

Zaburzenia rozwoju płci jako problem nie tylko ginekologiczny i seksuologiczny

Disorders of sex development

Grażyna Jarząbek-Bielecka¹, Elżbieta Sowińska-Przepiera^{1,2}, Maciej Wilczak³

¹Pracownia Ginekologii Wieku Rozwojowego i Seksuologii Kliniki Ginekologii Katedry Perinatologii i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;

kierownik Pracowni: dr n. med. Grażyna Jarząbek-Bielecka

²Klinika Endokrynologii, Chorób Metabolicznych i Chorób Wewnętrznych Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anelli Syrenicz

³Zakład Edukacji Medycznej, Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu;

kierownik Zakładu: dr hab. n. med. Maciej Wilczak, prof. UM

Przeгляд Menopauzalny 2012; 4: 334–338

Streszczenie

Zaburzenia rozwoju płci stanowią nie tylko problem ginekologiczny i seksuologiczny. Narodziny dziecka z nietypowo ukształtowanymi narządami płciowymi (w przeszłości określanymi mianem „obojnaczyh”) są dla rodziców powodem dużego stresu, obaw i wątpliwości. W takich przypadkach istotnego znaczenia nabiera właściwie skoordynowana, przemyślana, troskliwa i rzetelna opieka ze strony personelu medycznego. Szybka mobilizacja odpowiednich specjalistów i personelu pomocniczego oraz uruchomienie diagnostyki laboratoryjnej i radiologicznej mają kluczowe znaczenie do ustalenia rozpoznania oraz wdrożenia leczenia i opieki nad noworodkiem, w tym w miarę potrzeby jak najszybszego określenia jego płci. Celem specjalistycznego zespołu terapeutycznego powinno być zapewnienie zindywidualizowanej opieki, która uwzględni potrzeby medyczne, psychologiczne i społeczne, a jednocześnie ma na względzie dobro pacjenta.

Słowa kluczowe: ginekologia, seksuologia, zaburzenia rozwoju płciowego.

Summary

Disorders of sex development are one of the most important diagnostic and therapeutic problems not only in gynecology and sexology.

The birth of an infant with atypically appearing (formerly known as “ambiguous”) genitalia is accompanied by an enormous amount of parental anxiety, concern, and questioning. The importance of a carefully coordinated, thoughtful, sensitive, deliberate and confident approach on the part of the healthcare team cannot be overemphasized. The swift mobilization of pertinent subspecialists, support personnel, and laboratory and radiological diagnostic procedures is crucial for diagnosis, treatment, and management of the infant, including, when appropriate, correct sex assignment as early as possible. Individualized care that addresses medical, psychological, and social needs, while at the same time maintains awareness of the patient’s advocacy, is the goal of the specialized treatment team.

Key words: gynecology, sexology, sex differentiation disorders.

Wstęp

Płeć człowieka to zespół cech somatycznych i psychicznych odróżniających kobietę od mężczyzny. Określenie płci w ujęciu biologicznym to zdolność organizmu do wytwarzania komórek rozrodczych. Płeć psychologiczna rozumiana jest jako spontaniczna gotowość do postępowania się wymiarem płci w odniesieniu do siebie i świata

[1]. W celach klinicznych i naukowych wyodrębnia się szereg kryteriów określających płeć. Wyróżnia się pojęcie płci chromosomalnej, czyli genetycznej, gonadalnej, hormonalnej, genitalnej (zewnętrznych narządów płciowych), płci metrykalnej (określanej po urodzeniu, zgodnie z wyglądem zewnętrznych narządów płciowych) i psychicznej, czyli orientację psychoseksualną. Rozwój psychoseksual-

Adres do korespondencji:

Grażyna Jarząbek-Bielecka, Pracownia Ginekologii Wieku Rozwojowego i Seksuologii, ul. Polna 33, 60-535 Poznań

ny kontrolowany jest przez ekspozycję (czas i stężenie) na androgeny, geny zlokalizowane na chromosomach płciowych na określone struktury mózgowia oraz oddziaływania społeczne, kulturowe i rodzinne [2, 3].

