

APŽVALGINIAI STRAIPSNIAI

Įgimtos lytinių organų anomalijos. Diagnostikos ir gydymo aspektai

Indrė Zaparackaitė, Vidmantas Barauskas

Kauno medicinos universiteto Vaikų chirurgijos klinika

Raktažodžiai: embriologija, Vulfo ir Miulerio takai, hermafroditizmas, gonadų disgenėzė, urogenitalinis sinusas.

Santrauka. Įgimtos lytinių organų anomalijos yra labai sudėtinga patologija. Norint žinoti jų atsiradimo priežastis, ypač svarbu atkreipti dėmesį į genetinius bei embriologinius vystymosi ypatumus. Šiuos sutrikimus lemia skirtingi veiksniai, dažniausiai chromosomų patologija, endokrininiai pokyčiai ir biocheminių procesų sutrikimai. Sunkumų kyla tuomet, kai genetinė lytis neatitinka lytinių požymių. Tikrasis hermafroditizmas, įgimta antinksčių hiperplazija, testikulinė feminizacija, gonadų disgenėzė – būdingiausi sindromai. Diagnostikos kriterijai panašūs (kariotipo nustatymas, hormonų ir jų apykaitos produktų ištyrimas, genitalijų echoskopija ir endoskopija, prireikus – radiologinis ištyrimas), bet medikamentinis ir chirurginis gydymai kiekvienam pacientui taikomi individualiai.

Lytinių organų anomalijų spektras gana platus, tačiau gelbsti klasifikacija. Kadangi ši patologija yra kur kas retesnė ir sudėtingesnė, lyginant su tokiomis žinomomis ligomis, kaip kirkšnies išvarža arba apendicitas, atsiranda nemažai painiavos dėl terminologijos ir diagnostikos. Tarptautinėje medicinos literatūroje beveik visos genitalijų anomalijos apibūdinamos vienu žodžiu „interseksas“. Lietuviškai šį terminą geriausiai atitiktų „tarplytiškumas“, tačiau jis nėra visiškai tikslus ir kartais gali būti net klaidinantis, ypač kalbant apie adreno-genitalinį sindromą, kai genetinė lytis nekelia abejonių, bet dėl endokrininių sutrikimų atsiranda genitalijų pokyčių. Kartais jau naujagimiams pastebimas akivaizdus išorinių lytinių organų apsigimimas, pasireiškiantis abiejų lyčių požymiais. Pagrindinės šio apsigimimo priežastys pateikiamos pirmoje ir antroje lentelėse.

Yra keturi pagrindiniai lytinių organų anomalijų tipai, kuriais remiantis galima paaiškinti įvairių sindromų kilmę:

1. Tikrasis hermafroditizmas (individas turi ir kiaušidžių, ir sėklidžių audinio).
2. Vyriškas pseudohermafroditizmas (vyriškas genotipas, moteriškas fenotipas).
3. Moteriškas pseudohermafroditizmas (moteriškas genotipas, vyriškas fenotipas).
4. Gonadų disgenėzė (kliniškai pasireiškia labai įvairiai, nulemta netaisyklingų chromosomų).

Embriono raidos pradžioje genitalijų struktūra esti

identiška, tik 7–8-ąją nėštumo savaitę prasideda vyriškų ir moteriškų lytinių organų diferencijavimasis, kuris pasibaigia 12–15-ąją savaitę. Klinikinių problemų kyla dėl neatitikimo tarp chromosomų lemiamos lyties, lytinių liaukų diferencijavimosi bei pastebimų fenotipo pokyčių. Šio straipsnio tikslas – supažindinti medicinos visuomenę su gana reta bei sudėtinga lytinių organų patologija, aptariant dažniau pasitaikančias ligas, jų diagnozavimą bei šiuolaikinius gydymo metodus. Kadangi šių ligų spektras labai platus, šiame straipsnyje didesnis dėmesys kreipiamas į neaiškios lyties aspektus bei moteriškų lytinių organų apsigimimus, jų gydymą, bet nesigilinama nepilnos virilizacijos klausimais, nes hipospadijos ir nenusileidusių sėklidžių diagnozavimas ir gydymas ir iki šiol buvo plačiai aptariami medicinos literatūroje.

Norint iširti, kas lemia lytinių organų raidos sutrikimus, reikėtų atkreipti dėmesį į embriologijos dėsningumus.

Naujagimio lytis paveldima genetiškai. Jei embriono raida normali ir yra 46 chromosomos, tuomet moteriškąjį fenotipą lemia XX derinys, o vyriškąjį – XY. Bet koks kitoks chromosomų derinys, t. y. nuokrypis nuo standartinio varianto gali lemti vidinių ir išorinių lytinių organų patologiją. Kai kuriais atvejais, netgi esant normaliam chromosomų skaičiui, gali susiformuoti fenotipas, neatitinkantis genotipo. Įdomu tai, kad biologiškai moteriškos lyties individu gali būti

1 lentelė. Dažniausios išorinių genitalijų apsigimimo priežastys esant 46 XX kariotipui

Rizikos veiksniai	Patologija
Androgenų perteklius prenataliniu laikotarpiu	Įgimta antinksčių hiperplazija Sėklidė arba ovotestis (mišri gonadų disgenezė)
Androgenai, patenkantys per placentą	Virilizuojančių vaistų vartojimas Virilizuojanti motinos liga (antinksčių ar kiaušidžių navikas)
Neandrogeninės kilmės genitalijų pokyčiai	Klitorio padidėjimas dėl neurofibromatozės

2 lentelė. Dažniausios išorinių genitalijų apsigimimo priežastys esant 46 XY kariotipui

