

46,XY gonadna disgeneza

Radin, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:441340>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Iva Radin

46,XY gonadna disgeneza

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom Centru Zagreb, u sklopu Zavoda za dječju endokrinologiju i dijabetes, Klinike za pedijatriju, pod vodstvom mentorice doc. dr. sc. Katje Dumić Kubat, dr. med. te je predan na ocjenjivanje u akademskoj godini 2023./2024.

Kratice korištene u radu:

GD – gonadna disgeneza

KGD – kompletna gonadna disgeneza

PGD – parcijalna gonadna disgeneza

MGD – mješovita gonadna disgeneza

PSD – poremećaj spolne diferencijacije

DHT – dihidrotestosteron

LH – luteinizirajući hormon (engl. *luteinizing hormone*)

FSH – folikul stimulirajući hormon (engl. *follicle stimulating hormone*)

T – testosteron

AMH – anti Müllerov hormon

SF 1 – faktor steroidogeneze 1 (engl. *steroidogenesis factor 1*)

StAR - steroidogenic acute regulatory protein

WT33 - Wilms tumor protein

FISH - fluorescentna in situ hibridizacija

CAIS – sindrom potpune neosjetljivosti na androgen (engl. *complete androgen insensitivity syndrome*)

PAIS – sindrom parcijalne neosjetljivosti na androgen (engl. *partial androgen insensitivity syndrome*)

HNT – hormonska nadomjesna terapija

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

Uvod	1
Spolna diferencijacija ljudskog fetusa	2
Testis.....	3
Jajnik	3
Spolni kanali.....	4
Indiferentni stadij.....	4
Molekularna regulacija razvoja spolnih kanala	4
Muški spolni kanali	6
Ženski spolni kanali.....	6
Rodnica	6
Vanjski spolni kanali.....	7
Indiferentni stadij.....	7
Muško vanjsko spolovilo	7
Žensko vanjsko spolovilo	8
Spuštanje testisa.....	8
Spuštanje jajnika	9
Etiologija	10
Genetika.....	10
Klinička slika	12
Dijagnoza	14
Liječenje	16
Hormonska terapija.....	16
HNT androgenima.....	16
HNT estrogenima	17
Kirurško liječenje	17
Zaključak	18
Literatura	19
Zahvale	24
Životopis	25

Sažetak

46,XY gonadna disgeneza (GD) je jedan od poremećaja diferencijacije spola u kojeg se javlja nesklad između kromosomskog, fenotipskog i anatomskog spola. Dijeli se, ovisno o fenotipu i kariotipu, na kompletnu, parcijalnu ili miješanu 45,X/46,XY. Kod kompletnog 46,XY GD-a bolesnici su ženskog fenotipa sa trakastim gonadama i normalno razvijenim strukturama porijekla Müllerovih cijevi. Klinička slika parcijalnog 46,XY GD-a i miješanog 45,X/46,XY GD-a je vrlo varijabilna, od muškog fenotipa preko dvosmislenog do ženskog. Osobe 45,X/46,XY GD-om mogu imati i fenotipske karakteristike Turnerovog sindroma. Uzrok nastanka kompletnog i parcijalnog 46, XY GD-a su patogene varijante u genima koji sudjeluju u determinaciji i diferencijaciji spola poput *SRY*, *NR5A1*, *SOX9*, *WT1*, *WNT4*, *MAP3K1* itd. Miješani 45,X/46,XY GD posljedica je nerazdvajanja sestrinskih kromatida tijekom mitoze u fazi zigote. Svi bolesnici neovisno o tipu bolesti imaju povećan rizik za razvoj gonadoblastoma. Na 46, XY GD se može posumnjati odmah pri rođenju ukoliko novorođenče ima dvosmisleno spolovilo, a osobito u osoba s parcijalnim i miješanim oblicima. U osoba kompletnim 46, XY GD-om na bolest se posumnja najčešće tek u doba adolescencije, i to zbog izostanka pubertetskog razvoja. Liječenje je hormonsko nadomjesno i kirurško. Rano prepoznavanje bolesti, postavljanje što preciznije dijagnoze kao i multidisciplinarni te individualizirani pristup poboljšavaju dugoročne ishode i kvalitetu života oboljelih osoba.

Ključne riječi: 46,XY gonadna disgeneza, *SRY* gen, dvosmisleno spolovilo, poremećaji spolne diferencijacije

Summary

46,XY gonadal dysgenesis (GD) one of the disorders of sex development in which there is difference between chromosomal, phenotypic and anatomic gender. Its subtypes, depending on phenotype and karyotype include complete, partial and mixed 45,X/46,XY (GD). In complete 46,XY GD patients have female phenotype, streak gonads and presence of normal Müllerian structures. Clinical presentation of partial and mixed 45,X/46,XY GD is very variable, from normal male phenotype, ambiguous genitalia to normal female phenotype. People with 45,X/46,XY GD can have phenotypic features of Turner syndrome. Etiology of complete and partial GD are mutations in genes which are involved in sex determination and differentiation such as *SRY*, *NR5A1*, *SOX9*, *WT1*, *WNT4*, *MAP3K1* etc. Mixed 45,X/46,XY GD is a result of chromatid nondisjunction during mitosis in zygote phase. All patients, regardless of type of GD have increased risk of developing gonadoblastoma.

Diagnosis of 46,XY GD, especially partial and mixed type, can be established at birth when the child has ambiguous genitalia. Patients with complete form of 46,XY GD are usually diagnosed in adolescence, due to absence of pubertal development. Treatment for GD include hormonal replacement therapy and surgical procedures.

Early recognition, prompt and correct diagnosis as well as multidisciplinary and individual approach increase quality of life of these patients and improve long-term outcomes.

