

Katedra i I Klinika Położnictwa i Chorób Kobięcych, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Lublinie

p.o. Kierownik: doc. dr Barbara Trębicka-Kwiatkowska

Katedra i Zakład Medycyny Sądowej, Wydział Lekarski, Akademia Medyczna w Lublinie

Kierownik: doc. dr med. Andrzej Jakliński

Barbara TRĘBICKA-KWIATKOWSKA, Bożena RĄCZKIEWICZ,
Aleksander IWASZKIEWICZ

**Przypadek czystej dysgenezy gonad u osobnika fenotypowo żeńskiego z kariotypem
46,XY**

Чистая форма гонадной дисгенезии у индивидуума с женским фенотипом и с 46, XY
кариотипом

The Case of Pure Gonadal Dysgenesis in a Phenotypically Female Patient with 46, XY Karyotype

Z przypadków pierwotnego braku miesiączkowania skojarzonego z brakiem dojrzewania płciowego i eunuchoidalną budową ciała wydzielić można grupę chorych z negatywnym wynikiem badania chromatyny płciowej. Negatywny wynik badania chromatyny płciowej w praktyce klinicznej wskazuje u osobnika z fenotypem kobiecym na defekt rozwoju gonad. Brak chromatyny płciowej może mieć miejsce u osobnika z genotypem o układzie 45,XO, czyli przy braku jednego chromosomu płciowego, bądź też przy układzie mozaikowym XX/XO lub przy męskim wzorze chromosomów płciowych, czyli XY. W tych przypadkach można spodziewać się występowania zaburzeń rozwoju cielesno-płciowego w postaci dysgenezy gonad obejmującej zespół Turnera oraz zespół tzw. czystej lub mieszanej dysgenezy gonad. Do zespołu czystej dysgenezy gonad zaliczamy przypadki legitymujące się żeńską płcią metrykalną, o proporcjach ciała zbliżonych do kobiecego biotypu, lecz bez rozwoju piersi, z prawidłowym lub nadmiernym wzrostem i szczątkowymi gonadami. W przypadkach tych nie wykazuje się anomalii somatycznych, tak jak to ma miejsce w zespole Turnera.

W 1952 roku Dux i współpr. (4) zaproponowali podział pacjentek z tzw. „szczątkowymi gonadami” na dwie grupy: 1) Zespół Turnera, i 2) eunuchoidyzm kobiecy bez innych wad wrodzonych. W 1955 roku Swyer (14) opisał dwa pierwsze przypadki czystej dysgenezy gonad — zespół Swyera. W ostatnich latach pojawiły się opisy nowych przypadków, w których obok badań klinicznych, hormonalnych i histopatologicznych szczątkowych gonad wykonywano badanie cytogenetyczne (1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12). Wprowadzenie badań chromosomalnych pozwoliło na wykazanie, że w zespole czystej dysgenezy gonad może występować prawidłowy kariotyp żeński 46,XX lub męski 46,XY, a także i mozaikowość chromosomalna w postaci XX/XXX, XO/XX, lub XO/XY. Mieszana postać dysgenezy gonad została wyodrębniona przez Sohvala (13) jako osobna jednostka kliniczna wśród przypadków interseksualizmu, charakteryzująca się asymetrycznym występowaniem gonad — po jednej stronie znajduje się szczątkowe włókniste pasmo, a po drugiej dysgenetyczne jądro.

Przedstawiamy opis obserwowanego przypadku, dotyczący pacjentki S. H., lat 19, Nr. hist. chor. 622, która zgłosiła się 5.II.1968 roku do I Kliniki Położnictwa i Chorób Kobięcych z powodu pierwotnego braku miesiączkowania i braku rozwoju piersi. Pacjentka jest pierwszym dzieckiem z ciąży donoszonej i porodu fizjologicznego. Brat i siostra młodszy rozwijają się prawidłowo. Ogólne badanie kliniczne wykazało eunuchoidalną budowę ciała, wzrost 171 cm, siąg ramion 178 cm. Klatka piersiowa płaska, szeroka, brak rozwoju sutków. Owłosienia pachowego brak (ryc. 1). Badanie ginekologiczne: brak owłosienia łonowego, lechtaczka mała,