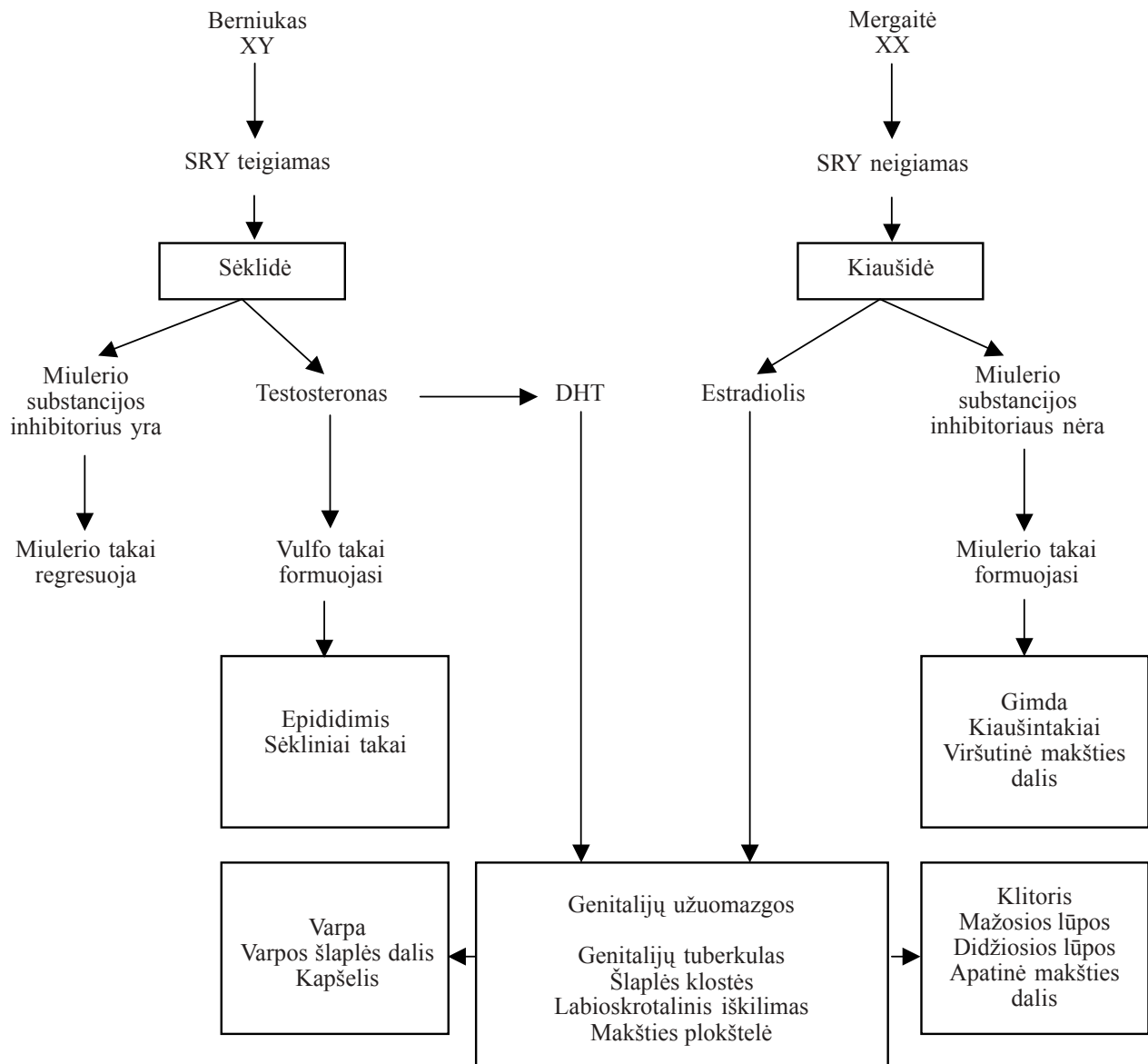
Rizikos veiksniai	Patologija
Nepakankama androgenų gamyba	Gonadų disgenezė (dėl SRY geno mutacijos) Testosterono sintezės blokas (dėl fermentų nepakankamumo) Pirminė Leidigo ląstelių hipoplazija (neigiamas atsakas į hCG stimuliavimą)
Nepakankamas atsakas androgenų poveikiui	Pakitę androgenų receptoriai (visiškas ar dalinis nejautrumas) Sutrikęs testosterono virsmas dehidrotestosteronu (dėl 5 α -reduktazės nepakankamumo)

laikomas toks individas, kuriam nesusiformavo vyriški lyties požymiai. Šį paradoksą teiginį galima paaiškinti embriologiškai (1 pav.) (30). Embriono raidos pradžioje Miulerio ir Vulfo takai, skatinantys tolesnį lytinį diferencijavimąsi, egzistuoja kartu. Normali Y chromosoma turi geną, lemiantį vyriškų lytinių organų raidą. Tarptautinėje medicinos literatūroje jis vadinamas SRY (*sex reversal Y*). Ankstyvomis raidos stadijomis, kai formuojasi normalus sėklidžių audinys, Leidigo ląstelės gamina testosteroną, o Sertoli ląstelės – Miulerio struktūros formavimąsi slopinantį hormoną (MSH) (14). Dėl androgenų poveikio iš Vulfo kanalų susiformuoja vyriškos genitalijos, o MSH neleidžia formuotis gimdai, jos priklausiems bei makščiai. Jeigu dėl kokių nors priežasčių sėklidės audinys neišsivysto iki 12-osios savaitės arba jis nefunkcionuoja, tuomet susiformuoja moteriškos vidinės genitalijos, lemiančios ir moterišką fenotipą (3, 16, 30).

Sėklidžių diferencijavimasis trunka ilgiau negu kiaušidžių o vyriškų lytinių organų formavimuisi įtakos turi trys svarbiausi veiksniai: MSH, testosteronas ir fermentas 5 α -reduktazė, leidžiantis testosteronui virsti dihidrotestosteronu, kuris ir lemia vyrišką išorinių genitalijų susiformavimą (14).