Keywords: 46,XY gonadal dysgenesis, *SRY* gene, ambiguous genitalia, disorders of sex development

1. Uvod

Poremećaji diferencijacije spola (PDS) su heterogena skupina kongenitalnih poremećaja u kojima postoji nesklad između kromosomskog spola, vanjskih i unutrašnjih spolnih organa. To je velika skupina bolesti u koju spada mnogo podgrupa sa različitim kliničkim slikama i etiologijom. Poremećaji diferencijacije spola se dijele na 46,XX PDS, 46,XY PDS i poremećaje vezane za spolne kromosome (1). Bolesnici sa 46,XY PDS-om posjeduju testis no kod nekih je on potpuno, a kod drugih samo djelomično diferenciran. I vanjski i unutrašnji spolni sustav može biti dvosmislen. Podjela 46,XY PDS temelji se na etiologiji. Jednu su skupinu obilježavaju disgenetski razlozi, a drugu endokrini (2). U prvoj skupini dolazi do greške u embrionalnom razvoju spolnog sustava (tj. testisa) i dijele se na čistu tj. kompletnu gonadnu disgenezu (KGD) (Swyerov sindrom), parcijalnu gonadnu disgenezu (PGD) i miješanu gonadnu disgenezu (MGD)(1). Druga skupina označava endokrine razloge 46,XY PDS-a. To mogu biti poremećaji u produkciji androgena ili poremećaji u aktivnosti androgena. Pod poremećaje u produkciji androgena spadaju različite enzimske bolesti (npr. deficijencija 20,22 dezmolaze, 17 alfa hidroksilaze, 17, 20 dezmolaze, 5-alfa-reduktaze i sl.). Ukoliko neki od tih enzima nedostaje ne može se stvarati testosteron te ne dolazi do potpune maskulinizacije. Etiologija ovog poremećaja može biti i nereagiranje izvršnog organa na djelovanje androgena tj. sindrom potpune neosjetljivosti na androgene (CAIS - prema engl. *complete androgen insensitivity syndrome*) i sindrom djelomične neosjetljivosti na androgene (PAIS - prema engl. *partial androgen insensitivity syndrome*) ili poremećaj u sintezi, sekreciji i odgovoru na anti-Müllerov hormon (AMH).

Kako bi se razumjela etiopatogeneza te dijagnostički postupci i liječenje osoba s 46,XY GD-om ključno je dobro poznavanje embriologije spolnog razvoja.

U ovom će radu biti obrađena etiologija, klinička slika, dijagnostika i liječenje prve skupine, tj. 46,XY GD-a. Klinička slika 46,XY GD-a, ovisno o tome je li kompletna, parcijalna ili miješana, može biti vrlo šarolika (2).

2. Spolna diferencijacija ljudskog fetusa

Spolni razvoj čovjeka uključuje diferencijaciju genetskog, gonadalnog i fenotipskog spola. Oni mogu biti jednaki (sva tri muški ili sva tri ženski) ili različiti. Ta tri procesa vrlo su složeni i pod utjecajem mnogo gena i faktora. Prvi dio diferencijacije je određivanje kromosomskog spola jedinke i on se događa za vrijeme oplodnje jer je određen vrstom i brojem spolnih kromosoma (XX ili XY) (2).

Drugi dio spolne diferencijacije obuhvaća određivanje gonadnog spola jedinke. Do tada indiferentna spolna žlijezda tj. gonada diferencira se u testis ili ovarij. U embrionalnom razvoju fetusa, razvoj spolnih žlijezdi počinje od par uzdužnih spolnih nabora (*plicae genitales*) smještenih medijalno od mezonefrosa. Ti nabori nastaju umnažanjem epitela celoma i zgušnjavanjem mezenhima ispod njega. Ne sadrže spolne stanice sve do šestog tjedna gestacije (3).

Spolne prastanice pojavljuju se u ranim stadijima razvoja između endodermalnih stanica stijenke žumanjčane vreće, blizu polazišta alantoisa. Od tamo putuju duž dorzalnog mezenterija stražnjeg crijeva. Početkom petog tjedna dođu do spolnih nabora, a u šestom tjednu razvoja uđu u njihov epitel (3). Ukoliko ne dospiju do nabora, spolne se žlijezde ne razvijaju. Spolne prastanice zapravo induciraju razvoj spolnih nabora u spolne žlijezde tj. gonade: jajnik ili testis. Malo prije i tijekom dolaska spolnih prastanica mezodermalni celomski epitel spolnog nabora proliferira i urasta u mezenhim i stvara brojne, nepravilno oblikovane primitivne spolne tračke. I u muških i u ženskih embrija ti su trački povezani s epitelom na površini pa se muška spolna žlijezda ne razlikuje od ženske. Zbog toga se u tom stadiju spolna žlijezda embrija naziva indiferentna spolna žlijezda (4).

2.1. Testis

Ako je embriogenetski muškog spola, njegove spolne prastanice sadržavaju XY par spolnih kromosoma. Pod utjecajem SRY gena na kromosomu Y, koji određuje čimbenik determinacije testisa, primitivni spolni tračci i dalje proliferiraju i prodiru duboko u mezenhim te nastaju medularni tračci tj. tračci testisa. Oni se u području hilusa granaju u mrežu tankih tračaka stanica, od kojih kasnije nastane *rete testis*. Tijekom daljnjeg razvoja tračci testisa se odvoje od površinskog epitela, ispod kojega se diferencira ovojnica od gustog veziva - *tunica albuginea testis* (3). U četvrtom mjesecu tračci testisa zaviju se u obliku slova U, a krajevi im se nastavljaju u rete testis. Tada se tračci testisa sastoje od spolnih prastanica i Sertolijevih potpornih stanica, koje potječu od epitela na površini testisa (2, 3). Leydigove intersticijske stanice razvijaju se od mezenhima u spolnom naboru, između tračaka testisa. Počinju se diferencirati nakon nastanka tračaka. U osmom tjednu trudnoće Leydigove stanice počnu izlučivati testosteron, koji utječe na diferencijaciju spolnih kanala i vanjskih spolnih organa karakterističnu za muški spol (3). Tračci testisa su neprohodni do puberteta. Tada dobivaju lumen i postaju sjemenski kanalići te prelaze u kanalice rete testisa. Oni se onda spajaju s eferentnim kanalićima (*ductuli efferentes*). Eferentni kanalići razvijaju se od preostalih kanalicica mezonefrosa i spajaju rete testis s Wolffovim kanalom od kojega nastaje *ductus deferens* (5).

