

EDUKAČNÍ INFORMACE MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ

Pacient s odlišným pohlavním vývojem (DSD)

*A patient with different sex development (DSD)*Jana Křenek Malíková¹, Jan Lebl¹, Marta Šnajderová¹, Jiřina Zapletalová²¹Pediatrická klinika, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Fakultní nemocnice v Motole, Praha²Dětská klinika, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého, Fakultní nemocnice Olomouc

Edukační informace pro lékaře a další zdravotnické pracovníky.

Text byl připraven na základě žádosti Ministerstva zdravotnictví ČR skupinou vybraných odborníků s cílem zvýšit odbornou kvalifikaci lékařů a dalších zdravotnických pracovníků v prvotní diagnostice a další péči při narození dítěte s odlišným pohlavním vývojem.

Korespondující autorka:

MUDr. Jana Křenek Malíková, Ph.D.
Pediatrická klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol
V Úvalu 84
Praha 5
jana.malikova@lfmotol.cuni.cz

ÚVOD

Odchyly pohlavního vývoje (DSD) jsou skupinou zdravotních poruch, které přinášejí do života pacientů a jejich rodin řadu problémů. Úkolem lékařů a zdravotních týmů je zajistit urgentní diagnostiku a léčbu, ale také poskytovat pacientům, jejich rodinám a blízkému okolí psychickou oporu a pomoc při řešení každodenních situací.

Tyto informační materiály jsou určeny lékařům, porodním asistentkám a dalším zdravotnickým pracovníkům, kteří působí mimo specializovanou pracoviště pro diagnostiku a léčbu DSD, ale kteří přicházejí do styku s dětmi nebo dospívajícími, jejichž pohlavní znaky se liší od dívčí i chlapecké fyziologie. Přinášíme jim přehled postupů při diagnostice DSD a při následné péči o pacienty a jejich rodiny.

1. DEFINICE DSD

Odchyly, resp. poruchy či variace pohlavního vývoje, označované jako differences/disorders of sex development (DSD) nebo také variations in sex characteristics (VSC), jsou heterogenní skupinou vrozených stavů s atypickým vývojem chromozomálního, gonadálního a/nebo anatomického pohlaví. U jednotlivých typů odchylek je odlišný pohlavní vývoj patrný již při narození nebo se projeví během dospívání.

Narození dítěte s projevy DSD je **urgentní situace**. Některé stavy ze skupiny DSD mohou **ohrožovat život** – brzy

po narození těžké formy **vrozené adrenální hyperplazie** se selháním funkce nadledvin nebo později v životě stavy s **postižením gonád a vysokým rizikem maligního zvratu**. Proto je potřeba děti s DSD rychle a správně diagnostikovat a léčit a poté dlouhodobě sledovat.

Klasifikace DSD z roku 2006 (Chicagský konsenzus) opustila pojmy intersex a hermafroditismus. V současnosti se tyto výrazy v medicínské terminologii nepoužívají. Pojem obojetný genitál byl nahrazen pojmem **atypický genitál**. Současnou klasifikaci DSD z roku 2006 shrnuje tabulka 1.

2. EPIDEMIOLOGIE DSD

Četnost dětí narozených s atypickým genitálem je přibližně **1 z 4500 novorozenců**. Volně se k atypickému genitálu řadí také hypospadie a kryptorchismus, které jsou mnohem častější (1 z 200–300 novorozenců). Novorozenci s distální hypospadií bez dalších známek atypického genitálu zpravidla nevyžadují péči pracoviště specializovaného pro diagnostiku a léčbu DSD.

Relativně časté jsou také Turnerův syndrom (1 z 2500 narozených dívek) a Klinefelterův syndrom (1–2 z 1000 narozených chlapců). Patří do skupiny DSD s poruchou chromozomu, ale atypický genitál zpravidla nemají.

Nejčastější formou DSD u jedinců s karyotypem 46,XX je **vrozená (kongenitální) adrenální hyperplazie** způsobená **deficitem 21-hydroxylázy**. V České republice má incidenci přibližně 1 na 13 000 novorozenců. Mezi vzácné formy

Tab. 1: **Současná klasifikace DSD z roku 2006.** Upraveno dle⁽¹⁾

Chromozomální DSD	46,XY DSD	46,XX DSD
45,X a varianty • Turnerův syndrom a jeho varianty 47,XXY a varianty • Klinefelterův syndrom a jeho varianty 45,X/46,XY • Smíšená gonadální dysgeneze 46,XX/46,XY • Chimerismus	Porucha vývoje gonád • Kompletní nebo parciální gonadální dysgeneze • Testikulární regrese • Ovotestikulární DSD Poruchy syntézy androgenů • Mutace LH receptoru • Mutace genů <i>CYP11A1</i>, <i>HSD3B2</i>, <i>StAR</i>, <i>POR</i>, <i>CYP17A1</i>, <i>HSD17B3</i>, <i>SRD5A2</i> • Placentární insuficience • Syndromické formy (syndrom Smithův–Lemliho–Opitzův) Porucha působení androgenů • Kompletní nebo parciální androgenní insenzitivita • Endokrinní disruptory Další poruchy • Syndromické formy • Hypospadie • Syndrom perzistujících mülleríanských vývodů	Porucha vývoje gonád • Gonadální dysgeneze • Testikulární DSD • Ovotestikulární DSD Poruchy spojené s expozicí androgenům • Fetální původ (mutace genů <i>CYP21A2</i>, <i>HSD3B2</i>, <i>CYP11B1</i>, <i>POR</i> a další) • Fetoplacentární původ (mutace genů <i>CYP19A1</i>, <i>POR</i>) • Mateřský původ (luteom, iatrogenní expozice) Další poruchy • Syndromické formy • Vaginální atrezie • Ageneze struktur mülleríanských vývodů

DSD patří **syndrom úplné androgenní insenzitivity** (2–5 na 100 000) a **ovotestikulární DSD** (1 na 100 000).