Tikrasis hermafroditizmas

Tikrasis hermafroditizmas – gana būdingas kai kurioms primityvioms gyvūnų rūšims. Jis pasitaiko ir tarp žmonių, tačiau tokiu atveju laikomas patologija. Ši patologija yra reta. Tikrųjų hermafroditų genitalijoms būdingas ir kiaušidžių, ir sėklidžių audinys. Įmanomi įvairūs variantai: dvi mišrios struktūros gonados (lotyniškai vadinamos *ovotestes*), viena kiaušidė ir viena sėklidė, viena mišri ir kita normali gonada – arba sėklidė, arba kiaušidė (27). Tokios ypatingos struktūros gonados kaip *ovotestis* (sėklidės audinys centre, kiaušidės – poliuose) supiktybėja retai. Chromosomų skaičius ir derinys gali būti normalus, bet gali būti mozaikinis, nors dažniausiai pasitaiko 46 XX (90 proc.) (8). Gimda taip pat dažnai būna kartu su vyriško tipo genitalijomis, o lytinio brendimo metu prasideda menstruacijos ir auga krūtys. Akivaizdu, kad normalios vidinės genitalijos taip pat gali lemti ambivalentišką individo išorę su abiejų lyčių požymiais. Taigi kyla esminis klausimas – koks gydymas reikalingas tokiems pacientams? Daug kas priklauso nuo to, kada nustatoma diagnozė. Jeigu įmanoma, pageidautina visus reikalingus tyrimus atlikti ir nuspręsti dėl lyties tik ką gimusiam kūdikiui, nes delsiant kyla



1 pav. Schema, kurioje pavaizduota embriologinė lytinės raidos eiga

daug psichologinių ir fiziologinių problemų. Gydymas visais atvejais yra gana ilgas (pvz., pakaitinė hormonų terapija skiriama visą gyvenimą), dažnai negalima apsieiti be chirurginių procedūrų. Tikrojo hermafroditizmo atveju diagnozę nustatyti sunku, ypač jeigu nėra ryškaus išorinių genitalijų apsigimimo. Kartais neįprastų ar nebūdingų tai lyčiai struktūrų aptinkama atsitiktinai, pvz., operuojant dėl kirkšnies išvaržos arba nenusileidusios sėklidės, atliekant laparoskopiją, echoskopiją, arba atsiradus mėnesinių ciklo sutrikimų. Kai specialistai ir tėvai galutinai sutaria dėl paciento lyties, rekomenduojama šalinti priešingos lyties genitalijas. Vienos ar kelių operacijų metu taip pat suformuojami nepakankamai išsivystę vyriški arba moteriški lytiniai organai (priklausomai nuo anatominio ir psichologinio aplinkybių).

Moteriškasis pseudohermafroditizmas

Adrenogenitalinis sindromas (AGS), kitaip vadinamas įgimta antinksčių hiperplazija, yra akivaizdus moteriškojo pseudohermafroditizmo pavyzdys. Jis pasitaiko vidutiniškai vienam iš 15 tūkstančių gyvų naujagimių (15).

Liga pasireiškia dėl hormonų biosintezės sutrikimų. Dėl fermentų defekto organizme nepakankamai gaminama kortizolio, todėl padidėja kortikotropino gamyba. Jis stimuliuoja antinksčius ir skatina jų išvešėjimą, kuris pasireiškia intensyvia hormonų sinteze (iki sutrikusios grandies), todėl vyrauja androgenai (8). Pagrindinį AGS tipą lemia sutrikusi kortizolio sintezė iš cholesterolio dėl fermento 21-hidroksilazės stygiaus; šiuo sindromu serga ir berniukai, ir mergaitės (15).

AGS būna kelių tipų, dažniausiai pasitaiko druskų netekimo variantas. Padidėjusį fermento 17-OHP kiekį galima nustatyti jau pirmąją parą po gimimo (>100 nmol/l, kai norma <5 nmol/l), tačiau klinikiniai simptomai pasireiškia kiek vėliau, dažniausiai – per 1–2 naujagimio gyvenimo savaites. Naujagimis prastai valgo, pradeda gausiai vemti, netenka daug skysčių, žymiai sumažėja natrio kiekis kraujyje, todėl į medicinos įstaigą vaikas dažniausiai patenka šoko būklės. Šių sunkių pasekmių kartais galima išvengti, ypač jeigu AGS diagnozė nustatoma prieš kūdikio gimimą. Tuomet motinai nuo aštuntosios nėštumo savaitės skiriama deksametazono po 10–20 mg/kg per parą. Taip slopinama motinos estriolio sekrecija šlapime, ir mažiau stimuliuojami vaisiaus antinksčiai.

Mergaičių, sergančių AGS, vidiniai lytiniai organai yra moteriškojo tipo, tik jų brendimas gali būti sulėtėjęs. Išorinių genitalijų išvaizda priklauso nuo virilizuojančio androgenų poveikio, kuris pasireiškia klitorio padidėjimu ir urogenitalinio sinuso (UGS), t. y. bendrojo makšties ir šlaplės kanalo susiformavimu. Tas bendrasis kanalas būna įvairaus ilgio; svarbiausia skiriamoji riba – išorinis šlaplės sfinkteris. Išorinių lytinių organų apsigimimams apibūdinti taikoma Praderio klasifikacija (2 pav.), pagal kurią skiriami penki patologijos laipsniai (12):

I° – būdingas padidėjęs klitoris ir normalios moteriškos genitalijos.

II° – padidėjęs klitoris ir sulipusios lytinės lūpos.

III° – padidėjęs klitoris, siauras ir gilus urogenitalinis sinusas.

IV° – klitoris panašus į varpą su maža urogenitalinio sinuso anga.

V° – aukštas urogenitalinis sinusas ir vyriškojo tipo išoriniai lytiniai organai.

Diagnozei nustatyti atliekami hormonų tyrimai, genitalijų apžiūra, jų echoskopija, ypač svarbu – cistoskopija, ji gali būti derinama su kontrastiniu rentgeno tyrimu. Rentgenu nustatomas „kaulinis amžius“, kuris gali skirtis nuo biologinio: androgenų perteklius lemia intensyvesnę kaulinio audinio mineralizaciją ir spartesnį kaulinio audinio brendimą. Cistoskopijos metu geriausiai galima įvertinti, kurioje šlaplės vietoje atsiveria makšties anga. Šios anatomicinės savybės lemia chirurginio gydymo taktiką. Operacinė taktika parenkama individualiai pagal urogenitalinio sinuso aukštį. Žemo sinuso atveju pakanka atverti jo užpakalinę sienelę makštį fiksuojant prie odos. Aukšto sinuso atveju – jis visas atidalijamas nuo aplinkinių audinių arba atskirai atidalyta makštis patraukiama žemyn defektą užsiuvant šlaplėje. Ypač daug privalumų turi viso sinuso atidalijimas nuo aplinkinių audinių, nes taip išsaugomas anatomicinis santykis tarp

makšties ir šlaplės bei sumažinama šlapimo nelaikymo rizika. Kadangi vengiama procedūrų aštriais instrumentais, audiniai atidalijami buku būdu. Ši chirurginė taktika rekomenduotina urogenitaliniam sinusui iki 3 cm ilgio (19).