2.2. Jajnik

U ženskih embrija koji imaju XX kombinaciju spolnih kromosoma primitivni spolni tračci razdvajaju se u nepravilne nakupine stanica. Te nakupine se nalaze u srži jajnika i sadržavaju primitivne spolne stanice. Kasnije nestaju i zamijeni ih dobro prokrvljena stroma, koja je u srži jajnika. Za razliku od muške spolne žlijezde epitel na površini ženske spolne žlijezde nastavlja proliferirati te u sedmom tjednu nastaje druga generacija spolnih tračaka tj. kortikalni tračci. Oni su smješteni u mezenhimu, u budućoj kori jajnika, blizu površine. U četvrtom mjesecu ti se tračci dijele u odvojene skupine stanica, od kojih svaka okružuje jednu ili više primitivnih spolnih stanica. Primitivne spolne stanice kasnije se razvijaju u oogonije, a epitelne stanice koje

ih okružuju nastale su spuštanjem epitela s površine te čine folikularne stanice (5). Dakle, genetski spol embrija određuje za vrijeme oplodnje te ovisi o tome sadržava li spermij X ili Y-kromosom. U embrija sa spolnim kromosomima XX medularni tračci spolne žlijezde nestaju i razvija se nova generacija kortikalnih tračaka. U embrija sa spolnim kromosomima XY medularni tračci postaju tračci testisa, a kortikalni se tračci ne razvijaju.

2.3. Spolni kanali

2.3.1. Indiferentni stadij

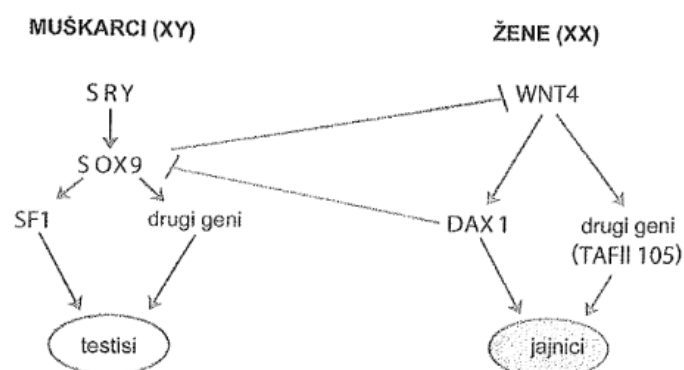
U početku i muški i ženski embriji imaju dva para spolnih kanala: Wolffove kanale (*ductus mesonephriticus*) i Müllerove kanale (*ductus paramesonephriticus*). Müllerov kanal nastaje kao uzdužna udubina epitela celoma na anterolateralnoj strani spolnog nabora. U gornjem dijelu ima otvor u trbušnu šupljinu. Prema dolje teče lateralno od Wolffova kanala, zatim prijeđe na njegovu medijalnu stranu i raste prema sredini i dolje. U središnjoj crti spoji se s Müllerovim kanalom sa suprotne strane. U početku ih razdvaja pregrada koja kasnije nestaje te nastaje jedinstveni maternični kanal. Donji kraj spojenih Müllerovih kanala završava u stražnjoj stijenci urogenitalnog sinusa koju izbočuje u lumen i tako stvara Müllerovu kvržicu. Wolffovi kanali otvaraju se u urogenitalni sinus s obje strane Müllerove kvržice (3).

2.3.2. Molekularna regulacija razvoja spolnih kanala

Glavni gen za razvoj testisa je *SRY*. On šifrira transkripcijski čimbenik *SRY*, tzv. čimbenik determinacije testisa. Smatra se da gen *SRY* djeluje zajednički s autosomnim genom *SOX9* čiji transkripcijski regulator može također inducirati diferencijaciju testisa (slika 1). Poznato je da se *SOX9* veže za promotorsku regiju gena za AMH te tako vjerojatno regulira ekspresiju toga gena. U početku *SRY* i/ili *SOX9* induciraju testise na izlučivanje kemotaktičnog čimbenika *FGF9*, koji izaziva prodiranje kanalića mezonefrosa u spolne nabore. Ukoliko izostane prodiranje tih mezonefritičkih kanalića, diferencijacija testisa se ne nastavlja. Zatim *SRY* izravno, ili neizravno s pomoću *SOX9*, pojača stvaranje čimbenika steroidogeneze 1 (*SF-1* - prema engl. *steroidogenesis factor 1*) koji potiče diferencijaciju Sertolijevih i Leydigovih

stanica. On zajedno sa genom *SOX9* povećava koncentraciju AMH što dovodi do involucije Müllerovih kanala. U Leydigovim stanicama SF-1 upravlja genima za enzime koji sudjeluju u proizvodnji testosterona. Testosteron ulazi u stanice ciljnih tkiva u kojima ostaje nepromijenjen ili pomoću enzima 5 α -reduktaze prelazi u dihidrotestosteron (DHT). Testosteron i DHT vežu se na specifičnu bjelančevinu unutarstaničnog receptora. Kompleks hormona i receptora prenosi se do jezgre, veže se za DNA i regulira prepisivanje gena specifičnih za ciljna tkiva i njihove bjelančevinaste proizvode. Kompleks testosterona i njegova receptora izaziva maskulinizaciju Wolffova kanala. Od Wolffova kanala razvijaju se sjemenovod, sjemenski mjehurić i *ductus epididymidis*. Kompleks DHT i njegova receptora upravlja diferencijacijom muškoga vanjskog spolovila (5). Gen determinacije jajnika je *WNT4*. Taj gen potiče DAX1, člana porodice receptora nuklearnih hormona, koji inhibira funkciju gena *SOX9*. Osim toga *WNT4* upravlja ekspresijom drugih nepoznatih gena odgovornih za diferencijaciju jajnika. Jedan takav ciljani gen je *TAFII 105*, čiji je bjelančevinski proizvod podjedinica koja se veže na TATA-vezani protein za RNA-polimerazu u folikularnim stanicama jajnika. Ako se to ne dogodi jajnici se ne razvijaju (5).

Estrogeni također sudjeluju u diferencijaciji spola. Oni potiču Müllerove kanale da se razvijaju u jajovode, maternicu i gornji dio rodnice. Pod utjecajem estrogena indiferentni vanjski spolni organi diferenciraju se u velike i male usne, dražicu i donji dio rodnice.