3. FYZIOLOGIE VÝVOJE POHLAVNÍHO SYSTÉMU

Vývoj pohlavního systému začíná postupnou diferenciací původně indiferentních gonád společně s Wolffovými a Müllerovými vývody mezi 6. a 7. týdnem nitroděložního života. O vývoji rozhoduje **přítomnost nebo nepřítomnost genu SRY**, který je uložen na chromozomu Y. Vývoj pohlavního systému je schematicky znázorněn na obr. 1.

3.1. Vývoj varlat

Pokud je gen **SRY** přítomen, začnou se exprimovat geny **SOX9**, **SF1** a **WT1**. V původně indiferentním základu gonád dojde k **diferenciaci Leydigových a Sertoliho buněk** (7.–8. týden nitroděložního života), což vede k postupné diferenciaci gonád v testes. **Antimülleríanský hormon**, produkováný Sertoliho buňkami (od 8. týdne nitroděložního vývoje), inhibuje další vývoj Müllerových vývodů. V 8. týdně nitroděložního života Leydigovy buňky začínají syntetizovat **testosteron**, který stimuluje Wolffovy vývody k diferenciaci v chámovod (ductus deferens), nadvarle a semenné vajíčky. Periferní **konverze testosteronu na dihydrotestosteron**, která probíhá s pomocí enzymu 5-alfa-reduktázy, a citlivost periferních tkání na dihydrotestosteron jsou předpokladem vývoje **mužského zevního genitálu**. Vývoj zevního genitálu je ukončen během 12. až 14. týdne nitroděložního života.

Ve druhém trimestru se u fétu aktivuje **osa hypotalamus-hypofýza-gonády**. U chlapců folikulostimulační hormon (FSH) stimuluje Sertoliho buňky a luteinizační hormon (LH)

Leydigovy buňky, což vede k **růstu penisu a zvětšování varlat**. Ve 12. týdnu se varlata z retroperitoneálního prostoru **přesouvají do inguinálního kanálu**, kterým díky působení testosteronu a INSL3 (insulin-like 3 peptidu produkovaného Leydigovými buňkami) postupují kaudálně. **Do skrota** sestoupí kolem 33. týdne nitroděložního života.

3.2. Vývoj vaječníků

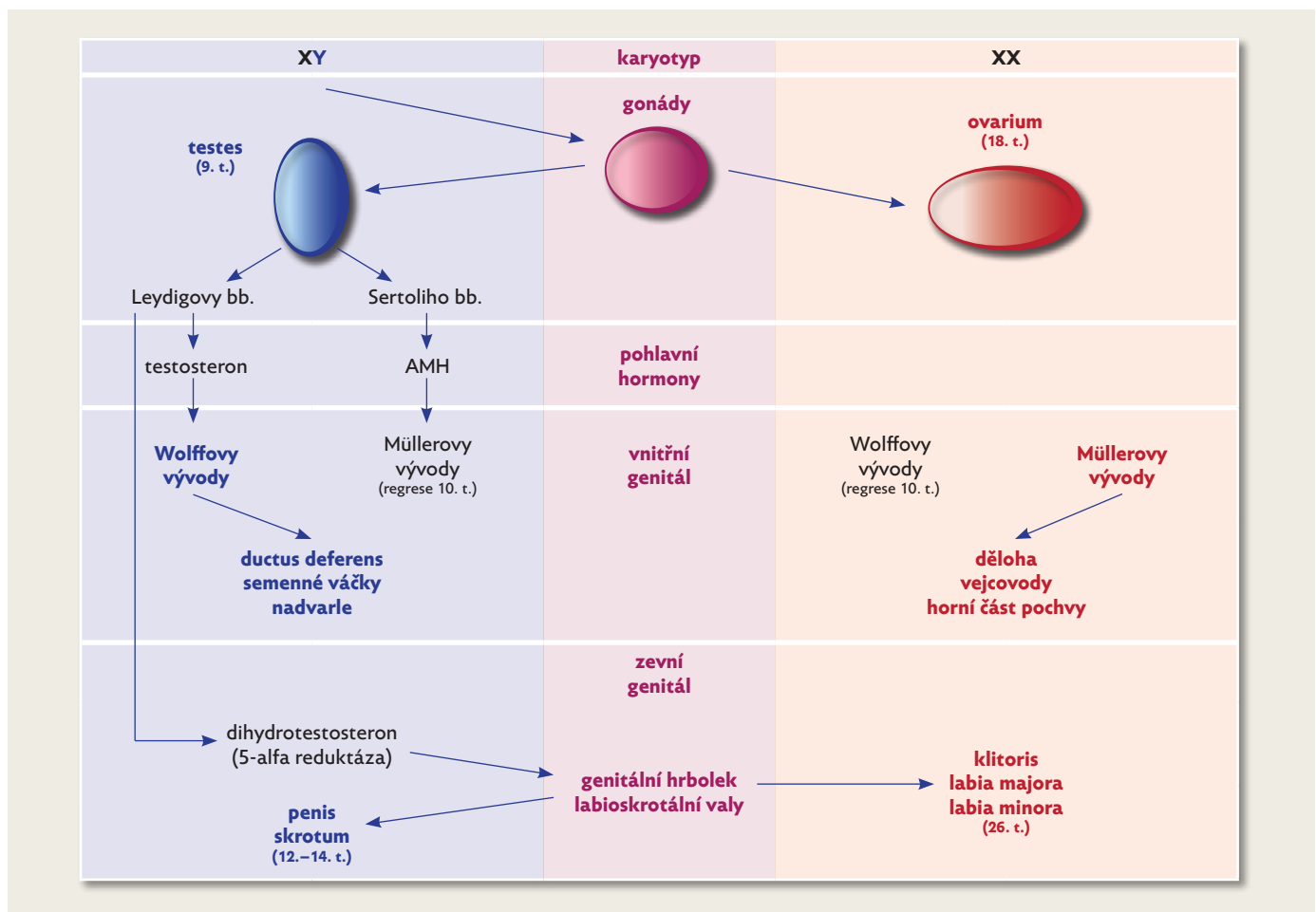
Pokud **gen SRY není přítomen**, vyvíjejí se z indiferentního základu gonád vaječníky (**ovaria**). Vývoj vaječníků je ovlivněn expresí genů **DAX1**, **FOXL2** a **RSPO1** produkující příslušné transkripční faktory. Embryonální základ vaječníků produkuje od 8. týdne nitroděložního života nízké koncentrace estrogenů. Vývoj ženských pohlavních orgánů je však zřejmě na přítomnosti vaječníků nezávislý. Wolffovy vývody zanikají a Müllerovy vývody se postupně diferencují ve vejcovody, dělohu a horní část pochvy.