Vyriškasis pseudohermafroditizmas

Vyriškasis pseudohermafroditizmas būdingas vyriškos lyties individams, kurių chromosomos 46 XY, o išoriniai lytiniai požymiai yra moteriški. Šis neatitikimas atsiranda dėl kelių veiksnių:

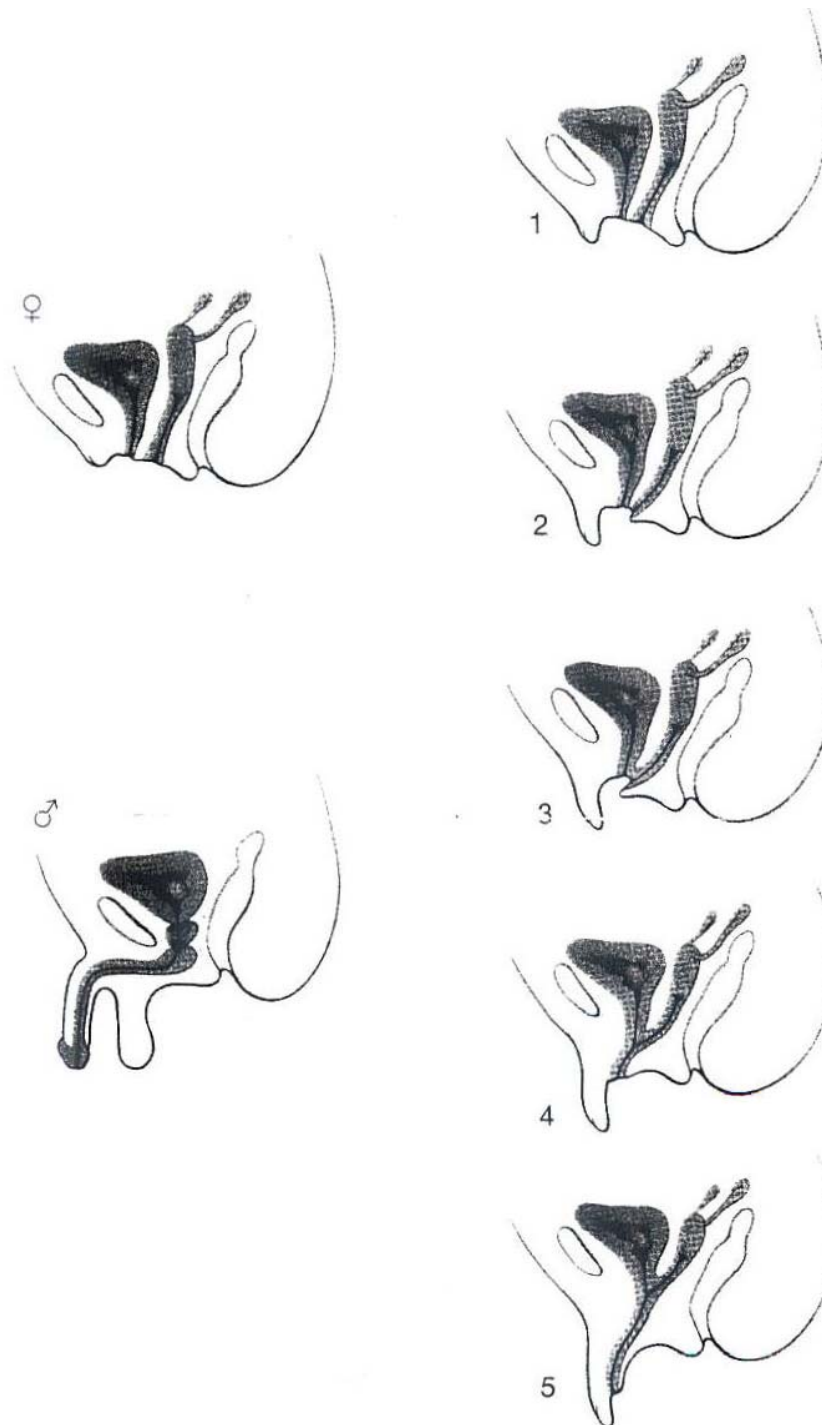
1. Dėl nepakankamos testosterono gamybos, sutrikus biosintezės procesams arba neišsivysčius sėklidėms.
2. Dėl sutrikusios dihidrotestosterono (DHT) sintezės iš testosterono organuose „taikiniuose“, į kuriuos nukreiptas šio hormono veikimas.
3. Dėl androgenų receptorių nejautrumo, t. y. testosteronas negali paveikti tų receptorių, nors paties hormono gaminama pakankamai.

Visi šie biosintezės trūkumai turi įtakos moteriškojo fenotipo susiformavimui.

Androgenų gaminama nepakankamai dėl genetinių defektų tų fermentų, kurie dalyvauja testosterono sintezėje iš cholesterolio. Dažniausiai pasitaiko sutrikimų, susijusių su šiais fermentais: 3β -hidroksisteroidine hidrogenaze, 17α -hidroksilaze/ 17 -20 liaze ir 17β -hidroksisteroidine hidrogenaze (20). Tokiems pacientams atliekant chorioninio gonadotropino (hCG) stimuliavimą, testosterono kiekis serume nepadidėja arba padidėja labai nežymiai, o MSH koncentracija atitinka amžiaus normą. HCG testas taikomas, jeigu įtariama, kad yra sėklidžių užuomazga. Kai yra Y chromosoma ir funkcionuojantis sėklidės audinys, sušvirkštus šio preparato, normali teigiama reakcija pasireiškia ryškiu testosterono padidėjimu kraujo serume.

Kartais testosteronas negali virsti dihidrotestosteronu (veikliuoju androgenu), kuris ypač svarbus vyriškų išorinių genitalijų formavimuisi, dėl fermento 5α -reduktazės nepakankamumo. Šiuo atveju genetinis 46 XY individas turi daugiau moteriškų požymių, vyriški lytiniai organai būna nepakankamai susiformavę: kapšelis labiau primena lytines lūpas, o nedidelė varpa – klitorį. Taip pat gali būti šlaplės sienos išsigaubimas, primenantis rudimentinę gimdą. Jeigu ši anatomicinė ypatybė lemia pasikartojančią infekciją, rudimentą reikia pašalinti. Paauglystėje tokiems pacientams nustatomas normalus testosterono lygis kraujyje, jei iki to laiko gonados nebuvo pašalintos (33). Taip pat paauglystėje tokiems pacientams didėja klitoris, veido srityje ima augti plaukai, vystosi ir stiprėja raumenys, žemėja balso tembras, neauga krūtys.

