

**UNIVERZITA PARDUBICE**  
**FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ**

**Katedra biologicko-biochemických věd**

**Hermafroditismus a jeho aspekty**

Denisa Vintrová

Bakalářská práce

2022

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2021/2022

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Denisa Vintrová**  
Osobní číslo: **C19308**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Hermafroditismus a jeho aspekty**  
Téma práce anglicky: **Hermaphroditism And Its Aspects**  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši o hermafroditismu.
- 2) Definujte téma z hlediska genetického a lékařského.
- 3) Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**

Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.** v.r.  
děkan

L.S.

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.** v.r.  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2022

Prohlašuji:

Práci s názvem Hermafroditismus a jeho aspekty jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne

Denisa Vintrová v.r.

#### Poděkování:

Největší vděk patří paní Mgr. Lucii Stříbrné, Ph.D za ochotu a čas, který mi věnovala. Tato vynikající vedoucí mi poskytla cenné rady, díky kterým jsem byla schopná vypracovat práci v konečné podobě. Také bych ráda poděkovala všem lidem ze svého nejbližšího okolí za podporu a umožnění celého bakalářského studia.

## **ANOTACE**

Touto bakalářskou prací je představen hermafroditismus jako rozsáhlá skupina poruch pohlavního vývoje. Vymezuje geny, které umožňují pohlavní determinaci a diferenciaci, jejichž změny jsou příčinou hermafroditismu. Popisuje vývoj pohlaví u embrya. Rozděluje poruchy podle moderní klasifikace a v poslední řadě jsou nastíněny možné léčebné postupy.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

Intersexualita, pohlavní determinace, diferenciaci pohlaví, DSD, gen SRY, gonády

## **TITLE**

Hermaphroditism and its aspects

## **ANNOTATION**

This bachelor thesis introduces hermaphroditism as a large group of disorders of sexual development. It delineates the genes that enable the sexual determination and differentiation, whose alterations are the cause of hermaphroditism. Describes the development of sex in the embryo. It classifies the disorders according to the modern classification and lastly outlines possible treatments.

## **KEYWORDS**

Intersexuality, sexual determination, differentiation of sex, DSD, SRY gene, gonads

<b>OBSAH</b>	
<b>SEZNAM OBRÁZKŮ</b> .....	<b>9</b>
<b>SEZNAM PŘÍLOH</b> .....	<b>10</b>
<b>SEZNAM TERMÍNŮ</b> .....	<b>11</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK</b> .....	<b>13</b>
<b>ÚVOD</b> .....	<b>16</b>
<b>1 PŮVOD NÁZVU</b> .....	<b>17</b>
<b>2 HERMAFRODITISMUS</b> .....	<b>18</b>
2.1 Prevalence.....	19
2.2 Novorozenecký screening.....	19
<b>3 SEXUÁLNÍ DETERMINACE</b> .....	<b>20</b>
3.1 Geny určující pohlaví .....	20
3.1.1 Pohlaví určující oblast na chromozomu Y .....	21
3.1.2 Jaderný receptor 5. třídy skupina A člen 1 .....	23
3.1.3 Mitogenem aktivovaný protein, 3 kináza 1 .....	24
3.1.4 Příbuzný transkripční faktor, double sex, mab-3 .....	25
3.1.5 Podobný vedoucí organizátor obsahující doménu 1 .....	25
3.1.6 Desert hedgehog.....	25
3.1.7 Kódující $\alpha$ -talasémie a mentální retardaci, protein vázaný na chromozom X ...	25
3.1.8 Gen Wilmsova tumoru 1 .....	27
3.1.9 SRY-BOX transkripční faktor 9 .....	27
3.1.10 Jaderný receptor třídy 0 skupiny B člen 1 .....	28
3.1.11 Wingleless and int-related protein member 4.....	29
<b>4 DIFERENCIACE POHLAVÍ</b> .....	<b>30</b>
4.1 Vývoj <i>testes</i> .....	30
4.2 Vývoj <i>ovaria</i> .....	33
<b>5 KLASIFIKACE</b> .....	<b>36</b>

5.1	Poruchy sexuálního vývoje vycházející z heterozómů .....	37
5.1.1	Klinefelterův syndrom.....	37
5.1.2	Turnerův syndrom.....	38
5.1.3	Smíšená gonadální dysgeneze .....	38
5.1.4	Chimérismus .....	39
5.2	Poruchy pohlavního vývoje s karyotypem 46, XY .....	39
5.2.1	Poruchy testikulárního vývoje .....	40
5.2.2	Hormonální dysfunkce a dysgeneze.....	44
5.3	Poruchy sexuálního vývoje s karyotypem 46, XX.....	48
5.3.1	Gonadální dysgeneze.....	48
5.3.2	Ovotestikulární DSD.....	49
5.3.3	Hormonální poruchy .....	49
<b>6</b>	<b>LÉČBA .....</b>	<b>51</b>
	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>53</b>
	<b>SEZNAM ZDROJŮ .....</b>	<b>54</b>
	<b>ZDROJE OBRÁZKŮ.....</b>	<b>63</b>
	<b>PŘÍLOHY .....</b>	<b>65</b>



## SEZNAM OBRÁZKŮ

<b>Obrázek 1:</b> Genetické mapování se znázorněním značení chromozómu.....	21
<b>Obrázek 2:</b> Karyotyp 46,X,del(X)(p11).....	22
<b>Obrázek 3:</b> Fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace .....	23
<b>Obrázek 4:</b> Jednostranný kryptorchismus .....	26
<b>Obrázek 5:</b> Schéma zvýšení exprese genu SOX9.....	27
<b>Obrázek 6:</b> Znázornění nadledvinek pacienta s AHC výpočetní tomografií .....	28
<b>Obrázek 7:</b> Bipotenciální gonáda .....	30
<b>Obrázek 8:</b> Diferenciace <i>testes</i> .....	32
<b>Obrázek 9:</b> Müllerův vývod u žen a Wolffův vývod u mužů.....	34
<b>Obrázek 10:</b> Klasifikace DSD .....	37
<b>Obrázek 11:</b> Rozdělení 46, XY DSD.....	40
<b>Obrázek 12:</b> Syntéza steroidních hormonů .....	44
<b>Obrázek 13:</b> Rozdělení 46, XX DSD.....	48
<b>Obrázek 14:</b> Vliv cytochromu P450 oxidoreduktázy na další enzymy .....	50

## SEZNAM PŘÍLOH

<b>Příloha 1:</b> Determinace a diferenciacce mužského pohlavní se znázorněním ovariálních genů zapojujících se při nedostatku genu SRY a SOX9.....	65
<b>Příloha 2:</b> Porovnání vývoje mužského a ženského pohlaví .....	66

## SEZNAM TERMÍNŮ

- **amenorea** vymizení menstruačního cyklu, fyziologicky nastává v těhotenství a pokračuje až do šestinedělí, vznikat může i při velké zátěži organismu, je ukazatelem dysfunkce ženského pohlavního systému
- **bilaterálnost** oboustrannost, užívána často v souvislosti s párovými orgány u onemocnění a poruch ovlivňujících dvojici orgánů
- **delece** strukturální chromozómová aberace, vymizení části chromozómu, příčinou jsou zlomy v terminální (koncové) nebo intersticiální (prostřední) oblasti chromatid
- *descensus ovarii* sestup vaječnicků do pánevní oblasti
- *descensus testium* sestup varlat, proces posunutí gonád z dutiny břišní do šourku
- **duplikace** znásobení části chromozómu
- **gamety** pohlavní buňky, umožňují vznik nového jedince, muži produkují spermie a ženy vajíčka
- **gonocyty** prvopohlavní buňky, osídlují základ gonády
- **haploinsuficience** přítomnost pouze jedné funkční alely, což nestačí k normálnímu projevení genu, který ztrácí svoji funkci a dochází k rozvoji onemocnění

- **insuficience**            nedostatečná funkčnost orgánu, neschopnost plnit svoji funkci
- **ovarium**                latinský výraz pro vaječník, ženská pohlavní žláza
- **telomery**                koncové (terminální) části chromozómů
- **teratogenní látky**      látky poškozující embryo či plod
- **testes**                    latinský výraz pro varlata, mužské pohlavní orgány, jednotné číslo *testis*
- **translokace**            záměna dvou částí chromozómu, které se z původního místa oddělí na základě zlomu

## SEZNAM ZKRATEK

<b>ACTH</b>	adrenokortikotropní hormon
<b>AHC</b>	adrenální kongenitální hypoplazie
<b>Ala</b>	alanin
<b>AMH</b>	anti-Müllerův hormon
<b>Asp</b>	kyselina asparagová
<b>ATP</b>	adenosintrifosfát
<b>ATRX</b>	encoding $\alpha$ -thalassemia, mental retardation, X-linked protein
<b>CAH</b>	kongenitální adrenální hyperplazie
<b>cffDNA</b>	cell-free fetal deoxyribonucleic acid
<b>CT</b>	výpočetní tomografie
<b>CYP11A1</b>	cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1
<b>CYP17A1</b>	cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1
<b>CYP19A1</b>	cytochrome P450 family 19 subfamily A member 1
<b>CYP21A2</b>	cytochrome P450 family 21 subfamily A member 2
<b>DAX1</b>	dosage-sensitive sex reversal-AHC critical region on the X-chromosome
<b>del</b>	delece
<b>DHCR7</b>	7-dehydrocholesterolreduktáza
<b>DHEAS</b>	dehydroepiandrosteron sulfát
<b>DHH</b>	desert hedgehog

<b>DHT</b>	dihydrotestosteron
<b>DHX37</b>	DEAH-box helikáza 37
<b>DMRT</b>	double sex and mab-3 related transcription factor
<b>DSD</b>	disorders of sex development
<b>dup</b>	duplikace
<b>FISH</b>	fluorescenční <i>in situ</i> hybridizace
<b>FOXL2</b>	forkhead transcription factor 2
<b>FSH</b>	folikuly stimulační hormon
<b>Glu</b>	kyselina glutamová
<b>hCG</b>	lidský choriový gonadotropin
<b>Insl3</b>	inzulínu podobný faktor 3
<b>ISCN</b>	mezinárodní systém lidské cytogenetické nomenklatury
<b>LH</b>	luteinizační hormon
<b>MAMLD1</b>	mastermind-like domain containinig 1
<b>MAP3K1</b>	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1
<b>NADPH</b>	nikotinamidadenindinukleotidfosfát
<b>NR5A1</b>	nuclear receptor subfamily 5 group A member 1
<b>p</b>	krátké raménko chromozomu
<b>PAI</b>	primární adrenokortikální insuficience
<b>PAX6</b>	paired box 6

<b>PCR</b>	polymerázová řetězová reakce
<b>PMDS</b>	syndrom přetrvávajícího Müllerova vývodu
<b>q</b>	dlouhé raménko chromozomu
<b>RSPO1</b>	R-Spondin 1
<b>SF1</b>	steroidogenní faktor 1
<b>SOX9</b>	SRY-BOX transcription factor 9
<b>SRD5A2</b>	steroidní 5 $\alpha$ -reduktáza 2
<b>SRY</b>	sex-determining region Y
<b>StAR</b>	steroidogenní akutní reakční protein
<b>WAGR</b>	Wilms tumor-aniridia-genitourinary anomalies-mental retardation
<b>WNT4</b>	wingless and int-related protein member 4
<b>WT1</b>	Wilms tumor 1
<b>17-OHP</b>	17 $\alpha$ -hydroxyprogesteron
<b>7DHC</b>	7-dehydrocholesterol

## ÚVOD

Hermafroditismus vychází z předpokladu, že u některých lidí nelze zcela jednoznačně určit pohlaví. Problematika týkající se hermafroditismu je známá jako lidstvo samo. Popsaný byl již v antickém Řecku, odkud název pochází.

Odjakživa se společnost stranila lidí, kteří svými neobvyklými tělesnými anomáliemi vyčnívali, v nejtemnějších dobách byli tito jedinci dokonce zabíjeni po narození. Postupem času se stávali kuriozitami, kterým bylo „dovoleno žít“, ale stále je společnost nepřijala jako plnohodnotné členy. V minulých desetiletích byl praktikován nátlak, aby novorozenci s genitálními malformacemi podstupovali operace na úpravu pohlavního ústrojí, co možná nejdříve po narození. Postupy, které se využívaly, byly často zbrklé a děti dlouhodobě poznamenávaly. Vše se provádělo kvůli snaze jedince, co nejrychleji zařadit k ženské či mužské části populace a tím zamést celou problematiku pod koberec. Obecně se o těchto záležitostech moc nemluvílo a vše bylo prováděno pod rouškou tajemství. Dokonce ani samotní pacienti, kterým byla operace provedena, o ní často neměli tušení.

Naopak v dnešní době nastal výrazný pokrok, co se týče smýšlení celé společnosti a intersexuální lidé se stali součástí komunit ve svém okolí. Dokonce ubyl tlak veřejnosti na celkovou definici pohlaví, což lidem poskytuje více prostoru sdílet svoji sexuální identitu. Nicméně samozřejmě stále existuje i určité stigma, které pravděpodobně nikdy zcela nezmizí.



# 1 PŮVOD NÁZVU

Slovo hermafrodit pochází již z řecké mytologie. Podle starořeckých bájí a pověstí byl Hermafroditos zplozen spojením Afrodité, bohyně lásky a krásy, s bohem obchodu a pocestných – Hermem. Ten se zastal Afrodité, když byla přistižena při nevěře, kdy podvedla svého muže Héfaista, a to s bohem války Árem. Héfaistos, manžel krásné bohyně, byl zároveň bohem ohně a zdatným kovářem. Nestačilo mu pouze svou ženu přistihnout při činu, chtěl ji i zesměšnit, a proto ukoval síť, kterou uvěznil milenecký pár v posteli. Ostatní bohové Olympu celému dění přihlíželi. Avšak Hermés byl Afrodité velice okouzlen a opěvoval její krásu. Bohyně lásky byla polichocena jeho vyznáním a strávila s bohem obchodu noc, ze které se zrodil Hermafroditos. Ten byl pojmenován po otci i po matce zároveň. Z dospívajícího chlapce se stala „oboupohlavní“ bytost, a to na přání nymfy Salmakis, která byla poblázněná jeho krásou a nechtěla být od něj jakkoliv oddělena [1].

## 2 HERMAFRODITISMUS

Znám je spíše pod pojmem intersexualita, tomuto termínu dávají přednost i sami pacienti. Jedná se o poruchy sexuálního vývoje označující se zkratkou DSD (Disorders of Sex Development). Projevuje se nejednoznačnými primárními nebo sekundárními pohlavními znaky, které neodpovídají fyziologickému fenotypu a genotypu mužského či ženského pohlaví. Nastávají abnormality pohlaví, které vznikají na základě genetických změn zahrnující i poruchy hormonální dispozice, v kterékoli fázi pohlavního vývoje.

Prvotní aspekce po narození dítěte vede k okamžitému rozpoznání poruchy při vizuální malformaci zevního genitálu. Nicméně modifikované mohou být pouze vnitřní pohlavní orgány, přičemž nejsou přítomny výraznější anomálie vnějšího genitálu, který se zdá být vyvinutý zcela fyziologicky.

Diagnostika se opírá o vyšetření karyotypu, které je naprosto nezbytné u poruch pohlavního vývoje. Z cytogenetických metod se využívá fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH). Velký význam má, ale i histologické vyšetření, které je ovšem invazivní. K šetrnějším metodám patří stanovení hladiny hormonů. Například se vyšetřuje koncentrace anti-Müllerova hormonu (AMH), luteinizačního (LH) a folikuly stimulačního (FSH) hormonu, dále 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronu (17-OHP) a adrenokortikotropního hormonu (ACTH). V séru se stanovuje kortizol, testosteron, androstendion, dihydrotestosteron (DHT) a dehydroepiandrosteron sulfát (DHEAS). K potvrzení diagnózy slouží také zobrazovací metody, které umožňují získat informace o stavbě vnitřních orgánů. Z ultrazvukových metod se využívá transvaginální ultrazvuk, který je schopen kromě vizuálního posouzení sdělit údaje i o velikosti vaječníků.

Důležité je zapojení pediatrů a všímání si abnormalit v průběhu růstu a vývoje dítěte. V některých případech je vada diagnostikovaná později například v pubertě, kdy vlivem hormonů endokrinního systému dochází k rozvoji reprodukčních schopností nebo naopak v důsledku hormonálních poruch, k nevyvinutí těchto schopností. Velmi důležitou roli hraje vedle genetického vyšetření i endokrinologické vyšetření. U dívek jsou častým zjevným ukazatelem DSD abnormality v menstruačním cyklu, objevuje se absence menstruačního cyklu (amenorea) nebo jeho nestálost. Velice individuálním ukazatelem je růst poprsí a vývoj varlat v dospívání. Tito jedinci mohou mít i problém se sexuální identitou, prospěšná je konzultace s psychologem a popřípadě i se sexuologem. Ve skrytých případech dochází k rozpoznání poruchy až v dospělosti [2, 3, 4].

## 2.1 Prevalence

Celkový výskyt poruch sexuální diferenciacie se pohybuje okolo 1 až 2 %, přičemž ale nepřekračuje hranici 2 %. Přibližně je incidence 1 : 4 500 případů, což odpovídá výskytu 2 : 10 000 u narozených dětí [5].

Nejčastější příčinou intersexuality je kongenitální adrenální hyperplazie (CAH). Vzniká v důsledku mutací na úrovni genů, kódující enzymy, které hrají nezbytnou úlohu v syntéze glukokortikoidů a z nich nejdůležitějšího kortizolu. Z 90-95 % je tato dědičná porucha způsobena defektem enzymu 21-hydroxylázy (P450c21). Konkrétně jde o mutaci genu CYP21A2 (cytochrom P450 21. třída, skupina A člen 2). Důvod převládání v četnosti výskytu je tento typ CAH, který je označován jako klasický [6, 7, 8, 9].

## 2.2 Novorozenecký screening

Od přelomu století se zlepšilo vyhledávání pacientů s CAH díky zavedení screeningu novorozenců. Záchyt je velmi důležitým krokem, neboť diagnostika intersexuality je ve skrytých případech velmi problémová a přichází jinak až v pozdějším věku. Přesto stále asi 50 % pacientů nezná přesnou diagnózu.

Princip spočívá ve stanovení 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronu, který je známý také pod označením 17-OHP. Enzym 21-hydroxyláza je odpovědný za přeměnu 17 $\alpha$ -hydroxyprogesteronu na 11-hydroxykortizol. Současně dochází ke katalýze další reakce, která vede ke vzniku 11-deoxykortikosteronu z progesteronu [9, 10].