3.3. Vývoj zevního genitálu

Indiferentní základ pro vývoj zevního genitálu zahrnuje genitální hrbolek, urogenitální rýhu, uretrální řasy a labioskrotální valy (tori genitales).

U **chlapců** působením **dihydrotestosteronu** roste **genitální hrbolek**, který je základem pro corpus penis a glans penis. Uretrální řasy uzavírají močovou trubici a labioskrotální valy srůstají ve střední linii a formují skrotum (šourek).

U **dívek** je vývoj zevního genitálu zajištěn **nepřítomností androgenů** a je **nezávislý na endokrinní aktivitě vaječníků**. Genitální hrbolek roste minimálně a postupně se vyvine v klitoris. Uretrální řasy a labioskrotální valy zůstávají oddělené, což vede k vytvoření malých stydkých pysků (labia



Obr. 1: Schéma prenatálního vývoje genitálu u chlapců a dívek

minora) a velkých stydkých pysků (labia majora). Oddělí se ústí močové trubice a pochvy.

Při **nadměrné expozici androgenům** během intrauterinního vývoje dojde k virilizaci zevního genitálu i u jedinců s karyotypem 46,XX. Naopak **nedostatek androgenů nebo necitlivost na androgeny** (androgenní insenzitivita) vedou k nedostatečnému vývoji mužského zevního genitálu u jedinců s karyotypem 46,XY.

Během fetálního vývoje rozdílné hladiny estrogenů a androgenů ovlivňují **vývoj a aktivitu mozkových center** a do značné míry předurčují pozdější vzorce chování mužským nebo ženským směrem.

4. VYŠETŘENÍ DÍTĚTE S DSD

Diagnostický postup u dětí s DSD je komplexní. Pro správný diagnostický závěr, určení pohlaví a rozhodnutí o vhodném léčení je klíčové získat a správně zhodnotit informace z anamnézy, fyzikálního vyšetření, laboratorních a zobrazovacích metod.

4.1. Anamnéza

Z anamnestických dat mohou být důležité následující informace:

- prenatální expozice androgenům (danazol, testosteron, syntetický progestin) nebo endokrinním disruptorům (zejména spironolakton, fenytoin, fenobarbital);
- virilizace matky během těhotenství, ta naznačuje možnost defektu placentární aromatázy nebo přítomnost tumoru se sekrecí androgenů u matky;
- pozitivní rodinná anamnéza žen s primární amenoreou nebo neplodností;
- pozitivní anamnéza konsanguinity.

4.2. Fyzikální vyšetření

Fyzikální vyšetření novorozenců s DSD zahrnuje celkové vyšetření, včetně zhodnocení vitálních funkcí a stavu hydratace. Dalším krokem je vyšetření a podrobný popis zevního genitálu. Zahrnuje určení délky penisu/klitorisu, uložení gonád, umístění ústí močové trubice a pochvy, zhodnocení případného srůstu labioskrotálních valů a anogenitálního poměru. Je třeba popsat jakékoliv další přidružené somatické malformace.

Tab. 2: **Délka penisu u chlapců a mužů – hranice pro mikropenis. Měření délky penisu se provádí v milimetrech v klidovém stavu, na dorzální straně, při maximálním natažení a tahu za penis pomocí pravítka se zaoblenými rohy od úponu k os pubis až k vrcholu glans penis. Upraveno dle⁽⁶⁾**

Věk	Průměrná délka penisu ± SD (cm)	Mikropenis (méně než –2,5 SD normy)
Novorozenec 30. týden	2,5 ± 0,4	< 1,5 cm
Novorozenec 34. týden	3,0 ± 0,4	< 2,0 cm
Novorozenec v termínu	3,5 ± 0,4	< 2,5 cm
0–5 měsíců	3,9 ± 0,8	< 1,9 cm
6–12 měsíců	4,3 ± 0,8	< 2,3 cm
1–2 roky	4,7 ± 0,8	< 2,7 cm
2–3 roky	5,1 ± 0,9	< 2,9 cm
3–4 roky	5,5 ± 0,9	< 3,3 cm
4–5 let	5,7 ± 0,9	< 3,5 cm
5–6 let	6,0 ± 0,9	< 3,8 cm
6–7let	6,1 ± 0,9	< 3,9 cm
7–8 let	6,2 ± 1,0	< 3,7 cm
8–9 let	6,3 ± 1,0	< 3,8 cm
9–10 let	6,3 ± 1,0	< 3,8 cm
10–11let	6,4 ± 1,1	< 3,7 cm
Dospělý muž	13,3 ± 1,6	< 9,3 cm

Délka falu (penisu/klatorisu) se měří v milimetrech v klidovém (neerektálním) stavu, na dorzální straně, při maximálním natažení a tahu za penis/klatoris pomocí pravítka se zaoblenými rohy. Měříme od úponu k os pubis až po vrchol glans penis. Pokud je obtížné určit délku kvůli zakřivení, lze ji odhadnout. Šířka (průměr) se měří v polovině délky. Hodnoty délky penisu včetně hranice pro mikropenis u donošených a předčasně narozených chlapců uvádí tab. 2.