Nejautrumas androgenams būna visiškas arba dalinis. Šiuo metu žinoma daugiau kaip 100 mutacijų



2 pav. Išorinių lytinių organų apsigimimų klasifikacija pagal Prader (schema)

Kairėje: ♀ – normalios moteriškos genitalijos, ♂ – normalios vyriškos genitalijos;
dešinėje: 1–5 skirtingi virilizacijos laipsniai.

androgenų receptorių gene (10).

Pacientams, sergantiems testikuline feminizacija, kitaip vadinamu Moriso sindromu, kuris pasireiškia dėl visiško androgenų receptorių nepakankamumo, būdinga normali moteriška išvaizda. Sergamumo dažnis svyruoja nuo 1:2 tūkstančių iki 1:60 tūkstančių (3, 25). Diagnozė dažniausiai nustatoma arba atsitiktinai,

t. y. operuojant kirkšnies išvaržą ir radus sėklidę, arba tiriant paauglius dėl amenorėjos. Norint patikslinti diagnozę ir nustatyti jautrumą androgenams, imamas odos mėginys iš gaktikaulio srities, lytinių lūpų arba apyvarpės. Testosterono kiekis kraujyje gali būti padidėjęs, MSH – normalus arba padidėjęs (8). Kadangi tiksli ligos priežastis paaiškėja gana vėlai,

dėl psichologinių pasekmių nerekomenduojama keisti lyties, nebent pacientas pats to pageidautų. Jei ne, patariama šalinti vyriškus lytinius organus, suformuoti makštį ir skirti pakaitinę hormonų (estrogenų) terapiją. Tais atvejais, kai makštis neaptinkama, ji suformuojama iš riestinės žarnos segmento. Ši operacija atliekama 46 XY mergaitėms, kuomet prie genetinės vyriškos lyties nebeįmanoma prisitaikyti dėl socialinių ir psichologinių ypatybių.

Dažniau pasitaikantys, bet sunkiau diagnozuojami yra dalinio neįautrumo tipai. Individo, kuriems diagnozuotas dalinis receptorių neįautrumas, išvaizdai įvertinti nėra parengtų kriterijų, nes galima didelė įvairovė: beveik nuo normalaus moteriško fenotipo, kuriam būdingas tik plaukuotumo sumažėjimas, iki ypač vyriško, pasireiškiančio tik nedidele hipospadija (10, 31). Gimda tokiais atvejais esti retai, bet gali būti makštis rudimentas. 46 XY mergaitėms, sergančioms daliniu receptorių neįautrumu, paauglystėje gali išryškėti vyriški požymiai: padidėja plaukuotumas, ima augti klitoris.

Kuomet yra dalinis neįautrumas androgenams, berniukams paauglystėje išryškėja krūtų brendimas, o varpa vystosi labai lėtai, išryškėja oligospermija. Kai kuriais atvejais varpa būna tokia maža, kad berniukas negali šlapintis stovėdamas, o tai sukelia didelį psichologinį diskomfortą. Tokiems pacientams dažniausiai daromos net kelios operacijos, kurios būtinos norint panaikinti fiziologinį neatitikimą tarp genetinės lyties ir jos neatitinkančių išorinių požymių.

Gonadų disgenėzė

Pacientų, sergančių gonadų disgenėze, lytinėse liaukose (kitaip negu tikrojo hermafroditizmo atveju) vyrauja jungiamasis audinys. Taip pat jiems būdingos ir Miulerio, ir Vulfo struktūros, o jų gonados nepakankamai išsivysčiusios. Tą galima paaiškinti, jog nenormalios struktūros lytinės liaukos sekretuoja mažiau MSH, todėl išlieka gimdos ir makštis užuomazgos, bet visiškai subręsti jos negali. Pačios gonados būna mažesnės už normalias, dažnai tik ruoželio formos, dėl to vadinamos ruoželinėmis (32). Kuomet yra tikroji disgenėzė, abi gonados būna ruoželio formos. Jei ruoželinės neišsivysčiusios gonados yra abipus, jos pakankamai negamina nei testosterono, nei MSH, dėl to gonadotropinų koncentracija kraujyje būna gana didelė (kompensacinė reakcija).

Jeigu yra mišri gonadų disgenėzė (MGD), dažniausiai pasitaiko neįsivertę sėklidės ir ruoželinė kiaušidė, tačiau galimi ir kiti variantai: vienos pusės navikas, o kitoje pusėje liauka nesubrendusi; viena liauka normali, o kitoje pusėje navikas. Dėl nepakankamai subrendusių sėklidžių testosterono ir MSH koncentracija kraujyje būna maža. MGD būdinga 46 XY chromo-

somų struktūra (31 proc.), gana dažnai pasitaiko mozaikinis derinys 45XO/46XY (35 proc.). Gonadų kariotipas gali skirtis nuo kraujo kariotipo, o tai gali turėti lemiamos reikšmės gydymo taktikai, kadangi Y chromosomos lemia supiktybėjimą (2, 14, 21, 26, 27, 29, 30, 32).

Net jeigu yra tik maža Y chromosomos dalis ir nenormalios struktūros lytinės liaukos, tai lemia padidėjusią piktybinio proceso tikimybę. Pirmoji stadija gali būti *Carcinoma in situ*, po to – gonadoblastoma, kuri negydoma virsta piktybine germinoma arba seminoma (29, 30). Piktybiškumo dažnis, nurodomas medicinos literatūroje, siekia 16–30 proc. (2). Kartais piktybinis navikas būna jau naujagimiui (8), bet didžiausias piktybiškumo pavojus būna paaugliams. Vien klinikinių indikacijų ankstyvam liaukų pašalinimui nepakanka, tą galima atlikti tik remiantis histologinio tyrimo išvadomis. Iki operacijos patariama užtikrinti klinikinį stebėjimą, o prirėkus atlikti sėklidės biopsiją.