## 3 SEXUÁLNÍ DETERMINACE

Pohlavní vývoj embrya závisí na chromozómalní determinaci. Fyziologicky je karyotypem 46, XX označeno ženské pohlaví, naopak karyotyp 46, XY značí muže. Rozhodující pro sexuální diferenciaci je tedy přítomnost či absence chromozomu Y.

### 3.1 Geny určující pohlaví

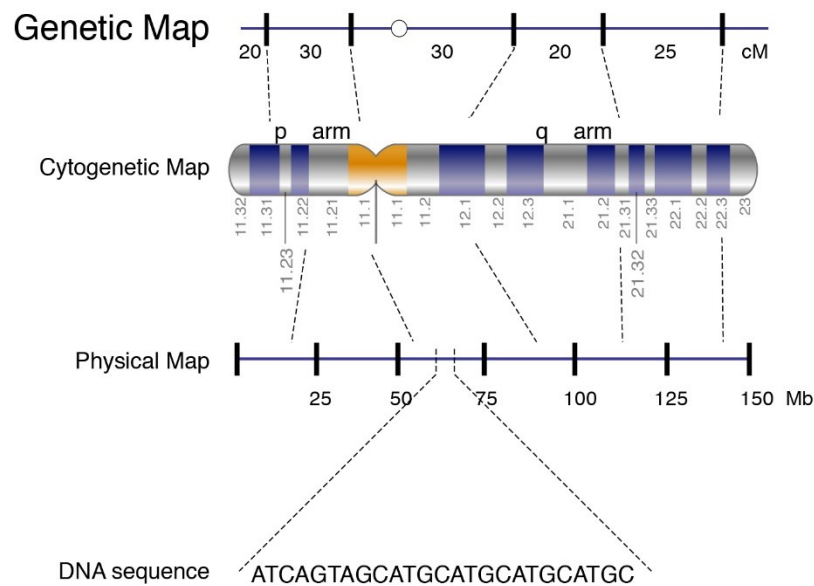
Bylo prokázáno, že mutace genů, které se podílejí na pohlavním vývoji, vedou ke vzniku poruch sexuální diferenciaci tzv. DSD. Jedná se souhrnné označení pro skupinu vad, které se projevují vyvinutím intersexuálních znaků, na základě kterých nelze jedince jednoznačně zařadit k mužské či ženské části populace, jelikož nedochází ke shodě mezi genotypovými a fenotypovými pohlavními znaky.

Je známo 11 genů, které jsou nezbytné pro fyziologický vývoj gonád. Jedná se o geny: SRY (sex-determining region Y), NR5A1 (nuclear receptor subfamily 5 group A member 1), MAP3K1 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1), DMRT1/2 (double sex and mab-3 related transcription factor 1/2), MAMLD1 (mastermind-like domain-containing 1), DHH (desert hedgehog), ATRX (encoding  $\alpha$ -thalassemia, mental retardation, X-linked protein), WT1 (Wilms tumor 1), SOX9 (SRY-BOX transcription factor 9), NR0B1 (nuclear receptor subfamily 0 group B member 1) a WNT4 (wingless and int-related protein member 4) [3, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

#### Značení chromozómů

Geny určující pohlaví se nacházejí nejenom na heterochromozómech ale i autozómech, což odpovídá složitosti a vzájemné provázanosti jednotlivých částí celého procesu sexuální determinace a následné diferenciaci. V dnešní době jsou známy i jejich konkrétní lokalizace (lokusy) v rámci daných chromozómů, které jsou značeny jednotně podle mezinárodního systému lidské cytogenetické nomenklatury ISCN (International System for Human Cytogenetic Nomenclature).

Základem systému je rozdělení chromozómu na dvě chromatidy, které obsahují krátké (p) a dlouhé (q) raménko. Další popis vyplývá ze znázorněných pruhů cytogenetickými metodami, přičemž úseky chromatidy jsou očíslovány sestupně od telomery p raménka po centromeru, od ní poté vzestupně po koncovou část raménka q (viz Obrázek 1).



**Obrázek 1:** Genetické mapování se znázorněním značení chromozómu, převzato z: Zdroje obrázků [1]

Toto systematické označení se začalo používat již na konci minulého století, avšak dnes je známo několik nových obměn původní nomenklatury, z nich nejnovější vydání je ISCN 2020. Nicméně nedávno bylo poukázáno na rozdíly při natažení chromozómů, jelikož delší a méně kondenzované vykazují o něco vyšší počet tmavých i světlých proužků než chromozómy, které jsou kondenzované a zároveň kratší. Výchozí systém se soustředil právě na kondenzované chromozómy pozorované ve světelném mikroskopu [21, 22].

### 3.1.1 Pohlaví určující oblast na chromozomu Y

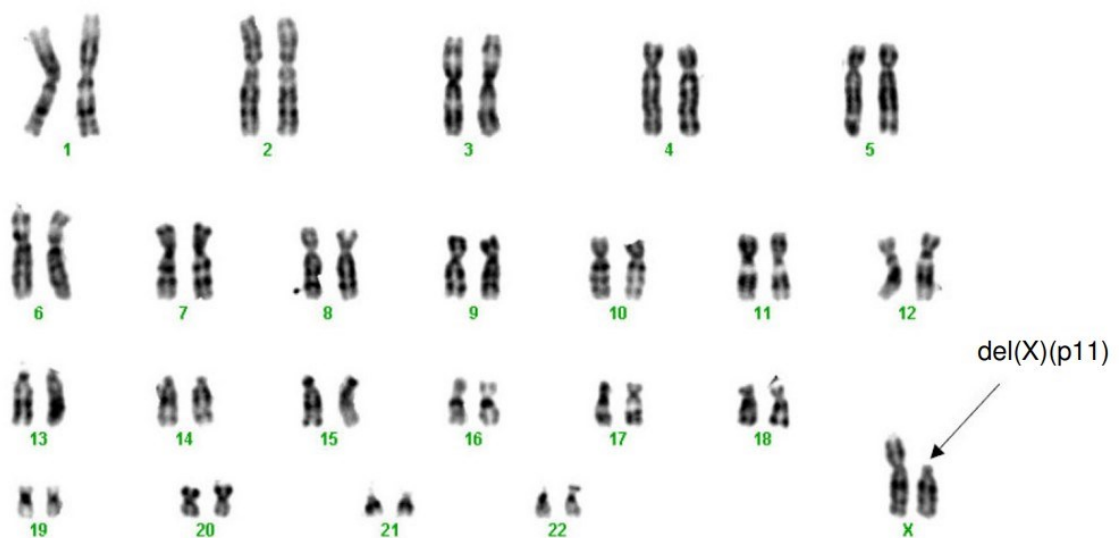
Hlavním spínačem gonadální diferenciace u mužů je gen SRY, který je lokalizován na distální části krátkého raménka chromozómu Y. Tento pohlaví určující gen spouští celou kaskádu reakcí, které v konečném kroku vedou k vyvinutí varlat a později k vytvoření mužských sekundárních pohlavních znaků. Jeho účinek spočívá v genové expresi v prekurzor Sertoliho buněk tzv. pre-Sertoliho buňky. V případě, že je přítomen v dostatečném množství začne působit i na SOX9.

Naopak u žen současně nepřítomností SRY, tedy i chromozómu Y, a vlivem genů NRB01, WNT4, FOXL2 (forkhead transcription factor 2) a RSPO1 (R-Spondin 1) dochází k vytvoření folikulárních buněk, které jsou nezbytné pro vývoj vaječníků, což v konečném důsledku vede k vytvoření ženských sekundárních pohlavních znaků.

Mutace genu SRY mohou způsobit kromě poruch sexuálního vývoje i rozvoj nádorových onemocnění, konkrétně jde o gonadoblastom a seminom. Nicméně i přes velmi

významnou a nepostradatelnou roli v pohlavní diferenciaci jsou změny SRY méně častou příčinou DSD. Konkrétní studie uvádí, že pouze u 8 % pacientů s chromozómní DSD a mozaikovým karyotypem byla příčinou mutace v genu SRY.

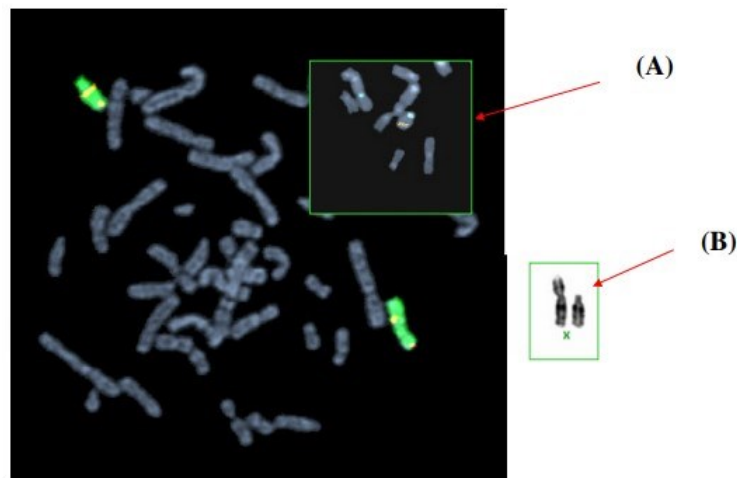
Ve velmi vzácném případě došlo i k rozvoji intersexuality u pacienta s karyotypem 46,X,del(X)(p11), který znázorňuje Obrázek 2. Tato chromozómní aberace byla odhalena za pomoci cytogenetického vyšetření, při kterém byly buňky periferní krve vyšetřovaného kultivovány po dobu 72 hodin v médiu RPMI 1640, poté došlo k zastavení dělení buněk v metafázi využitím kolcemidu. Tyto buňky byly posléze ošetřeny hypotonickým roztokem a fixovány za pomoci methanolu a kyseliny octové. Na závěr bylo provedeno pruhování chromozómů použitím Wrightova barviva. G-pruhování je základní cytogenetické vyšetření pro svoji jednoduchost, rychlost a finanční nenáročnost. Avšak pouze 6-11 % případů DSD, vykazující fyziologický či abnormální chromozóm Y, je diagnostikováno standardními cytogenetickými vyšetřovacími postupy.



**Obrázek 2:** Karyotyp 46,X,del(X)(p11), převzato z: Zdroje obrázků [2]

I přes absenci chromozómu Y byla v tomto případě prokázána translokace genu SRY na dlouhé raménko del(X). Při vyšetření metodou FISH byl chromozóm X označen zelenou barvou a chromozóm Y naopak červenooranžově. Křížová hybridizace proběhla zcela normálně u těch ramének chromozómů, která neobsahovala žádné chromozómní abnormality. Avšak opačně tomu bylo u krátkého raménka del(X), kde sekvence chybí. Na snímku (viz Obrázek 3) část (A) lze pozorovat červenooranžový materiál SRY na distální část dlouhého raménka chromozómu X, jehož centromera svítí zeleně. Druhá část obrázku (B) zobrazuje metodou G-

pruhování, která byla detailně popsána výše, chromozómalní aberaci del(X) a nezměněný heterochromozóm X. Přítomnost SRY byla rovněž potvrzena metodou PCR neboli polymerázovou řetězovou reakcí [11, 23, 24, 25].



**Obrázek 3:** Fluorescenční *in situ* hybridizace, převzato z: Zdroje obrázků [2]

### 3.1.2 Jaderný receptor 5. třídy skupina A člen 1

Dalším pohlaví určujícím genem je NR5A1 (nuclear receptor subfamily 5 group A member 1), který je na rozdíl od genu SRY lokalizován na autozómu. Nachází se na dlouhém raménku chromozómu 9 (9q33.3). Je rovněž známý pod názvem steroidogenní faktor 1 (SF1). Kromě pohlavních žláz je exprimován i v nadledvinkách. Jak je z jeho názvu patrné, patří do skupiny nukleárních receptorů. Jde o transkripční faktor, který je tkáňově specifický. Nachází se v jádře i na centrozomu, pro udržení jeho funkce musí účinkovat v obou místech. Při vývoji mužského plodu aktivuje expresi SOX9 a AMH. Reguluje geny potřebné pro steroidogenezi CYP11A1 (cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1) a CYP17A1 (cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1) v Leydigových buňkách. Tyto kroky jsou nezbytné pro maskulinizaci gonád. Ovlivňuje i StAR (steroidogenní akutní regulační protein), který se také účastní syntézy steroidů.

Dále se podílí na udržení stability genomu. Jeho vlivem dochází k produkci ATP a NADPH. Reguluje geny, které jsou součástí metabolismu glukózy. Při snížení jeho množství hrozí buňkám nedostatek energie, čím dochází k ovlivnění buněčného růstu a proliferace.

Danými mutacemi, p.G26A, p.G283R a p.L384RfsX7, ztrácí gen NR5A1 svoji funkci, což je příčinou DSD. Mutace tedy vedou k různorodým fenotypovým a genotypovým projevům způsobující poruchy sexuálního vývoje a také ovlivňují plodnost. Při diagnostice těchto mutací se využívá analýza genové sekvence. Kromě substituce aminokyselin mohou být mutace

způsobeny variací jednoho nukleotidu exonu, což vede k ovlivnění sestřihu RNA [12, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

#### **Anti-Müllerův hormon**

AMH je glykoproteinový dimer, který se u mužů tvoří v Sertolihových buňkách od prenatálního období až do puberty. Inhibuje vývoj Müllerových kanálků, což vede k vytvoření mužského genitálu. Je významným ukazatelem funkce varlat až do období dospívání.

U žen je tvořen folikulárními buňkami ve vaječniku. Působí autokrinně i parakrinně při vývoji folikulů. Ovlivňuje také FSH. U žen je ukazatelem ovariální rezervy [32, 33].

#### **Steroidogenní akutní regulační protein (StAR)**

StAR přenáší cholesterol mezi vnitřní a zevní membránou mitochondrie. Cholesterol je zbytečný pro biosyntézu steroidních hormonů a slouží tedy jako substrát pro steroidogenezi.

Mutace genu kódující StAR způsobuje vrozenou lipidní adrenální hyperplazii, což vede k poškození nadledvinek a gonadální steroidogeneze. V důsledku nedostatečnosti nadledvinek dochází k život ohrožujícímu stavu, který se označuje jako adrenální krize. Nastává selhání syntézy kortizolu a aldosteronu. U mužů navíc způsobuje nedostatečnou androgenizaci a postižení sekrece testikulárního androgenu [34].

#### **Cytochrom P450 11. třída skupina A člen 1**

Je lokalizovaný na dlouhém raménku 15. chromozómu (15q24.1). Gen CYP11A1 kóduje enzym, který štěpí postranní řetězce cholesterolu. Kromě procesů v biosyntéze steroidů se také účastní vývoje nervového systému. Jeho haploinsuficience (nedostatečná funkce genu) přispívá u jedinců s delečním syndromem 15q24 k abnormalitám značící intersexualitu [29, 35, 36].

#### **Cytochrom P450 17. třída, skupina A člen 1**

Nachází se na raménku q chromozómu 10, jeho přesná pozice je 10q24.32. Také CYP17A1 má důležitou roli v metabolických drahách steroidních hormonů. Kóduje proteiny cytochromu P450, které mají 17 $\alpha$ -hydrolázovou a 17,20-lázovou aktivitu, což je klíčové při biosyntéze mineralokortikoidů, glukokortikoidů a pohlavních hormonů. Tyto proteiny jsou lokalizované v endoplazmatickém retikulu [30, 37].

### **3.1.3 Mitogenem aktivovaný protein, 3 kináza 1**

Méně významný je gen MAP3K1 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1), který je lokalizován na 5. chromozómu. Kóduje serin/threonin kinázu, která se podílí



na buněčné diferenciaci. Bylo prokázáno, že patogenní varianty obou genů NR5A1 (c.929A>C,p.His310Pro) a MAP3K1 (c.2282T>C,p.Ile761Thr) ovlivňují SOX9. Konkrétně *in vitro* snížila varianta NR5A1 produkci SOX9 výrazně o 82,11 %. Naopak u varianty MAP3K1 došlo k poklesu pouze o 17,40 %. Transkripční faktor 9 je nezbytný pro vývoj varlat, což vede k závěru, že snížení jeho produkce způsobuje DSD [13, 26].

### **3.1.4 Příbuzný transkripční faktor, double sex, mab-3**

Do skupiny DMRT (double sex and mab-3 related transcription factor) náleží tři geny, které jsou lokalizované na krátkém raménku chromozómu 9 (9p24.3). Jedná se o transkripční faktory. Z těchto genů je nejdůležitější DMRT1, který je exprimován v Sertoliho buňkách v genitálním hřebenu. Účastní se sexuální determinace, diferenciaci zárodečných buněk a má vliv i na spojení buněk (těsné spoje). Nicméně význam při vývoji pohlaví má i DMRT2.

U myši DMRT1 také udržuje pohlaví, potlačuje geny určující ženské pohlaví (FOXL2) a současně podporuje genetickou výbavu muže a nejvýznamnější gen SRY. Mechanismus působení je u lidí odlišný. V tomto případě delece DMRT1, způsobuje feminizaci [14].

### **3.1.5 Podobný vedoucí organizátor obsahující doménu 1**

Gen MAMLD1 (mastermind-like domain-containing 1) byl dříve označován jako CXorf6. Je exprimován v Leydigových i Sertoliho buňkách plodu. Mutace MAMLD1 u lidí vedou k poruchám sexuálního vývoje gonád, zatímco u myši defekt téhož genu nemá vliv na sexuální diferenciaci. Znamená to, že mechanismus účinku i tohoto genu není zcela stejný u lidí a u myši [3].

### **3.1.6 Desert hedgehog**

Gen DHH, v doslovném překladu „pouštní ježek“, kóduje protein, který je produkován v Sertoliho buňkách. Kromě podpory vývoje Leydigových buněk vede k aktivaci signalizace, která je označována, podle jeho názvu, jako „ježkovitá“. Tato signalizace nabývá význam při vzájemné interakci Sertoliho i Leydigových buněk [15].

### **3.1.7 Kódující $\alpha$ -talasémie a mentální retardaci, protein vázaný na chromozom X**

Podílí se na chromatinové remodelaci, což vede k potlačení funkce (represi) genů během vývoje. Nejenže mutace genu ATRX (encoding  $\alpha$ -thalassemia, mental retardation, X-linked protein) způsobuje poruchy diferenciaci gonád a urogenitálního traktu, ale vedou i k rozvoji  $\alpha$ -talasémie a mentální retardaci, od kterých je odvozen název tohoto genu. U pacientů

s karyotypem 46, XY mohou způsobit vyvinutí zevního genitálu s intersexuálními znaky popřípadě i zcela ženských vnějších pohlavních orgánů. Dále dochází k testikulární dysgenezi, jejíž příčinou je ovlivnění Leydigových buněk, které produkují testosteron.