Płeć wewnętrznych i zewnętrznych narządów płciowych oraz trzeciorzędowe cechy płciowe określają tzw. płeć somatyczną. U prawidłowo rozwiniętego osobnika wszystkie wymienione kryteria określające płeć są zgodne i jednolicie męskie lub żeńskie.

Zmiana terminologii zaburzeń rozwoju płciowego

Dziecko z nietypowo ukształtowanymi narządami płciowymi (w przeszłości określanymi jako obojnacze) jest dla matki i rodziny powodem dużego stresu. Szybka mobilizacja odpowiednich specjalistów i personelu oraz uruchomienie diagnostyki laboratoryjnej i radiologicznej mają kluczowe znaczenie do ustalenia rozpoznania oraz wdrożenia leczenia i opieki nad noworodkiem, a także jak najszybszego ustalenia jego płci.

Terminologia tych zaburzeń i postępowanie z dzieckiem są od dawna przedmiotem wielu dyskusji i kontrowersji. Aktualna nomenklatura zaburzeń rozwoju płci została opublikowana w 2006 r. w wyniku konsensusu opracowanego przez grupę ekspertów z *Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society* (LWPES) i *European Society for Paediatric Endocrinology* (ESPE) (tab. I) [10].

Na podstawie przeglądu piśmiennictwa oraz wiedzy ekspertów w zakresie diagnostyki i długoterminowej opieki nad pacjentami z zaburzeniami o charakterze „obojnactwa”, z uwzględnieniem najnowszych badań w zakresie mechanizmów determinacji i różnicowania płci, rozwoju psychoseksualnego, nowych możliwości interwencji chirurgicznej, a także danych na temat odległego rokowania ustalono, jak postępować w przypadku dziecka urodzonego z zaburzeniami morfologicznymi narządów płciowych i trudności w określeniu jego płci. Ze względu na to, że dużą uwagę poświęcono kwestiom etycznym, zaproponowano nowy termin – „zaburzenia rozwoju płci” (*disorders of sex development* – DSD) – odnoszący się do heterogennej grupy zaburzeń wrodzonych, których częstą konsekwencją fenotypową jest nietypowe ukształtowanie narządów płciowych. Od tego czasu DSD jest poprawnym określeniem wszystkich nieprawidłowości, które w przeszłości klasyfikowano jako obojnactwo, obojnactwo rzekome, interseksualizm lub odwrócenie płci [10].

Określenie „zaburzenia rozwoju płci” jest bardziej trafne, ponieważ obejmuje całość okresu rozwojowego, ponadto uwzględnia fakt, że zaburzenia różnicowania płci mogą wystąpić na każdym etapie rozwoju i dotyczyć zarówno płci chromosomalnej, jak i gonadalnej czy genitalnej. Poprzednio stosowane nazewnictwo było nieprecyzyjne i często używane w niewłaściwym kontekście, z nadaniem pejoratywnego wydźwięku [11, 12].

Zaburzenia determinacji płci u ludzi są nierzadkie i występują u 1 noworodka na 20 000 urodzeń, natomiast zaburzenia różnicowania płci, które objawiają się wadami narządów płciowych są częstsze i dotyczą 0,77 na 100 000 urodzeń [13]. W Polsce dane z niektórych ośrodków wskazują na występowanie takich wad z częstością 24 na 10 000 urodzeń. Zaburzenia te najczęściej występują u osobników o genotypie XY. Odwrócenia płci męskiej w żeńską występują w 1 na 3000 urodzeń na rok, natomiast żeńskiej w męską tylko w 1 przypadku na 20 000 na rok [14].

Zaproponowano, aby w przypadkach zaburzeń rozwoju płci posługiwać się określeniem, które jest bardziej właściwe i precyzyjne: „nietypowo ukształtowane narządy płciowe” zamiast terminem „obojnacze narządy płciowe” [15].