Apibendrinant galima pastebėti, kad priklausomai nuo gonadų struktūros ir paciento lyties, medikų nuomonė dėl lytinių liaukų pašalinimo skiriasi. Mergaitėms ruoželinės ar kiek labiau išsivysčiusios, bet pakitusios gonados šalinamos skiriant pakaitinį gydymą hormonais. Berniukams ruoželinės gonados šalinamos, o sėklidės kapšelyje paliekamos ir stebimas tolesnis jų vystymasis. Įrodyta, kad MGD atveju nenusileidusios sėklidės nuleidimas ir pritvirtinimas prie kapšelio neapsaugo nuo galimo piktybinio naviko atsiradimo (30). Jei viena mišrios struktūros liauka sveika, o kitoje yra *Carcinoma in situ* – tikslinga pastarąją pašalinti. Jei pažeistos abi liaukos, galima taikyti alternatyvią radioterapiją.

Aptarimas

Apžvelgiant lytinių organų patologijos įvairovę, aki-vaizdu, kad diagnostika yra gana sudėtinga, o gydymas ilgalaikis. Ne visada pavyksta nustatyti tikslią diagnozę naujagimiui, ypač jeigu išorinės genitalijos atrodo normaliai, arba jeigu tai būna dažniau pasitaikanti patologija, tokia kaip hipospadija ar nenusileidusios sėklidės. Jeigu išorinės genitalijos turi ir vyriškų, ir moteriškų požymių, tuomet visi tyrimai atliekami kiek galima greičiau, nes kuo anksčiau bus nuspręsta dėl naujagimio lyties, tuo anksčiau galima pradėti gydymą ir tuo mažiau psichologinių problemų kils tokį naujagimį turinčioje šeimoje. Net ir patyrusiems specialistams nelengva apsispręsti dėl tolesnės vaiko ateities, ypač neaiškiais atvejais, kai ryškūs abiejų lyčių požymiai, o genetinė lytis kelia abejonių.

Kartais, ypač gerai išanalizavus šeimos medicininę istoriją, kai kurias čia minėtas ligas, pvz., AGS galima

įtarti, diagnozuoti bei pradėti gydymą dar prieš kūdikio gimimą. Naujagimius, su lytinių organų apsigimimais, turėtų apžiūrėti vaikų chirurgas, endokrinologas ir genetikos specialistas. Jiems turi būti atlikti pagrindiniai tyrimai: vidinių genitalijų ultragarsinis tyrimas (prireikus – magnetinis rezonansas), kraujo ir šlapimo tyrimai norint nustatyti hormonų (ypač steroidų ir gonadotropinų) kiekį; prieš operaciją – cistoskopija, taip pat būtinas kariotipo ištyrimas. Ultragarsinio tyrimo metu reikėtų atkreipti dėmesį į inkstus ir šlapimo takus, kadangi pasitaiko susijusių anomalijų. Nagrinėjant prognostinių kriterijų svarbą, tikslinga paminėti, kad, esant ambivalentiškoms genitalijoms, visada turi būti matuojama varputė. Nors jos dydis būna labai įvairus, nustatytos tam tikros normos. Tik gimusio išnešio naujagimio varputė vidutiniškai turėtų būti $3,5 \pm 0,4$ cm; 35 nėštumo savaitių – $3,0 \pm 0,4$ cm; 30 nėštumo savaitių – $2,5 \pm 0,4$ cm ilgio. Tik gimusiam išnešiotam kūdikiui 1 cm varputės skersmuo yra pakankamas. Jei išnešio naujagimio varputė trumpesnė negu 1,5, o skersmuo mažesnis negu 0,7 cm, o genetinė lytis neaiški, tuomet patartina labai gerai apsvarstyti, kurią lytį pasirinkti, dėl nusprendimo varpos funkcijos nepakankamumo. Taip pat reikėtų ištyrėti audinių atsaką į stimuliavimą hCG (8). Vaisingumas labai svarbus pacientams, sergantiems lytinių organų patologija. Teoriškai visos mergaitės, sergančios AGS, galėtų susilaukti palikuonių, nes jų genetinė lytis 46 XX, ir vidiniai lytiniai organai moteriško tipo. Tačiau įrodyta, kad tokioms merginoms kyla daug bendravimo sunkumų dėl išskirtinės būklės ir visą gyvenimą besitęsiančio gydymo, be to, dėl pačios patologijos dažnai pasitaiko mėnesinių ciklo sutrikimų, todėl pastojimo galimybės ribotos, tačiau geresnės negu kitų pacientų, sergančių įgimta genitalijų patologija (26).

Vyrų nevaisingumą taip pat lemia kelios priežastys:

1. Jei sėklidėse vystosi vėžinis procesas, jas tenka pašalinti.
2. Jei yra makšties užuomazga – nesivysto prostata, dėl to sutrinka sėklos išsiveržimas.
3. Dėl neišsivysčiusios varpos negalima erekcija ir normalūs lytiniai santykiai.
4. Pacientams, sergantiems daliniu nejautrumu androgenams, būdinga pirminė oligospermija.

Kai specialistų grupė, remdamasi genetinėmis, fiziologinėmis ypatybėmis bei prognostikos kriterijais, nusprendžia, kokią lytį tikslingiausia formuoti, tuomet parenkamas ir palankiausias laikas chirurginiam gydymui. Dauguma vaikų chirurgų operaciją rekomenduoja atlikti per pirmąjį naujagimio gyvenimo pusmetį vienu etapu (prireikus – mažinti klitorį ir atlikti makšties plastika). Tuo laikotarpiu audiniai esti plastiški,

dar veikiami motinos estrogenų, gijimas būna greitesnis, reikia mažiau pakartotinių operacijų, išvengiama ir vėlesnių psichologinių traumų (7, 11, 18, 23).

Vaikams lytis beveik niekada nekeičiama, išskyrus tuos atvejus, kuomet patologija nustatoma anksti (dažniausiai per kelis pirmuosius kūdikio gyvenimo mėnesius), tai priklauso nuo fiziologinių kriterijų bei nuo gyvenimo kokybės prognozės. Visais kitais atvejais ir operuojant, ir skiriant pakaitinę hormonų terapiją, formuojami vienos lyties požymiai, stengiamasi išvengti anatominės painiavos bei įtvirtinti psichologinę tapatybę.

