diagnostic tests planned and interpretation of results. Moreover, parents should be offered psychological counseling on how to optimally share key information with more distant members of their family. If surgical intervention is recommended, indications, timing and access to appropriate services should be discussed as well<sup>(15,16)</sup>.

### DIAGNOSIS OF DSD – BASIC TESTS

While our understanding of genetics of sex determination has advanced rapidly (more than 30 genes are known



Rys. 1. Skala Pradera (zaczerpnięto z: White P.C., Speiser P.W.: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr. Rev.* 2000; 21: 245–291)

Fig. 1. Prader scale (from White P.C., Speiser P.W.: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr. Rev.* 2000; 21: 245–291)

o wszelkich planowanych badaniach diagnostycznych (a następnie o interpretacji wyników). Należy także zagwarantować rodzicom pomoc psychologiczną w optymalnym przekazywaniu kluczowych informacji dalszej rodzinie. Ważne jest również omówienie wskazań, terminu i dostępności potencjalnego zabiegu chirurgicznego<sup>(15,16)</sup>.

## ROZPOZNANIE DSD – BADANIA PODSTAWOWE

Pomimo znaczącego postępu w rozumieniu genetycznych aspektów związanych z determinacją płci (wiadomo o ponad 30 genach biorących udział w etiopatogenezie DSD) u wielu dzieci nie można określić molekularnego podłoża zaburzenia. Istniejące algorytmy mają ograniczoną wartość – ze względu na szerokie spektrum fenotypów i polimorfizmów genetycznych oraz niejednokrotnie długi czas oczekiwania na wyniki badań, które można przeprowadzić jedynie w wyspecjalizowanych, ale niepowszechnych laboratoriach dysponujących odpowiednim doświadczeniem.

Zebranie wywiadu rodzinnego i prenatalnego oraz badanie fizykalne są zwykle pierwszymi krokami do rozpoznania DSD. W wywiadzie należy uwzględnić:

- przyjmowanie przez matkę hormonów w czasie ciąży;
- wirylizację u matki przed ciążą lub w jej trakcie (w obu przypadkach skutkiem bywa wirylizacja u płodu o karyotypie XX);
- pokrewieństwo rodziców (wyższe ryzyko wystąpienia cech recesywnych);
- występowanie w rodzinie nietypowo ukształtowanych narządów płciowych lub umieralność noworodków/niemowląt (szczególnie potomstwa płci męskiej), co może wskazywać na nierozpoznane przypadki wrodzonego przerostu nadnerczy (*congenital adrenal hyperplasia*, CAH) z utratą soli.

Badanie fizykalne obejmuje oględziny noworodka pod kątem cech dysmorfii (DSD bywa częścią zespołów wrodzonych, przebiegających ze zniekształceniem twarzy i głowy, defektami ortopedycznymi i wadami serca). Obecność mikropenisu wywołana hipogonadyzmem hipogonadotropowym może wskazywać na współwystępowanie dysfunkcji przysadki mózgowej z wtórnym niskim poziomem kortyzolu we krwi i niedoczynnością tarczycy.

to contribute to the etiopathogenesis of DSD), the specific molecular disorder cannot be defined in many children. The existing algorithms are of limited value, due to the wide spectrum of phenotypes and genetic polymorphisms as well as often long time needed to complete genotyping in highly specialized, but rare, laboratories with appropriate expertise.

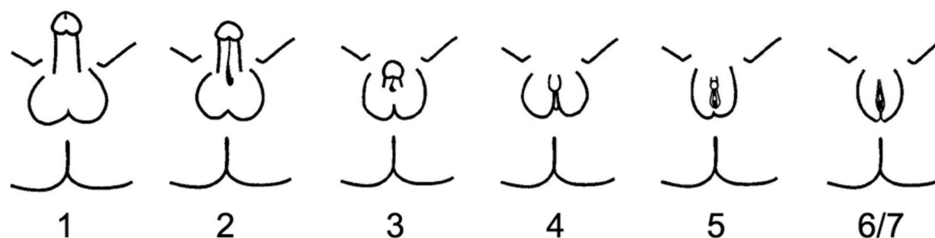
Prenatal and family history as well as physical examination are an essential first step in the diagnosis of DSD. The history should include:

- prenatal exposure to hormones administered to the mother;
- virilization of the mother before or during the pregnancy (both may cause virilization of a fetus with the XX karyotype);
- parental consanguinity (increased risk of recessive traits);
- family history of atypical-appearing genitalia or neonatal/infant mortality (especially of male offspring) that may point to undiagnosed cases of congenital adrenal hyperplasia (CAH) with salt loss.