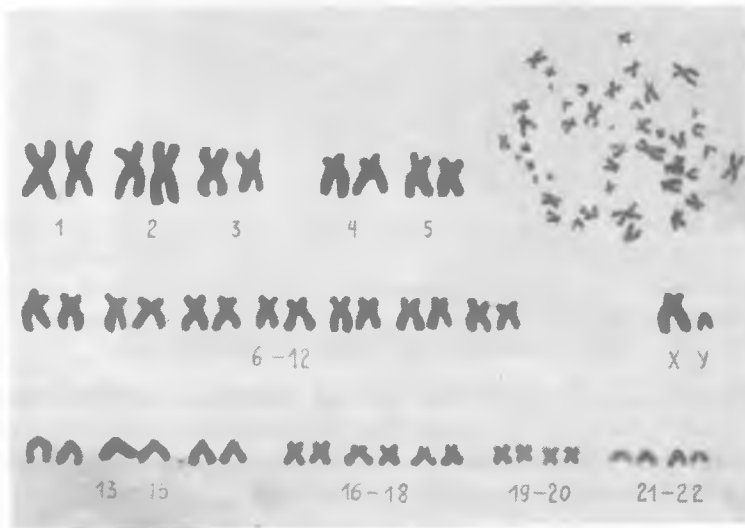


Ryc. 1. Wygląd pacjentki z czystą dysgenезją gonad. Brak rozwoju sutków, eunuchoidalne proporcje ciała

Appearance of a patient with pure gonadal dysgenesis. Note the absence of breast development and eunuchoidal body proportions

wargi sromowe większe słabo wykształcone, wargi sromowe mniejsze ledwie zaznaczone w postaci drobnych pasemek. Błona śluzowa przedsionka pochwy blade różowa, wejście do pochwy ograniczone przez półksiężycowaty fałd błony dziewiczej. Pochwa wąska, o płytkich sklepieniach, długości 7 cm. Badaniem przez pochwę stwierdza się bardzo drobną część pochwową oraz trzon macicy wielkości małego

orzecha włoskiego, konsystencji wiotkiej. Przydatki niebadalne. Badanie psychologiczne — średni stopień inteligencji i pełna identyfikacja z płcią żeńską. Badania laboratoryjne: Hormony w moczu: Gonadotropiny 50 j.m. Estrogeny — oznaczone 4-krotnie metodą Brovn'a wykazały znacznie obniżone poziomy w moczu: Estron: od 0,86—2,02 mg/24 godz., Estradiol: 0,86—4,48 mg/24 godz., Estriol: 1,21—5,6 mg/24 godz. 17-Ketosterydy: określane kilkakrotnie wykazywały wartości: 5,5 mg/24 godz. 6,8 mg/24 godz., 14,4 mg/24 godz. Badania cytohormonalne: w rozmazach pochwoowych oznaczono wskaźnik dojrzewania: MI 0-85-15; rozmazy o charakterze hipiestrogennym. Badania cytogenetyczne: Wynik badania chromatyny z nabłonków jamy ustnej negatywny (1 ciałko Barra na 500 badanych jąder komórkowych). W rozmazach krwi brak uszypułowanych pałeczek (dobosza), natomiast w leukocytach obojętnochłonnych znaczna liczba wyrostków jądrowych pręcikowatych charakterystycznych dla płci męskiej. Kariotyp uzyskany przy pomocy hodowli krwinek białych met. Moorhead'a wykazał wzór męski 46,XY. (ryc. 2). Badania radiologiczne: Zdjęcie czaszki. Kształt czaszki i sio-



Ryc. 2. Kariotyp 46,XY
46,XY karyotype

dełka tureckiego prawidłowy. Urografia — kształt, wielkość i położenie nerek prawidłowe, układy kielichowo-miedniczkowe, moczowody, pęcherz moczowy bez zmian. Histerosalpingografia — kanał szyi szeroki; szeroka cieśń przechodzi bez wyraźnego zaznaczenia w dolną część jamy macicy. Jama macicy o bardzo małej pojemności, o krótkich, grubych rogach. Po prawej stronie uwidocznił się cienki jajowód (ryc. 3).

Widzenie barw prawidłowe. Badania dermatoglifów dłoni z odchyłeń od normy wykazały deformacje wzorów opuszkowych na palcach I i II obu rąk z wytworzeniem się na nich chaotycznych układów wysepkowych i wysepkowolistewkowych. Na palcach III-V stwierdzono obecność wyłącznie pętlów łokciowych, a także prze-



Ryc. 3. Histerosalpingografia. Szeroki i długi kanał szyi i cieśni. Jama maci y o małej pojemności, Cienkie jajowody

Hysterosalpingography. Broad and long cervical canal. The uterine cavity is of small capacity. Thin oviducts

sunięcie trójpromienia osiowego w położenie pośrednie. Na dermatoglifach stóp stwierdzono zaś zwiększoną liczbę układów wysepkowo listewkowych, zwłaszcza na polach V—VII (podział wg Cumminsa i Midlo) (ryc. 4).