Tačiau yra ir kitos nuomonės, populiarios JAV, mokslininkų, teigiančių, kad neetiška atlikti bet kokias chirurgines intervencijas be sąmoningo paciento dalyvavimo ir apsisprendimo visais su lytimi susijusiais klausimais, todėl chirurginį gydymą rekomenduojama atidėti iki vėlyvos paauglystės (4, 5). Kadangi susiduriama su gana reta patologija, be to, dar nepakanka mokslinių tyrinėjimų, pateikiančių statistiškai reikšmingus apibendrinimus ir objektyviai nagrinėjančių vėlyvuosius rezultatus, kurie įrodytų vieno ar kito teiginio privalumą.

Dažniausiai pasitaikanti komplikacija po chirurginių procedūrų – makšties susiaurėjimas siūlės vietoje arba patloginės jungties (fistulės) susiformavimas tarp šlaplės ir makšties. Chirurginiu požiūriu makšties susiaurėjimas yra gana sudėtinga patologija: dėl komplikacijų kai kurias pacientes tenka operuoti po keletą kartų. Trečioje lentelėje pateikiami duomenys iš įvairių vaikų chirurgijos centrų Amerikoje ir Europoje, apibendrinantys gydymo patirtį (1, 6, 11, 13, 17, 19). Remiantis šiais duomenimis, sunku spręsti apie vieno ar kito chirurginio metodo privalumus, tačiau akivaizdi tendencija, kad, operuojant sudėtingą patologiją (aukštą urogenitalinį sinusą), ankstyvieji rezultatai būna pakankamai geri, bet ilgesnio stebėjimo metu, ypač paauglystėje ir vėliau, išryškėja komplikacijos. Statistinį vertinimą sunkina ta aplinkybė, kad pacientų, su lytinių organų apsigimimais anatominės ypatybės yra labai skirtingos ir individualios, todėl sudėtinga juos grupuoti ir lyginti. Visiškai išvengti makšties susiaurėjimo po operacijos neįmanoma, bet iš dalies tai priklauso nuo pasirinktos chirurginės taktikos bei chirurgo patyrimo. Stengiantis išvengti šios vėlyvojo laikotarpio komplikacijos, praėjus 7–14 dienų po operacijos, atliekamos makšties praplatinimo procedūros naudojant specialius metalinius ar plastmasinius kiek lenktos formos vamzdelius, vadinamus Hegaro dilatatoriais.

Taigi didelė atsakomybė tenka specialistams, sprendžiantiems dėl gydymo taktikos, nes pasekmės gali lemti visą tolesnį žmogaus gyvenimą.

3 lentelė. Įvairių užsienio centrų duomenys, rodantys moteriškų lytinių organų apsigimimų chirurginio gydymo patirtį

Centras ir tyrėjai, publikacijos data	Patologijos tipas	Ligonių skaičius	Amžius operacijos metu	Stebėjimo trukmė	Operacijų tipai ir komplikacijos
Vašingtonas, JAV K. Newman ir kt., 1991	Įvairaus aukščio UGS	42	nenurodyta	1–24 metai, vidut. 8 metai	Op.: klitorio plastika, makšties patraukimas ↓, prieangio atvėrimas, plastika odos lopais / žarnos segmentu 8 iš 14 – makšties susiaurėjimas (po makšties patraukimo ↓). 2 – plaukų augimas makštyje (po odos plastikos)
Jeruzalė, Izraelis A. Farkas ir kt., 2001	Aukštas UGS	44	0,9±0,3 metų	4,7±2,6 metų	Op.: vienmomentė makšties plastika su visiška UGS mobilizacija 1 – tiesiosios žarnos pažeidimas operacijos metu 3 – žaizdos infekcijos atvejai <i>Makšties susiaurėjimo nenustatyta</i>
Indiana, JAV R. C. Rink ir kt., 1997	Aukštas UGS	8	6 mėn. – 25 metai	iki 5 metų	Op.: modifikuota vienmomentė genitoplastika su makšties patraukimu žemyn 1 – fistulė tarp makšties ir šlaplės (sugijo savaime) <i>Makšties susiaurėjimo nenustatyta</i>
Minesota, JAV R. Gonzales ir kt., 1990	Aukštas UGS	9	3 mėn. – 12 metų	iki 2 metų	Op.: vienmomentė genitoplastika su makšties patraukimu žemyn 2 – šlaplės angos susiaurėjimas 1 – žema fistulė tarp makšties ir šlaplės <i>Makšties susiaurėjimo nenustatyta</i>
Bostonas, JAV H. Hendren ir kt., 1995	Aukštas UGS – Prader V°	16	10 mėn. – 12 metų	iki 31 metų	Op.: makšties patraukimas žemyn 3 – makšties susiaurėjimas 6 – pakartotinė makšties plastika
Austrija / JAV B. Ludwikowski ir kt., 1999	Aukštas UGS	7	3 mėn. – 10,5 metų	1 metai	Op.: visiška aukšto UGS mobilizacija <i>Komplikacijų neįvyko</i>
Essen, Vokietija K. H. Krege ir kt., 2000	UGS Prader II–V°	25	I etapas 3,6 metų, II – 10,4 metų	tirtos 14–33 metų moterys	Op.: 24 Fortunoff odos lopai, 1 makšties patraukimas žemyn 9 iš 20 – makšties susiaurėjimas (po vienmomentės operacijos, Prader III–V°) 1 – fistulė tarp makšties ir šlaplės
Leeds, D. Britanija N. K. Alizai ir kt., 1999	Nenurodyta	14	Vidut. 2,5 metų	tirtos 13,1 metų merginos	Op.: nenurodyta, išskyrus „atlikta ankstyvoje vaikystėje“ 13 iš 14 – įvairaus laipsnio makšties susiaurėjimas 6 – UGS, išlikę po pirmos operacijos

Congenital genital anomalies. Aspects of diagnostics and treatment*

Indrė Zaparackaitė, Vidmantas Barauskas

Clinic of Pediatric Surgery, Kaunas University of Medicine, Lithuania

Key words: embriology, Wolffian and Müllerian ducts, hermaphroditism, gonadal dysgenesis, urogenital sinus.