Physical examination includes inspection of the neonate for potential dysmorphic features (DSD may be a part of congenital syndromes including head or facial dysmorphisms and orthopedic or heart defects). The presence of micropenis due to hypogonadotropic hypogonadism may suggest a coexistent pituitary dysfunction with secondary hypocortisolemia and hypothyroidism. The examination of the external genitalia includes precise measurements of anatomical structures in relation to the normative values. The Prader scale helps to evaluate the degree of external genitalia virilization in females<sup>(17)</sup>. In addition, the examination includes:

- presence of gonads;
- hyperpigmentation of the external genitalia (also breast areola and ear lobes); it is a marker of elevated adrenocorticotropin (ACTH) levels in CAH<sup>(18)</sup>.
- corrugation of the labioscrotal folds;
- length, width and symmetry of the corpora;
- ventral flexion of the penis (an indication that the organ is longer than it appears);
- presence and degree of hypospadias;
- degree of labioscrotal fusion.

The well-formed penis and significant labioscrotal rugae may suggest prenatal exposure to elevated testosterone (and DHT) levels.



Rys. 2. Skala Quigley-Frencha (Quigley C.A., De Bellis A., Marschke K.B. i wsp.: *Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. Endocr. Rev.* 1995; 16: 271–321)

Fig. 2. Quigley-French scale (Quigley C.A., De Bellis A., Marschke K.B. et al.: *Androgen receptor defects: historical, clinical, and molecular perspectives. Endocr. Rev.* 1995; 16: 271–321)



Badanie zewnętrznych narządów płciowych powinno też uwzględniać dokładne pomiary struktur anatomicznych w odniesieniu do wartości referencyjnych. Skala Pradera pozwala na ocenę stopnia wirylizacji zewnętrznych narządów płciowych u dziewczynek<sup>(17)</sup>. Ponadto badanie obejmuje:

- obecność gonad;
- hiperpigmentację zewnętrznych narządów płciowych (w tym otoczki brodawki sutkowej i płatków małżowiny usznej), która wskazuje na występowanie podwyższonego poziomu hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) w przebiegu CAH<sup>(18)</sup>;
- pofałdowanie fałdów wargowo-mosznowych;
- długość, szerokość i symetrię ciał jamistych;
- występowanie brzuszego zagięcia prącia (wskazujące, że narząd jest dłuższy, niż wynika z pomiaru);
- występowanie i stopień spodziectwa;
- stopień zrostu fałdów wargowo-mosznowych.

Dobrze wykształcone prącie i znaczne pofałdowanie fałdów wargowo-mosznowych mogą wskazywać na śródmaciczną ekspozycję na wysokie stężenia testosteronu (i DHT).

Niesymetryczna wirylizacja oznacza, że tylko jedna z gonad wydziela testosteron, a po przeciwnej stronie występuje wadliwie rozwinięte jądro lub wadliwie rozwinięty jajnik (w przypadku jajnikowo-jądrowej postaci DSD).

## ROZPOZNANIE DSD – BADANIA LABORATORYJNE I OBRAZOWE

Wyniki badania przedmiotowego i podmiotowego ukierunkowują diagnostykę laboratoryjną i obrazową. Badania wymienione poniżej należy wykonać w pierwszej kolejności. Wyniki dostępne są szybko i w wielu przypadkach umożliwiają ustalenie płci noworodka.