Opieka nad noworodkiem z nietypowo ukształtowanymi narządami płciowymi

Autorzy uważają, że diagnostyka i leczenie dziecka z DSD będzie najlepiej realizowana w ośrodkach referencyjnych, ponieważ placówki tego typu dysponują specjalistami, mającymi doświadczenie w rozpoznawaniu, terapii oraz długoterminowej opiece nad pacjentami z DSD. Istotne znaczenie ma zintegrowane podejście całego zespołu do problemu, ponieważ rodzice i inni krewni dziecka muszą otrzymywać od wszystkich specjalistów jednolite informacje. W sposób wyczerpujący i przystępny należy wytłumaczyć rodzicom podstawy biologiczne determinacji płci oraz wymienić potencjalne przyczyny wystąpienia DSD u ich dziecka. Rodzice powinni być również informowani o badaniach zaplanowanych u noworodka oraz o sposobie interpretacji i znaczeniu ich wyników. Konieczne jest też wsparcie psychologiczne rodziców w umiejętnym przekazaniu informacji dalszej rodzinie. Należy też przedyskutować z rodzicami noworodka kwestię optymalnego terminu, wskazań i dostępności ewentualnej interwencji chirurgicznej.

Zespół wielospecjalistyczny powinien być kierowany przez endokrynologa dziecięcego we współpracy z genetykiem, radiologiem, urologiem dziecięcym, neonatologiem, pediatrą, psychologiem i ginekologiem dziecięcym. Poniżej przedstawiono istotne zasady obowiązujące na oddziale, gdzie zespół lekarsko-pielęgniarski zajmuje się opieką nad noworodkiem z DSD [16]:

- rodzice dziecka powinni mieć możliwość kontaktu ze wszystkimi specjalistami;
- z krewnymi dziecka komunikuje się jeden specjalista;
- postępowanie w stosunku do rodziców powinno być nacechowane delikatnością;
- pozostały personel medyczny zaangażowany w opiekę nad noworodkiem powinien być pouczony przez specjalistów odnośnie do postępowania pielęgnacyjnego i administracyjnego (niewykorzystywanie różowych lub błękitnych ubrań dla dziecka, używanie od-

powiednich plakietek identyfikacyjnych na łóżeczko – „dziecko” zamiast „syn” lub „córka”);

- we wstępnych rozmowach z rodzicami noworodka należy powstrzymać się od wszelkich spekulacji dotyczących płci.

Diagnostyka zaburzeń rozwoju płci – badania podstawowe

Chociaż nastąpił duży postęp w zakresie zrozumienia genetyki determinacji płci (zidentyfikowano ponad 30 genów zaangażowanych w etiopatogenezę DSD), u większości dzieci nie określa się molekularnego tła zaburzenia. Wprawdzie istnieje szereg algorytmów, które mogą być przydatne przy ustalaniu rozpoznania, jednakże są one niedoskonałe, ponieważ różnorodność objawów i wyników badań, a także dłuższy czas oczekiwania na nie, utrudniają wykorzystanie jednolitej strategii diagnostycznej.

Zazwyczaj pierwszym krokiem w diagnostyce DSD jest zebranie dokładnego wywiadu oraz przeprowadzenie badania fizykalnego.

W wywiadzie należy uwzględnić:

- przyjmowanie przez ciężarną hormonów, występowanie cech maskulinizacji przed ciążą lub w trakcie jej trwania (w obu sytuacjach skutkiem może być maskulinizacja płodu o kariotypie XX),
- pokrewieństwo między rodzicami dziecka (zwiększa ryzyko wystąpienia zespołów autosomalnych recesywnych),
- rodzinne występowanie atypii narządów płciowych lub wczesnej umieralności noworodków [nierozpoznana utrata soli w przebiegu wrodzonego przerostu nadnerczy (*congenital adrenal hyperplasia* – CAH), szczególnie u noworodków płci męskiej].