Summary. Congenital genital anomalies are a very complex pathology. In order to clarify its causes it is important to revert to the genetic conditions and regularities of embriological development. The genital disturbances are mostly determined by chromosomal or endocrinic disorders or by impaired biochemical processes.

* The full-length article in English can be found at <http://medicina.kmu.lt>

Clinical problems arise when the genetical sex is in discrepancy with ambiguous genitalia. True hermaphroditism, congenital adrenal hyperplasia, testicular feminization and gonadal dysgenesis are the most common syndromes. Diagnostic criteria applied are similar for all (establishment of karyotype, investigation of hormones and their derivatives, genital ultrasound and endoscopy, if needed – radiological examination), but medical and surgical treatment is applied to each patient individually.

Correspondence to I. Zaparackaitė, Clinic of Paediatric Surgery, Kaunas University of Medicine, Eivenių 2, 3007 Kaunas, Lithuania

Literatūra

- Alizai NK, Thomas DF, Lilford RJ, Batchelor AG, Johnson N. Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what happens at puberty? *J Urol* 1999;(161):1588-91.
- Berkovitz GD, Seehunvong T. Abnormalities of gonadal differentiation. *Baillière's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;12(1):133-42.
- Dewhurst CD, Spence JEH. The XY female. *British Journal of Hospital Medicine* 1977;5:498-506.
- Diamond M, Sigmundson HK. Management of intersexuality. Guidelines for dealing with persons with ambiguous genitalia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1046-50.
- Diamond M. Pediatric management of ambiguous and traumatized genitalia. *J Urol* 1999;162:1021-8.
- Donahoe PK, Gustafson M. Early One-stage surgical reconstruction of the extremely high vagina in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Pediatr Surg* 1994;(29): 352-8.
- Donahoe PK, Hendren WH. Perineal reconstruction in ambiguous genitalia infants raised as females. *Ann. Surg* 1984; 363-71.
- Donahoe PK, Schnitzer JJ. Ambiguous genitalia in the newborn. *Paediatric Surgery* 1998;2:1797-818.
- Farkas A, Chertin B, Hadas-Helpren I. 1-stage feminising genitoplasty: 8 years of experience with 49 cases. *Journal of Urology* 2001;(165):2341-6.
- Giweraman A, et al. Preserved male fertility despite decreased androgen sensitivity caused by a mutation in the ligand-binding domain of the androgen receptor gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85(6):2253-9.
- Gonzalez R, Fernandes ET. Single-stage feminization genitoplasty. *J Urol* 1990;143:776-8.
- Hecker WCh. Surgical correction of intersexual genitalia and female genital malformations. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 1985.
- Hendren WH, Atala A. Repair of the high vagina in girls with severely masculinized anatomy from the adrenogenital syndrome. *J Pediatr Surg* 1995;(30):91-4.
- Horowitz M, Glassberg I. Ambiguous genitalia: diagnosis, evaluation, and treatment. *Urol Radiol* 1992;14:306-18.
- Huma Z, Crawford C, New MI. Congenital adrenal hyperplasia. *Clin Pediatr Endocrin*, ed ChGD Brook 1996;536-57.
- Jiršek JE. Normal sex differentiation. *Gynecology and Obstetrics*, ed JJ Sciara 1999;77(5):1-18.
- Krege S, Walz KH, Hauffa BP, Korner I, Rubben H. Long-term follow-up of female patients with congenital adrenal hyperplasia from 21-hydroxylase deficiency, with special emphasis on the results of vaginoplasty. *BJU Int* 2000;(86): 253-9.
- Krstić Z, Perovic S, Radmanović S, Nestić S, Smoljanec Ž, Jevtić P. Surgical treatment of intersex disorders. *J Pediatr Surg* 1995;(30):1273-81.
- Ludwikowski B, Oesch Hayward I, Gonzalez R. Total urogenital sinus mobilization: expanded applications. *BJU Int* 1999;83:820-2.
- Mendonca BB, et al. Male pseudohermaphroditism due to 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 3 deficiency. *Medicine* 2000;79:299-309.
- Müller J, Martin Ritzén E, Ivarsson SA, Rajpert-De Meyts E, Norjavaara E, Skakkebek N. Management of males with 45,X/46,XY gonadal dysgenesis. *Horm Res* 1999;52:11-4.
- Newman K, Randolph J, Anderson K. The surgical management of infants and children with ambiguous genitalia. *Ann Surg* 1992;(6):644-52.
- Rink RC, Adams MC. Feminising genitoplasty: State of the art. *World J Urol* 1998;16:212-8.
- Rink RC, Pope JC, Kropp BP, Smith ER, Keating MA, Adams MC. Reconstruction of the high urogenital sinus: early perineal prone approach without division of the rectum. *Journal of Urology* 1997;(158):1293-7.
- Ross HL, Simpson JL. Male pseudohermaphroditism due to androgen insensitivity or 5 α -reductase deficiency. *Gynecology and Obstetrics*, ed JJ Sciara 1999;80(5):1-15.
- Schober JM. Long-term outcomes and changing attitudes to intersexuality. *BJU Int* 1999;83(3):39-50.
- Simpson JL, Shulman LP. Gonadal dysgenesis associated with abnormal chromosomal complements. *Gynecology and Obstetrics*, ed JJ Sciara 1999;86(5):1-10.
- Simpson JL. True Hermaphroditism. *Gynecology and Obstetrics*, ed JJ Sciara 1999;84(5):1-9.
- Steele SJ. Gynaecological endocrine surgery. In: ChGD Brook, editors. *Clin Pediatr Endocrin*; 1996. p. 498-506.
- Warne GL, Hughes IA. The clinical management of ambiguous genitalia. In: ChGD Brook, editors. *Clin Pediatr Endocrin*; 1996. p. 53-68.
- Wisniewski AB, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: Long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000;85(8):2664-9.
- Wood DF, Franks S. Reproductive endocrinology – the ovary. In: ChGD Brook, editors. *Clin Pediatr Endocrin*; 1996. p. 288-97.
- Zaontz M, Packer MG. Abnormalities of the external genitalia. *Pediatric Urology* 1997;44(5):1267-97.

Straipsnis gautas 2002 12 02, priimtas 2003 01 23

Received 2 December 2002, accepted 23 January 2003