Początkowe badania diagnostyczne powinny obejmować:

- standardową analizę kariotypu, test chromosomów X i Y (nawet jeśli badanie takie wykonano przed narodzeniem dziecka);
- oznaczenie stężenia 17-hydroksyprogesteronu (17-OHP), testosteronu, gonadotropin i AMH;
- oznaczenie stężenia elektrolitów w surowicy (Na, K);
- badanie ultrasonograficzne miednicy i jamy brzusznej, w tym nerek;
- badanie ogólne moczu.

Badania uzupełniające w diagnostyce DSD to:

- genitogram z wprowadzeniem środka kontrastowego do zatoki moczowo-płciowej (aby lepiej zobrazować wewnętrzne struktury płciowe);
- test stymulacji ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) w celu potwierdzenia obecności komórek Leydiga zdolnych do produkcji testosteronu (różne protokoły badania). Badanie to jest pomocne także w diagnostyce wad metabolicznych związanych z syntezą testosteronu i DHT;
- test stymulacji hormonu adrenokortykotropowego (ACTH), jeśli badanie steroidów nadnerczowych daje niejednoznaczne wyniki (łagodne zaburzenia steroidogenezy);

Asymmetric virilization indicates that only one gonad secretes testosterone; the contralateral dysgenetic testis or ovary is present (in the case of ovotesticular DSD).

## DIAGNOSIS OF DSD – LABORATORY AND IMAGING TESTS

The history and physical examination direct the line of laboratory and imaging workup. The tests listed below have a priority; the results are available quickly and, in many cases, allow gender assignment for the newborn.

The initial workup of DSD should include:

- standard karyotyping with X- and Y-specific probe detection (even if prenatal karyotype was obtained);
- blood levels of 17-hydroxyprogesterone (17-OHP), testosterone, gonadotropins and AMH;
- serum electrolytes (Na, K);
- pelvic and abdominal sonography, including kidneys;
- urinalysis.

Additional diagnostic tests in DSD include:

- genitogram with retrograde injection of contrast media into the urogenital sinus (to outline internal genital structures);
- human chorionic gonadotropin (hCG) stimulation test to confirm the presence of Leydig cells able to produce testosterone (protocols vary); also helpful in the diagnosis of metabolic defects of testosterone and DHT synthesis;
- adrenocorticotropin (ACTH) stimulation test if basal adrenal steroids are inconclusive (milder disorders of steroidogenesis);
- genotyping for specific gene variants (mostly available only in research laboratories);
- magnetic resonance imaging (MRI) of the pelvis.

In older children and adults:

- evaluation of gender identity (psychological sex);
- verification of previously assigned gender (social or legal sex).

The standard karyotype does not determine gender; it only confirms the presence of the X- or Y-chromosome material and does not exclude mosaicism. The examination of the karyotype in a larger number of cells as well as in the skin in gonadal tissue is recommended.

Hormones should be measured in a specialized laboratory using validated tests. The results should be compared to the age-specific normal values. In some instances, hormone levels may need to be measured several times for the evaluation of the change in their levels.

Imaging examinations should be scheduled towards the end of the first week of life as they may aid gender assignment. A genitogram with a contrast agent may also be helpful for planning a future surgical intervention, if needed.

Swyer's syndrome 46,XY in girls (characterized by female phenotype, female internal reproductive organs, normal height or tallness, sexual infantilism, primary amenorrhea and gonadal dysgenesis) is an important problem in gynecological praxis.

- genotypowanie w kierunku specyficznych wariantów genowych (w większości dostępne jedynie w laboratoriach naukowych);
- rezonans magnetyczny (MRI) miednicy.

W przypadku starszych dzieci i osób dorosłych konieczne są:

- ocena tożsamości płciowej (płeć psychologiczna);
- weryfikacja uprzednio przydzielonej płci (społecznej lub prawnej).

Standardowa ocena kariotypu nie określa płci dziecka, a jedynie potwierdza obecność materiału pochodzącego z chromosomu X lub Y bez wykluczenia mozaicyzmu. Zaleca się badanie kariotypu w większej liczbie komórek i w wycinkach z gonad.