Badanie fizykalne powinno obejmować:

- oglądanie noworodka i poszukiwanie cech dysmorfii (przyczyną DSD mogą być zespoły wad wrodzonych obejmujące zniekształcenia twarzoczaszki, defekty ortopedyczne oraz wady serca); obecność mikropeniśca wywołana hipogonadyzmem hipogonadotropowym wskazuje na możliwość wystąpienia dysfunkcji przysadki w zakresie niedoboru kortyzolu i hormonów tarczycy;
- badanie zewnętrznych narządów płciowych, które powinno uwzględniać dokładne pomiary struktur anatomicznych i ich odniesienie do wartości referencyjnych; stopień maskulinizacji zewnętrznych narządów płciowych u dziewczynek można ocenić, wykorzystując skalę Pradera [17].

Doktor Charmian Quigley i dr Frank French zaproponowali skalę feminizacji system gradacji cech fenotypu (wyglądu zewnętrznego) osób z zespołem braku wrażliwości na androgeny AIS na wzór klasyfikacji Pradera stosowanej u osób z wrodzonym przerostem nadnerczy (WPN). Skala rozciąga się od AIS stopnia I do AIS stopnia VII. Im wyższy stopień, tym większa odporność na androgeny, słabsza maskulinizacja i silniejsza feminizacja.

Najwyższe stopnie tej skali (VI i VII) zajmuje zespół całkowitej niewrażliwości komórek na androgeny (*complete androgen insensitivity syndrome* – CAIS). Narządy płciowe są wtedy całkowicie sfeminizowane i przypisywana płęć jest zawsze żeńska. W przypadku zespołu PAIS (*partial androgen insensitivity syndrome*), gdy komórki są częściowo niewrażliwe na androgeny, zewnętrzne narządy płciowe mogą przybrać wygląd całkowicie żeński (V stopień), obojnaczy (II–IV stopień) lub całkowicie męski (I stopień); istnieją podejrzenia, że lekka niewrażliwość na androgeny może przyczynić się do niepłodności u zdrowych skądinąd mężczyzn. Zazwyczaj dzieci z zespołem PAIS wychowuje się jako chłopców, ale często zmieniają one potem płęć na żeńską.

Badanie zewnętrznych narządów płciowych powinno obejmować:

- obecność gonad,
- stopień hiperpigmentacji zewnętrznych narządów płciowych,
- pofałdowanie fałdów wargowo-mosznowych,
- długość, szerokość oraz symetrię ciał jamistych,
- występowanie zagięcia prącia ku dołowi (wskazujące, że narząd ten jest dłuższy, niż to wynika z pomiaru),
- obecność i stopień spodziectwa,
- stopień zrostu i rotacji fałdów wargowo-mosznowych.

Dobrze wykształcone prącie i znacznego stopnia pofałdowanie fałdów wargowo-mosznowych sugerują śródmaciczne narażenie na znaczne stężenia testosteronu oraz dihydrotestosteronu (DHT).

Asymetryczna maskulinizacja wskazuje, że testosteron jest wydzielany tylko przez jedną z gonad. Po przeciwległej stronie będzie wówczas występowało nieprawidłowo rozwinięte jądro lub jajnik (w przypadku prawdziwej obojnaczej postaci DSD).

Hiperpigmentacja skóry jest następstwem występującej w przebiegu CAH nadmiernej syntezy hormonu adrenokortykotropowego (*adrenocorticotrophic hormone* – ACTH). Zmiany zabarwienia skóry są najlepiej widoczne w okolicy zewnętrznych narządów płciowych, na otoczkach sutków, a w niektórych przypadkach także na płatkach małżowiny usznej [18].

Diagnostyka zaburzeń rozwoju płci – badania dodatkowe

Informacje z wywiadu oraz wyniki badania fizykalnego ukierunkowują dalsze badania laboratoryjne oraz obrazowe. Poniżej wymieniono testy, które należy wykonać w pierwszej kolejności. Zazwyczaj ich wyniki są szybko dostępne, co stanowi podstawę wstępnego rozpoznania w wielu przypadkach, umożliwiając na tym etapie podjęcie decyzji w odniesieniu do płci noworodka.