Nejčastější klinický projevem u takto postižených jedinců je kryptorchismus neboli nesestouplé jedno (viz Obrázek 4), popřípadě obě varlata. U novorozenců se četnost výskytu tohoto vrozeného stavu pohybuje v rozmezí 2-8 %. Avšak u dětí do jednoho roku je prevalence nižší (1-2 %) z toho důvodu, že varle může sestoupit samo do *scrotum* (šourku), tedy fyziologického místa umístění obou *testes*. Naopak průzkumy u starších chlapců, ve školním věku do období dospívání, prokázaly vyšší četnost, která se pohybovala okolo 7 %. Předpokládá se, že důvodem nárustu počtu jedinců s tímto postižením je získaná forma kryptorchismu. Kromě mutací genu *ATRX* náleží mezi další rizikové faktory vzniku placentární insuficience, která vede ke snížení hladiny hCG (lidský choriový gonadotropin), dále i snížení mateřských estrogenů. Často se také objevuje v souvislosti s malou porodní váhou novorozence. Vliv na rozvoj této poruchy mohou mít i škodlivé chemické látky. Kryptorchismus se léčí operativním zákrokem zvaným orchidopexe, při kterém je nesestouplé varle uloženo do anatomicky správného místa. Předpokládá se, že operaci by dítě mělo podstoupit co nejdříve, nejlépe do roku a půl po narození, aby se snížilo riziko testikulárního karcinomu, jelikož nesestouplé varle je rizikovým faktorem tohoto onemocnění.



**Obrázek 4:** Jednostranný kryptorchismus, převzato z: Zdroje obrázků [3]

V méně závažných případech je u jedinců s mutacemi *ATRX* pozorováno pouze zmenšení *testes*. Avšak změny v souvislosti s touto poruchou se netýkají pouze pohlavních orgánů, ale jsou přítomny i charakteristické rysy v obličeji. U jedinců můžeme pozorovat malý nos trojúhelníkového vzhledu a anomálie úst, která jsou popisována jako kaprovitá.

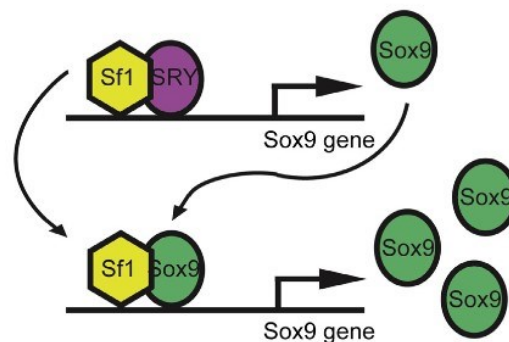
Z funkčního hlediska mohou být také přítomny poruchy orgánů zejména mozku, plic a ledvin. Změny v pohybovém aparátu se rovněž objevují a projevují se jako deformity kostí [16, 38, 39, 40, 41].

### 3.1.8 Gen Wilmsova tumoru 1

V organismu působí jako tumor supresorový gen, který při mutaci podporuje vznik nádoru. Současně je však k maligní transformaci zapotřebí, aby došlo k poškození funkční schopnosti obou dvou alel, které tvoří gen. Název je odvozen od nádorového onemocnění, u kterého byla poprvé rozpoznána jeho mutace. Dále se účastí vývoje gonád a ledvin, z čehož vyplývá, že při jeho poškození dochází k ovlivnění funkce těchto orgánů. Pokud je jako příčina DSD zjištěna mutace WT1, je zapotřebí pacienta velmi podrobně sledovat, aby se případné splnutí Wilmsova tumoru diagnostikovalo co možná nejdříve [17, 42].

### 3.1.9 SRY-BOX transkripční faktor 9

Má nepostradatelnou roli při mužské sexuální determinaci. Dokáže podpořit svoji vlastní expresi, což z něj činí velmi účinný gen určující pohlaví. K tomuto procesu jsou zapotřebí i další stimuly, vzájemná spolupráce SRY a SF1, což je znázorněno ve schématu exprese SOX9 (viz Obrázek 5).



**Obrázek 5:** Schéma zvýšení exprese genu SOX9, převzato z: Zdroje obrázků [4]

Nicméně u myši byla prokázána přítomnost SOX9 také v cytoplasmě buněk ženských pohlavních žláz, ale dochází zde k zastavení procesu transkripce, což je dáno nedostatkem SRY. Obecně nepřítomnost chromozomu Y vede k zakotvení  $\beta$ -kateninu a následné expresi ovariálních genů. Z nich je významný FOXL2, který ovlivňuje transkripci SOX9 ve smyslu snížení až zastavení. Do děje by se měly zapojovat i aktivované estrogenové receptory, ale zatím je toto tvrzení pouhá domněnka. Gen FOXL2 vede k determinaci folikulárních buněk,

ale současně je nezbytný i pro udržení jejich stability a stálosti. Porušení jeho funkce způsobuje nadměrnou expresi SOX9 a opětné nabuzení transkripce, což v konečném důsledku nastolí patologickou přestavbu granulózních buněk na Sertoliho buňky [18, 43].

### 3.1.10 Jaderný receptor třídy 0 skupiny B člen 1

Tento gen je také známý, ne-li ještě více rozšířený, pod názvem DAX1 (dosage-sensitive sex reversal-AHC critical region on the X-chromosome 1). Působí na SF1 ve smyslu zablokování jeho funkce, což se projeví feminizací, lze ho proto zařadit mezi tzv. ovariální geny. Kromě gonád je také exprimován ve vyvíjejícím se urogenitálním hřebenu, dále i hypofýze, hypotalamu a kůře nadledvinek. Mutace NRB01 vedou ke vzniku adrenální kongenitální hypoplazie (AHC), jedná se o poruchu vázanou na chromozóm X. V konečném důsledku dochází až k primární adrenokortikální insuficienci (PAI), která je závažnější než sekundární, protože nastává výrazná nedostatečná sekrece glukokortikoidů i mineralokortikoidů zároveň. Naopak u sekundárního typu této poruchy je sekrece snižena pouze u glukokortikoidů. Vylučování aldosteronu je řízeno renin-angiotenzin-aldosteronovým systémem.

U pacientů trpících na AHC se PAI rozvíjí nejčastěji již brzy po narození, popřípadě v pubertě nebo až v dospělosti. Chlapci mají problém při dospívání, kdy přítomnost dysfunkce hypotalamu nebo hypofýzy může vést k hypogonadotropnímu hypogonadismu. Poškození Sertoliho buněk u mužů způsobuje až neplodnost. Na snímku (viz Obrázek 6) pořízeného výpočetní tomografií se zvýšeným kontrastem byla prokázána bilaterální adrenální hypoplazie u jedince s mutací genu NRB01. Zmenšený pár nadledvinek je označen šipkami. Tato zobrazovací metoda je nejvíce rozšířená pod zkratkou CT (computed tomography).



**Obrázek 6:** Znázornění nadledvinek pacienta s AHC výpočetní tomografií, převzato z: Zdroje obrázků [5]

Tomograf využívá rentgenové záření vysílané z trubice, která rotuje kolem vyšetřovaného pacienta ležícího na plochem lehátku. Pomocí detektorů jsou X-paprsky snímány a signály jsou dále přiváděny do počítače, kde dochází k vyhodnocení konečného snímku, který znázorňuje průřez těla nemocného [19, 44, 45, 46].

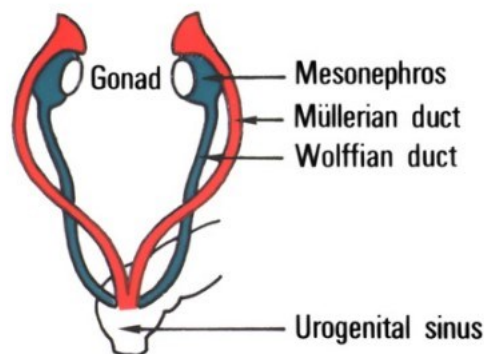
### 3.1.11 Wingless and int-related protein member 4

Patří do skupiny genů WNT (wingless and int-related protein), které kódují signální glykoproteinové molekuly. Jedná se o tzv. antagonistu testikulární dráhy, ovlivňuje vývoj gonád. Podílí se na vývoji vaječníku, což jej činí nezbytným pro vznik pohlavních orgánů 46, XX. Mutace genu WNT4 vedou k diferenciaci Leydigových buněk ve vaječnicích. Z uvedených poznatků vyplývá otázka, zda by bylo možné přeprogramovat *ovarium* na varle vnesením Leydigových buněk do ženských pohlavních žláz. K potvrzení této teorie bylo nutné provést experimenty. Avšak výsledky této studie prokázaly, že přítomnost Leydigových buněk ve vaječnicích nemá vliv na expresi genu WNT4. Znamená to, že ani u plodu by výskyt těchto buněk nezpůsobil poruchy vývoje vaječníků. Důležité ovšem je, že na sexuální vývoj má vliv množství WNT4. Ve velkých dávkách byl gen exprimován u pacienta s intersexuálními znaky, jehož karyotyp byl 46, XY, dup(1)(p31p35). K rozvinutí intersexuality tedy stačí, aby byl gen nadměrně exprimován. Avšak konkrétní případ ukazuje, že u tohoto pacienta byla přítomna rovněž chromozómalní aberace ve formě duplikace, je tedy možné, že mezi těmito abnormalitami a zvýšenou expresí genu WNT4 je nějaká souvislost.

Navíc má WNT4 vztah i ke kolorektálnímu karcinomu, a to do takové míry, že by stanovení jeho hladiny mohlo být využíváno k diagnostice tohoto nádorového onemocnění. Bylo prokázáno, že pacienti s tímto nádorem mají v séru zvýšené hladiny WNT4 a naopak po odstranění, části orgánu postiženého tumorem, bylo množství v séru sniženo [20, 47, 48].

## 4 DIFERENCIACE POHLAVÍ

Na genetický podklad navazuje vývoj gonád, který začíná od 6. týdne intrauterinního života a definitivně končí až v pubertě dosažením pohlavní zralosti, vlastní schopností produkovat gamety. Nicméně podstatné fáze vývoje probíhají v embryonálním období. K započetí procesu jsou zapotřebí prvopohlavní buňky, které začínají putovat ze stěny žloutkového vaku již v 5. týdnu života embrya. Pokud gonocyty při své cestě nedoputují do gonadálního základu, který tvoří párové neboli genitální lišty (*plicae genitales*), nemůže dojít k vytvoření pohlavních orgánů. Naopak výsledkem jejich přítomnosti je vytvoření medulárních provazců, což vede ke stádiu indiferentní gonády. V tomto období nelze rozlišit fenotypové znaky mužského či ženského pohlaví zárodku, avšak i přesto je považováno za prvotní fázi vývoje gonád. Zároveň vzniká tzv. Müllerův kanálek (*ductus paramesonephricus*), který kříží Wolffův vývod (*ductus mesonephricus*) v pánevní oblasti, přičemž oba dva ústní do *sinus urogenitalis* (močopohlavní uzlík) a vytvářejí tak bipotenciální gonádu (viz Obr. 7).



**Obrázek 7:** Bipotenciální gonáda, převzato z: Zdroje obrázků [6]

Na prvotní procesy vývoje navazuje druhá část, které se nazývá stadium diferenciace, přičemž dochází k vyvinutí varlat nebo vaječníků z bipotenciální gonády, čímž končí období společné dvojznačné pohlaví žlázy. Tato fáze je ze zřejmých důvodů odlišná pro *testis* a *ovarium* [49, 50].

### 4.1 Vývoj *testes*

Prvotním krokem při diferenciaci varlat je vytvoření vrstvy mezenchymu. Z něj postupně vzniká vazivová blána *tunica albuginea testis*, která se uplatňuje při separaci medulárních provazců, vzniklých v indiferentní fázi, od povrchového epitelu. Dochází k rozšíření mezenchymu mezi tyto provazce, což vede k jejich rozdělení. Právě medulární

provazce jsou prekurzorem pro vytvoření kanálků varlete (*rete testis*). Přesněji jejich buňky, které se nazývají indiferentní, spolu s gonocyty přibývají a způsobí rozšíření *rete testis*. Zvětšením a zahnutím do podkovovitého tvaru poté vznikají semenotvorné kanálky (*tubuli seminiferi contorti*), které později, v období dospívání, začínají tvořit spermie. V nich se objevují pre-Sertoliho buňky vzniklé diferenciací z povrchového epitelu. Sertoliho buňky jsou velmi důležité pro raný vývoj varlat, protože vylučují AMH, který za pomoci AMH receptorů typu 2, způsobí apoptózou zánik Müllerova vývodu. Z něj poté zůstává přítomen pouze výběžek na horní části varlete zvaný *appendix testis* a v dolní části původního vývodu se nachází slepý výklenek (*utriculus prostaticus*).

Leydigovy buňky pravděpodobně pocházejí z buněk mezenchymu *plica genitalis*. Pro další vývoj jsou nezbytné mužské pohlavní hormony neboli androgeny. Stimulací hCG vytvářejí Leydigovy buňky testosteron, nejdůležitější a nejdůležitější zástupce androgenů, a to již od 8. týdne embryonálního života. Testosteron se za pomoci enzymu 5 $\alpha$ -reduktázy přemění na dihydrotestosteron, oba se váží na specifický receptor a vytváří komplex. Testosteron působí na Wolffův vývod, což vede k vyvinutí *ductus deferens* (chámovod) a dalších částí vnitřního pohlavního ústrojí. Naopak dihydrotestosteron má význam u vnějšího genitálu, kde se uplatňuje, kromě diferenciaci penisu a šourku, také při vyvinutí prostaty. Na konci gravidity ženy Leydigovy buňky vznikají již v ostrůvcích varlat místo diferenciací z mezenchymu, rovněž také dochází k vyvinutí lumen v semenotvorných kanálcích. Přehled diferenciaci *testes* je znázorněn schematicky na Obr. 8.

### **Zevní pohlavní orgány**

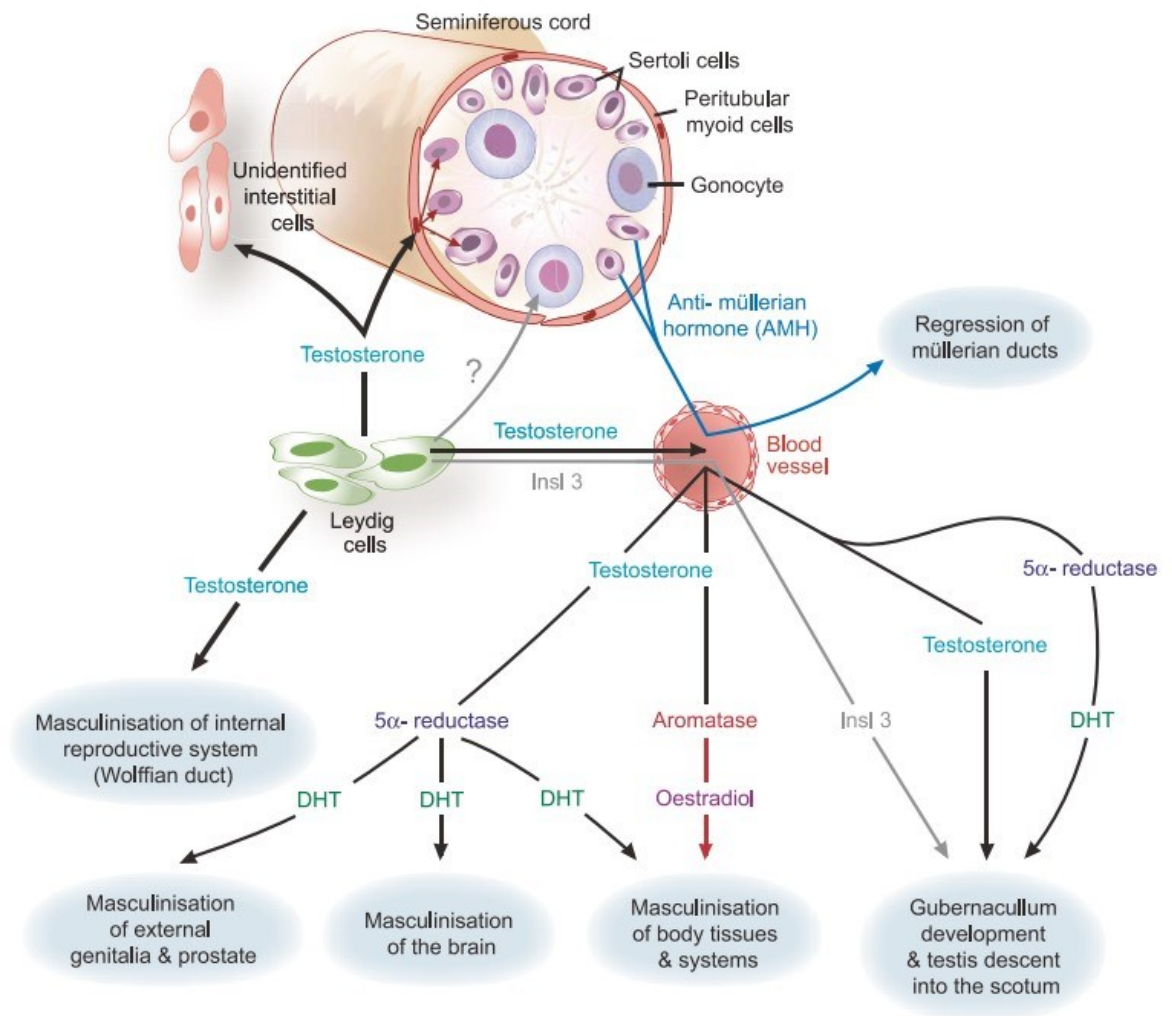
Vnější genitál je na počátku rovněž stejný u obou pohlaví (indiferentní stádium). Základem je *sinus urogenitalis* a pohlavní hrbolek, také označovaný jako genitální hřeben, který je tvořen kloakovými řasami, jejichž membrána se během 6. týdne embryonálního vývoje rozdělí na oblast urogenitální a anální. Zároveň dojde k vyvinutí pohlavních valů (*tori genitales*), které tvoří podklad pro vznik *scrotum*. Vznikají přítomností mezenchymu okolo uretrálních řas, které se nacházejí v přední (urogenitální) oblasti. Dochází k prodlužování pohlavního hrbolku a následuje roztržení membrány, důsledkem čehož vzniká štěrbina (*orificium urogenitale*).