Poziomy hormonów należy oznaczać w laboratoriach specjalistycznych i za pomocą zwalidowanych metod, a ich wyniki porównać z wartościami referencyjnymi właściwymi dla wieku pacjenta. W części przypadków poziomy hormonów trzeba oznaczyć wielokrotnie i poddać analizie zmiany stężeń. Badania obrazowe powinno się zaplanować pod koniec pierwszego tygodnia życia dziecka, gdyż mogą one pomóc w ustaleniu płci. Ponadto genitogram z użyciem środka kontrastowego jest potencjalnie przydatny w planowaniu przyszłego zabiegu chirurgicznego.

U dziewcząt istotny problem w praktyce ginekologicznej stanowi zespół Swyera z kariotypem 46 XY, który charakteryzuje się żeńskim fenotypem, występowaniem żeńskich narządów płciowych, prawidłową wielkością i wzrostem, infantyлизmem płciowym, pierwotnym brakiem miesiączki i dysgenezą gonad.

Jakość badania ultrasonograficznego miednicy i jamy brzusznej zależy od lekarza. Doświadczeni radiolodzy dziecięcy są w stanie precyzyjnie potwierdzić obecność macicy, pochwy, odbytu, cewki moczowej, zatoki moczowo-płciowej i gonad, jeśli te ostatnie znajdują się w kanale pachwinowym lub w obrębie struktur wargowo-mosznowych. Ultrasonografia gonad może ujawnić obrazy specyficzne dla jąder albo jajników, ale jednoznaczne ich odróżnienie bądź potwierdzenie obecności obojnaczych narządów płciowych mogą sprawiać trudności. Problematiczne bywa również odnalezienie gonad zlokalizowanych w jamie brzusznej, a więc wynik negatywy badania USG nie wyklucza ich obecności.

W części przypadków konieczne okazuje się przeprowadzenie badania MRI miednicy, laparoskopii lub testu stymulacji hCG. Dodatkowo należy ocenić nerki – za pomocą ultrasonografii i badania moczu – ponieważ DSD spowodowane mutacją genu *WT1* bywa powiązane z agenezją nerek<sup>(19)</sup>.

Oznaczenie poziomu elektrolitów w surowicy nie jest pomocne w pierwszych dniach życia, gdyż poważny niedobór soli w przebiegu CAH zwykle rozwija się później, po ukończeniu pierwszego tygodnia życia. Przyczyną CAH jest niedobór 21-hydroksylazy (CYP21), która przekształca 17-OHP w 11-deoksykortyzol, a progesteron – w deoksykortykosteron (DOC, prekursor aldosteronu). Fenotyp kliniczny w dużej mierze zależy od stopnia niedoboru 21-hydroksylazy (CYP21). W najcięższej postaci CAH, związanej z niedoborem kortyzolu i aldosteronu, aktywność CYP21

The quality of a pelvic and abdominal sonography is operator-dependent. Experienced pediatric radiologists can accurately confirm the presence of uterus, vagina, anus, urethra, urogenital sinus, and gonads (if the gonads are localized in the inguinal canal or labioscrotal structures). Sonography of the gonads may provide images specific to testes or ovaries, but unequivocal interpretation or the diagnosis of ovotestis is difficult. Abdominal gonads may be difficult to find using sonography and thus a negative finding does not exclude their presence.

MRI of the pelvis, laparoscopy or the hCG stimulation test may occasionally be needed. The evaluation of the kidneys with sonography and urinalysis should be conducted as well since DSD caused by mutation of the *WT1* gene may be associated with renal agenesis<sup>(19)</sup>.

Determining serum electrolyte levels is not helpful in the initial days of life as a critical salt loss in CAH often appears later, usually after the first week of life. CAH is caused by the deficiency of 21-hydroxylase (CYP21) that converts 17-OHP to 11-deoxycortisol and progesterone to deoxycorticosterone (DOC, a precursor of aldosterone). The clinical phenotype is largely dependent on the severity of 21-hydroxylase (CYP21) deficiency. In the most severe form of CAH, associated with cortisol and aldosterone deficiency, less than 1% of CYP21 activity can be detected. This classical form of CAH, associated with salt loss and hypotension, has an early clinical onset and is life-threatening if untreated. Additional findings include potassium retention, hypoglycemia, and acidosis. Prior to decompensation, usually in the second or third week of live, the newborn fails to gain weight, nurses poorly, vomits, becomes dehydrated and apathetic. When left untreated, the crisis leads to prerenal renal failure, arrhythmia, and death. Male newborns are at higher risk as, in females, virilization of the external genitalia prompts earlier diagnosis.