Uložení gonád může být variabilní. Mohou se nacházet v břišní dutině, a nejsou tedy fyzikálním vyšetřením prokazatelné, mohou být v tříslech, v oblasti labioskrotálních valů nebo ve skrotu. K určení přítomnosti a polohy gonád je třeba jemně, ale pečlivě prohmatat skrotum, labioskrotální valy a třísla. Gonády hmatné pod tříselným vazem obsahují vždy alespoň část testikulární tkáně. Ve vzácných případech může jít o přítomnost vaječníku v tříselné kýle.

Umístění ústí uretry lze nejspolehlivěji určit při pozorování spontánního močení. Neúplné vytvoření močové trubice a umístění zevního ústí ventrálně na penisu mimo vrchol glans penis u chlapců se označuje jako hypospadie. Dělení hypospadií shrnuje tab. 3. U dívek je nutné identifikovat uretrální a vaginální otvor. To může být obtížné zejména při přítomnosti urogenitálního sinu. Fyzikální nález lze potvrdit cystoskopií nebo vaginoskopií.

Labioskrotální fúze a anogenitální poměr ukazují na přítomnost a působení androgenů během vývoje zevního genitálu. Anogenitální poměr je poměr mezi vzdáleností od středu análního otvoru po zadní pól genitálu a vzdáleností od středu análního otvoru po přední pól genitálu. Ačkoliv je anogenitální poměr nezávislý na jiných antropometrických měřeních a často je uváděn jako ukazatel působení androgenů během intrauterinního vývoje, je jeho praktické

Tab. 3: **Hypospadie – klasifikace dle uložení ústí uretry. Upraveno dle^(8,9)**

Ducket 1996	Hadidi 2004
Přední (50 %)	Glanulární
	Koronární
	Subkoronární
Střední (20 %)	Distální penilní
	Střední penilní
	Proximální penilní
Zadní (30 %)	Penoskrotální
	Skrotální
	Perineální

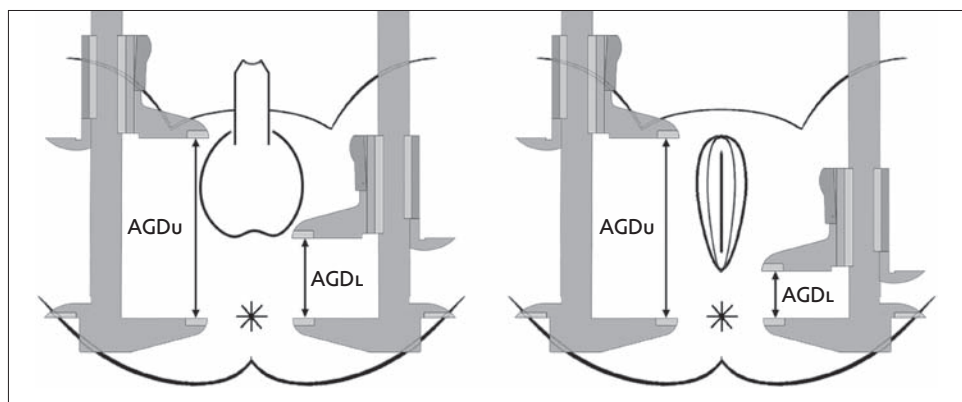
využití velmi limitované pro náročnost měření a překryv mezi hodnotami pro chlapce 0,49 (SD: 0,1) a pro dívky 0,39 (SD: 0,1). Správné měření znázorňuje obr. 2.

Některé formy DSD mohou být spojeny s dalšími vrozenými odchylkami (např. kraniofaciální stigmatizací, vrozenými vadami končetin) nebo anomáliemi vnitřních orgánů (kardiovaskulární, uropoetický systém).

4.2.1. Fyziologický vzhled zevního genitálu

Donošený chlapec má plně vyvinuté skrotum se středním srůstem, sestoupá obě varlata ve skrotu, penis odpovídající velikosti a ústí močové trubice umístěné na špičce glans penis. Průměrná délka penisu u donošeného novorozence je 3,5 ± 0,4 cm. U nedonošených novorozenců tato hodnota závisí na gestačním věku (tab. 2).

Donošená dívka má oboustranně oddělená labia majora kryjící labia minora, nemá hmatné gonády a má jasné



Obr. 2: Měření anogenitálního poměru. Anogenitální poměr je poměr AGD l/u. Jeho hodnota u chlapců je 0,49 (0,1 SD) a u dívek 0,39 (0,1 SD). Upraveno dle⁽⁴⁾

AGD l (lower) – měřeno od středu análního otvoru k základně zevního genitálu; AGD u (upper) – měřeno od středu análního otvoru k přední základně zevního genitálu.

rozlišitelné ústí močové trubice a pochvy. Průměrná délka klitorisu u donošené dívky je 6,1mm, šířka 4,2mm.