Důležitým mezníkem pro vývoj mužských zevních pohlavních orgánů je 12. až 13. týden prenatalního života. V tomto období se pohlavní hrbolek prodlouží do takové délky, která odpovídá nálezů penisu. Na rozhraní prvního trimestru gravidity dojde k splynutí

uretrálních řas, což vede k vyvinutí močové trubice (*urethra penis*). Zároveň vzniká *scrotum* spojením valů skrotálních mezi anální a urogenitální oblastí.

### Sestup testes

Gonáda se diferencuje ve vyšší oblasti, na konci 2. měsíce až začátku 3. měsíce prenatalního vývoje je přichycena ke stěně břišní dutiny. Posléze sestupuje směrem dolů do vzniklého šourku. Proces sestoupení varlete u plodu pomalu začíná již ve 4. měsíci, kdy se *testis* dostává k inguinálnímu (tříselnému) kanálu. Avšak k definitivnímu objevení *testes* v *scrotum* dochází až okolo 8. měsíce, popřípadě devátého, tedy krátce před porodem. Nicméně není častou výjimkou narození dětí s kryptorchismem (jednostranným či oboustranným), přičemž sestoupení může nastat samovolně do jednoho roku dítěte, v opačném případě je potřeba operativní zákrok.



Obrázek 8: Diferenciace *testes*, převzato z: Zdroje obrázků [7]



Do procesu *descensus testium* se zapojuje hormon Insl3 (inzulínu podobný faktor 3), který je rovněž vylučován Leydigovými buňkami. Umožňuje fyziologický vývoj *gubernaculum testis*. Jedná se o vazivový pás, který vzniká z *plica genitalis*. V průběhu tohoto procesu se přesouvá z původní polohy, která se nachází v dolní části dutiny břišní, přesněji ve spodním okraji postupně vznikajících břišních svalů, do šourkového valu. Nastává úsek, při němž se délka *gubernaculum* zmenší, ale naopak šířka zvětší, což způsobí zmožutnění a transformaci do inguinálního kanálu. Pokusy provedenými na myších bylo prokázáno, že nedostatečným množstvím nebo zablokováním funkce Insl3 nedojde k sestupu varlete do *scrotum* a nastává kryptorchismus. Kromě tohoto hormonu se při *descensus testium* zapojuje také testosteron. Nedostatečnost Leydigových buněk má proto fatální následky.

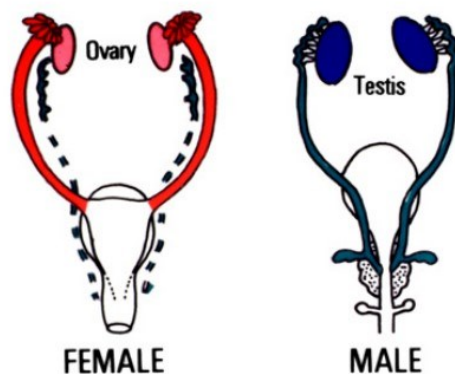
Pro diferenciaci varlat a celkového vnitřního i zevního mužského genitálu je naprosto nepostradatelná endokrinní činnost buněk, protože AMH a testosteron, popřípadě i DHT, působí na cílové struktury, což vede k maskulinizaci. Bez zapojení těchto hormonů, by nemohl vzniknout kompletní a plnohodnotný mužský pohlavní systém, který je nezbytný pro plodnost daného jedince. V konečném důsledku by bylo zamezeno možnosti reprodukce, což s sebou nese různé fyzické, psychické i sociální problémy [49, 50, 51].

## 4.2 Vývoj ovaria

Diferenciace vaječníků a celého ženského genitálu se zdá být jednodušší proces oproti vývoji mužského ústrojí. Avšak stále platí, že i toto je složitý děj skládající se z několika na sebe navazujících kroků, přičemž porucha na úrovni jednoho úseku vede k strukturálním a funkčním odchylkám od fyziologického vývoje, které poté ovlivňují celý život daného dítěte a později dospělého jedince.

Základní rozdíl mezi vývojem *testis* a *ovarium* spočívá ve vývodech, které jsou ve fázi bipotenciální gonády přítomny ve dvou formách. U 46, XY dochází k zániku Müllerova vývodu, opačný děj nastává u 46, XX, kde zaniká Wolffův kanálek. Genetický podklad pro vznik ženského pohlaví, totiž neumožňuje vznik Sertoliho buněk, produkci AMH a následnou degradaci *ductus paramesonephricus*. Přestože se *ductus mesonephricus* ztrácí, v kaudální (dolní) oblasti zůstane přítomna jeho nepatrná část, ze které se postupně vytvoří orgány močových cest (močovod, močový měchýř a močová trubice). Z kraniální (horní) a horizontální (střední) části Müllerova kanálku vzniká *tuba uterina* (vejcovod), ale až při procesu sestupu vaječniku. *Descensus ovarii* je daleko kratší děj než sestup varlat, jelikož vaječníky urazí méně než polovinu cesty, kterou musí absolvovat *testes*. Zakočí svoji pout' už v pánevní dutině, kde

se zakotví a dál již sestupují. Avšak nadměrnou expresí *Isnl3* může dojít k patologickému stavu, kdy vaječník sestoupí dál než by měl a vzniká tříselná kýla. Spojením kauzálních částí pravého a levého *ductus paramesonephricus* se vytváří *canalis uterovaginalis* (uterovaginální kanál), jehož kraniální úsek tvoří podklad pro vývoj děložního těla a krčku. Dolní část tohoto kanálu spolu s urogenitálním uzlíkem slouží k vybudování pochvy, viz Obr. 9.



**Obrázek 9:** Müllerův vývod u žen a Wolffův vývod u mužů, převzato z: Zdroje obrázků [6]

Další rozdíl spočívá v medulárních provazcích. Ty se začnou rozkládat na fragmenty, které spolu s dalšími rozpadlými částmi dávají vzniku primitivní *rete ovarii*. Nicméně v 7. týdnu života embrya se z povrchového epitelu vytvoří další provazce, které dostaly název kortikální, protože tvoří podklad *zona corticalis* (ovariální kůra) a jsou tak ekvivalentem medulárních provazců, které jsou základem *rete testis* u 46, XY.

Kortikální provazce začne osídlovat čím dál více oogonií, zárodečné buňky, ze kterých později vzniká oocyt, což vede k proměně v blastém. Množství oogonií výrazně roste vlivem mitotického dělení, až jejich počet dosáhne vrcholu na začátku 7. měsíce embryonálního života. Odhaduje se, že v tomto období jsou jich 5 až 6 miliónů. Nicméně poté jich většina zaniká a přemění se na oocyty v takovém množství, že u novorozence zůstávají pouze v počtu okolo 2 miliónů. Transformace ženských zárodečných buněk na primární oocyty začíná již v prenatálním období. Oogonie se přestane mitoticky dělit a k tomu je zapotřebí, aby na jejím povrchu vznikla vrstva folikulárních buněk. Dochází zmohtnutí a zvětšení buněk a nastává první fáze meiózy. Avšak v diplotenním stádiu nastává pozastavení děje na několik let a proces se znovu obnoví až v období dospívání. Oogeneze se tímto velmi liší od spermatogeneze, jelikož je započata již v intrauterinním období na rozdíl od vývoje spermií, které se začínají tvořit až v pubertě.

### **Zevní genitál**

Indiferentní stádium vnějších pohlavní orgánů je stejné u 46, XX a 46, XY. U vyvíjejícího se ženského pohlaví také roste genitální hrbolek, ale pouze do velmi malých rozměrů. Proto při raném ultrazvukovém vyšetření těhotných žen může být zvětšující se pohlavní hřeben plodu 46, XX mylně zaměněn za předpoklad penisu, přičemž ve skutečnosti takto vzniká *clitoris*. Děj je časově zařazen do 12. týdne intrauterinního období. Pozdější vyšetření by však mělo ukázat, zda se jedná o chlapce či dívku zřetelněji. Nicméně záleží na poloze plodu, může být také stočené do slepého úhlu, anebo zcela otočené.

Genitální valy vzniklé v indiferentním stádiu slouží k přeměně na *labia major*. *Labia minora pudendi* (malé stydké pysky) se tvoří z uretrálních řas. Stimul k vývoji zevního genitálu dodávají estrogény, hormony klíčové pro tento proces. Prekurzor estrogenů, který se nazývá estradiol, vzniká za katalýzy enzymu aromatázy z testosteronu, což opět dokazuje důležitost tohoto hormonu i u žen [49, 50, 51].

V procesu diferenciaci pohlaví a celkovém období organogeneze je embryo velmi citlivé i na vnější vlivy prostředí, proto je důležité, aby se těhotné ženy nevystavovaly zbytečnému riziku kontaktem s teratogenními látkami, které mohou mít za následek poškození embrya či plodu. Genetickou výbavu embrya počatého přirozenou cestou nelze ovlivnit, avšak existují rizikové faktory, kterým se vyhnout lze.

## 5 KLASIFIKACE

Původně bylo zavedeno rozdělení na pravý hermafroditismus a jeho pseudoformy tzv. pseudohermafroditismus. Tato klasifikace platila do přelomu století. V novém tisíciletí se opustilo od termínu hermafroditismus a začal se více využívat pojem intersexualita. Dnes se již i toto označení v odborných kruzích používá méně, nicméně je stále hojně užíváno hlavně v širší veřejnosti a samotnými pacienty.

### **Terminologie z raného začátku 21. století**

- mužský pseudohermafroditismus
- nedostatečná virilizace XY muže
- nedostatečná maskulinizace XY muže
- ženský pseudohermafroditismus
- nadměrná virilizace XX ženy
- maskulinizace XX ženy
- pravý hermafroditismus
- XX muž, nebo také XX obrácené pohlaví
- XY obrácené pohlaví

Skupina specialistů z Evropské společnosti pediatrické endokrinologie a Lawson Wilkinsovy pediatrické endokrinní společnosti v roce 2006 sestavila shodné postupy týkající se léčby, klasifikace a nomenklatury poruch sexuálního vývoje. Od této doby se mimo jiné místo názvu intersexualita dává přednost termínu DSD a upravena byla celková terminologie.

### **Chicagský konsenzus o léčbě intersexuálních poruch zavádí nomenklaturu**

- 46, XY DSD
- 46, XX DSD
- ovotestikulární DSD
- 46, XX testikulární DSD
- 46, XY kompletní gonadální dysgeneze

Samotná klasifikace DSD byla rozdělena do tří hlavní skupin, které se dále dělí na konkrétní syndromy a vady, přičemž rozhodujícím faktorem dělení je karyotyp jedince. Poruchy sexuálního vývoje, které vznikají na základě chromozómalních odchylek, spadají do první bodu. Rozdílnou část tvoří DSD s fyziologickým karyotypem 46, XX a 46, XY [52]. Pro lepší orientaci v obsáhlé klasifikaci slouží Obrázek 10.

Sex chromosome DSD	46,XY DSD		46,XX DSD					
	Disorders of testicular development	Disorders of androgen synthesis / action	Disorders of ovarian development	Fetal androgen excess				
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 45,X Turner and variants</li> <li>- 47,XXY Klinefelter and variants</li> <li>- 45,X/46,XY MGD</li> <li>- Chromosomal ovotesticular DSD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Complete gonadal dysgenesis</li> <li>- Partial gonadal dysgenesis</li> <li>- Gonadal regression</li> <li>- Ovotesticular DSD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Androgen synthesis defect</li> <li>- LH-receptor defect</li> <li>- Androgen insensitivity</li> <li>- 5<math>\alpha</math>-reductase deficiency</li> <li>- Disorders AMH</li> <li>- Timing defect</li> <li>- Endocrine disruptors</li> <li>- Cloacal extrophy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ovotesticular DSD</li> <li>- Testicular DSD</li> <li>- Gonadal dysgenesis</li> </ul>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>CAH</th> <th>Non CAH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 21-OH-deficiency</li> <li>- 11-OH deficiency</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aromatase deficiency</li> <li>- POR gene defect</li> <li>- Maternal luteoma</li> <li>- Iatrogenic</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	CAH	Non CAH	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 21-OH-deficiency</li> <li>- 11-OH deficiency</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aromatase deficiency</li> <li>- POR gene defect</li> <li>- Maternal luteoma</li> <li>- Iatrogenic</li> </ul>
CAH	Non CAH							
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 21-OH-deficiency</li> <li>- 11-OH deficiency</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aromatase deficiency</li> <li>- POR gene defect</li> <li>- Maternal luteoma</li> <li>- Iatrogenic</li> </ul>							

**Obrázek 10:** Klasifikace DSD, převzato z: Zdroje obrázků [8]

## 5.1 Poruchy sexuálního vývoje vycházející z heterozómů

Numerické chromozómové aberace se vyznačují patologickým karyotypem ve smyslu nadbytku či, na druhou stranu, chyběním jednoho z pohlavních chromozómů tzv. heterochromozómů. Déle do této skupiny patří i smíšená gonadální dysgeneze a chimérismus.

### 5.1.1 Klinefelterův syndrom

Karyotyp této poruchy je označován jako 47, XXY. Jedná se tedy o nález zmnoženého chromozómu X u mužů. Příčinou je náhodná nondisjunkce, která vede k patologickému rozestoupení chromozómů při redukčním dělení. V souvislosti s těmito vadami bývá poukázáno na riziko starších rodiček, jelikož až u 50 % jedinců je nalézán maternální původ chromozómálního nadbytku. U gravidních žen, které jsou starší 35 let, je vyšší riziko vzniku nondisjunkce, a proto se u nich provádí amniocentéza nebo odběr choriových klků, což jsou dosti invazivní zákroky. V poslední době stoupá výskyt této poruchy i u mladších těhotných, ovšem z důvodu zlepšení neinvazivních diagnostických metod v prenatalním období. Jednou ze screeningových metod je vyšetření tzv. bezbuněčné fetální DNA (cffDNA), kterou je zapotřebí odizolovat z krve matky. Toto vyšetření je schopno prokázat pouze jeden nadbytečný chromozóm, proto odhalí Klinefelterův syndrom (47, XXY), ale s dalšími numerickými aberacemi by byl problém.

Bylo prokázáno, že u většina chlapců s touto vadou nastává puberta bez zpoždění, ani v jejím průběhu nedochází k abnormálním viditelným změnám. Nicméně hladiny hormonů v daném období mají charakteristický nález. Objevuje se zvýšení koncentrace LH a FSH. Z klinických příznaků je patrný omezený růst vousů, atypické rozložení pubického ochlupení a tukové tkáně a zvětšení prsní žlázy (gynekomastie). Příčina spočívá pravděpodobně

v nadměrné expresi CYP19A1 (cytochrom P450 třída 19. skupina A člen 1), který se také nazývá aromatáza, což se projeví zvýšenou přeměnou testosteronu a estradiol. U dospělých mužů bývá nejčastěji diagnostikována neplodnost, i když jsou známy případy, kdy se povedlo získat testikulární biopsií spermie, nebo byl dokonce prokázán jejich nálezn v ejakulátu [53, 54].

### **5.1.2 Turnerův syndrom**

Je „protikladem“ předchozího syndromu, jelikož je způsoben chyběním druhého gonozómu, značí se 45, X a týká se žen. Fyziologicky u 46, XX dochází k inaktivaci některých genů na druhém chromozómu X, nicméně klinické projevy poruchy se projeví na základě ztráty genů, jejichž aktivace bývá u ostatních jedinců zachována. Bývají přítomny charakteristické obličejové rysy (zdeformované uši, výrazné zuby) v různých stupních, ovšem daleko významnější ukazatel je amenorea a celkové opoždění puberty. U těchto dívek prokáže laboratorní vyšetření zvýšenou hladinu FSH. K dalším klinickým projevům patří malý vzrůst, abnormálně podsazený krk, anomálie hrudníku, loktů a nehtů. Nebývají výjimkou srdeční vady, ztráta sluchu, lymfedém a malformace ledvin. Pacientky jsou infertilní, ale za pomoci reprodukční medicíny se i tyto ženy mohou stát matkami [55].

### **5.1.3 Smíšená gonadální dysgeneze**

Jedná se o mozaicismus (45, X/46, XY) vyznačující se přítomností geneticky různorodých buněk, jejichž původ je stejný, protože pochází ze stejné zygoty. Vzniká špatným rozdělením chromozómů během rané mitózy. U pacientů je nalézán dosti různorodý fenotyp. Vizuálně se může jednat o dívky s Turnerovým syndromem nebo chlapce s fyziologicky vyvinutými zevními pohlavními orgány. Pokud se jedinci narodí s nejednoznačnými pohlavními znaky, pak endokrinologové doporučují vychovávat tyto děti jako chlapce, jelikož přítomnost i jednoho varlete může vést k produkci testosteronu a vytvoření sekundárních pohlavních znaků. Nicméně je zapotřebí provést léčebné postupy, které jednak upraví vzezření genitálu, ale také zavedou hormonální terapii, aby bylo mužské pohlaví udržitelné i během období dospívání a po dovršení dospělosti. Avšak u takovýchto zákroků je potřeba mít na paměti, že pacienti se v průběhu života nemusí cítit být muži. Určení pohlaví proto není ani zdaleka tak jednoduchou záležitostí, jak se zdá. Je potřeba důkladné zvážení všech rizik a přínosů.

U dospělých pacientů bývá popisován malý vzrůst, somatické anomálie (objevujících se u Turnerova syndromu) a snížená plodnost až neplodnost. Dokonce u 63 % jedinců bylo pozorováno chybění q raménka chromozómu Y [42, 56].