Slika 1. shematski prikaz gena uključenih u diferencijaciju gonada. Prilagođeno i preuzeto iz referencije (5).

2.3.3. Muški spolni kanali

Tijekom nestajanja mezonefrosa nekoliko njegovih kanalića smještenih uz spolnu žlijezdu (epigenitalni kanalići) preostane i spoji se s epitelnim tračcima u *rete testis*. Od njih nastaju *ductuli efferentes*. Kanalići mezonefrosa uz donji pol testisa (paragenitalni kanalići) ne spajaju se s *rete testis* i njihovi ostaci čine mali rudimentarni organ, *paradidymis*. Wolffov kanal ostaje. Njegov gornji kraj je rudimentarni *appendix epididymidis*, a od ostatka nastaju glavni spolni kanali. Neposredno ispod eferentnih kanalića Wolffov kanal se izduži i zavija te od njega nastane *ductus epididymidis*. Od repa epididimisa do osnove sjemenskog mjehurića Wolffov kanal dobiva debeli mišićni sloj. U tom se dijelu naziva sjemenovod (*ductus deferens*). Područje kanala ispod ušća sjemenskog mjehurića naziva se *ductus ejaculatorius*. Müllerovi kanali u embrija muškog spola nestaju. Samo od njihova gornjeg kraja može preostati rudimentarni *appendix testis* (3).

2.3.4. Ženski spolni kanali

U embrija ženskog spola Müllerov se kanal razvije u glavni ženski spolni kanal. U početku se na njemu mogu razlikovati tri dijela. To su gornji uzdužni dio koji se otvara u celom, poprečni dio koji križa Wolffov kanal i donji uzdužni dio koji se spaja s istim dijelom sa suprotne strane. Tijekom spuštanja jajnika prva dva dijela razvijaju se u jajovode, a donji dijelovi se spoje u maternični kanal. Zbog pomicanja Müllerovih kanala prema sredini i dolje i urogenitalni se nabori postupno premjeste u poprečnu ravninu. Kad se Müllerovi kanali spoje u središnjoj liniji, u zdjelici nastaje širok poprečni nabor, koji se proteže od lateralnih strana spojenih Müllerovih kanala do stijenke zdjelice i naziva se široka sveza maternice (*ligamentum latum uteri*). Na njegovu gornjem rubu leži jajovod, a na stražnjoj plohi jajnik. Maternica i široke sveze dijele zdjeličnu šupljinu u uterorektalnu i uterovezikalnu udubinu. Spojeni Müllerovi kanali čine osnovu za trup i vrat maternice. Okruženi su slojem mezenhima u kojem se diferencira mišićni omotač maternice, *myometrium* i njegov peritonealni pokrivač, *perimetrium* (5).

2.3.5. Rodnica

Nakon sto slijepi donji kraj Müllerovih kanala dođe do urogenitalnog sinusa, iz stijenke zdjeličnog dijela sinusa izrastaju dva epitelna tračka (sinovaginalni bulbusi). Oni se spoje u vaginalnu ploču. Ona raste na svom gornjem kraju, tako da se maternica udaljuje od urogenitalnog sinusa. Do petog mjeseca cijela vaginalna ploča dobiva lumen. Gornji prošireni dio rodnice, koji obuhvaća donji kraj maternice (*fornix vaginae*) nastaje od Müllerovih kanala. Tako rodnica ima dvojako podrijetlo - gornji dio potječe od materničnog kanala, a donji dio od urogenitalnog sinusa. Lumen rodnice ostaje odijeljen od urogenitalnog sinusa tankom pločom, koja se naziva *hymen*, a sastoji se od epitela urogenitalnog sinusa i tankog sloja stanica rodnice. Nakon rođenja na njemu se obično pojavi malen otvor. Zbog nedostatka testosterona u embrija žensko spola kanalići mezonefrosa i Wolffov kanal propadaju. Ponekad se u žene mogu naći mali ostaci gornjih i donjih kanalića mezonefrosa. Smješteni su u mezoovariju, gdje čine rudimentarne tvorbe *epoophoron* i *paroophoron*. Od Wolffova kanala ostaje samo mali odsječak gornjeg dijela koji je dio *epoophorona*. Katkad se nalazi i manji ostatak donjeg dijela, koji je smješten u stijenci maternice ili rodnice (Gartnerov kanal) (7).

2.4. Vanjski spolni organi

2.4.1. Indiferentni stadij

U trećem tjednu razvoja mezenhimske stanice iz područja primitivne pruge okružuju kloakalnu membranu oko koje onda nastane nekoliko niskih izbočina ektoderma. Oni se nazivaju kloakalni nabori. Oni se ispred kloakalne membrane spoje i čine spolnu kvržicu (*tuberculum genitale*). Kaudalno se kloakalni nabori podijele na uretralne nabore sprijeda i analno nabore straga. U međuvremenu se lateralno od uretralnih nabora stvore veće spolne izbočine (*tori genitales*). One u muškog spola kasnije cine skrotalne izbočine, su ženskog spola velike usne. Sve do kraja šestog tjedna po izgledu vanjskog spolovila ne mogu se razlikovati spolovi (7).

2.4.2. Muško vanjsko spolovilo

U muškarca se vanjsko spolovilo razvija pod utjecajem androgenih hormona koje izlučuju fetalni testisi. Najizrazitija mu je značajka brzo produživanje spolne kvržice. Ona se naziva falus (*phallus*). Kako raste falus uretralni se nabori izdužuju prema naprijed i s obje strane omeđuju uretralnu brazdu, koja se pruža donjom stranom produženog falusa, ali ne doseže njegov kraj (*glans*). Kada pukne urogenitalna membrana, dno uretralne brazde oblaže endodermalni epitel urogenitalnog sinusa koji čini uretralnu ploču (6). Krajem trećeg mjeseca uretralni nabori međusobno srastu iznad uretralne ploče i tako nastane spongiozni dio mokraćne cijevi, koji se ne proteže do vrha falusa. Završni dio mokraćne cijevi nastaje tijekom četvrtog mjeseca urastanjem ektodermalnih stanica s vrha glansa u obliku kratkog epitelnog tračka. U njemu se kasnije pojavi lumen te nastaje vanjski otvor mokraćne cijevi (7). Spolne izbočine, koje se u muškarca nazivaju skrotalnim izbočinama, nastaju u području prepona. Tijekom daljnjeg razvoja miču se prema dolje i međusobno se spoje u skrotum. Na mjestu spajanja nalazi se iznutra skrotalna pregrada (*septum scroti*), a izvana *raphe scroti*.