Laparotomia: Po otwarciu jamy brzusznej stwierdzono obecność płodowej macicy o szerokości dna 1,5 cm. Konsystencji wiotkiej, więzadła obłe słabo wykształcone. W miejscu przydatków bardzo cienkie jajowody długości 6 cm., oraz szczątkowe gonady (ryc. 5). Badanie histopatologiczne wycinków pobranych ze szczątkowych gonad wykazało obecność włóknistej, szczątkowej strefy korowej nieodróżnionej gonady bez elementów rozrodczych. W pozostałej części obrazu

mikroskopowego w bezpośredniej łączności ze strefą korową w nieco głębszych warstwach widoczne drobne struktury mogące odpowiadać szczątkowym cewkom nasiennym wysłanym niezróżnicowanymi komórkami Sertoliego. Obok nich stwierdzono małe grupki komórek Leydigopodobnych (ryc. 6). Stwierdzenie w badanym przypadku odosobnionego defektu rozwojowego gonad przy eunuchoidalnej budowie ciała, braku dojrzewania (brak owłosienia pachowego i łonowego, brak miesiączki, brak rozwoju sutków) nieprawidłowości w dermatoglifych dłoni i stóp (10) przy



Ryc. 4. Dermatoglify. Deformacje wzorów opuszkowych na palcach I i II obu rąk z wytworzeniem chaotycznych układów wysepkowych i wysepkowo-listewkowych

Dermatoglyphic examination. Deformity in the patterns of tips of the first and second finger of both hands with formation of the structures of chaotic points and of points and segments

negatywnym badaniu chromatyny płciowej i kariotypu 46, XY pozwoliło na ustalenie rozpoznania czystej dysgenezji gonad.

Przyczynowe leczenie w tego rodzaju przypadkach jest niemożliwe ze względu na istnienie nieodwracalnego defektu wrodzonego, związanego z brakiem możliwości rozrodczych. Powstanie orientacji psychoseksualnej kobiecej jest uwarunkowane w ciągu życia osobniczego pod wpływem wychowania jako osobnika danej płci, a także sytuacji socjalnej, natomiast stan zewnętrznych narządów płciowych jest najważniejszym czynnikiem afirmacji kobiecości. Brak miesiączkowania oraz nietypowy wygląd zewnętrzny u tych osobników powoduje powstanie reakcji nerwicywych.

Niecelowe, a nawet wręcz szkodliwe i niedopuszczalne jest informowanie pacjentki lub jej rodziny na temat przeprowadzanych badań np. o uzyskaniu kariotypu XY. Odczucie mniejszej wartościowości z powodu braku miesiączkowania i niemożności posiadania potomstwa będzie wzmoczone pod wpływem tego rodzaju

informacji. Doprowadza to do zachwiania równowagi psychicznej szczególnie u osobników posiadających silne odczucie popędu płciowego i mogących prowadzić życie płciowe z pełnym zadowoleniem. Możliwe jest natomiast podawanie substytucyjnego leczenia hormonami jajnikowymi oraz witaminą E, które przyczynią się do rozwoju piersi oraz narządów płciowych (15). W przypadku obserwowanym

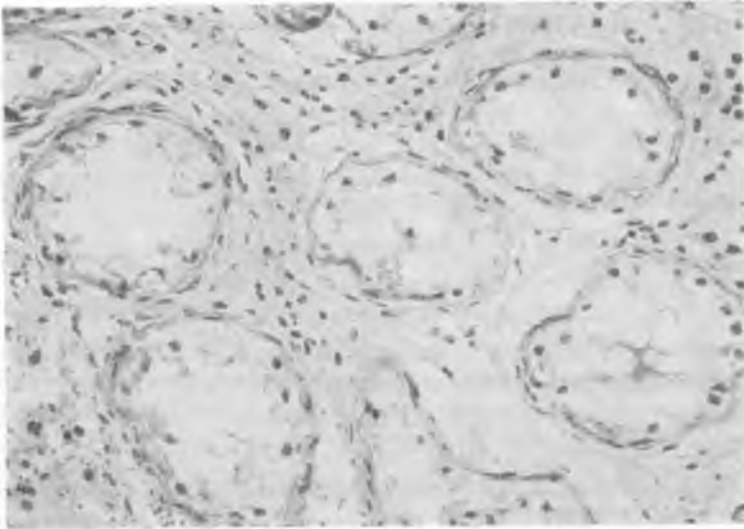


Ryc. 5. Laparotomia. Po stronie prawej cienki i krótki jajowód oraz szczątkowa gonada i macica Laparotomy. On the right side there is a thin and short oviduct, and rudimentary gonad and uterus

stosowano leczenie hormonalne w ciągu 2 lat. W trakcie leczenia wystąpiło dwukrotnie niewielkie krwawienie z narządu rodnego. Pogłębienie cech kobiecych w postaci rozwoju sutków oraz zewnętrznych narządów płciowych, a szczególnie pojawienie się krwawienia z dróg rodnych wpłynęło korzystnie na psychikę pacjentki, która wyszła za mąż i podjęła życie płciowe.