#### 5.1.4 Chimérismus

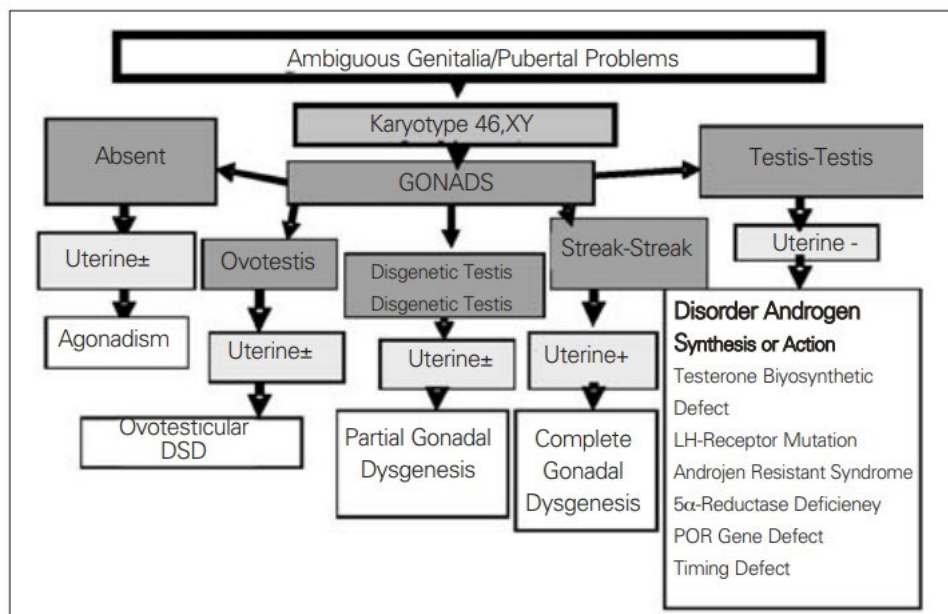
Rozdíl oproti mozaice spočívá v tom, že u chiméry vznikají dva typy buněčných linií ze dvou různých zygot. Karyotyp je značen jako 46, XX/46, XY. Existují asi 4 druhy chimérismu, četnost výskytu jednotlivých typů se poměrně dost liší, ale celkově platí, že se jedná o vzácnou vadu. U androgenetický a partenogenetický chimér dochází k endoreplikaci gametického genomu. Tento proces replikace je jedinečný tím, že dochází k vynechání mitózy. Nicméně nejčastějším typem je tetragametický, který vzniká na základě splynutí dvou odlišných zygot. Děj je velice jednoduchý, a pravděpodobně proto patří právě k nejvíce vyskytujícímu typu ze všech.

Pro přesné stanovení diagnózy je nezbytné provést důkladné vyšetření pacientů. Provádí se základní G-pruhování a metoda FISH, která slouží k zjištění poměru různorodých heterozómů, jelikož může jeden z karyotypů převládat např. 46, XX(4)/46, XY(26). Genetickým vyšetřením bylo zjištěno, že se v tomto případě jedná o partenogenetický chimérismus.

Podrobnější analýza ukázala, že u vzorků z periferní krve stanovených G-pruhováním byl nalezen poměr 1 : 9 (XX : XY), avšak odebrané buňky bukalní sliznice analyzované metodou FISH prokázaly opačný poměr 8 : 2 (XX : XY). To znamená, že je velmi důležité jaký materiál se na vyšetření odebere a jaké samotné vyšetření se zvolí. Než se stanoví celková diagnóza, mělo by se odebírat více druhů vzorků. Opět platí, že jedinci se rodí buď s ženskými, mužskými nebo nejednoznačnými pohlavními orgány [42, 57, 58].

#### 5.2 Poruchy pohlavního vývoje s karyotypem 46, XY

Tito jedinci jsou na základně cytogenetického vyšetření označeni jako muži, ale jejich pohlavní orgány nesou různý stupeň feminizace. U některých pacientů je dokonce nalezen zcela ženský fenotyp. Diagnostika se opírá o nález abnormálních genitálií, anebo mohou být patrné odlišnosti v pubertálním období. Následuje vyšetření karyotypu jedince. Hlavním kritériem je posouzení přítomnosti obou gonád, v tomto případě *testes*. Pokud zobrazovací metody neprokáží nález dělohy a současně jsou přítomna obě varlata, je příčina DSD hormonální porucha, poškození syntézy či funkce androgenů. Déle může být objeven tzv. ovotestis. Jedná se o současný výskyt ženské a mužské gonadální tkáně u jednoho pacienta. Popřípadě mohou varlata zcela chybět. Posledně jmenované poruchy patří do druhé podskupiny, která se vyznačuje dysgenezí gonád, schéma rozdělení naznačující diagnostická kritéria popisuje Obrázek 11.



**Obrázek 11:** Rozdělení 46, XY DSD, převzato z: Zdroje obrázků [9]

### 5.2.1 Poruchy testikulárního vývoje

K této kategorii poruch náleží gonadální dysgeneze, ovotestikulární DSD a zakrnění varlat. Příčina poruchy vývoje pohlavních žláz spočívá v mutaci genů podílejících se na určení pohlaví. Nicméně z nich nejdůležitější SRY, respektive jeho vady, jsou méně častou příčinou 46, XY DSD, jak by se na první pohled mohlo zdát. Mutace tohoto genu způsobují pouze u 15 % pacientů celkovou gonadální dysgenezi a částečnou u ještě méně jedinců. U později zmíněného typu této poruchy se uvádí, že četnost výskytu nepřesahuje 1 %, což je velmi zajímavé z pohledu nepostradatelné role SRY v determinaci 46, XY. Taktéž 1% zastoupení platí pro jedince s mutacemi genů DAX1 a WNT4. Naopak častější příčinou jsou poruchy genů DHH a NR5A1. Avšak jsou popsány i tři syndromy (Denys-Drashův syndrom, Frasierův syndrom a WAGR syndrom) související s poruchami WT1 [60].

#### Denys-Drashův syndrom

Mutace genu WT1 v exonech 8 a 9 vedou k rozvinutí tohoto syndromu, který je charakteristický nálezem Wilmsova tumoru. Konkrétní lokalizace mutace, zda se jedná o exon (kódující část genu) či intron (nekódující část genu), je velmi důležitá pro odlišení od obdobného syndromu, který se nazývá Frasierův.

Je přítomna i nefropatie ve formě difúzní mezangiální sklerózy, jež je způsobena zmnožením mezangiální matrix glomerulu. Jedná se sice o vzácné onemocnění, ale přesto velmi vážné. U těchto pacientů není prognóza příznivá a onemocnění rychle přechází až do konečné



fáze renálního selhání. Problémová je rovněž léčba z důvodu nemožnosti využít k terapii kortikoidy. Zároveň se objevují znaky nejednoznačného pohlaví, jelikož dochází k potlačení funkce AMH, což se projeví přetrváváním Müllerova kanálku u 46, XY. V konečném důsledku jsou skoro až u poloviny pacientů přítomny ženské pohlavní orgány. Laboratorní vyšetření by proto mělo být zaměřeno i na stanovení koncentrace AMH, jelikož v tomto případě bude hladina hormonu nižší než referenční rozmezí [61, 62, 63, 64].

### **Frasierův syndrom**

Je téměř shodný s předchozím syndrom, avšak jako příčina se uvádí mutace WT1 v intronu 9. Postiženy jsou taktéž ledviny a pohlavní orgány. Nicméně Frasierův syndrom bývá spojen s nefropatií ve smyslu fokální segmentální glomerulosklerózy, při které dochází k poškození podocytů. Výběžky těchto epitelálních buněk se váží na glomerulární bazální membránu, čímž umožní vzniknout mezibuněčným spojům a v konečném důsledku vytváří glomerulární filtrační bariéru, jejíž následný defekt způsobí proteinurii. Může rovněž dojít k selhání ledvin, ale toto stádium nastává výrazně pomaleji, než tomu bylo u Denys-Drashova syndromu.

U jedinců s chronickým renálním onemocněním se v rámci laboratorního vyšetření stanovují i hormony LH a FSH. Jejich zvýšení a následné potvrzení prověřením karyotypu ukazuje na tento syndrom. Testy se provádí, aby zamezilo pozdějšímu rozpoznání syndromu, ke kterému dochází na základě anomálií v pubertě, jelikož výrazná většina pacientů se narodí s fyziologickým ženským genitálem.

Další odlišnost se týká tzv. karcinogenního vzplanutí. Velmi častý je nález gonadoblastomu, naopak Wilmsův tumor v těchto případech přítomný nebývá. Opět stojí za zmínku zdůraznit, jak důležitý je screening těchto pacientů, vzhledem k nebezpečí nádorového onemocnění. Přes uvedené rozdíly mezi oběma syndromy je zřejmé, že jejich rozlišení je obtížné a často splývá [63, 64, 65, 66]

### **WAGR syndrom**

Je také znám pod označením 11p deleční syndrom, název byl odvozen od skupiny charakteristických znaků. Jedná se o Wilmsův nádor, aniridii (chybění duhovky), abnormality pohlavního, popř. močového systému a mentální retardaci. Od ostatních výše uvedených syndromů se liší počtem postižených genů. Přesná příčina je delece více genů, které se nacházejí na chromozómu 11p13, z čehož vyplývá jeho současný název. Jedná se o WT1 a PAX6 (spárovaný box 6) a jejich sousedící geny. Vady posledně zmiňovaného genu jsou zodpovědné za oční poruchy a pravděpodobně působí i na mozek. Spolu s již dříve zmiňovanými důsledky

mutace WT1, tak dávají dohromady kompletní charakteristické znaky. Tento syndrom sice vyloženě nepatří do skupiny 46, XY DD, nicméně by neměl být opomenut, jelikož se rovněž týká genu WT1.

Klinický obraz je taktéž velmi různorodý. Aniridie může vést k problémům se zrakem, zhoršení ostroty vidění a přecitlivělost na světlo. Z pohlavních anomálií bývá nejčastěji popisován kryptorchismus. Dále mohou být také přítomny depresivní a úzkostné stavy, poruchy autistického spektra a pozornosti až hyperaktivita [67, 68, 69].

### **Swyerův syndrom**

U této kompletní gonadální dysgeneze není ani zdaleka ve všech případech jasná příčina vzniku. Jsou známy případy, kde byla naleznuta mutace SRY, avšak ty tvoří ani třetinu, jde pouze o 15 % pacientů. Rovněž byly u jedinců popsány mutace MAP3K1, dokonce se předpokládá, že výskyt by mohl být nepatrně vyšší, ne-li podobný jako varianty SRY. Dalšími spouštěči jsou změny DHH a NR5A1.

Vyšetření pacientů většinou prokáže přítomnost dělohy, vejcovodů a tzv. pruhované gonády, což jsou neplnohodnotné pohlavní žlázy. Znamená to, že jedinci s karyotypem 46, XY mají kromě zevního genitálu vyvinuté i vnitřní ženské pohlavní orgány. Nicméně jejich nefunkčnost se projeví až při dospívání, jelikož fenotypově se jeví pacienti jednoznačně jako ženy. I přesto, že mají ženské ústrojí, jsou jedinci neplodní. Sice neprodukují vajíčka, avšak mohou donosit plod využitím reprodukční medicíny a za podmínky přítomnosti dělohy [70].

Oddělenou skupinu, která rovněž patří do poruch testikulárního vývoje, pokud se ovšem týká karyotypu 46, XY, tvoří ovotestikulární DSD, vyznačující se přítomností ovotestis nebo různou kombinací *testes* a *ovaria*. V polovině případů je ovotestis lokalizován v břišní dutině, může se ale nacházet i v tříselné oblasti a v poslední řadě v labioskrotální poloze. V dalším případě je popsán nález *testis* na jedné straně a *ovarium* na druhé, přičemž nejčastější rozležení je takové, že varle je lokalizované vpravo. U pacientů byla popsána rovněž přítomnost ovotestis a jedné fyziologicky vyvinuté gonády a v neposlední řadě existuje i bilaterální výskyt ovotestis, místo obou dvou pohlavních žláz.

V dřívějších dobách byla porucha nazývána pravý hermafroditismus. Je nutno dodat, že se řadí do obou hlavních skupin DSD, tedy 46, XY DSD a 46, XX DSD, z důvodu současného výskytu testikulární i ovariální tkáně. Nicméně v tomto případě je popisován karyotyp 46, XY DSD, jehož výskyt je nejvzácnější ze všech variant. Za vznikem stojí opět mutace genů (SRY, SOX9, DMRT1 a DAX1).

Histologické vyšetření ovotestis, za použití barvicí metody hematoxylin-eozin, šesti měsíčního pacienta potvrdil nejen diagnózu ovotestikulární DSD, ale zároveň prokazuje přítomnost primordiálních folikulů se současným výskytem semenotvorných kanálků. Tento případ ukázal, že i když je u jedince přítomna dvojznačná tkáň ve formě ovotestis, předpokladem této tkáně je plnit fyziologickou funkci obou gonád, produkovat gamety pro možnost reprodukce organismu. Prakticky toto ovšem není možné. Využitím reprodukční medicíny je možné těhotenství i u těchto pacientů, avšak schopnost tvorby spermií je zcela výjimečná [68, 71].

Absence *testes* (agonadismus) je poslední vadou této skupiny. Je zajímavé, že tito jedinci mají převážně vyvinutý mužský genitál, i přes úplnou či parciální nepřítomnost gonád, což se projeví jako prázdné *scrotum*. Při prvotní inspekci se tedy může zdát, že jedná pouze o oboustranný či jednostranný kryptorchismus. Symptom je sice stejný, ale v tomto případě by nedošlo pouze k sestupu varlete, které by bylo přítomno v původním místě diferenciaci nebo níže, pokud proces započal, ale nedokončil se. Tuto teorii vyvrátí vyšetření pomocí zobrazovacích technik, které neprokáží přítomnost pohlavní žlázy ani v tříselném kanálku, dokonce ani v břišní dutině. Místo funkční gonády bývá přítomen neplnohodnotný útvar charakteristický fibrovaskulární tkání spolu s výskytem testikulární tkáně, která obsahuje arterie a nervy. Dále je přítomen chámovod a zakrnělé nadvarle. Nález této tkáně může být bilaterální nebo unilaterální s výskytem jedné patologicky a druhé fyziologicky vyvinuté a funkční gonády. Zcela výjimečně se projeví fenotyp 46, XX. Nicméně vzhled pohlavních orgánů velice záleží na tom, v jaké fázi sexuální diferenciaci nastává zakrnění varlat a začíná vznikat tzv. syndrom testikulární regrese, který se je zpočátku charakteristické raným fyziologickým embryonálním vývojem, ale nastává porucha vedoucí k smrštění a ztrátě funkce varlat.

Je znám případ jedince s ženským zevním genitálem, kdy se až na základě chybění menstruačního cyklu a následného vyšetření prokázala nepřítomnost obou gonád. Zároveň však nebyly přítomny ani zbytky dělohy či vejcovodů, které vznikají z Müllerova kanálku, proto se předpokládá, že mužské gonády z počátku intrauterinního vývoje plnily svoji funkci, jelikož Sertoliho buňky produkovaly AMH, který způsobil zánik Müllerova vývodu. Nicméně zjevně nedošlo k dostatečné produkci testosteronu, jinak by genitál nesl mužské znaky, z čehož vyplývá, že porucha musela pravděpodobně nastat před 8. týdnem embryonálního života.

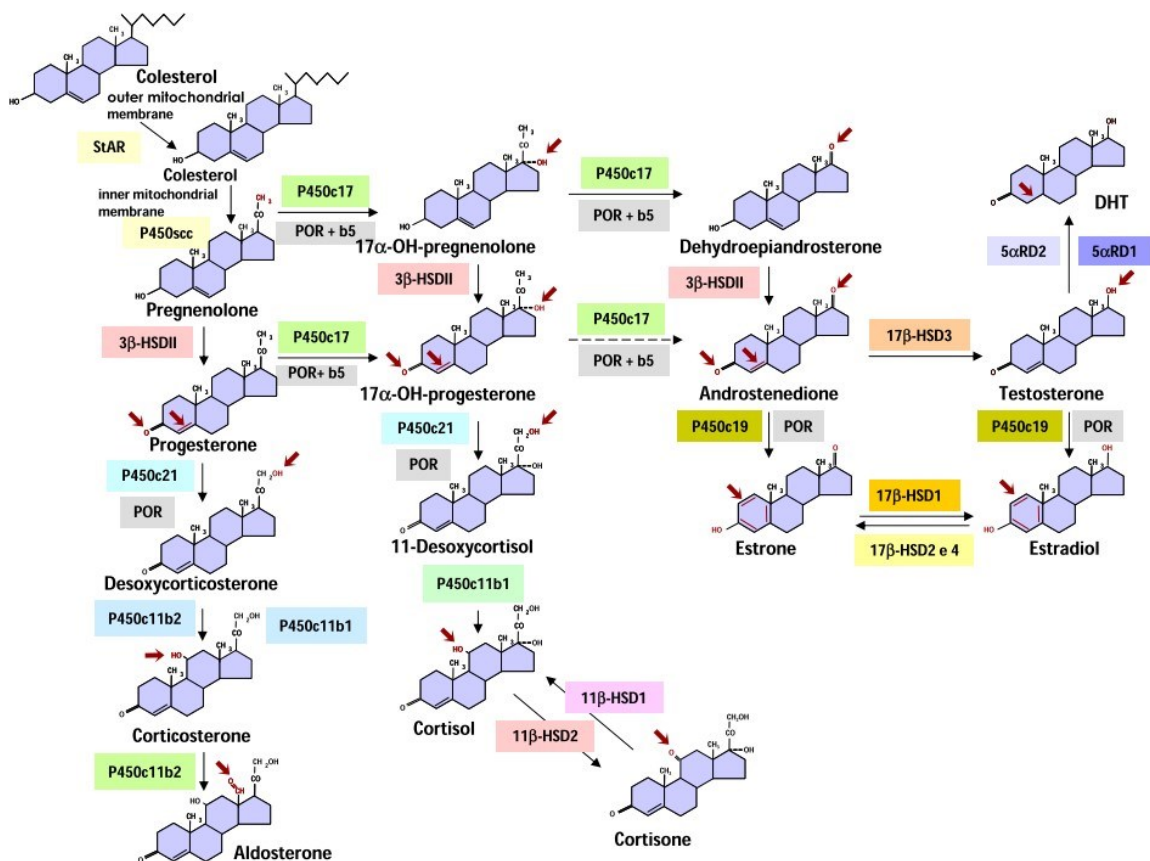
Jako příčiny syndromu testikulární regrese, byly zjištěny specifické změny v genetické výbavě, kromě již známých genů (SRY, NR5A1 a MAP3K1) byly objeveny obzvláště

v DEAH-boxu. Jedná se o skupinu proteinů vyznačující se stálou sekvencí aminokyselin (Asp-Glu-Ala-Asp) a současně kódující RNA helikázu. Do této skupiny patří gen DHX37 (DEAH-box helikáza 37), jehož varianty jsou přítomny asi u 25 % jedinců postiženým tímto syndromem, ale u pacientů s úplným agonadismem popsány nebyly [71, 72, 73, 74, 75]

## 5.2.2 Hormonální dysfunkce a dysgenese

Stěžejním hormonem mužského vývoje je testosteron. Nicméně proces syntézy androgenů je rozsáhlý děj (viz Obrázek 12), jež vychází z cholesterolu a zahrnuje celou řadu jak meziproduktů, tak enzymů a receptorů, které se účastí přeměny a jejichž nedostatečnost vede k rozvinutí DSD.

