

## АЛГОРИТЪМ НА ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ДЕТЕ С НАРУШЕНИЕ НА ПОЛОВОТО РАЗВИТИЕ (DSD)

Нарушенията на половото развитие (Differences of Sex Development, DSD) се дефинират като *вродени състояния с атипичен хромозомен, гонаден или анатомичен пол*. Най-общо тези състояния се делят на 3 големи групи: DSD с нарушения в половите хромозоми (промени в броя на половите хромозоми), 46, XY DSD и 46, XX DSD.

| DSD с нарушения в половите хромозоми                              | 46, XY DSD   | 46, XX DSD  |
|---|--|---|
| A. 45, X (с-м на Turner и варианти)                               | A. Нарушения на гонадното (тестикуларно) развитие - гонадни дисгенезии, ембрионална тестикуларна регресия и др.  | A. Нарушения на гонадното (овариално) развитие – овотестикуларно DSD, тестикуларно DSD (SRY+, дупл. на SOX 9) и др. |
| B. 47, XXY (с-м на Klinefelter и варианти)                        | B. Нарушения на синтеза и действието на андрогените - напр. дефицит на CYP17, дефицит на 17-β-HSD, синдроми на пълна и частична андрогенна резистентност и др. | B. Андрогенен излишък (ВНХ и др.)   |
| C. 45, X/46, XY (смесена гонадна дисгенезия, овотестикуларно DSD) | C. Синдром на персистиращи мюлерови структури (PMDS) – мутации на AMH или AMHR2  | C. Други неклассифицирани (MRKHS I и II, комплексни аномалии - клоакална екстрофия)                                 |
| D. 46, XX/46, XY (химеризъм, овотестикуларно DSD)                 | D. Други неклассифицирани (хипоспадия, еписпадия, комплексни аномалии - клоакална екстрофия и др.)   |   |

Критериите за DSD включват:

- Явна абнормност на гениталиите (напр. клоакална екстрофия)
- Женски тип гениталии с клиторомегалия, срастване на лабиите, наличие на палпираща се лабиална или ингвинална маса
- Мъжки тип гениталии с двустранно недесцендирали тестиси, микропенис, изолирана перинеална хипоспадия или по-лека хипоспадия, но с нарушен десцензус на тестисите двустранно
- Фамилна анамнеза за DSD
- Несъответствие между вида на гениталиите и кариотипа на детето

При по-големи деца суспектни за DSD са:

- Установяване на ингвинална херния при момиче
- Закъснял/липсващ пубертет
- Вирилизация при момичета
- Първична аменорея
- Персистираща гинекомастия при момчета
- Масивна хематурия при момчета

Оптималната грижа за децата с DSD се осъществява от *мултидисциплинарен екип*, който в идеалния случай се състои от детски ендокринолог, детски уролог и/или детски хирург, психолог, гинеколог, генетик, социален работник, специалист по етика. Такива екипи трябва да има в болници с трето ниво на компетентност.

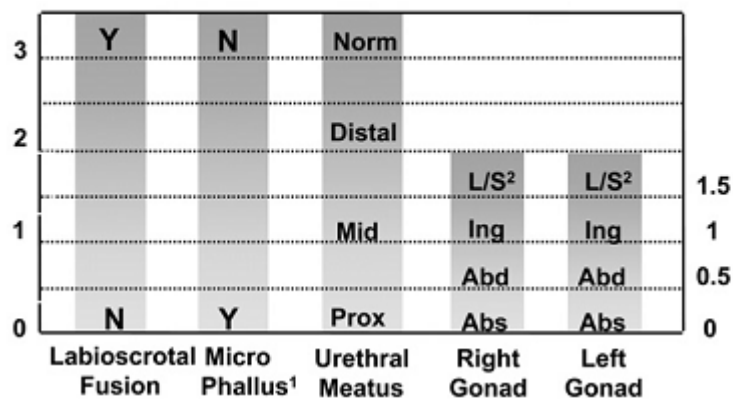
*Дискусията с родителите и комуникацията с фамилия лекар се осъществява само от специалист с опит в областта на DSD.*