4.2.2. Důležité nálezy a jejich interpretace

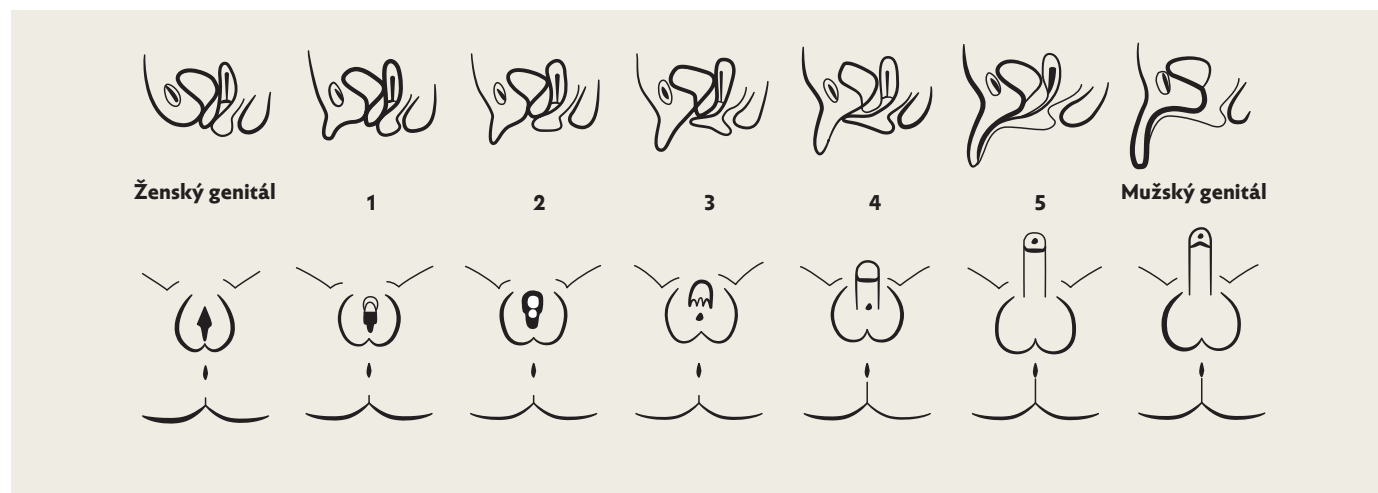
- **Klitoromegalie** (délka klitorisu > 10 mm), částečný či úplný srůst labioskrotálních valů nebo hmatné gonády u dívky indikují vyšetření DSD.
- **Pseudo-klitoromegalie** (délka klitorisu je v normě) je často přítomna u nedonošených dívek z důvodu edému genitálu nebo při vizuálně delším klitorisu při nedostatečně vyvinutých labia majora a minora.
- **Izolovaný mikropenis**, pokud jsou obě varlata sestouplá a struktura skrota je obvyklá, není považován za projev atypického genitálu. Hranice pro mikropenis dle věku jsou uvedeny v tab. 2.
- **Distální hypospadie u chlapců**, pokud nejsou přítomny jiné atypické znaky, zpravidla neindikuje potřebu vyšetření DSD.
- **Izolovaná penoskrotální hypospadie** je indikací k vyšetření DSD.
- Pro diagnózu **kryptorchismu** je určující, zda varlata sestoupí do skrota nejpozději do 4 měsíců věku u donoše-

ných novorozenců nebo do korigovaného věku 4 měsíců u předčasně narozených chlapců.

- **Všichni novorozenci s atypickým vzhledem genitálu nebo se zdánlivě mužským zevním genitálem a nehmatnými oběma gonádami** by měli být vyšetřeni s cílem předejít rozvoji adrenální krize při **kongenitální adrenální hyperplazii (CAH)**, zejména při deficitu 21-hydroxylázy.
- **Oboustranný kryptorchismus a mikropenis** mohou být projevem vrozeného hypogonadotropního hypogonadismu. Ten je izolovaný nebo je spojen s deficitem dalších hypofyzárních hormonů.
- **Chybění varlete** může být způsobeno agenezí nebo sekundární atrofií v důsledku nitroděložního cévního poškození (např. prenatální torzi varlete).
- **Asymetrie gonád** může poukazovat na rozdílný základ pravé a levé gonády. To je typické pro smíšenou gonadální dysgenezi.

4.2.3. Škály pro zhodnocení zevního genitálu

Kromě popisu vzhledu genitálu využíváme skórovací systémy. Nejznámější metodou hodnocení zevního genitálu je **Praderova stupnice** (obr. 3), která jednoduše klasifikuje



Obr. 3: Praderova stupnice pro hodnocení zevního genitálu. Upraveno dle⁽¹³⁾

Tab. 4: **Skóre zevní maskulinizace (external masculinization score – EMS).** Skóre hodnotí jedním až třemi body tyto parametry: labioskrotální fúzi, přítomnost mikropenisu (délka dle⁽⁶⁾, viz tab. 2), polohu ústí uretry a polohu levé a pravé gonády (chybějící, abdominální, přítomnost v inguinálním kanále, přítomnost v laboskrotálních valech). Upraveno dle⁽¹²⁾

Body	Labioskrotální fúze	Mikropenis	Ústí uretry – umístění	Pravá gonáda – uložení	Levá gonáda – uložení
3	Kompletní	Ne	Normální	–	–
2	–	–	Přední (glanulární)	–	–
1,5	Fúze zadního pólu	–	–	Labioskrotální	Labioskrotální
1	–	–	Střední (penilní)	Inguinální	Inguinální
0,5	–	–	–	Abdominální	Abdominální
0	Žádná	Ano	Zadní (perineální)	Nehmatná	Nehmatná

Hodnocení podle součtu bodů: EMS 12 – mužský fenotyp, EMS 0 – ženský fenotyp.

Tab. 5: **Skóre vzhledu zevního genitálu (external genitalia score – EGS).** Hodnocení zevního genitálu u novorozenců a dětí do 2 let věku s podezřením na odchylku pohlavního vývoje (DSD). Upraveno dle⁽⁴⁾

Body	Labioskrotální fúze	Penis/klitoris (mm)	Ústí uretry – umístění	Pravá gonáda – uložení	Levá gonáda – uložení
3	Kompletní	> 31	Typická poloha u muže	–	–
2,5	–	26–30	Glanulární, koronární	–	–
2	–	–	Penilní	–	–
1,5	Fúze zadního pólu	21–25	Penoskrotální	Labioskrotální	Labioskrotální
1	–	10–20	Skrotální	Inguino-labioskrotální	Inguino-labioskrotální
0,5	–	–	Perineální	Inguinální	Inguinální
0	Žádná	< 10	Typická poloha u ženy	Nehmatná	Nehmatná

stupeň virilizace. Používá se v klinické praxi, má však svá omezení a je vhodné ji doplnit dalšími metodami.