Wstępna diagnostyka DSD powinna obejmować:

- badanie kariotypu (test chromosomów X i Y, a także klasyczną analizę kariotypu),

- oznaczenie stężeń 17-hydroksyprogesteronu (17-OHP), testosteronu oraz gonadotropin we krwi,
- oznaczenie stężenia hormonu anty-Müllerowskiego (AMH) we krwi,
- oznaczenie stężenia elektrolitów we krwi (Na^+ , K^-)
- ultrasonografię miednicy mniejszej i jamy brzusznej,
- badanie ogólne moczu,
- badanie ultrasonograficzne nerek.

Poniżej zestawiono badania uzupełniające w diagnostyce DSD:

- genitogram, badanie kontrastowe układu rozrodczego (lepiej obrazuje narządy wewnętrzne),
- test stymulacji ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (*human chorionic gonadotropin* – hCG),
- test stymulacji ACTH,
- testy genetyczne w kierunku rozpoznania mutacji,
- rezonans magnetyczny (*magnetic resonance imaging* – MRI).

U starszych dzieci i dorosłych:

- badanie poczucia własnej płci (płeć psychiczna),
- weryfikacja płci nadanej po urodzeniu (płeć socjalna, czyli metrykalna).

Wstępna ocena kariotypu nie stanowi jednak rozstrzygającego dowodu płci dziecka, ponieważ potwierdza tylko obecność materiału pochodzącego z chromosomu X lub Y, ale nie jest w stanie wykluczyć mozaicyzmu. W tym celu należy zbadać kariotyp z większej liczby komórek lub poddać analizie wycinki skóry lub gonad.

Badania hormonalne należy wykonywać w warunkach laboratoryjnych z wykorzystaniem wystandaryzowanych testów i zakresu norm właściwego dla wieku kalendarzowego noworodka. W przypadku niektórych parametrów konieczne są wielokrotne oznaczenia i analiza dynamiki uzyskanych wyników.

Jakość badania ultrasonograficznego jamy brzusznej i miednicy zależy od umiejętności wykonującej je osoby. Doświadczony radiolog dziecięcy jest w stanie jednoznacznie potwierdzić obecność macicy, pochwy, odbytnicy, cewki moczowej, zatoki moczowo-płciowej oraz gonad, jeśli te ostatnie są zlokalizowane w kanale pachwinowym lub w obrębie struktur wargowo-mosznowych.

W badaniu ultrasonograficznym gonady mogą dawać obraz specyficzny dla jąder lub jajników, pomimo to jednoznaczne ich odróżnienie i/lub wykazanie obecności obojnaczych gruczołów płciowych nie jest łatwe. Jeśli gonady znajdują się w obrębie jamy brzusznej, często zdarza się, że nie są widoczne w obrazie ultrasonograficznym, zatem niekoniecznie musi to oznaczać brak gonad.

Czasem konieczne może być obrazowanie przy użyciu MRI, wykonanie badania laparoskopowego lub testu stymulacji hormonalnej (test z hCG). Podstawowe badanie nerek powinno obejmować ocenę ultrasonograficzną oraz analizę moczu, ponieważ DSD spowodowane mutacją w obrębie genu *WT1* może wchodzić w skład zespołów obejmujących również wady nerek [19].

Oznaczenie stężenia elektrolitów w surowicy zwykle nie ma znaczenia w pierwszych dniach po urodzeniu, gdyż

zaburzenia elektrolitowe towarzyszące krytycznej utracie soli związanej z CAH zwykle ujawniają się w późniejszym okresie. Zaburzenia produkcji kortyzolu i aldosteronu mogą powodować poważną utratę sodu oraz obniżenie ciśnienia tętniczego, co grozi w przypadku nieleczenia zgonem we wczesnym dzieciństwie, głównie po pierwszym tygodniu życia noworodka. Nadprodukcja androgenów nadnerczowych prowadzi do różnego stopnia wirylizacji narządów płciowych zewnętrznych. Fenotyp kliniczny w dużej mierze zależy od stopnia niedoboru enzymu.

W postaci najbardziej nasilonej, kiedy dochodzi do niedoboru kortyzolu i aldosteronu, pozostaje jedynie poniżej 1% aktywności enzymu. Ta klasyczna postać CAH z utratą soli klinicznie objawia się najwyraźniej i wczesnie, prowadząc do zagrożenia życia noworodka.