### Ниво Родилен дом

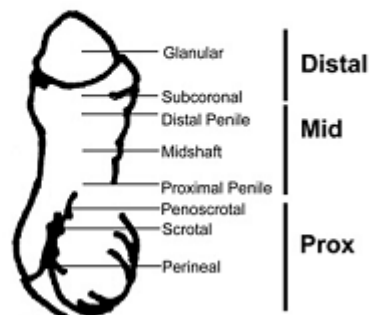
1.Задължителен обстоен преглед на гениталии и оценка степента на вирилизация

- Фалус (клитор) – размери, отвор на уретрата
- Оформяне на скротума, наличие на гънки, пигментация
- Сраствания на лабиите
- Отвор на влагалище
- Разположение на гонадите – скротално, ингвинално, в големите лабии, абдоминално
- Оценка на степента на вирилизация на гениталиите по скалата на Prader или EMS системата

**B External Masculinisation Score**



**C Hypospadias Descriptions**



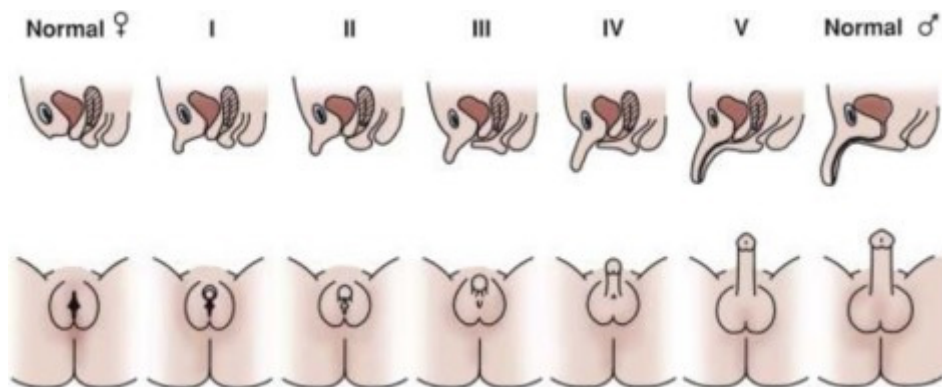


Схема Prader за степен на вирилизация

I ст-изолирана клиторомегалия

V ст-мъжки гениталии с непалпиращи се тестиси

На по-нататъшна оценка подлежат деца с EMS под 11 т.

Избягва се хипердиагностика - деца с glandularна, субкоронарна, дистална и среднокорпорална хипоспадия или едностранен крипторхидизъм имат EMS над 11 т. и не подлежат на изследвания в насока DSD.

Недоносени момичета често имат псевдоклиторомегалия. Клитор над 1 см е патология.

При несигурни случаи оценка на аногенитално съотношение = разстояние между анус и основата на големите лабии/ разстояние между анус и основа на клитора. Ако е над 0.5 е белег на вирилизация.

2. Вземане на филтърна бланка след 48 час след раждането и изпращане в Лабораторията по неонатален скрининг с предварително обаждане по телефона за дете с неясни гениталии.

3. Изследване на КАС, глюкоза и електролити след 24 час от раждането и проследяването им ежедневно. Често са нормални в първите 3 дни.

4. Ехография на малък таз за търсене на Мюлерови структури от ДЮГ ако болницата разполага с такъв или гинеколог за възрастни.

5. Изследване на кариотип, по възможност експресна диагностика с ДНК анализ

6. При дете в незадоволително състояние с повръщане, невиреене, артериална хипотония, електролитни нарушения – спешна консултация с детски ендокринолог, ако болницата разполага с такъв или с национален консултант по педиатрия. Следва спешна хоспитализация яв болница с трето ниво на компетентност.

7. Дете в добро състояние - информиране на родителите за необходимостта от допълнителни изследвания и насочване към болница с трето ниво на компетентност.