V roce 2000 bylo zavedeno **skóre zevní maskulinizace** (External Masculinization Score, EMS). Na rozdíl od Praderovy klasifikace zahrnuje hodnocení několika specifických parametrů (tab. 4):

- uložení gonád;
- délku penisu/klitorisu;
- pozici ústí uretry;
- srůst labioskrotálních valů.

Vzhled genitálu u novorozenců obou pohlaví a u dětí do 2 let s podezřením na DSD lze klasifikovat také pomocí **skóre vzhledu zevního genitálu** (External Genitalia Score, EGS). Toto skóre shrnuje tab. 5. EGS hodnotí podobné parametry jako EMS, ale je pohlavně neutrální a bere v úvahu:

- gestační týden (tab. 6);
- porodní hmotnost (tab. 6);
- věk při hodnocení – tento údaj je relevantní pro děti do 2 let věku (tab. 7).

4.3. Laboratorní a zobrazovací vyšetření

V rámci novorozeneckého screeningu je u všech dětí narozených v České republice aktivně vyhledáván deficit 21-hydroxylázy, který je nejčastější formou kongenitální adrenální hyperplazie a ve své těžké formě vede k adrenální insuficienci a u dívek k atypickému vzhledu genitálu (virilizaci).

Tab. 6: **Hodnocení EGS při narození.** Dítě s atypickým genitálem (AG) má být odesláno do centra s možností multidisciplinární péče v případě hodnoty EGS > 0 a EGS ≤ AG (AG – hraniční počet bodů z EGS pro zhodnocení atypického genitálu pro danou kategorii).

Gestační věk (týdny)	AG (body z EGS)	Porodní hmotnost (g)	AG (body z EGS)
< 28	8,5	< 1000	8,5
28–32,9	9,0	1000–1499	8,5
33–36,9	10,5	1500–2499	10,5
> 37	10,5	2500–4000	10,5

Tab. 7: **Hodnocení do 2 let věku.** Dítě s atypickým genitálem (AG) má být odesláno do centra s možností multidisciplinární péče v případě hodnoty EGS > 0 a EGS ≤ AG (AG – hraniční počet bodů z EGS pro zhodnocení atypického genitálu pro danou kategorii).

Postnatální věk (měsíce)	AG (body z EGS)
0–1	10,5
1–6	11,5
6–12	11,5
12–24	11,5

Hladiny **17-hydroxyprogesteronu (17-OHP)** jsou tedy všem novorozencům, kterým byl screening odebrán, měřeny ze suché kapky.

Laboratorní a zobrazovací vyšetření u dítěte s DSD vychází z možnosti pracoviště, kde bylo dítě poprvé zachyceno. Tento text uvádí dvě varianty vyšetření – při prvním zachytu na pracovišti bez možnosti multidisciplinární péče a v případě pracovišť, která se problematikou DSD zabývají.

4.3.1. Laboratorní vyšetření při zachytu mimo pracoviště se specializací na diagnostiku a léčbu DSD

Pokud se dítě s morfologicky atypickým genitálem narodí mimo pracoviště s možností multidisciplinární péče, je nutné zajistit kromě běžné péče o novorozence i **sledování rozvoje adrenální insuficience**. Při podezření na DSD by měla od počátku probíhat **kommunikace s pracovištěm specializujícím se na diagnostiku a léčbu DSD k zajištění brzkého transportu** (ideálně během 1–3 dnů) dítěte společně s matkou na toto pracoviště, tak aby nedocházelo v prodlevě v diagnostice a léčbě. Všechny dosud shromážděné výsledky je nutné předat.

Mezi základní laboratorní a zobrazovací vyšetření patří:

- **Genetické vyšetření:**
 - **Karyotyp a FISH** (fluorescence in situ hybridization) k určení přítomnosti a počtu chromozomů X a Y. Dle možností pracoviště a komunikace s pracovištěm specializujícím se na diagnostiku a léčbu DSD.
- **Biochemické vyšetření:**
 - **Glykemie:** hypoglykemie u novorozence s atypickým genitálem nutí myslet na možnost endokrinopatie včetně **adrenální insuficience**, dále viz doporučení České neonatologické společnosti.
 - **Elektrolyty (Na, K, Cl) a acidobazická rovnováha:** opakované měření u dětí s atypickým genitálem. Hyponatremie a hyperkalemie u deficitu 21-hydroxylázy se u zralých novorozenců rozvíjí typicky až s odstupem 2 týdnů. U nezralých novorozenců se může rozvinout i dříve.
 - **Vyšetření 17-OHP** a eventuálně i dalších hormonálních hladin (viz bod 4.3.2.) je nutno zajistit před 48. hodinou života v případě nutnosti podání kortikosteroidů dítěti. Pro stanovení 17-OHP postačí malé množství séra (steroidy jsou stabilní).
- Další vyšetření je vhodné provádět po konzultaci s pracovištěm pro diagnostiku a léčbu DSD.
- **Ultrazvuk břicha, malé pánve a třísel** – dle možností pracoviště.

4.3.2. Laboratorní vyšetření na pracovišti se specializací na diagnostiku a léčbu DSD

- **Genetické vyšetření:**
 - **Karyotyp nebo FISH** k určení přítomnosti a počtu chromozomů X a Y – pokud ještě nebylo provedeno.
 - Dle klinického obrazu a dosavadních výsledků následují **další vyšetření** – chromozomální mikroarray, sekvenování jednotlivých genů, panel genů spojených s DSD, případně celoxomové sekvenování.
- **Biochemické vyšetření:**
 - **Elektrolyty (Na, K, Cl) a acidobazická rovnováha:** postup je obdobný jako v případě 4.3.1.
 - **Glykemie:** Postup je obdobný jako v případě 4.3.1.