Niedobór kortyzolu i aldosteronu prowadzi do stopniowej i początkowo bez manifestacji klinicznej utraty sodu, gromadzenia potasu, rozwoju kwasicy i hipoglikemii, następnie pojawiają się objawy kliniczne w postaci utraty bądź braku przyrostu masy ciała, niechęci do ssania, postępującego odwodnienia, wymiotów i apatii. Objawy te nasilają się na przelocie 2. i 3. tygodnia życia dziecka. Brak natychmiastowego leczenia prowadzi do przednerkowej niewydolności nerek, zaburzeń rytmu serca i zgonu. U noworodków płci żeńskiej rozpoznanie jest zwykle znacznie ułatwione przez wirylizację zewnętrznych narządów płciowych. Gdy synteza aldosteronu przebiega prawidłowo, a blok enzymatyczny dotyczy wyłącznie kortyzolu, choroba przedstawia się jako prosta wirylizacja o różnym nasileniu. U płci żeńskiej może powodować tylko przerost łechtaczki, może jednak uniemożliwiać określenie płci po urodzeniu ze względu na znaczne zmiany zewnętrznych narządów płciowych [20, 21].

Uzyskane w ten sposób dane są przydatne bezpośrednio po porodzie, kiedy mogą ułatwić określenie płci noworodka na podstawie jego cech anatomicznych. W przyszłości wynik badania kontrastowego może również ukierunkować ewentualną interwencję chirurgiczną. Choć niektóre laboratoria kliniczne oferują wykonanie niektórych badań genetycznych, to jednak większość tego typu badań jest dostępna jedynie w placówkach naukowych. W niektórych przypadkach, na różnych etapach procesu diagnostycznego wykonuje się test stymulacji hCG (przeprowadzany wg różnych protokołów). Celem tego badania jest potwierdzenie obecności funkcjonalnych komórek Leydiga, które są w stanie wytwarzać testosteron, a ponadto test ten może być przydatny w diagnostyce wadliwej biosyntezy testosteronu lub DHT. Czasem wykonuje się również test stymulacji ACTH, ponieważ badanie to ma na celu ocenę profilu hormonów steroidowych nadnerczy w sytuacji, gdy analiza spoczynkowych stężeń tych hormonów nie wystarcza do ustalenia jednoznacznego rozpoznania (przy nieznacznego stopnia defektach steroidogenezy).

Zestawienie wyników wstępnego badania fizykalnego, oznaczeń parametrów hormonalnych oraz wyników badań genetycznych i obrazowych często wystar-

Tab. I. Proponowane zmiany nomenklatury w przypadku rozpoznania nieprawidłowo ukształtowanych narządów płciowych [10]

Dotychczasowa terminologia	Proponowana terminologia
interseksualizm, obojnactwo, hermafrodytyzm	zaburzenie rozwoju płci (ZRP) (<i>disorders of sex development – DSD</i>)
obojnactwo rzekome męskie, niedostateczna wirylizacja i maskulinizacja noworodka płci męskiej o kariotypie 46,XY	zaburzenie rozwoju płci z kariotypem 46,XY (46,XY ZRP); (<i>disorders of sex development 46,XY</i>) (46,XY DSD)
obojnactwo rzekome żeńskie, nadmierna wirylizacja i maskulinizacja noworodka płci żeńskiej o kariotypie 46,XX	zaburzenie rozwoju płci z kariotypem 46,XX (46,XX ZRP); (<i>disorders of sex development, 46,XX</i>) (46,XX DSD)
obojnactwo prawdziwe	jajnikowo-jądrowe ZRP (<i>ovotesticular DSD</i>)
mężczyzna 46,XX lub odwrócenie płci 46,XX	jądrowe ZRP z kariotypem 46,XX; (46,XX jądrowe ZRP) (46,XX testicular DSD)
odwrócenie płci 46,XY	całkowita dysgenезja gonad z kariotypem 46,XY; (46,XY complete gonadal dysgenesis)

cza do określenia płci noworodka w okresie do kilku dni (w większości przypadków).