## **Ниво ОПЛ/педиатър**

1. Оценка на гениталният статус при първо посещение на новородено.
2. При новородени с неясни гениталии активно търсене на резултат от неонатален скрининг за ВНХ
3. Насочване към болница трето ниво на компетентност при EMS под 11 т.
4. Проследяване появата на пубертетни признаци и тяхната прогресия ежегодно
5. Насочване към детски ендокринолог при липса на пубертет при момичета на 13 г.в., първична аменорея на 15 г.в.
6. Насочване към детски ендокринолог ако липсва прогресия на пубертетните признаци при две поредни посещения през една година
7. Насочване към детски ендокринолог при гинекомастия над 4 см в пубертетна възраст

## **Болница трето ниво на компетентност**

1. Подробна фамилна и пренатална анамнеза
  - близкородственост между родителите
  - анамнеза за солева загуба, необяснима смърт в кърмаческа възраст, близки с DSD
  - прием на медикаменти или експозиция на химически субстанции по време на бременността
  - асистирана репродукция
  - резултати от пренатални тестове
2. Физикален преглед с акцент на:
  - Антропометрия
  - Прояви на дехидратация
  - Хиперпигментации
  - Дисморфични стигми
  - Артериално налягане
  - Оценка на степента на вирилизация на гениталиите по скалата на Prader или EMS системата
3. Изследвания

| • Изследване  | Новородени и малки кърмачета | Момиче липсващ пубертет | Момиче с вирилизация по време на пубертета |
|---|------------------------------|-------------------------|--|
| • Кариотип  | X                            | X                       | X  |
| • Глюкоза   | X                            | X                       |  |
| • КАС   | X                            | X                       |  |
| • Йонограма   | X                            | X                       |  |
| • Холестерол  | X                            |                         |  |
| • Азотни фракции  | X                            |                         |  |
| • Протеинурия   | X                            |                         |  |
| • LH, FSH   | X                            | X                       | X  |
| • Testosteron, E2   | X                            | X                       | X  |
| • DHT   | На втори етап                |                         | X  |
| • Androstendion   | На втори етап                |                         | X  |
| • DHEA-S  |                              | X                       | X  |
| • AMH   | X                            |                         |  |
| • Inhibin B   |                              | X                       |  |
| • 17OHP   | X                            |                         | X  |
| • Cortisol  | X                            | X                       | X  |
| • Prolactin   |                              | X                       |  |
| • PRA   | На втори етап                |                         |  |
| • TSH, fT4  |                              | X                       |  |
| • Костна възраст-китка  |                              | X                       | X  |
| • Образни изследвания на малък таз-Ехография, MRI, лапароскопия | X                            | X                       | X  |

Допълнителни генетични изследвания според предполагаемата диагноза – SRY, стероидогенен фактор-1 (SF-1), андрогенен рецептор (AR) и др.

Най-честата причина за DSD в периода на новороденото е ВНХ. Възможни са и всички останали ензимни дефицити в стероидната синтеза и синтеза на тестостерон, както и частична андрогенна резистентност.

DSD диагностицирани по повод липсващ пубертет при момиче: 45XO, Синдром на пълна андрогенна нечувствителност, 46XY пълна гонадна дисгенезия, 17 хидроксилазен дефицит/17,20 лиазен дефицит

DSD водещи до вирилизация по време на пубертета : 17HSD тип 3 дефицит; 5 алфа редуктаза тип 2 дефицит; частична гонадна дисгенезия (SF1), някои случаи на овотестикуларна DSD, ВНХ

### **Тестове**

Нивата на половите хормони в периода на мини-пубертет (2-5 месец) са достатъчно информативни и не се налага провеждането на стимулационни тестове.

#### **I. Стимулация с човешки хорион-гонадотропин (hCG).**

1500 IU hCG (напр. Pregnyl) за деца до 2 годишна възраст или 5000 IU/m<sup>2</sup> телесна повърхност за по-големи i.m.; Кръв се взема преди инжектирането и на 72-ия час след това. Изследва се:

- Тестостерон - за нормален отговор се приема стойност над горна граница на нормата за предпубертетна възраст или нарастване повече от двукратно спрямо изходното ниво. При лош отговор се провежда дълъг hCG-тест с 1500 Е през два дни за 15 дни. Ако и при този тест липсва отговор в съчетание с крайно нисък АМН то се касае за анорхия или пълна гонадна дисгенезия. При нормален за мъжки пол АМН -хипоплазия/агенезия на Лайдиговите клетки.