- **17-OHP:** odběr by měl proběhnout nejdříve 48 hodin po porodu a vždy před případným podáním steroidů.
- **Kortizol, ACTH, 21-deoxykortizol, androstendion, 17-hydroxypregnenolon, 11-deoxykortizol, DHEAS:** odběr nejdříve 48 hodin po porodu nebo **před případným podáním steroidů**. Pozn.: normální sérová hladina kortizolu u novorozenců nevyklučuje adrenální insuficienci.
- **LH, FSH, estradiol, testosteron, dihydrotestosteron, antimülleriánský hormon (AMH):** vhodné odebrat **nejdříve týden po narození**. Hladiny těchto hormonů dosahují vrcholu za 2–3 měsíce po narození v rámci minipuberty.
- Pokud lze, je vhodné odeslat také vyšetření **steroidního profilu z moči**.
- Dle potřeby je indikován **ACTH stimulační test** nebo **hCG stimulační test**.
- **Zobrazovací metody:**
 - **Ultrazvuk břicha, malé pánve a třísel** k ozřejmění přítomnosti gonád, dělohy a určení velikosti a struktury nadledvin.
 - Dle potřeby **magnetickou rezonanci pánve**.
 - **Laparoskopie** se využívá v indikovaných případech k verifikaci přítomnosti a polohy gonád.

5. DLOUHODOBÁ PÉČE O DÍTĚ S DSD

Každé dítě s podezřením na DSD by mělo být odesláno na pracoviště specializované na problematiku DSD, které má k dispozici **multidisciplinární tým**. Multidisciplinární péče je nezastupitelná vzhledem ke komplexní problematice, jakou DSD přináší.

Koordinátorem týmu je zpravidla dětský endokrinolog, který navrhuje vyšetřovací postup a s pomocí ostatních členů týmu sestavuje individuální plán léčby.

Multidisciplinární tým má zpravidla tyto členy:

- **Dětský endokrinolog se zaměřením na DSD** – vedoucí multidisciplinárního týmu.
- **Neonatolog** – zajišťuje péči o dítě s DSD po narození v rámci perinatálního centra, předkládá první informace o DSD rodičům.
- **Endokrinolog pro dospělé** – zajišťuje kontinuitu péče v dospělém věku.
- **Dětský urolog** – indikuje zobrazení vývodných cest močových a provádí operační úpravy zevního genitálu.
- **Dětský gynekolog** – hodnotí vzhled vnějšího a vnitřního genitálu, uložení gonád, provádí biopsii gonád a laparoskopické operace. V pozdějším věku u některých poruch provádí případně feminizující úpravu genitálu.
- **Genetik** – indikuje podrobnější genetická laboratorní vyšetření, interpretuje jejich výsledky a zajišťuje genetické poradenství v rodině.
- **Psycholog** – poskytuje psychologickou péči rodičům a pacientům.

Psychologická podpora rodiny je potřebná od prvních dní života dítěte. Je známo, že psychická zátěž rodičů dětí

s DSD je srovnatelná s psychickou zátěží rodičů onkologicky nemocných dětí. V první fázi je nutné zvládnout akutní stresovou reakci rodičů. Postupem času psycholog pomáhá rodičům řešit další obtíže, mezi které patří komunikace s širší rodinou, s okolím, později také v rámci školního vzdělání a vazby mezi vrstevníky. Tématem adolescentů a dospělých jsou partnerské vztahy.

6. URČENÍ POHLAVÍ U DÍTĚTE S PODEZŘENÍM NA DSD

U většiny novorozenců je přiřazení k ženskému nebo mužskému pohlaví na základě vzhledu zevního genitálu zřejmé, ale u části novorozenců s atypickým genitalem může být obtížné.

Neurčené pohlaví způsobuje značný stres rodičů a širší rodiny. Rozhodnutí o určení pohlaví ale namísto spěchu vyžaduje pečlivé posouzení dostupných informací a výsledků, stejně jako opakované konzultace mezi rodiči a členy týmu pro diagnostiku a léčbu DSD. V nejlepším zájmu dítěte se posuzuje nejen základní příčina DSD a poznatky o možném výsledku léčby při daném typu poruchy, ale také rodinné, kulturní a společenské aspekty.

Podle českého právního řádu je nutné nahlásit na matřiční úřad narození dítěte včetně jeho pohlaví do tří dnů od narození. Hlavním kritériem pro rozhodnutí o pohlaví je zpravidla vzhled genitálu. Český právní řád aktuálně uznává pouze dvě pohlaví (muž a žena) a neumožňuje zápis neurčeného pohlaví.

Zapsané pohlaví lze změnit, a to na základě lékařského potvrzení, které se s návrhem na změnu pohlaví předloží Ministerstvu vnitra (odboru všeobecné správy, oddělení matřik a ověřování).

7. KOMUNIKACE

7.1. Komunikace zdravotnického týmu s rodiči

Komunikace mezi rodiči nebo zákonnými zástupci dítěte s DSD a zdravotníky je v prvních dnech po narození klíčová pro navázání vzájemné důvěry. Situace je pro rodinu psychicky náročná, proto je důležité se setkávat opakovaně, v klidném prostředí a zodpovídat trpělivě otázky již v porodnici nebo v místě záchytu.

Rozhovor má být strukturovaný, empatický a klidný, s postupným dávkováním informací. Pokud nelze jasně určit pohlaví, je vhodné používat neutrální výrazy jako „vaše dítě“ a ujistit rodiče, že pohlaví bude přiřazeno co nejdříve.