Zaburzenia rozwoju płci to stosunkowo nowe określenie, w tabeli I zestawiono terminologię stosowaną dotychczas w odniesieniu do schorzeń z tej grupy oraz terminy zaproponowane we wspólnym stanowisku ekspertów [10].

Mimo istotnego postępu w zakresie zrozumienia tła genetycznego zaburzeń rozwoju płci, u znacznego odsetka pacjentów z nietypowo ukształtowanymi narządami płciowymi nie udaje się postawić definitywnego rozpoznania molekularnego DSD. W takich przypadkach konieczna może być dalsza ocena gonad, połączone z badaniem ich wycinków [11, 12].

Piśmiennictwo

- Kuczyńska A. Płeć psychologiczna. Podstawy teoretyczne, dane empiryczne oraz narzędzie pomiaru. *Przeł Psychol* 1992; 2: 237-47.
- Berenbaum SA, Beltz AM. Sexual differentiation of human behavior: effects of prenatal and pubertal organizational hormones. *Front Neuroendocrinol* 2011; 32: 183-200.
- Ngun TC, Ghahramani N, Sánchez FJ, et al. The genetics of sex differences in brain and behavior. *Front Neuroendocrinol* 2011; 32: 227-46.
- Rey RA, Josso N, Forest MG. Diagnosis and Treatment of Disorders of Sexual Development. In: Jameson JL, De Groot LJ. *Endocrinology Adult and Pediatric*. Saunders 2010, chapt. 119.
- Blecher SR, Erickson RP. Genetics of sexual development: a new paradigm. *Am J Med Genet* 2007; 15: 3054-68.
- Ludbrook LM, Bernard P, Bagheri-Fam S, et al. Excess DAX1 leads to XY ovotesticular disorder of sex development (DSD) in mice by inhibiting steroidogenic factor-1 (SF1) activation of the testis enhancer of SRY-box-9 (Sox9). *Endocrinology* 2012; 153: 1948-58.
- Sekido R. SRY: A transcriptional activator of mammalian testis determination. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 417-20.
- Wilhelm D, Palmer S, Koopman P. Sex determination and gonadal development in mammals. *Physiol Rev* 2007; 87: 1-28.
- Massart F, Saggese G. Morphogenetic targets and genetics of undescended testis. *Sex Dev* 2010; 4: 326-35.
- Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. Consensus statement on management of intersex disorders. *Pediatrics* 2006; 11: 488-500.
- Sanfilippo JS. Congenital adrenal hyperplasia and ambiguous genitalia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011; 24: 235.
- Mendonca BB, Inacio M, Costa EM, et al. Male pseudohermaphroditism due to 5 alpha-reductase 2 deficiency: outcome of a Brazilian Cohort. *Endocrinologist* 2003; 13: 202-4.
- Zucker KJ. Measurement of psychosexual differentiation. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 375-88.
- Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adults with intersex. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1124-33.
- Woodward PJ, Heidenriech A, Looijenga LHJ, et al. World Health Organization classification of tumours. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. ARC Press. Lyon. 2004; 217-78.
- Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Horm Res Paediatr* 2011; 76: 73-85.
- Divasta AD, Gordon CM. Hormone replacement therapy and the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 363-8.
- Sowińska-Przepiera E, Chęstowski K, Friebe Z, Syrenicz A. Bone mineral density in girls with functional hypothalamic amenorrhea subjected to estrogen treatment – a 4-year prospective study. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27: 966-70.
- Jarząbek-Bielecka G, Friebe Z, Szafińska A. Problemy psychoseksualne u pacjentek z wrodzonymi wadami rozwojowymi narządów płciowych. *Seksuol Pol* 2004; 2: 5-10.
- Jarząbek G, Friebe Z. Zespół braku wrażliwości na androgeny 46,XY. *Seksuol Pol* 2004; 2: 11-2.
- Jarząbek G, Szafińska A, Wachowiak-Ochmańska K, Friebe Z. Aspekty ginekologiczne zespołu Sweyera i zespołu braku wrażliwości na androgeny. *Endokr Pediat* 2003; 2: 119-21.