- Тестостерон/DHT- стойност над 30 е в подкрепа на 5 алфа редуктаза тип 2 дефицит

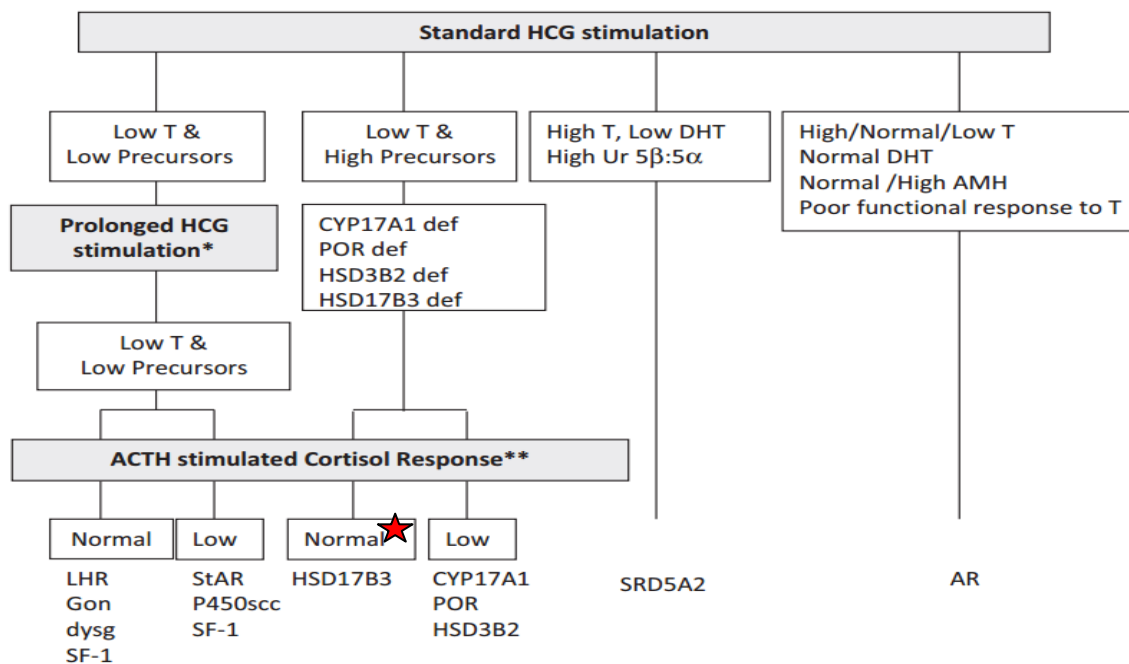
- Андростендион/Тестостерон - стойност над 15 е в подкрепа на 17HSD тип 3 дефицит

**NB! Такова съотношение има и при гонадна дисгенезия. ДД-АМН**

#### **II. АСТН тест - 15 мкг/кг за деца до 2 г.в. и 250 мг при по-големи. Проби се вземат на 0, 30 и 60 мин.**

Добър отговор е нарастване на кортизола над 500 nmol/l

Теста може да се използва и за ДД между различните ензимни дефекти в стероидната синтеза.



S. Faisal Ahmed 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)

LHR-агенезия/хипоплазия на Лайдигови клетки

HSD17B3-17 хидроксистероиддеhidrogenаза тип 3

CYP17A1- 17 хидроксилазен дефицит

POR- P450 оксидоредуктазен дефицит

P450<sub>scc</sub>-липоидна адренална хиперплазия

StAR-липоидна адренална хиперплазия

HSD3B2-3 бета хидроксистероиддеhidrogenаза тип 2 дефицит

SRD5A2- 5 алфа редуктаза тип 2 дефицит

AR-андрогенен рецептор

★ Тези деца обичайно дебютират в неонатална и ранна кърмаческа възраст с тежка водно-солева загуба и не се налагат тестове.