When the enzymatic block affects only cortisol production, but aldosterone synthesis is unaffected, CAH presents as simple virilization of variable degree. In females, overproduction of adrenal androgens may cause only clitoromegaly, which may, however, be sufficient to preclude sex assignment at birth due to significantly atypical-appearing genitalia<sup>(20,21)</sup>.

The integration of history and physical examination with genetic, laboratory, and imaging findings is often sufficient to reliably assign the newborn's gender within a few days after birth. However, despite significant progress in genetics of DSD, the definite molecular diagnosis cannot be made in a sizeable proportion of patients. In these cases, biopsy and further evaluation of the gonads may be necessary.

Regardless of the type of sex development disorder, the news of developmental anomalies always comes as a shock to the mother. As was mentioned before, the manner in which the mother is informed about ambiguous genitalia of her newborn is very important. For her, the term "sex" is unambiguous and she is usually unable to comprehend the differentiation into genetic, genital, psychological,

wynosi poniżej 1%. Ta klasyczna postać CAH, z utratą soli i niedociśnieniem, ujawnia się wcześniej. Nieleczona zagraża życiu. Dodatkowo można zaobserwować retencję potasu, hipoglikemię i kwasicę. Przed dekomensacją, zwykle w drugim lub trzecim tygodniu życia, u noworodka występują: brak przyrostu masy, niechęć do ssania, wymioty, odwodnienie i apatia. W przypadku braku leczenia stan ten może prowadzić do przednerkowej niewydolności nerek, zaburzeń rytmu serca i zgonu. Noworodki płci męskiej należą do grupy wyższego ryzyka, ponieważ u dziewczynek wirylicacja zewnętrznych narządów płciowych wcześniej skłania do rozpoczęcia diagnostyki.

Gdy blok enzymatyczny dotyczy wyłącznie produkcji kortyzolu, a synteza aldosteronu przebiega prawidłowo, CAH manifestuje się jako prosta wirylicacja o różnym nasileniu. U płci żeńskiej nadprodukcja androgenów nadnerczowych może powodować tylko przerost łechtaczki, co niekiedy utrudnia określenie płci po urodzeniu ze względu na znaczne zmiany w wyglądzie zewnętrznych narządów płciowych<sup>(20,21)</sup>. Połączenie wyników badania przedmiotowego i podmiotowego oraz testów genetycznych, laboratoryjnych i obrazowych często pozwala na pewne określenie płci noworodka już w ciągu kilku dni po urodzeniu. Jednak mimo znacznego postępu, jaki dokonał się w związku z aspektami genetycznymi DSD, u znacznej części pacjentów ostateczne rozpoznanie molekularne nie jest możliwe. Wówczas konieczne stają się biopsja i dalsza ocena gonad.

Bez względu na rodzaj zaburzeń rozwoju płci informacje dotyczące anomalii zawsze są szokiem dla rodziców. Jak wspomniano, istotną rolę odgrywa sposób przekazywania wiadomości na temat występowania nietypowo ukształtowanych narządów płciowych u noworodka. Dla rodzica termin „płeć” jest zazwyczaj jednoznaczny – matka i ojciec zwykle nie są w stanie zrozumieć rozróżnienia na płęć genetyczną, genitalną, psychologiczną itp. Tego typu informacje powinny być zatem przekazywane w sposób przystępny i bez stosowania nazw takich jak „obojnak”. Najbardziej odpowiednie wydaje się poinformowanie rodziców, że w celu określenia płci konieczne są dalsze badania przed wypisaniem matki ze szpitala; to istotne w kształtowaniu tożsamości płciowej dziecka. Wychowanie i środowisko mają ogromny wpływ na poczucie własnej płci.