2.4.3. Žensko vanjsko spolovilo

U žene razvoj vanjskih spolnih organa potiču estrogeni. Spolna se kvržica samo malo poveća te od nje nastaje dražica (*clitoris*). Uretralni se nabori ne spajaju kao u muškarca, nego se razvijaju u male usne (*labia minora*). Spolne se izbočine povećaju i od njih nastaju velike usne (*labia majora*). Urogenitalna se brazda ne zatvara, nego čini predvorje rodnice (*vestibulum vaginae*). Iako se u ženskog spola spolna kvržica vrlo malo produžuje, tijekom ranih stadija razvoja veća je nego u muškarca (8).

2.5. Spuštanje testisa

Potkraj drugog mjeseca testis i mezonefros nalaze na stražnjoj trbušnoj stijeci pričvršćeni urogenitalnim mezenterijem, koji nakon propadanja mezonefrosa postaje mezenterijem spolne žlijezde. Donji dio naziva se kaudalna sveza spolnih žlijezda. U njemu se diferencira tračak gustoga vezivnog tkiva, *gubernaculum testis*, koji polazi od donjeg pola testisa, a završava u

ingvinalnom području, između osnova unutrašnjeg i vanjskoga kosog abdominalnog mišića. Kad se testis počinje spuštati prema ingvinalnom prstenu, donji dio gubernakula spusta se kroz ingvinalni prsten prema skrotalnim izbočinama (izvanabdominalni dio gubernakula). Kad testis prođe kroz ingvinalni kanal, donji kraj gubernakula se spoj sa dnom skrotuma (gubernakul nastaje i u ženskog spola spola, ali u normalnom razvoju ostaje rudimentaran) (8). Čimbenici koji kontroliraju spuštanje testisa nisu još sasvim jasni. Gubernakul svojim spuštanjem kroz ingvinalni kanal povlači testis za sobom, porast unutarabdominalnog tlaka izazvan rastom trbušnih organa potiskuje testis kroz ingvinalni kanal te konačno skraćivanje izvanabdominalnog dijela gubernakula dovršava premještanje testisa iz trbušne šupljine u skrotum. Testis dolazi u ingvinalno područje oko 12. tjedna trudnoće, prolazi kroz ingvinalni kanal tijekom 28. tjedna i dođe do skrotuma u 33. tjednu. Na spuštanje testisa utječu hormoni kao što su androgeni i AMH. Tijekom spuštanja testis zadržava opskrbu krvlju iz aorte, a krvne žile testisa protežu se od svog prvotnog ishodišta u slabinskom području do testisa u skrotumu. Neovisno o spuštanju testisa potrbušnica se s obje strane središnje crte izbočuje u prednju trbušnu stijenku. Ta izbočina slijedi tok gubernakula testisa u skrotalne izbočine i naziva se *processus vaginalis peritonei*. Izbočujući se u skrotalne izbočine praćen slojevima mišića i fascije trbušne stijenke, *processus vaginalis* oblikuje i ingvinalni kanal (5). Testis se spusta kroz ingvinalni prsten i preko ruha stidne kosti u skrotalnu izbočinu i tu stiže kratko vrijeme prije rođenja. Tada je testis pokriven savijenim naborom procesusa vaginalisa, koji se naziva *tunica vaginalis testis* i ima dva sloja. Sloj koji priliježe uz testis naziva se visceralni list tunike vaginalis ili *epiorchium*, a vanjski se sloj naziva parijetalni sloj tunike vaginalis ili *periorchium*. Uski kanal koji povezuje lumen procesusa vaginalisa s peritonealnom šupljinom iščezava u vrijeme rođenja ili ubrzo nakon toga. Osim slojeva potrbušnice koji potječu od procesusa vaginalisa, testis obavijaju i slojevi koji potječu od prednje trbušne stijenke kroz koju prolazi tijekom spuštanja. Od transverzalne fascije nastaje fascia spermatica interna. Unutrašnji kosi trbušni mišić daje osnovu za *musculus cremaster* i njegovu fasciju, a od vanjskoga kosog trbušnog mišića nastaje *fascia spermatica externa* (8).

2.6. Spuštanje jajnika

Jajnici se spuste samo do zdjelice i pritom se okreću iz uspravnog u vodoravni položaj. Kranijalna sveza jajnika postaje *ligamentum suspensorium ovarii*, a od kaudalne sveze nastanu *ligamentum ovarii proprium* i *ligamentum teres uteri*, koji završava u velikim usnama (5).