Na začátku je nezbytné rodičům vysvětlit podstatu DSD a srozumitelnou formou vysvětlit, jak tyto poruchy vznikají, jak se diagnostikují a jak je lze léčit. Při opakovaných setkáních je vhodné ptát se aktivně, zda rodiče základním informacím rozumějí. Je také vhodné předat informační

materiály, případně odkazy na další kvalitní a spolehlivé zdroje informací. Při propuštění dítěte do domácí péče je nutné zajistit následnou kontrolu na pracovišti s multidisciplinárním týmem a poskytnout kontakt pro případ dotazů. Rodiče by měli být ujistěni, že nejsou na problém sami a že děti s podobnou diagnózou zpravidla žijí plnohodnotný život stejně jako jejich vrstevníci.

Kromě edukace a rozhovorů je důležité vnímat i další potřeby rodiny. Poskytnutí samostatného pokoje na oddělení může být pro rodiče v této stresové situaci úlevné, usnadní jim prožít v klidu první chvíle s dítětem a začít si utvářet s dítětem vzájemný vztah.

7.2. Komunikace rodičů s okolím

Rodiče nebo zákonní zástupci jsou již v porodnici vystaveni četným otázkám z okolí, které se zajímá o pohlaví a jméno dítěte. Je důležité ujistit rodiče, že nemusejí hned na dotazy odpovídat a mohou požádat své okolí o chvíli klidu, kterou chtějí strávit společně s dítětem, a o jménu a pohlaví informovat později.

Pokud rodiče porozumějí informacím, které jim zdravotníci podávají, a přijmou je, bude pro ně snazší situaci akceptovat a budou mít větší jistotu při odpovídání na otázky týkající se pohlaví dítěte, další péče a budoucnosti. Kontakt s psychologem je vhodný také pro nácvik reakcí a odpovědí v nejrůznějších situacích, do kterých se rodiče dostávají. Mezi ně patří návštěvy prarodičů, přátel, praktického lékaře a podobně.

Rodičům je důležité připomenout, že nejsou povinni vše vysvětlovat a zodpovídat všechny zvědavé otázky o dítěti. Je nezbytné od počátku chránit soukromí dítěte, ale současně předejít sociální izolaci rodiny.

8. SLOVNÍČEK ZÁKLADNÍCH POJMŮ

DSD: vrozené stavy, při nichž došlo k chromozomálně, gonádálně nebo anatomicky podmíněné odchylce v utváření zevního nebo vnitřního genitálu, obvykle v důsledku genetické příčiny. Použití termínu „porucha“ je v souvislosti s přirozeně se vyskytujícími odchylkami sporné. Proto se v současnosti termín „disorders of sex development“ nahrazuje přijatelnějším „difference of sex development“. Někdy se užívá i pojem „varianty pohlavního vývoje“ (variations in sex characteristics – VSC).

Pohlaví: v České republice vnímáno jako biologické pohlaví, kdy pohlaví odpovídá mužské či ženské fyziologii. V anglické terminologii tomu odpovídá termín „sex“.

Pohlavní identita: cítění jedince být mužem nebo ženou. V anglické terminologii se používá výraz „gender identity“.

Intersex: pojem, který se v lékařské terminologii používal před vydáním Chicagského konsenzu a nové klasifikace DSD v roce 2006 a který byl cíleně opuštěn jako diskriminační.

Seznam pracovišť pověřených specializovanou multioborovou péčí o děti s DSD je v současné době v jednání. Bude zveřejněn Ministerstvem zdravotnictví ČR. |

LITERATURA

1. **Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, et al.** Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91(7): 554–63.
2. **Thyen U, Lanz K, Holterhus PM, et al.** Epidemiology and initial management of ambiguous genitalia at birth in Germany. *Horm Res* 2006; 66(4): 195–203.
3. **Ahmed SF, Khwaja O, Hughes IA.** The role of a clinical score in the assessment of ambiguous genitalia. *BJU Int* 2000; 85(1): 120–4.
4. **van der Straaten S, Springer A, Zecic A, et al.** The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(3): dgz142.
5. **Ahmed SF, Achermann J, Alderson J, et al.** Society for Endocrinology UK Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development (Revised 2021). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2021; 95(6): 818–40.
6. **Feldman KW, Smith DW.** Fetal phallic growth and penile standards for newborn male infants. *J Pediatr* 1975; 86(3): 395–8.
7. **Roženková K, Obermannová B, Šumník Z, et al.** Vrozený hyperinzulinismus: diagnostika a léčba. *DMEV* 2014; 3: 131–6.
8. **Duckett JW, Baskin LS.** Hypospadias. In: *Adult and Pediatric Urology*. 3 vyd. Philadelphia: Mosby 1996: 2549–89.
9. **Hadidi A.** Classification of hypospadias. In: Hadidi AT, Azmy AF, eds. *Hypospadias surgery, an illustrative guide*. Springer-Verlag, Berlin 2004: 79–82.
10. **Cools M, Nordenström A, Robeva R, et al.** Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14(7): 415–29.
11. **Šnajderová M, Kaprová J.** Poruchy sexuální diferenciace se zaměřením na vývoj pohlavního systému. In: Kočvara R, Drlík M (eds.). *Dětská urologie*. 1. vyd. Praha: Maxdorf Jesenius 2023: 669–689.
12. **Ahmed SF, Achermann JC, Arlt W, et al.** Society for Endocrinology UK guidance on the initial evaluation of an infant or an adolescent with a suspected disorder of sex development (Revised 2015). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84(5): 771–88.
13. **White PC, Speiser PW.** Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr Rev* 2000; 21(3): 245–91.

INTERNETOVÉ ZDROJE

1. <https://www.dsdfamilies.org/>
2. <https://www.dsd-life.eu/>