Diagnostyka i leczenie dzieci z zaburzeniami rozwoju płci wymaga zaangażowania specjalistów z wielu dziedzin. Zespół ekspertów powinni tworzyć: pediatra, endokrynolog, genetyk, urolog, ginekolog, androlog, psycholog i/lub psychiatra, seksuolog, a także radiolog i patomorfolog z doświadczeniem w opiece nad pacjentami z podobnymi zaburzeniami<sup>(2,10)</sup>.

## WNIOSKI

Konieczna jest ciągła edukacja studentów położnictwa w związku z nietypowo ukształtowanymi narządami płciowymi, uwzględniająca również kwestie etyczne. Specjalistyczna diagnostyka prowadzona w celu wykluczenia

etc. sexes. The information should be conveyed in a clear manner, but words such as “obojnak” (hermaphrodite) should not be used. It seems to be the most appropriate to say that to define the sex, further tests have to be performed before the mother is discharged. It is important for shaping the child’s gender identity. Upbringing and environment have a great impact on the shaping of gender identity.

The diagnostic process and therapy in children with disorders of sex development involves specialists in various disciplines. The perfect think tank should include: a pediatrician, endocrinologist, geneticist, urologist, gynecologist, andrologist, psychologist and/or psychiatrist, sexologist, radiologist and pathomorphologist, who are experienced in managing patients with such disorders<sup>(2,10)</sup>.

## CONCLUSIONS

It is necessary to continue appropriate education of obstetrics students as regards ambiguous genitals, which should involve ethical issues as well. A specialist diagnostic process to exclude disorders of sex development from the moment of birth is the basic element of sexual health.

A proper diagnosis of disorders of sexual development is also important from the oncological point of view because patients with a “Y” in the karyotype require prophylactic gonadectomy as part of germinal cancer prevention.

## Piśmiennictwo/Bibliography

1. Jarząbek-Bielecka G., Sowińska-Przepiera E., Wilczak M.: Zaburzenia rozwoju płci jako problem nie tylko ginekologiczny i seksuologiczny. *Prz. Menopauz.* 2012; 4: 334–338.
2. Berenbaum S.A., Beltz A.M.: Sexual differentiation of human behavior: effects of prenatal and pubertal organizational hormones. *Front. Neuroendocrinol.* 2011; 32: 183–200.
3. Ngun T.C., Ghahramani N., Sánchez F.J. i wsp.: The genetics of sex differences in brain and behavior. *Front. Neuroendocrinol.* 2011; 32: 227–246.
4. Rey R.A., Josso N., Forest M.G.: Diagnosis and treatment of disorders of sexual development. W: Jameson J.L., De Groot L.J. (red.): *Endocrinology: Adult and Pediatric.* Saunders, Philadelphia 2010.
5. Blecher S.R., Erickson R.P.: Genetics of sexual development: a new paradigm. *Am. J. Med. Genet.* 2007; 143A: 3054–3068.
6. Ludbrook L.M., Bernard P., Bagheri-Fam S. i wsp.: Excess DAX1 leads to XY ovotesticular disorder of sex development (DSD) in mice by inhibiting steroidogenic factor-1 (SF1) activation of the testis enhancer of SRY-box-9 (Sox9). *Endocrinology* 2012; 153: 1948–1958.
7. Sekido R.: SRY: A transcriptional activator of mammalian testis determination. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2010; 42: 417–420.
8. Wilhelm D., Palmer S., Koopman P.: Sex determination and gonadal development in mammals. *Physiol. Rev.* 2007; 87: 1–28.
9. Massart F., Saggese G.: Morphogenetic targets and genetics of undescended testis. *Sex. Dev.* 2010; 4: 326–335.
10. Lee P.A., Houk C.P., Ahmed S.F. i wsp.: Consensus statement on management of intersex disorders. *International Consensus Conference on Intersex. Pediatrics* 2006; 118: e488–e500.
11. Conn J., Gillam L., Conway G.: Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. *BMJ* 2005; 331: 628–630.

zaburzeń rozwoju płci od momentu urodzenia to podstawowy element zdrowia seksualnego.