Ve spolupráci s činností gonád je nezbytná funkce nadledvinek pro tento biochemický pochod, jelikož z nežádoucích patologických změn pramení již dříve zmíněné poruchy: adrenální kongenitální hypoplazie (AHC) a hyperplazie (CAH).



Obrázek 12: Syntéza steroidních hormonů, převzato z: Zdroje obrázků [10]

## **Smithův-Lemliův-Opitzův syndrom**

Neprojevuje se pouze anomáliemi genitálu, ale i spoustu dalších vývojových vad. Příčina spočívá v defektu enzymu 7-dehydrocholesterolreduktázy (DHCR7), který plní významnou funkci již při prvotním kroku syntézy testosteronu. Uplatňuje se při endogenní syntéze cholesterolu a rovněž při jeho vychytávání z extracelulárního prostoru. Katalyzuje přeměnu 7-dehydrocholesterolu (7DHC) na cholesterol. U pacientů nedochází k této biochemické reakci, a proto jsou nalézány zvýšené hladiny 7DHC a naopak snížená koncentrace cholesterolu. Genetickým vyšetřením je prokázána mutace genu DHCR7, přičemž se jedná o autozomálně recesivní syndrom, což znamená, že se syndrom projeví pouze u homozygotů.

Jedinci postižení nejzávažnější formou tohoto syndromu, mají dosti strastiplný život, pokud vůbec přežijí první rok po narození. Většina z nich není schopna sama přijímat potravu a je nezbytné zavést výživu uměle pomocí sondy. Jejich vzhled má charakteristické rysy, do kterých patří mikrocefalie, krátký nos s výraznými nosními dírkami a častý bývá i rozštěp patra. Velmi běžně je nalézána syndaktylie (srůst) druhého a třetího prstu na noze, dále jsou popsány i polydaktylie (nadbytečné prsty). Mozek rovněž vykazuje malformace, s čímž souvisí autistické chování, hyperaktivita, poruchy spánku a osobnosti. Genitálie mohou být zcela ženské, anebo nejednoznačné. V mírnějších případech je přítomna pouze hypospadie, nebo-li nezvyklé vyústění močové trubice na penisu [49, 76, 77].

### **Defekt receptoru LHCGR**

Pokud nedojde k fyziologickému vyvinutí a aktivaci Leydigových buněk nedochází k dostatečné produkci testosteronu. Na vylučování tohoto mužského pohlavního hormonu se podílejí hCG a LH. Ti společně aktivují receptor zvaný LHCGR, nacházející se na membráně buněk. Příčinou 46, XY DSD jsou mutace genu LHCGR lokalizovaného se na 2. chromozómu (2p16.3) a kódujícího glykoprotein, který tvoří již zmíněný stejnojmenný receptor. Tento gen je exprimován v Leydigových buňkách plodu a se zapojením LH a hCG dochází k produkci testosteronu.

Tato porucha je také známa pod označením hypoplazie Leydigových buněk a dělí se na dva typy. U těžší formy není schopen LHCGR reagovat ani celkově na komplex LH/hCG, ani jednotlivě na hormony LH a hCG. Nefunkčnost receptoru se projeví vyvinutím ženských zevních pohlavních orgánů, rovněž je přítomna pochva, ze které ovšem nevedou žádné vývody. Nicméně u pacientů jsou přítomny obě dvě varlata, sice nejčastěji nesestouplá. V období dospívání jsou rovněž patrné změny, jelikož pacienti fenotypově odpovídají ženské populaci,

avšak nevyvinuly se u nich vaječníky, nedochází proto k navození menstruačního cyklu a vývoji poprsí. Druhý typ této poruchy je mírnější, což vede k projevení méně zásadních pohlavních abnormalit, které ovšem pořád značí muže. Vyskytuje se například hypospadie a zmenšený penis (mikropenis). Na rozdíl od těžší formy, kde je LHCGR receptor zcela neaktivní, je příčina u druhé formy způsobena pouze částečnou nedostatečností tohoto receptoru, proto nejsou změny pohlavních orgánů tak zásadní [77, 78].

### **Syndrom necitlivosti na androgeny**

Rozvinutí ženských pohlavních znaků u 46, XY je v tomto případě způsobeno dysfunkcí androgenního receptoru. Patří do skupiny strukturně velmi podobných jaderných receptorů, které obsahují dvě domény. První doména váže DNA a je označena jako centrální, na druhou je pak přilnut ligand (C-koncová). Receptor pro androgeny má navíc ještě jednu doménu (N-koncovou), které se významně podílí na jeho aktivitě.

Syntéza androgenů zůstává zachována, z toho důvodu je hodnota testosteronu v séru pacienta shodná s fyziologickým nálezem u dospělých zdravých mužů, v některých případech je dokonce tato hladina překročena k vyšším nálezům. U kompletního typu syndromu necitlivosti na androgeny je vyvinut ženský vnější genitál u 46, XY s ohledem na úplnou nefunkčnost a inaktivitu receptoru. Jedinci mají vyvinuta varlata, která se ovšem nacházejí v dolní čisti břišní dutiny nebo podél tříselných kanálků, dále chybí děloha, ale je přítomna pochva. V období dospívání je popsána amenorea, avšak růst poprsí je zcela normální, jelikož není ovlivněna přeměna testosteronu na estrogeny.

Nicméně receptor může být schopen vázat androgeny alespoň částečně, pak dochází k rozvoji mírnější formy syndromu, která je charakteristická různorodým nálezem vnějších pohlavních orgánů. Nastává totiž parciální uplatnění testosteronu, což se projeví nedovyvinutými a atypickými mužskými pohlavními znaky v kombinaci s ženskými. Nejmírnější typ poruchy je spojen s fyziologicky vyvinutým mužským genitálem, popřípadě jsou popsány pouze zanedbatelné anomálie pohlaví, avšak v pubertě se rozvíjí gynekomastie [79].

### **Defekt 5 $\alpha$ -reduktázy**

Je způsoben poruchou genu SRD5A2 (steroidní 5 $\alpha$ -reduktáza 2), což vede ke snížené či absolutní zástavě přeměny testosteronu na DHT, který je nezbytný pro vývoj mužského zevního genitálu, a proto se jeho nedostatek projevuje různým stupněm ženských zevních pohlavních orgánů. Syntéza androgenů ustává v tomto kroku, jelikož nevzniká DHT. Popřípadě je přítomna pouze malá koncentrace DHT, což ovšem nestáčí k vyvinutí plnohodnotného

mužského ústrojí. Nicméně tito pacienti mají stále obě dvě gonády mužské, i přes ženský fenotyp, tudíž nastávají problémy v období dospívání z důvodu hormonální dysbalance. Laboratorně se stanovuje poměr testosteron/DHT, který vypovídá o poruše přeměny. Avšak k potvrzení diagnózy je nezbytné provést genetické vyšetření, které jednoznačně prokáže změnu v genu SRD5A2 [80, 81, 82].

Z dalších enzymů, které se zapojují do syntézy androgenů je častý defekt cytochromu P450 štěpícího postranní řetězce cholesterolu, oxidoreduktázy P450, 3 $\beta$ -hydroxysteroidní dehydrogenázy, 17 $\alpha$ -hydroxylázy, popřípadě 17, 20 lyázy [77].

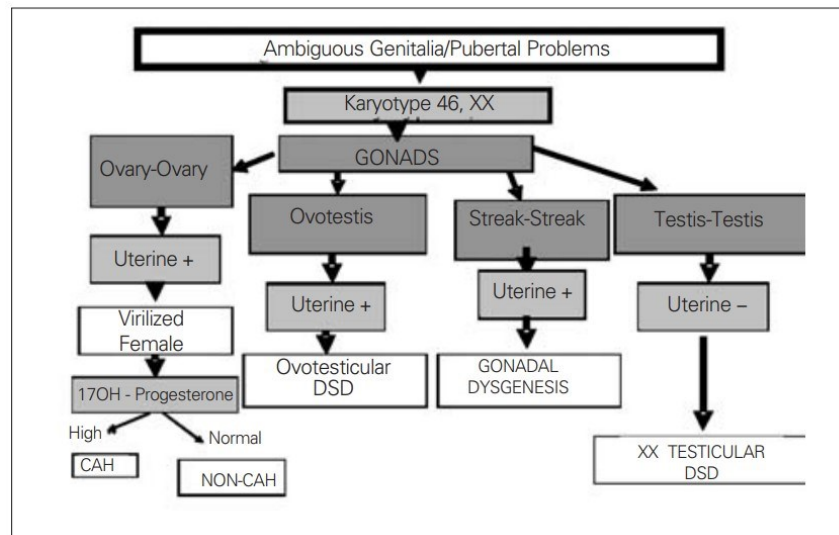
### **Syndrom přetrvávajících Müllerových vývodů**

Příčina rozvinutí syndromu PMDS (Persistent Müllerian Duct Syndrome) může spočívat v nedostatečnosti receptoru AMH typu 2, avšak tato skutečnost se neprojeví změnou koncentrace AMH a testosteronu. Nebo se problém se může týkat přímo hormonu AMH, který je nedostatečně tvořen v Sertoliho buňkách. Znamená to, že je snížené množství tohoto hormonu v těle a jelikož nedošlo k poškození Leydigových buněk, je hladina testosteronu rovněž fyziologická. Pro odlišení příčiny lze také využít stanovení inhibinu B, který je taktéž tvořen v Sertoliho buňkách a jehož množství je neměnné u PMDS způsobeného hormonálním defektem. Nicméně u poruchy receptoru je nález abnormální.

Nepostačující funkce je způsobena defektem genu AMH nebo jeho receptoru. Poruchou působení anti-Müllerova hormonu nedochází k zániku Müllerových kanálků u 46, XY, které tímto přetrvávají a vytváří znaky dvojznačného pohlaví. Zevní genitál bývá u pacientů většinou vyvinut bez anomálií. Nicméně je přítomna nedovyvinutá děloha a současně se u jedinců nachází vyvinutá varlata v oblasti vaječníků, jelikož nedochází k procesu sestupu. Než je prokázána skutečná příčina, může být PMDS prvotně zaměňován za smíšenou gonadální dysgenezi, při které dochází k poškození Sertoliho i Leydigových buněk, což rovněž vede k dysfunkci AMH ale i testosteronu. Diagnostiku prokáží laboratorní testy zaměřené na produkty těchto buněk, tedy na AMH a testosteron. Dalším rozlišovacím kritériem je v tomto případě výskyt hypospadie. Popisovaný syndrom není charakteristický abnormálním vyústěním uretry, čímž se liší od ostatních DSD tvořících značnou skupinu vad, které se týkají poruchy vývoje a funkce gonád. Společným znakem je nález kryptorchismu. Oproti fyziologickému nálezu, jsou ovšem varlata většinou menší, jelikož v místě jejich abnormální lokalizace je vyšší teplota okolí než v scrotum, kde je prostředí chladnější pro správný vývoj spermií. Toto je jeden z důvodů snížení počtu Sertoliho buněk, které tvoří značnou část hmotnosti *testes*, což se musí poté promítnout i do celkové podoby varlat [83].

### 5.3 Poruchy sexuálního vývoje s karyotypem 46, XX

Tvoří poslední skupinu DSD, která je charakteristická nálezem karyotypu ženy, při němž jedinci jsou postiženi různým stupněm maskulinizace, proto se dříve používal termín ženský pseudohermafroditismus. U pacientů můžeme opět nalézat oba dva fyziologicky vyvinuté vaječníky, poté bude příčina DSD spočívat na hormonální úrovni. Přítomen může být i ovotestis, nedovyvinuté gonády, nebo naopak dvě varlata (viz Obrázek 13).



Obrázek 13: Rozdělení 46, XX DSD, převzato z: Zdroje obrázků [9]

#### 5.3.1 Gonadální dysgeneze

Anomálie genů zapojujících se do ženské sexuální determinace a diferenciaci vedou k abnormálnímu vývoji pro ženu charakteristických gonád, což může vést až k vyvinutí *testes*. Jsou popsány případy jedinců s fenotypovými znaky muže, u kterých vyšetření karyotypu neprokázalo přítomnost chromozómu Y. Nicméně, i přes tuto skutečnost, byl naleznut gen SRY řídící pohlavní determinaci muže. Tito pacienti jsou infertilní, sice mají většinou vyvinuté zcela mužské vnější i vnitřní pohlavní orgány. Diagnóza bývá pravděpodobně zjištěna podrobným vyšetřením až při návštěvě lékaře, který se specializuje na léčbu neplodnosti.

Druhou skupinu tvoří jedinci, jejichž genitálie jsou nejednoznačné, jelikož u nich není nalézán gen SRY, avšak vada může být způsobena i poruchami dalších genů například SOX9. Kromě výskytu genů zapojujících se do určení mužského pohlaví může příčina 46, XX DSD spočívat v abnormalitách genů NRB01, WNT4 a RSPO1. Dále jsou popisovány i mutace FOXL2, které mohou vést až k výskytu neplnohodnotné pohlavní žlázy, kdy se místo vaječníků vyvine pouze tzv. pruhovaná tkáň, která nedokáže nahradit funkci gonády [59, 84].



## **SERKAL syndrom**

Jedná se o autozomálně recesivní vadu, která kromě dysgeneze gonád (tzv. přeměny pohlaví) způsobuje i o poruchu vývoje nadledvinek, ledvin a plic, z čehož vyplývá zkratka SERKAL (Sex Reversal, Renal, Adrenal and Lung dysgenesis). Je způsoben nedostatečností genu WNT4, který má důležitou funkci při vývoji plodu. Jelikož nadledvinky a gonády produkují hormony, které jsou nezbytné pro fyziologický vývoj pohlaví a dovršení pohlavní zralosti. Jejich hypoplazie nebo dysgeneze vede k rozvinutí DSD [85].

### **5.3.2 Ovotestikulární DSD**

Je popisováno obdobně jako u předchozí skupiny poruch pohlavního vývoje. Vyznačuje se přítomností útvaru nesoucího znaky mužské i ženské gonády. Jedinou odlišností od 46, XY DSD je v případě nálezu dvou ovotestis nebo současného výskytu varlete a vaječnicku pouze karyotyp. Samozřejmě existují také pacienti, kteří mají na jedné straně pánevní dutiny vaječnick a na druhé ovotestis.

### **5.3.3 Hormonální poruchy**

Bezesporu nejčastější je kongenitální adrenální hyperplazie, která byla popsána již na začátku celé práce u prevalence a novorozeneckého screeningu, jelikož se jedná o jedinou vadu z celé skupiny DSD, jejíž diagnózu rozpozná povinné vyšetření nově narozených dětí. Samozřejmě se screening týká vyspělých zemí, pro rozvojové země toto tvrzení nemusí být pravdivé.

Klasický typ je způsoben defektem 21-hydroxylázy, ale v malém množství případů bývá jako příčina uvedena nedostatečnost 11 $\beta$ -hydroxylázy. U vzácného typu CAH s poškozením 11 $\beta$ -hydroxylázy dochází k zvýšení koncentrace 11-deoxykortizolu a deoxykortikosteronu v krvi, jelikož ustává následující přeměna těchto látek [86].

#### **Deficit 3 $\beta$ -hydroxysteroidní dehydrogenázy**

V konečném důsledku ovlivňuje vývoj pohlavních orgánů 46, XX i 46, XY. Porucha enzymu 3 $\beta$ -hydroxysteroidní dehydrogenázy u žen spouští maskulinizaci, ale naopak u mužů způsobí nedostatečné vyvinutí genitálu. Laboratorní testy prokáží mimo jiné i zvýšenou koncentraci DHEAS [86].

#### **Deficit cytochromu P450 oxidoreduktázy**

Tento enzym pomocí NADPH poskytuje elektrony i ostatním členům enzymatické skupiny okolo cytochromu P450, proto je jeho porucha velmi závažná. Podmínkou pro přijetí elektronu dalšími proteiny je ovšem lokalizace elektronových akceptorů na endoplazmatickém

retikulu. Obrázek 14 přímo vykresluje, které další enzymy cytochrom P450 oxidoreduktáza (POR) ovlivňuje.



**Obrázek 14:** Vliv cytochromu P450 oxidoreduktázy na další enzymy, převzato z: Zdroje obrázků [11]

Konkrétně syndrom deficitu cytochromu P450 oxidoreduktázy vyvolá současné poškození 17-hydroxylázy a 21-hydroxylázy, což způsobí ještě rozsáhlejší nežádoucí účinky, než jejich jednotlivá nedostatečnost. Nedoťká se pouze pohlavního ústrojí, ale jedná se o komplexní poruchu. Pacienti mají vyvinuté nejednoznačné genitálie a malformovanou kostní tkáň. Kosterní abnormality jsou rozvinuty v takové míře, že dokonce znemožňují fyziologickou funkci dýchacího ústrojí, což může způsobit až smrt jedince. Také léčiva nepodléhají typickému metabolismu, jelikož i na jejich přeměně se podílí právě tento enzym [86, 87].

## 6 LÉČBA

Po narození dítěte se znaky nejednoznačného pohlaví, nastává velmi těžké rozhodnutí pro lékaře, ale také rodinu, kteří na základně konzultací mají možnost zvolit postupy pro vymezení jednoho pohlaví. Ačkoliv se většinou přistupuje k nejjednodušší cestě, nejlepší z možností pro plnohodnotný život novorozence, nakonec se může ukázat, že pacient má větší tendenci k opačnému pohlaví, než pro které bylo úpravami jeho genitálu rozhodnuto. Správnost úsudku ukáže až čas. Proto se může zdát být pro jedince vhodnější, pokud se DSD projeví až v pubertě, kdy je dítě už dostatečně staré na to, aby posoudilo, jestli se cítí být chlapcem či děvčetem.

Aktivisté bojující za práva intersexuálních osob se snaží prosadit, aby se k léčebným postupům (operace genitálu, vnitřních orgánů, hormonální terapii) určující jedno pohlaví přistupovalo, až je dítě schopno samo prokázat druh svého pohlaví. Tento postoj může být použitelný pouze pro vyspělé části světa, jelikož se naopak předpokládá, že v rozvojových zemích by docházelo ještě k větší izolaci DSD pacientů. Dokonce i v současné době jsou známy zločiny provedené na lidech s abnormálními genitáliemi. V zemích, od civilizací velmi odlehklých, byly naneštěstí takto narozené děti zavražděny.