III. Тест с тестостерон 50 мг /месечно за 3 мес.-нарастване на  $p > 2.5$  см е в подкрепа на PAIS.

**NB! Няма единен консенсус за доза, продължителност на приложение и критерии за добър отговор.**

## Лечение

### I. Медикаментозно

1. При нарушение в стероидната синтеза в надбъбречните жлези - заместително лечение с кортикостероиди с или без минералкортикоиди

Кортикостероиди - средство на първи избор е Хидрокортизон в доза 12-15 мг/м<sup>2</sup>.

Възможно е при поставяне на диагнозата детето да е с остра надбъбречна недостатъчност. Тогава се започва със стресова доза кортикостероид парентерално – Метилпреднизолон 20 мг/м<sup>2</sup> = Хидрокортизон 100 мг/м<sup>2</sup> и в следващите дни се редуцира до обичайната заместителна.

Поведение при адренална криза - виж съответния алгоритъм.

Детето с новооткрита ВНХ не се изписва, без да се снабди с КАРТА ЗА ПОВЕДЕНИЕ при остри състояния и телефонен номер за контакт в случай на остри състояния или за въпроси от други лекари.

2 . Полови хормони за индукция на пубертет

Предпочитат се трансдермални препарати

Индукция на пубертет - виж съответния алгоритъм

## II. Хирургично лечение

### А/ Реконструкция на гениталиите

Целта на хирургичната реконструкция на гениталиите е да се оформят външните полови органи и да се премахнат вътрешните, несъответстващи на дадения пол. Трябва да се вземат предвид възможностите за сексуални контакти и репродукция, вероятността за възникване на полова дисфория в по-късна възраст и др.

Поради липсата на консенсус относно индикации, време и вид на процедурите, както и поради малкото данни относно дългосрочните козметични/функционални резултати, усложненията и качеството на живот решенията за хирургична корекция трябва да бъдат строго индивидуални. Необратими, променящи пола операции е препоръчително да се отложат, докато пациентът съзнателно и самостоятелно може да вземе решение. Взимането на това решение от родителите изисква психологическа подкрепа, опитен специалист детски ендокринолог, който да обясни всички аспекти на хормоналните нарушения и възможните последствия от оперативната интервенция.

Хирургични интервенции, непроменящи пола на пациента (корекция на крипторхизъм или хипоспадия) трябва да се извършват до навършване на 2 г. възраст.

### Б/ Гонадектомия поради риск от герминативноклетъчни тумори.

С висок риск са интраабдоминално разположени гонади при пациенти с гонадна дисгенезия (46XY, 45X/46XY), най-вече дефекти на ранната гонадна диференциация (мутации на SF1, WT1 - Fraiser sy, Denys-Drash sy). При нарушения на андрогенната синтеза или действие (AIS, 17HSD3 дефицит и др.) и при овотестикуларни DSD рискът е значимо по-нисък. Тъй като липсват надеждни туморни маркери, при запазване на гонадите се препоръчва контрол с гонадна биопсия в късна пубертетна възраст.

III. Психолог - от момента на съобщаването на родителите на диагнозата и през целия процес на осмислянето ѝ и взимане на решения. Работа и с пациента в по-късна възраст.

IV. Генетична консултация на семейството



### **Литература:**

Cools, M., Nordenström, A., Robeva, R. *et al.* **Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a Consensus Statement.** *Nat Rev Endocrinol* 14, 415–429 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0010-8>

I A Hughes, C Houk, S F Ahmed, P A Lee and LWPES/ESPE Consensus Group. **Consensus statement on management of intersex disorders,** *Arch. Dis. Child.* 2006;91;554-563

Kyriakie Sarafoglu *at al.*, **Pediatric endocrinology and inborn errors of metabolism,** 2017; 385-405; 527-555

S. Faisal Ahmed, Martina Rodie. **Investigation and initial management of ambiguous genitalia,** *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 24 (2010) 197–218

**ESPE e.learning,** <http://www.espe-elearning.org/>