3. Etiologija

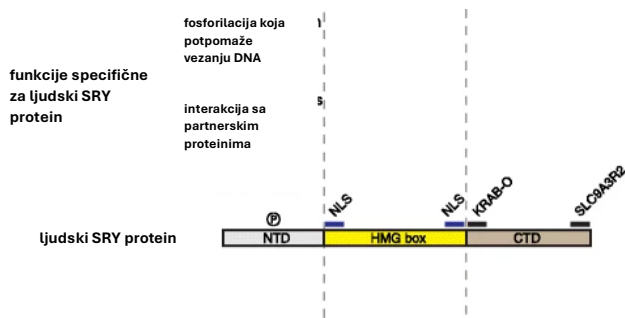
3.1. Genetika

U dijela bolesnika sa 46,XY GD-om genskom analizom ustanovi se mutacija jednog od sljedećih gena: *SRY*, *NR5A1*, *SOX9*, *WT1*, *MAP3K1*, *WNT4*, no u većini slučajeva jasna genetska etiologija ostane nepoznata (6). Gen *SRY* kodira transkripcijski faktor tj. protein *SRY* koji je ključan za diferencijaciju bipotentne gonate u testis. Delecije tog gena uzrok su 20% 46,XY GD-a. Osim toga gen *SRY* potiče sekreciju AMH u Sertolijevim stanicama za vrijeme fetalnog razvoja. Taj proces regulira transkripcijski faktor *SOX9*, koji osim toga regulira i balans između ekspresije *FGF9* i *WNT4*, molekula koje su jedna eksprimirana muškim gonadama, a druga u ženskim. Ako *FGF9* ne aktivira fetus, iako ima i X i Y kromosom, biti će žensko. Gen *SOX9*, koji se nalazi na kromosomu 17 na poziciji 17q24, eksprimiran je također i u embrionalnoj hrskavici stoga će njegova mutacija dovesti i do karpomelične displazije (7). Gen *NR5A1* kodira čimbenik steroidogeneze 1 (*SF1*, eng. steroidogenesis factor 1) koji potiče diferencijaciju Sertolijevih i Leydigovih stanica u fetusa te je također regulator u embrionalnom razvoju nadbubrežnih žlijezda (8). Čimbenik steroidogeneze 1 zajedno sa genom *SOX9* potiče lučenje AMH pa involuiraju Müllerovi kanali. Mutacija gena *NR5A1*, ovisno o tipu mutacije, može dovesti i do kliničke slike 46,XY KGD i 46,XY PGD (9). Čimbenik steroidogeneze 1 također je važan regulator transkripcije gena *StAR* i *P450scc*, koji su bitni u spolnoj diferencijaciji fetusa.

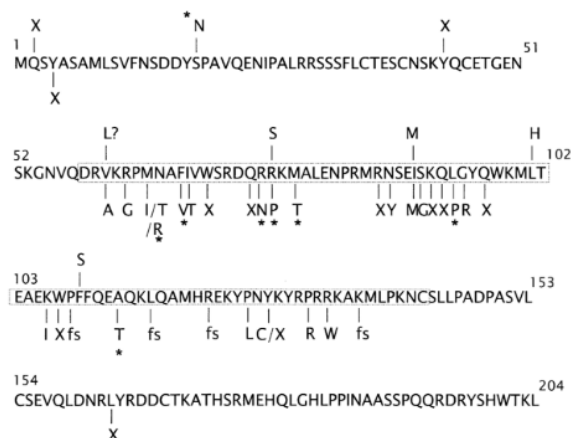
Gen *WT1* upravlja u embrionalnim razvojem bubrega i gonada. On kodira protein *WT33* (prema engl. *Wilms tumor protein*) čija mutacija dovodi do razvoja sindroma Denys-Dash koji

je obilježen difuznom mezangijalnom renalnom sklerozom, Wilmsovim tumorom i gonadnom disgenezom. Mutacije u „*splice donor*“ dijelu gena na intronu 9 mogu uzrokovati sindrom Frasier u kojem se osim GD-a javlja i renalna insuficijencija. Najviše mutacija gena *WT1* nalazimo u egzonu 9 (10).

Ostali geni čija mutacija može dovesti do 46,XY GD-a ali su dokazani u jako malom broju bolesnika su *DMRT1*, *DMRT2*, *DMRT3*, *DHH*, *NR0B1*, *FOG2*, *CBX2*, *PBX1*, *ATRX*, *ZNRF3* (11).



Slika 2. Funkcije domena SRY proteina. Prilagođeno i preuzeto iz referencije (12).

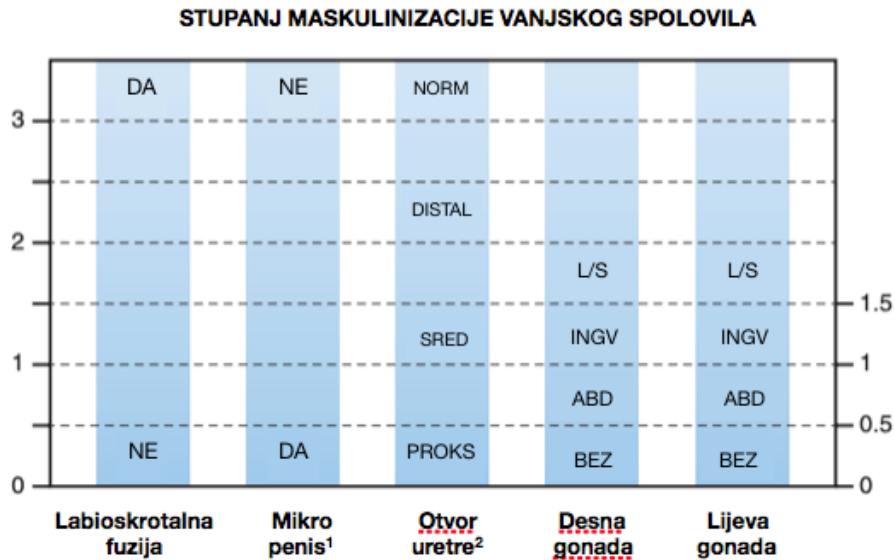


Slika 3. Mutacije na SRY genu koje uzrokuju GD. Prilagođeno i preuzeto iz referencije (13).

4. Klinička slika

Bolesnice s kompletnim 46,XY GD-om (Swyerov sindrom) su ženskog fenotipa s normalnim razvojem Müllerovog kanalnog sustava, uz izostanak sekrecije AMH. Vanjsko spolovilo razvijeno je u ženskom smislu, no gonade su trakaste i intraabdominalno imaju Müllerove strukture (maternicu i jajovode) (14). Najčešće su prvi simptomi primarna amenoreja i izostanak pojave sekundarnih spolnih obilježja u djevojčica tj. zakašnjeli pubertet (15). Sekundarna spolna obilježja su fizičke promjene u vrijeme puberteta koje nastaju zbog djelovanja spolnih hormona. U bolesnica s 46,XY GD-om postoji deficijencija estrogena jer su gonade nefunkcionalne, stoga se ne mogu razviti sekundarna spolna obilježja. To uključuje rast dojki, pubičnu i aksilarnu dlakavost te rast zdjeličnih kostiju. Rast dojki i pubična dlakavost klasificiraju se po Tanneru. Budući da bolesnice imaju trakaste gonade koje su nefunkcionalne folikulogeneza se ne događa stoga je jedan od simptoma i neplodnost (16).