Nicméně je důležité podotknout, že svoji roli taktéž hraje výchova, a to zásadně. Může se stát, že pokud bude dítě vychováno jako chlapec nebo dívka od narození, nemusí mít problém se sexuální identitou. Naopak někdy i lidé, kteří nejsou diagnostikováni DSD, jejichž pohlaví je vyvinuto zcela fyziologicky, se necítí být ve správném těle. Na otázky týkající se sexuální identity proto může být těžké odpovědět nejenom u DSD pacientům.

Celý léčebný proces zahrnuje tři fáze, přičemž prvotní už byla popsána. Jedná se o diagnostiku a posouzení nejvhodnějšího typu pohlaví pro daného pacienta, kterou provádí celý lékařský tým složený s chirurgů, gynekologů, urologů, endokrinologů, genetiků a psychologů. Poté nastává druhá fáze, při které se provedou samotné lékařské zákroky určující a vymezující jedno pohlaví. Samozřejmě vše probíhá po konzultaci s rodiči tvořící nezbytnou součást celého procesu, a kteří se rovněž radí s psychologem ohledně výchovy dítěte. Konečná fáze spočívá v pozorování vývoje pacienta opět ve spolupráci se specialisty (hlavně pediatry). Neustálé kontrolování má za cíl udržení pohlaví i během období dospívání.

### **Genitoplastika**

Operace na úpravu genitálu se rozlišuje se na feminizující a maskulinizující. Nejčastější příčinou 46, XX DSD je CAH, která se projevuje různým stupněm zvětšení klitorisu

s vyústěnou uretrou, což tvoří předpoklad penisu s vyvinutým šourkem. V takovém to případě jsou zákroky menší, jelikož je *clitoris* vyvinut. Nicméně lékaři jsou schopni provést i daleko složitější operace, například u pacientů, kteří nemají vyvinutou pochvu či klitoris. Je možná i úplná přeměna pohlaví u lidí s fyziologicky vyvinutým pohlavním ústrojím.

U 46, XY je nejčastější operace orchidopexe při kryptorchismu, kterou je možno posunout varle do *scrotum*. V komplikovaných případech je ovšem rekonstrukce mužských pohlavních orgánů složitější než je tomu u žen, z důvodu snahy zachovat možnost pohlavního styku. Nicméně i přes etické otázky, jsou prokázány pozitiva genitoplastiky, jelikož většině pacientům poskytuje možnost plnohodnotného partnerského života.

Hormonální terapie je rovněž využívána u pacientů, jelikož umožňuje udržení pohlaví a překlenutí puberty, avšak existuje velké riziko vzniku nádorového onemocnění. Karcinomy mohou vznikat v důsledku hormonální dysbalance, proto je velmi důležité jedince sledovat a laboratorními testy ověřovat, zda nedošlo k vzplanutí tumoru.

Nové etické pohledy na celou složitost léčby DSD sestavují principy, na základě kterých by mělo být k nevratným zákrokům, spojených například s resekcí gonád, přistupováno pouze v případech, kdy je to nezbytně nutné a je prokazatelný prospěch pro pacienta. Jelikož se jedná o velmi závažné kroky, který by mohly vést k sociálním a psychickým problémům pacientů [88, 89, 90, 91].

## ZÁVĚR

Pro pochopení celkové složitosti hermafroditismu bylo zapotřebí popsat, které vnitřní a vnější faktory vlastně určují a ovlivňují pohlaví jedince. Již delší dobu je známo, že přítomnost chromozómu Y slouží k mužské determinaci, avšak nedlouho poté se přišlo na konkrétní gen, který spouští vyvinutí pohlavního ústrojí muže. Tento gen se nazývá SRY a jeho role je při determinaci jedince mužského pohlaví naprosto nepostradatelná. Bez jeho přítomnosti se vývoj pohlaví stáčí ženským směrem, dokonce i přes přítomnost chromozómu Y. Naopak nadbytek SRY u 46, XX vede k maskulinizaci. Nadbytek či nedostatek SRY okamžitě spouští exprese dalších genů vedoucích k diferenciaci pohlaví, která začíná u embrya z bipotenciální gonády a končí vytvořením ženského či mužského pohlavního systému plodu.

Dále bylo nezbytné vytvořit jakýsi most mezi starší terminologií a současnou nomenklaturou. Podařilo se poskytnout jedinečný pohled na celkovou složitost hermafroditismu, protože se nejedná pouze o jednu vadu, která se projeví abnormálním pohlavím, ale o velmi rozsáhlou skupinu poruch tohoto typu.

Závěrečná část se zabývá možnostmi léčby, kterými lze pomoci pacientů ke kvalitnějšímu životu. Téma intersexuality je velmi aktuální, existuje celá řada organizací, která sdružuje tyto jedince a bojuje za jejich práva, jelikož dříve docházelo a někde se stále porušují jejich práva. Často se také mluví o oficiálním zavedení termínu „třetí pohlaví“, které by bylo určeno pro intersexuální osoby, v některých zemích tomu už takto je.

## SEZNAM ZDROJŮ

- [1] ANDROUTSOS, G. Hermaphroditism in Greek and Roman antiquity. *Hormones-Athens*. 2006, **5**(3), 214. ISSN 1109-3099.
- [2] CREIGHTON, S. Surgery for intersex. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2001, **94**(5), 218–220. ISSN 0141-0768.
- [3] LI, L., CH. SU, L. FAN, F. GAO, X. LIANG a Ch. GONG. Clinical and molecular spectrum of 46, XY disorders of sex development that harbour MAMLD1 variations: case series and review of literature. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020, **15**(1), 1–9. ISSN 1750-1172.
- [4] JOHANNSEN, T. H., C. P. L. RIPA, E. CARLSEN, J. STARUP, O. H. NIELSEN, M. SCHWARTZ, K. T. DRZEWIECKI, E. L. MORTENSEN a K. M. MAIN. Long-term gynecological outcomes in women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *International journal of pediatric endocrinology*. 2010, **2010**, 1–7. ISSN 1687-9856.
- [5] HUGHES, I. A., CH. HOUK, S. F. AHMED, P. A. LEE a Lawson Wilkins Pediatric Endocrine SOCIETY. Consensus statement on management of intersex disorders. *Journal of pediatric urology*. 2006, **2**(3), 148–162. ISSN 1873-4898.
- [6] PAULA, A. A. O. R. DE a M. M. R. VIEIRA. Intersexuality: a clinical singularity. *Revista Bioética*. 2015, **23**, 70–79. ISSN 1983-8034.
- [7] SAHAKITRUNGRUANG, T. Diagnosis and management of rare forms of CAH. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2015, **2015**(1), 1–1. ISSN 1687-9856.
- [8] DUNG, V. CH., T. V. KHANH, M. FUKAMI, L. T. PHUONG, N. T. HA, N. T. LIEM a T. T. VAN. Mutation spectrum of CYP21A2 and correlation between genotype–phenotype in 81 Vietnamese patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2013, **2013**(1), 1–2. ISSN 1687-9856.
- [9] LUXENBERGER, K., D. KASPER, E. FRÖHLICH-REITERER, E. SUPPAN, G. WEINHANDL a M. BORKENSTEIN. Diagnosis and prevalence of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) in Austrian children screened or not screened for CAH. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2013, **2013**(1), 1–1. ISSN 1687-9856.
- [10] DE HORA, M. R., N. L. HEATHER, T. PATEL, L. G. BRESNAHAN, D. WEBSTER a P. L. HOFMAN. Measurement of 17-hydroxyprogesterone by LCMSMS improves

- newborn screening for CAH due to 21-hydroxylase deficiency in New Zealand. *International journal of neonatal screening*. 2020, **6**(1), 6. ISSN 2409-515X.
- [11] ELLAITHI, M., D. GISSELSOON, T. NILSSON, A. EL-FATAH, T. ALI, A. ELAGIB, M. E. IBRAHIM a I. FADL-ELMULA. A del (X)(p11) carrying SRY sequences in an infant with ambiguous genitalia. *BMC pediatrics*. 2006, **6**(1), 1–5. ISSN 1471-2431.
- [12] YU, B., Y. GAO, J. MAO, X. WANG, M. NIE a X. WU. Mutation of c. 244G> T in NR5A1 gene causing 46, XY DSD by affecting RNA splicing. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021, **16**(1), 1–6. ISSN 1750-1172.
- [13] *MAP3K1 gene: MedlinePlus Genetics* [online]. [cit. 2022-04-14]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/map3k1/>
- [14] MARSUDI, B. A., H. KARTAPRADJA, CH. PARAMAYUDA, J. RL BATUBARA, A. R. HARAHAP a N. S. MARZUKI. Loss of DMRT1 gene in a Mos 45, XY,-9 [8]/46, XY, r (9)[29]/47, XY,+ idic r (9)2[1]/46, XY, idic r (9)[1]/46, XY [1] female presenting with short stature. *Molecular Cytogenetics*. 2018, **11**(1), 1–7. ISSN 1755-8166.
- [15] ROTHACKER, K. M., K. L. AYERS, D. TANG, K. JOSHI, J. A. VAN DEN BERGEN, G. ROBEVSKA, N. SAMNAKAY, L. NAGARAJAN, K. FRANCIS a A. H. SINCLAIR. A novel, homozygous mutation in desert hedgehog (DHH) in a 46, XY patient with dysgenetic testes presenting with primary amenorrhoea: a case report. *International journal of pediatric endocrinology*. 2018, **2018**(1), 1–9. ISSN 1687-9856.
- [16] TANG, P., D. J. PARK, J. A. M. GRAVES a V. R. HARLEY. ATRX and sex differentiation. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2004, **15**(7), 339–344. ISSN 1879-3061.
- [17] DUNG, V. CH., B. P. THAO a M. FUKAMI. 46, XY disorder of sex development and wilms' tumor due to mutation of WT1 gene: a case report. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2015, **2015**(1), 1–1. ISSN 1687-9856.
- [18] *SOX9 SRY-box transcription factor 9 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI* [online]. [cit. 2022-04-14]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6662>
- [19] VARGAS, M. C. C., F. S. MOURA, C. P. ELIAS, S. R. CARVALHO, N. RASSI, I. S. KUNII, M. R. DIAS-DA-SILVA a F. A. COSTA-BARBOSA. Spontaneous fertility and variable spectrum of reproductive phenotype in a family with adult-onset X-linked adrenal insufficiency harboring a novel DAX-1/NR0B1 mutation. *BMC Endocrine Disorders*. 2020, **20**(1), 1–7. ISSN 1472-6823.
- [20] YANG, D., Q. LI, R. SHANG, L. YAO, L. WU, M. ZHANG, L. ZHANG, M. XU, Z. LU a J. ZHOU. WNT4 secreted by tumor tissues promotes tumor progression in colorectal cancer by activation of the Wnt/ $\beta$ -catenin signalling pathway. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2020, **39**(1), 1–18. ISSN 1756-9966.

- [21] *Chromosome Mapping: Idiograms | Learn Science at Scitable* [online]. [cit. 2022-04-15]. Dostupné z: <http://www.nature.com/scitable/topicpage/chromosome-mapping-idiograms-302>
- [22] LIEHR, T. About classical molecular genetics, cytogenetic and molecular cytogenetic data not considered by Genome Reference Consortium and thus not included in genome browsers like UCSC, Ensembl or NCBI. *Molecular Cytogenetics*. 2021, **14**(1), 1–9. ISSN 1755-8166.
- [23] HERSMUS, R., H. STOOP, E. TURBITT, J. W. OOSTERHUIS, S. LS DROP, A. H. SINCLAIR, S. J. WHITE a L. HJ LOOIJENGA. SRY mutation analysis by next generation (deep) sequencing in a cohort of chromosomal Disorders of Sex Development (DSD) patients with a mosaic karyotype. *BMC medical genetics*. 2012, **13**(1), 1–7. ISSN 1471-2350.
- [24] KOBAYASHI, Y., R. HORIGUCHI, R. NOZU a M. NAKAMURA. Expression and localization of forkhead transcriptional factor 2 (Foxl2) in the gonads of protogynous wrasse, *Halichoeres trimaculatus*. *Biology of sex Differences*. 2010, **1**(1), 1–9. ISSN 2042-6410.
- [25] SMITH, C. A., CH. M. SHOEMAKER, K. N. ROESZLER, J. QUEEN, D. CREWS a A. H. SINCLAIR. Cloning and expression of R-Spondin1 in different vertebrates suggests a conserved role in ovarian development. *BMC Developmental Biology*. 2008, **8**(1), 1–16. ISSN 1471-213X.
- [26] CHENG, Y., J. CHEN, X. ZHOU, J. YANG, Y. JI a CH. XU. Characteristics and possible mechanisms of 46, XY differences in sex development caused by novel compound variants in NR5A1 and MAP3K1. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2021, **16**(1), 1–14. ISSN 1750-1172.
- [27] WANG, CH., P.-Y. LAI, T.-Y. CHEN a B.-CH. CHUNG. NR5A1 prevents centriole splitting by inhibiting centrosomal DNA-PK activation and  $\beta$ -catenin accumulation. *Cell Communication and Signaling*. 2014, **12**(1), 1–9. ISSN 1478-811X.
- [28] CHOI, J.-H., K. H. WOO, J. H. KIM, J. H. CHO, G.-H. KIM a H.-W. YOO. Novel heterozygous mutations of the SF1 gene and their functional characterization in patients with 46, XY disorders of sex development (DSD) without adrenal insufficiency. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2015, **2015**(1), 1–1. ISSN 1687-9856.
- [29] *CYP11A1 cytochrome P450 family 11 subfamily A member 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI* [online]. [cit. 2022-04-15]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1583>



- [30] *CYP17A1 cytochrome P450 family 17 subfamily A member 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI* [online]. [cit. 2022-04-15]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1586>
- [31] PUBCHEM. *STAR - steroidogenic acute regulatory protein (human)* [online]. [cit. 2022-04-15]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/STAR/human>
- [32] EDELSZTEIN, N. Y., R. P. GRINSPON, H. F. SCHTEINGART a R. A. REY. Anti-Müllerian hormone as a marker of steroid and gonadotropin action in the testis of children and adolescents with disorders of the gonadal axis. *International journal of pediatric endocrinology*. 2016, **2016**(1), 1–10. ISSN 1687-9856.
- [33] PEARSON, K., M. LONG, J. PRASAD, Y. Y. WU a M. BONIFACIO. Assessment of the Access AMH assay as an automated, high-performance replacement for the AMH Generation II manual ELISA. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2016, **14**(1), 1–9. ISSN 1477-7827.
- [34] KIM, CH. J. Genetic and functional study of StAR (steroidogenic acute regulatory protein) deficiency. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2015, **2015**(1), 1–1. ISSN 1687-9856.
- [35] MAGOULAS, P. L. a A. W. EL-HATTAB. Chromosome 15q24 microdeletion syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012, **7**(1), 1–9. ISSN 1750-1172.
- [36] HUANG, N., I. LEE, E. M. MARCOTTE a M. E. HURLES. Characterising and predicting haploinsufficiency in the human genome. *PLoS genetics*. 2010, **6**(10), e1001154. ISSN 1553-7404.
- [37] HOU, B., X. JIA, Z. DENG, X. LIU, H. LIU, H. YU a S. LIU. Exploration of CYP21A2 and CYP17A1 polymorphisms and preeclampsia risk among Chinese Han population: a large-scale case-control study based on 5021 subjects. *Human Genomics*. 2020, **14**(1), 1–9. ISSN 1757-4242.
- [38] PASK, A., M. B. RENFREE a J. A. M. GRAVES. The human sex-reversing ATRX gene has a homologue on the marsupial Y chromosome, ATRY: implications for the evolution of mammalian sex determination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000, **97**(24), 13198–13202. ISSN 1091-6490.
- [39] VIRTANEN, H. E., R. BJERKNES, D. CORTES, N. JØRGENSEN, E. RAJPERT-DE MEYTS, A. V. THORSSON, J. THORUP a K. M. MAIN. Cryptorchidism: classification, prevalence and long-term consequences. *Acta Paediatrica*. 2007, **96**(5), 611–616. ISSN 1651-2227.
- [40] NWABUOBI, CH., S. ARLIER, F. SCHATZ, O. GUZELOGLU-KAYISLI, CH. J. LOCKWOOD a U. A. KAYISLI. hCG: biological functions and clinical applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017, **18**(10), 2037. ISSN 1422-0067.

- [41] SPRINGER, A., R. SUBRAMANIAM, CH. KRALL a G. FÜLÖP. Orchidopexy patterns in Austria from 1993 to 2009. *Journal of Pediatric Urology*. 2013, **9**(5), 535–541. ISSN 1873-4898.
- [42] PASSARGE, E. a J. WIRTH. *Barevný atlas genetiky*. Překlad 5. vydání. Praha: Grada Publishing, a.s, 2019, s. 158-442. ISBN 978-80-247-3099-8.
- [43] STEWART, M. K., D. M. MATTISKE a A. J. PASK. Estrogen suppresses SOX9 and activates markers of female development in a human testis-derived cell line. *BMC molecular and cell biology*. 2020, **21**(1), 1–10. ISSN 2661-8850.
- [44] MCCABE, E. RB. DAX1: increasing complexity in the roles of this novel nuclear receptor. *Molecular and cellular endocrinology*. 2007, **265**, 179–182. ISSN 1872-8057.
- [45] KRŠEK, M. Pacient s adrenokortikální insuficiencí v ordinaci internisty. *Interní medicína pro praxi*. 2011, **13**(4), 163–166. ISSN 1803-5256.
- [46] WHATMOUGH, CH. a CH. R. LAMB. Computed tomography: principles and applications. *Compendium*. 2006, **28**(11), 789–800. ISSN 1940-8307.
- [47] DOMENICE, S., R. V. CORREA, E. M. F. COSTA, M. Y. NISHI, E. VILAIN, I. J. P. ARNHOLD a B. B. MENDONCA. Mutations in the SRY, DAX1, SF1 and WNT4 genes in Brazilian sex-reversed patients. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2004, **37**, 145–150. ISSN 1414-431X.
- [48] BARSOUM, I. B., N. C. BINGHAM, K. L. PARKER, J. S. JORGENSEN a H. H.-C. YAO. Activation of the Hedgehog pathway in the mouse fetal ovary leads to ectopic appearance of fetal Leydig cells and female pseudohermaphroditism. *Developmental biology*. 2009, **329**(1), 96–103. ISSN 1471-213X.
- [49] SADLER, T. W. *Langmanova lékařská embryologie*. Překlad 10. vydání. Praha: Grada, 2011, s. 273-291. ISBN 978-80-247-2640-3.
- [50] VACEK, Z. *Embryologie*. Praha: Grada, 2006, s. 178-196. ISBN 978-80-247-1267-3.
- [51] SHARPE, R. M. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinisation. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2006, **20**(1), 91–110. ISSN 1532-1908.
- [52] PASTERSKI, V., P. PRENTICE a I. A. HUGHES. Impact of the consensus statement and the new DSD classification system. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010, **24**(2), 187–195. ISSN 1532-1908.
- [53] SAMANGO-SPROUSE, C. A., D. R. COUNTS, S. L. TRAN, P. C. LASUTSCHINKOW, G. F. PORTER a A. L. GROPMAN. Update on the clinical perspectives and care of the child with 47, XXY (Klinefelter Syndrome). *The application of clinical genetics*. 2019, **12**, 191. ISSN 1178-704X.