Odpowiednia diagnoza zaburzeń rozwoju płci okazuje się istotna także z onkologicznego punktu widzenia, ponieważ pacjentów o kariotypie zawierającym „Y” należy poddać usunięciu gonad w ramach profilaktyki raka germinálního

12. Dreger A.D., Chase C., Sousa A. i wsp.: Changing the nomenclature/taxonomy for intersex: a scientific and clinical rationale. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2005; 18: 729–733.
13. Fleming A., Vilain E.: The endless quest for sex determination genes. *Clin. Genet.* 2005; 67: 15–25.
14. Camerino G., Parma P., Radi O., Valentini S.: Sex determination and sex reversal. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2006; 16: 289–292.
15. Rapaport R.: Disorders of the gonads. W: Behrman R.E., Kliegman R., Jenson H.B. (red.): *Nelson Textbook of Pediatrics*. Saunders, Philadelphia 2007: 783–848.
16. Stein M.T., Sandberg D.E., Mazur T. i wsp.: A newborn infant with a disorder of sexual differentiation. *Dev. Behav. Pediatr.* 2004; 25 suppl. 5: S74–S78.
17. Prader A.: [Genital findings in the female pseudo-hermaphroditism of the congenital adrenogenital syndrome; morphology, frequency, development and heredity of the different genital forms]. *Helv. Paediatr. Acta* 1954; 9: 231–248.
18. Ogilvy-Stuart A.L., Brain C.: Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch. Dis. Child.* 2004; 89: 401–407.
19. Perlman E.J., Grundy P.E., Anderson J.R. i wsp.: WT1 mutation and 11P15 loss of heterozygosity predict relapse in very low-risk Wilms tumors treated with surgery alone: a children's oncology group study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 698–703.
20. Arlt W., Krone N.: Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia. *Horm. Res.* 2007; 68 suppl. 5: 158–164.
21. Sanfilippo J.S.: Congenital adrenal hyperplasia and ambiguous genitalia. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2011; 24: 235.

## Informacja dla Autorów!

Chcąc zapewnić naszemu czasopismu „Current Gynecologic Oncology” wyższą indeksację MNiSW i Index Copernicus, zwracamy się do Państwa o dopełnienie poniższych warunków podczas przygotowywania pracy do publikacji:

- Publikację należy opatrzyć **afiliacją** – z podaną nazwą ośrodka/ów, adresem do korespondencji, numerem telefonu, faksu, adresem e-mail.
- Praca powinna być poprzedzona **streszczeniem** zawierającym **200–250 słów**. Streszczeniu pracy oryginalnej należy nadać budowę strukturalną: Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Wnioski.
- Liczba **słów kluczowych** nie może być mniejsza niż 5. Słowa kluczowe nie powinny być powtórzeniem tytułu. Najlepiej stosować słowa kluczowe z katalogu MeSH.
- **Praca oryginalna** winna zawierać elementy: Wstęp, Cel pracy, Materiał i metody, Wyniki, Omówienie, Wnioski, Piśmiennictwo.
- **Piśmiennictwo** należy ułożyć w **kolejności cytowania**.

## Information for Contributors!

In order to ensure a higher MNiSW and Index Copernicus score for our journal “Current Gynecologic Oncology,” we ask you to comply with the following conditions when preparing your manuscripts for publication:

- Authors' **affiliation** should be clearly stated, providing the name of centre, address for correspondence, phone and fax number and e-mail address.
- Paper should be preceded by an **abstract** counting **200–250 words**. Abstract of original paper should be structured, i.e. should be subdivided into the following sections: Aim of paper, Material and methods, Results and Conclusions.
- The number of **key words** should not be less than 5. Key words should not be a repetition of the title. At best, use key words from the MeSH catalogue.
- **Original paper** should include the following sections: Introduction, Aim of paper, Material and methods, Results, Discussion, Conclusions, References.
- **References** should be listed in the **order of appearance**.