U osoba sa parcijalnim 46,XY GD-om fenotip jako varira. Oni imaju različiti stupanj diferencijacije struktura koje potječu od Wolffovih kanala, a mogu imati i strukture koje potječu od Müllerovih kanala. Kod njih postoji djelomična funkcionalnost Leydigovih stanica. To znači da i vanjski i unutrašnji spolni sustav mogu biti dvosmislena izgleda, iako im je jedina postojeća gonada testis. Klinička prezentacija najčešće obilježena je pojavom dvosmislenog vanjskog spolovila, uz varijabilni stupanj hipomaskulinizacije. Postoji ljestvica prema kojoj se s obzirom na izgled i veličinu spolovila, položaj otvora uretre i položaj gonada procjenjuje stupanj maskulinizacije (slika 3.) (17). Intra-abdominalno se najčešće mogu naći ostaci uterusa i/ili jajovoda. Testisi su slabo diferencirani i često ne dolazi do njihovog potpunog descenzusa. U tih bolesnika povećan je rizik od razvoja gonadoblastoma stoga se najčešće radi profilaktička gonadektomija (18).



Slika 3. Stupanj maskulinizacije vanjskog spolovila prema referenci 17 (van der Straaten S, Springer A, Zecic A *i sur*, J Clin Endocrinol Metab, 2020)

Miješani GD rijedak je oblik, sa incidencijom 1:10000, koji je obilježen mozaičnim kariotipom 45,X/46,XY i slično. Fenotip u takvih bolesnika može varirati od normalnog ženskog vanjskog spolovila, klitoromegalije preko dvosmislenog spolovila do hipospadije ili normalnog penisa. Unutrašnji spolni sustav može imati ostatke Wolffovih ili Müllerovih kanala, čitav testis ili trakaste gonade, vrlo je varijabilno među bolesnicima. Najčešće su te osobe fenotipski muškarci. No mogu biti fenotipa tipičnog za Turnerov sindrom tj. žensko vanjsko spolovilo, nizak rast, kratak vrat, potkovasti bubreg, kratke metakarpalne kosti i srčane greške, ili dvosmislenog vanjskog spolovila (18). Varijacije u fenotipu ovih bolesnika jako su velike.

U svih bolesnika s 46,XY GD-om, neovisno radi li se o kompletnom, parcijalnom ili miješanom obliku, postoji povećan rizik od razvoja gonadoblastoma. Osobe s 46,XY KGD-om su gotovo uvijek ženskoga spola te za njih postoje jasne preporuke koje uključuju profilaktičku gonadektomiju. U osoba s 46,XY PGD i 45,X/46,XY MGD smjernice nisu u potpunosti jasne s obzirom da je u ovoj skupini bolesnika velika učestalost onih koji se rađaju s dvosmislenim spolovilom te velika učestalost rodne disforije (18).

5. Dijagnoza

Najranija sumnja na 46,XY GD može se pobuditi zbog nemogućnosti prikazivanja tipičnog ženskog ili tipičnog muškog spolnog sustava na ultrazvuku nakon 14. tjedna gestacije. Prenatalne dijagnostičke opcije su neinvazivni testovi kojima se iz majčine krvi radi sekvenciranje DNA te invazivni testovi poput amniocenteze ili biopsije korionskih resica nakon kojih se radi kariotipizacija (18).

Dijagnoza 46,XY KGD-a najčešće se ne postavlja u novorođenačko doba jer ova djeca imaju vanjsko spolovilo urednog ženskog izgleda. U rijetkim situacijama se na ovu bolest posumnja neposredno po rođenju i to zbog nesklada između prenatalnog kariotipa (46,XY) s izgledom vanjskog spolovila (žensko). U većina djevojaka se sumnja na bolest postavlja u adolescenciji, i to zbog izostanka pubertetskog razvoja, poglavito razvoja dojki i primarne amenoreje. Inicijalna laboratorijska obrada uključuje mjerenje koncentracije LH, FSH, testosterona, estradiola i AMH uz kariotipizaciju. Tipično se nalaze izrazito povišene koncentracije LH i FSH, uz nizak testosteron, estradiol i AMH. Kako bi se bolje definirala morfologija unutarnjeg spolnog sustava preporučeno je učiniti UZV ili MR zdjelice na kojem se najčešće nalaze maternica i jajovodi te trakaste gonade. Radiološkim metodama se te eventualno može prikazati i gonadoblastom (18).

U djece s 46,XY PGD postoji različit stupanj disgeneze testisa te razliku od djece s 46,XY KDG-om ipak u nekoj mjeri mogu stvarati testosteron i AMH *in utero*. Količina testosterona koji disgenetični testis se stvara *in utero*, nije dovoljna za potpunu maskulinizaciju vanjskog i unutarnjeg spolovila što će rezultirati pojavom dvosmislenog spolovila u vidu mikropenisa s uglavnom teškom hipospadijom, slabije razvijenim skrotumom i najčešće retencijom testisa. AMH se također stvara u nedovoljnoj količini potrebnoj za potpunu involuciju Müllerovih kanala, zbog čega s ovih osoba često inatraabdominalno nalazimo ostatke maternice i jajovoda. Fenotip osoba s 45,X/46,XY MGD-om nalik je fenotipu 46,XY PGD-om, no mnogo varijabilniji. U djece rođene s dvosmislenim spolovilom često postoji asimetrija istoga. Dodatno mogu imati

i fenotipske stigme Turnerovog sindroma te Turnerovom sindromu pridružene kongenitalne anomalije (18).

U novorođenčeta koje s rodilo s dvosmislenim spolovilom, u svrhu preciznije dijagnoze u prvom tjednu života mjere se koncentracije LH, FSH, testosterona, estradiola, DHT i AMH te je potrebno učiniti kariotipizaciju. No za napomenuti je da rezultati hormonskih pretraga kao i fenotip često mogu biti varijabilni. Osim analize hormona iz krvi u prvim tjednima života bitna dijagnostičke metode su ultrazvuk i MR, a kasnije eventualno cistoskopija i genitoskopija (18).