- [54] *CYP19A1* gene: *MedlinePlus Genetics* [online]. [cit. 2022-04-29]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/cyp19a1/>
- [55] MORGAN, T. Turner syndrome: diagnosis and management. *American family physician*. 2007, **76**(3), 405–410. ISSN 1532-0650.
- [56] MARTINERIE, L., Y. MOREL, C.-L. GAY, C. PIENKOWSKI, M. DE KERDANET, S. CABROL, C. LECOINTRE, R. COUTANT, S. BARON a M. COLLE. Impaired puberty, fertility, and final stature in 45, X/46, XY mixed gonadal dysgenetic patients raised as boys. *European journal of endocrinology*. 2012, **166**(4), 687. ISSN 1479-683X.
- [57] KAWAMURA, R., T. KATO, S. MIYAI, F. SUZUKI, Y. NARU, M. KATO, K. TANAKA, M. NAGASAKA, M. TSUTSUMI a H. INAGAKI. A case of a parthenogenetic 46, XX/46, XY chimera presenting ambiguous genitalia. *Journal of human genetics*. 2020, **65**(8), 705–709. ISSN 1435-232X.
- [58] DE VEYLDER, L., J. C. LARKIN a A. SCHNITTGER. Molecular control and function of endoreplication in development and physiology. *Trends in plant science*. 2011, **16**(11), 624–634. ISSN 1878-4372.
- [59] ÖÇAL, G. Current concepts in disorders of sexual development. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2011, **3**(3), 105. ISSN 1308-5735.
- [60] DAS, D. K., D. SANGHAVI, H. GAWDE, S. IDICULA-THOMAS a L. VASUDEVAN. Novel homozygous mutations in Desert hedgehog gene in patients with 46, XY complete gonadal dysgenesis and prediction of its structural and functional implications by computational methods. *European journal of medical genetics*. 2011, **54**(6), e529–e534. ISSN 1878-0849.
- [61] SCHUMACHER, V. A., S. JERUSCHKE, F. EITNER, J. U. BECKER, G. PITSCHKE, Y. INCE, J. H. MINER, I. LEUSCHNER, R. ENGERS a A. S. EVERDING. Impaired glomerular maturation and lack of VEGF165b in Denys-Drash syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007, **18**(3), 719–729. ISSN 1533-3450.
- [62] LEE, H. J., J.-S. YEOM, J. S. PARK, E. S. PARK, J.-H. SEO, J. Y. LIM, Ch.-H. PARK, H.-O. WOO a H.-S. YOUN. Denys-Drash syndrome, septated vagina and low level of anti-Mullerian hormone in male neonate. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*. 2014, **19**(2), 100. ISSN 2287-1292.
- [63] NSO ROCA, A. P., A. PEÑA CARRIÓN, M. BENITO GUTIÉRREZ, C. GARCÍA MESEGUER, A. GARCÍA POSE a M. NAVARRO. Evolutive study of children with diffuse mesangial sclerosis. *Pediatric Nephrology*. 2009, **24**(5), 1013–1019. ISSN 0097-5257.

- [64] GUARAGNA, M. S., A. C. G. DE B. LUTAIF, V. B. BITTENCOURT, C. S. C. PIVETA, F. C. SOARDI, L. C. G. CASTRO, V. M. S. BELANGERO, A. T. MACIEL-GUERRA, G. GUERRA-JUNIOR a M. P. DE MELLO. Frasier syndrome: four new cases with unusual presentations. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2012, **56**, 525–532. ISSN 1677-9487.
- [65] ROSENBERG, A. Z. a J. B. KOPP. Focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017, **12**(3), 502–517. ISSN 1555-905X.
- [66] GARG, P. A review of podocyte biology. *American journal of nephrology*. 2018, **47**(1), 3–13. ISSN 1421-9670.
- [67] *WAGR syndrome: MedlinePlus Genetics* [online]. [cit. 2022-05-18]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/wagr-syndrome/>
- [68] NISTAL, M., P. GONZÁLEZ-PERAMATO a Á. SERRANO. *Clues in the Diagnosis of Non-tumoral Testicular Pathology*. Springer, 2017, s. 10–40. ISBN 978-3-319-49364-0.
- [69] *PAX9 paired box 9 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI* [online]. [cit. 2022-05-17]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/5083>
- [70] *Swyer syndrome: MedlinePlus Genetics* [online]. [cit. 2022-05-18]. Dostupné z: <https://medlineplus.gov/genetics/condition/swyer-syndrome/>
- [71] ESER, M. a A. AYAZ. Haploinsufficiency of the DMRT gene cluster in a case with 46, XY ovotesticular disorder of sexual development. *Balkan Medical Journal*. 2018, **35**(3), 272–274. ISSN 2146-3131.
- [72] HUNTER, J. D., S. R. PIERCE, A. S. CALIKOGLU a J. O. HOWELL. Embryonic testicular regression syndrome presenting as primary amenorrhea: a case report and review of disorders of sexual development. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2016, **29**(4), e59–e62. ISSN 1873-4332.
- [73] DE FREITAS VINHAS, CH., A. FELIPE-SILVA a R. F. C. DA ROCHA. Testicular Regression Syndrome: a case report. *Autopsy & Case Reports*. 2012, **2**(4), 65. ISSN 2236-1960.
- [74] MCELREAVEY, K., A. JORGENSEN, C. EOZENOU, T. MEREL, J. BIGNON-TOPALOVIC, D. S. TAN, D. HOUZELSTEIN, F. BUONOCORE, N. WARR a R. GG KAY. Pathogenic variants in the DEAH-box RNA helicase DHX37 are a frequent cause of 46, XY gonadal dysgenesis and 46, XY testicular regression syndrome. *Genetics in Medicine*. 2020, **22**(1), 150–159. ISSN 1530-0366.
- [75] *DHX37 DEAH-box helicase 37 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI* [online]. [cit. 2022-05-22]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/57647>

- [76] PORTER, F. D. Smith–Lemli–Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *European Journal of Human Genetics*. 2008, **16**(5), 535–541. ISSN 1476-5438.
- [77] MENDONCA, B. B., E. MF COSTA, A. BELGOROSKY, M. A. RIVAROLA a S. DOMENICE. 46, XY DSD due to impaired androgen production. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010, **24**(2), 243–262. ISSN 1532-1908.
- [78] HASSAN, H. A., M. L. ESSAWI, M. K. MEKKAWY a I. MAZEN. Novel mutations of the LHCGR gene in two families with 46, XY DSD causing Leydig cell hypoplasia I. *Hormones*. 2020, **19**(4), 573–579. ISSN 2571-6603.
- [79] MONGAN, N. P., R. TADOKORO-CUCCARO, T. BUNCH a I. A. HUGHES. Androgen insensitivity syndrome. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2015, **29**(4), 569–580. ISSN 1532-1908.
- [80] SAHAKITRUNGRUANG, T., S. WACHARASINDHU, P. YEETONG, T. SNABBOON, K. SUPHAPEETIPORN a V. SHOTELERSUK. Identification of mutations in the SRD5A2 gene in Thai patients with male pseudohermaphroditism. *Fertility and sterility*. 2008, **90**(5), 2015-e11. ISSN 1556-5653.
- [81] MAIMOUN, L., P. PHILIBERT, B. CAMMAS, F. AUDRAN, P. BOUCHARD, P. FENICHEL, M. CARTIGNY, C. PIENKOWSKI, M. POLAK a N. SKORDIS. Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5 $\alpha$ -reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011, **96**(2), 296–307. ISSN 1945-7197.
- [82] PUBCHEM. *SRD5A2 - steroid 5 alpha-reductase 2 (human)* [online]. [cit. 2022-05-27]. Dostupné z: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/SRD5A2/human>
- [83] XU, H.-Y., H.-X. ZHANG, Z. XIAO, J. QIAO a R. LI. Regulation of anti-Müllerian hormone (AMH) in males and the associations of serum AMH with the disorders of male fertility. *Asian journal of andrology*. 2019, **21**(2), 109. ISSN 1745-7262.
- [84] YUE, F., H. ZHANG, Q. XI, Y. JIANG, L. LI, R. LIU a R. WANG. Molecular cytogenetic analysis and genetic counseling: a case report of eight 46, XX males and a literature review. *Molecular Cytogenetics*. 2019, **12**(1), 1–6. ISSN 1755-8166.
- [85] MANDEL, H., R. SHEMER, Z. U. BOROCHOWITZ, M. OKOPNIK, C. KNOPF, M. INDELMAN, A. DRUGAN, D. TIOSANO, R. GERSHONI-BARUCH a M. CHODER. SERKAL syndrome: an autosomal-recessive disorder caused by a loss-of-function mutation in WNT4. *The American Journal of Human Genetics*. 2008, **82**(1), 39–47. ISSN 1537-6605.

- [86] KULLE, A., N. KRONE, P.-M. HOLTERHUS, G. SCHULER, R. F. GREAVES, A. JUUL, Y. B. DE RIJKE, M. F. HARTMANN, A. SABA a O. HIORT. Steroid hormone analysis in diagnosis and treatment of DSD: position paper of EU COST Action BM 1303 ‘DSDnet’. *European journal of endocrinology*. 2017, **176**(5), P1. ISSN 1479-683X.
- [87] BURKHARD, F. Z., S. PARWEEN, S. S. UDHANE, CH. E. FLÜCK a A. V. PANDEY. P450 Oxidoreductase deficiency: analysis of mutations and polymorphisms. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2017, **165**, 38–50. ISSN 1879-1220.
- [88] DANON, L. M. Comparing contemporary medical treatment practices aimed at intersex/DSD bodies in Israel and Germany. *Sociology of Health & Illness*. 2019, **41**(1), 143–164. ISSN 1467-9566.
- [89] BEHRENS, Kevin G. A principled ethical approach to intersex paediatric surgeries. *BMC medical ethics*. 2020, **21**(1), 1–9. ISSN 1472-6939.
- [90] LEE, P. A., A. B. WISNIEWSKI, L. BASKIN, Maria G. VOGIATZI, E. VILAIN, Stephen M. ROSENTHAL a CH. HOUK. Advances in diagnosis and care of persons with DSD over the last decade. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2014, **2014**(1), 1–13. ISSN 1687-9856.
- [91] PRATT-CHAPMAN, M. L., A. B. ALPERT a D. A. CASTILLO. Health outcomes of sexual and gender minorities after cancer: a systematic review. *Systematic Reviews*. 2021, **10**(1), 1–30. ISSN 2046-4053.

## ZDROJE OBRÁZKŮ

- [1] Genetic Map. *Genome.gov* [online]. [cit. 2022-04-29]. Dostupné z: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genetic-Map>
- [2] ELLAITHI, M., D. GISSELSOON, T. NILSSON, A. EL-FATAH, T. ALI, A. ELAGIB, M. E. IBRAHIM a I. FADL-ELMULA. A del (X)(p11) carrying SRY sequences in an infant with ambiguous genitalia. *BMC pediatrics*. 2006, **6**(1), 1–5. ISSN 1471-2431.
- [3] USER, Super. *Undescended testes (Cryptorchidism)* [online]. [cit. 2022-05-01]. Dostupné z: <https://www.andromedicacademy.com/en/medical-procedures/pediatric-urology/undescended-testes-cryptorchidism>
- [4] JO, A., S. DENDULURI, B. ZHANG, Z. WANG, L. YIN, Z. YAN, R. KANG, L. L. SHI, J. MOK a M. J. LEE. The versatile functions of Sox9 in development, stem cells, and human diseases. *Genes & diseases*. 2014, **1**(2), 149–161. ISSN 2352-3042.
- [5] VARGAS, M. C. C., F. S. MOURA, C. P. ELIAS, S. R. CARVALHO, N. RASSI, I. S. KUNII, M. R. DIAS-DA-SILVA a F. A. COSTA-BARBOSA. Spontaneous fertility and variable spectrum of reproductive phenotype in a family with adult-onset X-linked adrenal insufficiency harboring a novel DAX-1/NR0B1 mutation. *BMC Endocrine Disorders*. 2020, **20**(1), 1–7. ISSN 1472-6823.
- [6] REY, R. A. a R. P. GRINSPON. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011, **25**(2), 221–238. ISSN 1532-1908.
- [7] SHARPE, R. M. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinisation. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2006, **20**(1), 91–110. ISSN 1532-1908.
- [8] NISTAL, M., P. GONZÁLEZ-PERAMATO a Á. SERRANO. *Clues in the diagnosis of non-tumoral testicular pathology*. Springer, 2017. ISBN 978-3-319-49364-0.
- [9] ÖÇAL, G. Current concepts in disorders of sexual development. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2011, **3**(3), 105. ISSN 1308-5735.
- [10] MENDONÇA, B. B., E. MF COSTA, A. BELGOROSKY, M. A. RIVAROLA a S. DOMENICE. 46, XY DSD due to impaired androgen production. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010, **24**(2), 243–262. ISSN 1532-1908.
- [11] BURKHARD, F. Z., S. PARWEEN, S. S. UDHANE, CH. E. FLÜCK a A. V. PANDEY. P450 Oxidoreductase deficiency: analysis of mutations and polymorphisms. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2017, **165**, 38–50. ISSN 1879-1220.

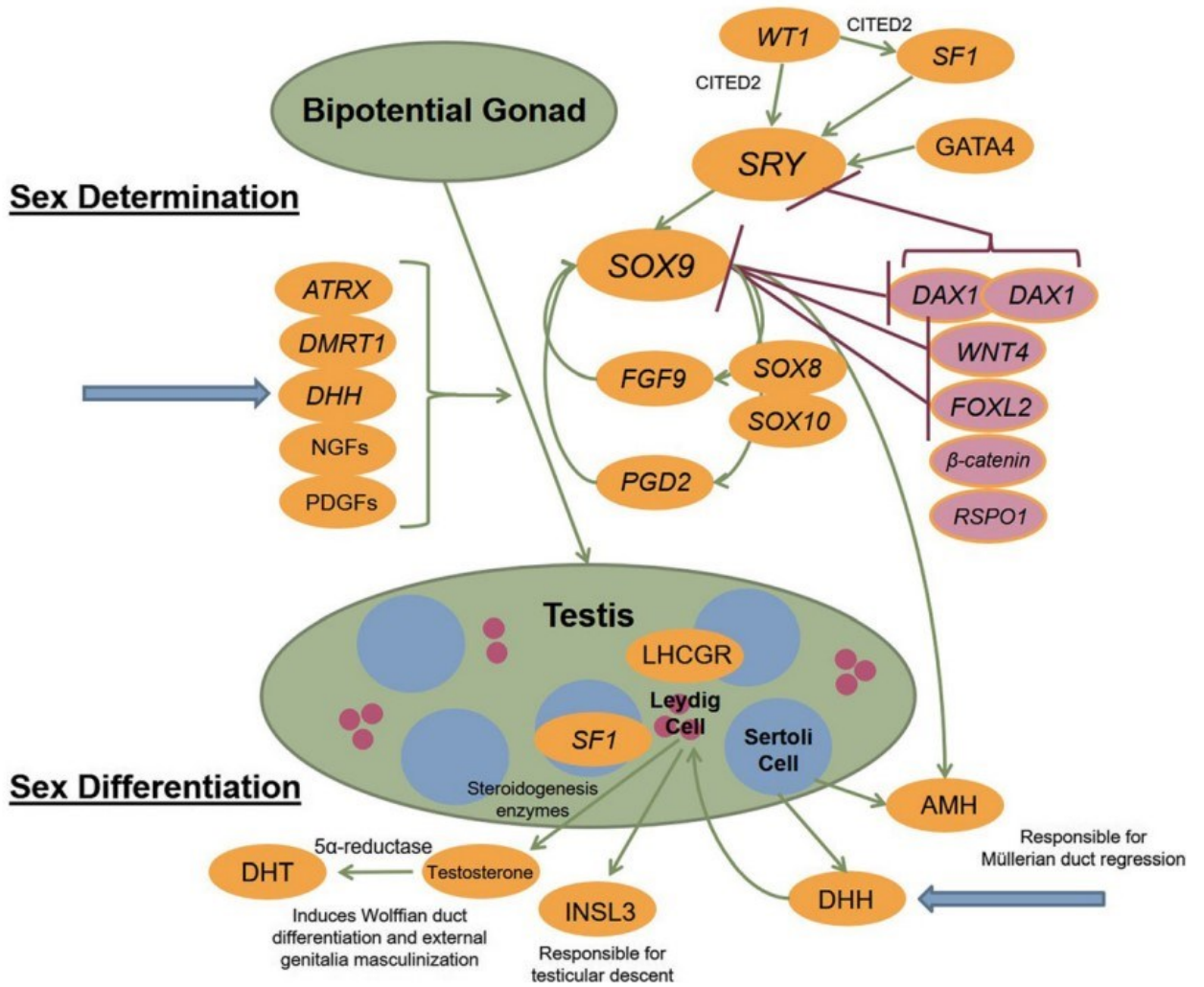
## ZDROJE PŘÍLOH

- [1] ROTHACKER, K. M., K. L. AYERS, D. TANG, K. JOSHI, J. A. VAN DEN BERGEN, G. ROBEVSKA, N. SAMNAKAY, L. NAGARAJAN, K. FRANCIS a A. H. SINCLAIR. A novel, homozygous mutation in desert hedgehog (DHH) in a 46, XY patient with dysgenetic testes presenting with primary amenorrhoea: a case report. *International journal of pediatric endocrinology*. 2018, **2018**(1), 1–9. ISSN 1687-9856.
  
- [2] REY, R. A. a R. P. GRINSPON. Normal male sexual differentiation and aetiology of disorders of sex development. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011, **25**(2), 221–238. ISSN 1532-1908.



# PŘÍLOHY

**Příloha 1:** Determinace a diferenciaci mužského pohlavní se znázorněním ovariálních genů zapojujících se při nedostatku genu SRY a SOX9, převzato z: Zdroje příloh [1]



**Příloha 2:** Porovnání vývoje mužského a ženského pohlaví, převzato z: Zdroje příloh [2]