Przedstawione badania wskazują w tym przypadku na istnienie jąder w okresie życia płodowego. Znajduje to potwierdzenie w wyniku badania histologicznego gonady szczątkowej i badań cytogenetycznych, które wykazały chromatynę płciową negatywną oraz typowy kariotyp męski 46,XY. We wczesnym okresie życia płodo-

wego, nieznanym w tym przypadku czynnikiem spowodował zniszczenie kształtujących się zawiązków gonad typu męskiego. Na podstawie doświadczenia Josta (9) powstanie zespołu dysgenезji gonad można wyjaśnić uszkodzeniem gonad we wczesnym okresie życia płodowego, co w konsekwencji prowadzi do dalszego rozwoju osobnika w kierunku żeńskim, niezależnie od genetycznego rodzaju jego płci. W przypadkach dysgenезji gonad mimo istnienia kariotypu męskiego czy aberacji chromosomalnych albo kobiecego kariotypu rozwój następuje w kierunku żeńskim, co nie stanowi sprzeczności z teorią genetycznej determinacji płci. Należy zwrócić uwagę,



Ryc. 6. Mikroskopowy obraz gonady szczątkowej. Widoczne tylko skupienia kilku cewek nasieniowych, wysłanych nieróżnicowanymi komórkami Sertoliego. Obok nich małe grupki komórek Leydigopodobnych

Microphotogram of the rudimentary gonad. Note the groups of small, rudimentary seminiferous tubules containing only non-differentiated Sertoli's cells. Beside them there are Leydig-like cells

że garnitur chromosomalny wyznacza jedynie pierwszy okres różnicowania, a dalsze różnicowanie płci jest uwarunkowane szeregiem ważnych czynników, w których dominującą rolę odgrywają hormony pochodzenia matczynego i płodowego. Zespół dysgenезji gonad można więc zdefiniować jako zespół kastracji w okresie płodowym obejmujący przypadki z nieróżnicowanymi szczątkowymi gonadami bez obecności elementów rozrodczych jajnikowych czy jądrowych (9). Mimo obecności kariotypu typu męskiego u osobników typowo kobiecych wychowanych jako kobiety i posiadających orientację psychoseksualną kobiecą oraz szczątkowe narządy płciowe kobiece (macica, pochwa) odpowiednie leczenie hormonalne powinno być stosowane celem ewentualnego pogłębienia cech kobiecych.

PIŚMIENICTWO

1. Boczkowski K., Teter J. : *Acta Endocrin. (Kbh)*, **51**, 497—510, 1966.
2. Boczkowski K. : *Ginek. Pol.*, **6**, 669—673, 1967.
3. Dewhurst C. J. : *Am. J. Obst. a. Gyn.* **109**, 675—688, 1971.
4. Dux K., i współpr. : *Endokr. Pol.* **3**, 283—298, 1951.
5. Fraccaro M., Kaijser K., Lindsten J. : *J. Ann. Hum. Gen. London*, **24**, 205—211, 1960.
6. Graham T. C., Greenblatt R. B., Byrd J. R. : *Obst. a. Gyn.* **24**, 701—706, 1964.
7. Gropp H., von Krosigh F. O. : *Klin. Wochschr.*, **8**, 345—352, 1963.
8. Jones H. W., Ferguson-Smith M. A., Heller R. H. : *Am. J. Obst. a. Gyn.* **87**, 578—581, 1963.
9. Jost A. : *Arch. Anat. Micr. Morphol. Exper.* **36**, 271, 1947.
10. Loesch D., Boczkowski K. : *Pol. Med. Science a. History*, **1**, 13—16, 1969.
11. Marzinek K. : *Gin. Pol.*, **8**, 911—919, 1967.
12. Michałkiewicz W., Sim S., Przybora L., Baron J., Warenik A. : *Endokr. Pol.*, **1**, 81—91, 1966.
13. Sohval A. R. : *Clin. Endocr.* **24**, 811, 1964.
14. Swyer G. ; *Brit. Med. J.* **2**, 709, 1955.
15. Trębicka-Kwiatkowska B., Rączkiewicz B. ; *Wiad. Lek.*, **17**, 1579—1583, 1969.

Otrzymano 15.VI.1971.

РЕЗЮМЕ

В работе представлены результаты клинических, психологических, радиологических, гистологических и др. исследований по вопросу чистой формы гонадной дисгенезии с Карготуре 46, XY. Гормональное и психотерапевтическое лечение в течение 2 лет положительно повлияло на психику пациентки, а также на развитие женских черт.

SUMMARY

The authors present the results of clinical, psychological, radiological, cytogenetic, histological and other examinations of the case of pure gonadal dysgenesis with 46,XY karyotype. The hormonal treatment and psychotherapy applied for two years, brought favourable changes in the psyche of a patient and her female sex characteristics.