Genetičke analize u svih bolesnika s 46,XY KGD i 46,XY PGD uključuju PCR amplifikaciju *SRY* gena, kariotip, FISH i WES (whole-exome sequencing) i eventualno sekvenciranje cjelokupnog genoma (18). Sekvenciranjem cjelokupnog genoma istovremeno se mogu analizirati regije desetaka tisuća gena, te čak i cijelog genoma te čak i nekodirajućim regijama (7). Nerijetko, i nakon ovih opsežnih analiza nije moguće utvrditi jasan genetski uzrok, iako je on vrlo vjerojatan. Razlog tome su još uvijek ne u potpunosti definirani geni i genski produkti te njihove međusobne interakcije kao i moguća oligogenska etiologija u nekih bolesnika.

Određivanje spola u kojem će se dijete odgajati je odluka roditelja i multidisciplinarnog tipa, a ovisi o izgledu spolovila, rezultatima hormonskih i genetskih pretraga kao i mogućnostima kirurškog liječenja.

6. Liječenje

6.1. Hormonsko liječenje

Hormonska nadomjesna terapija (HNT) neophodna je u većine bolesnika s 46,XY GD-om, neovisno o tipu. Najvažnija svrha HNT-a je potaknuti pubertet i razvoj sekundarnih spolnih obilježja budući da nefunkcionalne gonade to ne mogu fiziološki učiniti. No, to nije jedini cilj HNT-a, spolnim hormonima se također postiže rast i mineralizacija kostiju te se pozitivno djeluje na psihosocijalni i psihoseksualni aspekt bolesnika, i time na općeniti bolji ishod nošenja sa bolešću (19).

6.1.1. Hormonska nadomjesna terapija androgenima

U dječaka početak terapije testosteronom trebao bi biti između 10 i 12 godine, tako da oponaša prirodan početak puberteta (21). Intramuskularne kratko djelujuće injekcije testosteronskih estera (enantat, cipionat) najčešće se koriste u praksi za induciranje puberteta u ovih bolesnika (22,23). Inicijalna doza je 25 do 50 mg mjesečno i zatim povećanje po 50 mg svakih 6 - 12 mjeseci. Doza kratkodjelujućih testosteronskih estera za odrasle je 200 – 250 mg intramuskularno svakih 2 do 3 tjedna. Nuspojave su moguća eritrocitoza i fluktuiranje u raspoloženju i libidu. Od ostalih lijekova HNT koriste se i dugodjelujući testosteron (undecanoat), čija je doza u odraslih 1000 mg svakih 10 do 14 tjedana, transdermalni flasteri, transdermalni gel, čija je doza u odraslih 50 – 100 mg dnevno, tablete testosteronskog undecanoata te bukalni flasteri (5,23).

6.1.2. HNT estrogenima

U djevojčica HNT estrogenom počinje primjenjivati između 9. i 11. godine i to u niskim dozama (jedna šestina do jedna četvrtina doze za odrasle). Titriranje HNT-a estrogenima trebalo bi biti svakih šest mjeseci na osnovu kliničkog odgovora na terapiju tj. razvoja dojki po Tanneru te provjere zrelosti kostiju. Takav način primjene omogućuje postupnu feminizaciju te finaliziranje pubertetskog razvoja dvije do tri godine nakon početka terapije (16). Usprkos činjenici da postoji puno opcija HNT u praksi se najčešće koristi 17 beta estradiol, oralnim ili transdermalnim putem. Transdermalna primjena zaobilazi jetreni metabolizam, što rezultira smanjenom trombogenošću i manjim poremećajem lipidograma u odnosu na oralnu primjenu (26). Inicijalna doza 17 beta estradiol tableta je 5 µg/kg jednom na dan. Svakih 6 do 12 mjeseci titrira se i po potrebi dodaje još 5 µg/kg dok se ne dosegne doza za odrasle od 1 do 2 mg jednom dnevno (27). Za transdermalne flastere 17 beta estradiola inicijalna doza je 3.1 do 6.2 µg dnevno, preko noći (jedna osmina do jedna četvrtina flastera od 25 µg po danu). Doze se mogu povisiti za 3.1 do 6.2 µg/dan svakih 6 mjeseci dok se ne dosegnu doze za odrasle od 50 do 100 µg po danu dva puta tjedno (28). Kada završi rast dojki bolesnice uzimaju dozu za odrasle do danjeg. Ako bolesnice nemaju maternicu koriste samo estrogensku

terapiju, međutim ukoliko imaju, indiciran je progesteron, kako bi se uspostavio menstrualni ciklus (29). Koristi se medroksiprogesteron acetat u dozi od 5 do 10 mg po danu ili mikronizirani progesteron u dozi od 200 mg po danu od prvog do dvanaestog dana mjeseca (16).

6.2. Kirurško liječenje

U djevojaka s 46,XY KGD-om se zbog rizika za gonadoblastoma preporuča profilaktička gonadektomija (40). Kirurški zahvati u bolesnika s 46,XY PGD-om i 46,X/46,XY MGD-om koji se odgajaju kao muška djeca jesu korekcija hipospadije, relokacija testisa u skrotum, resekcija rezidua Müllerove cijevi (34). S kirurškim korekcijama hipospadije najčešće se započinje u drugoj godini života (35). Što se tiče gonada u tih bolesnika, cilj je sačuvati ostatnu funkciju testisa tj. produkciju testosterona i sperme i te učiniti testise dostupnijima za pregled, a u svrhu lakšeg ranog prepoznavanja gonadoblastoma (37,38).

U bolesnica s 46,XY PGD i 46,X/46,XY MGD u kojih se želi postići feminizacija, kirurški zahvati koji se rade su redukcija penisa, stvaranje dva umjesto jednog otvora (jedan otvor mokraćne cijevi, drugi otvor rodnice) te stvaranje velikih i malih usana (labioplastika). Također se, radi rizika od razvoja maligniteta, preporuča profilaktička gonadektomija (41).

7. Zaključak

Poremećaji diferencijacije spola jedni su od najkompleksnijih poremećaja u endokrinologiji. Gonadne disgeneze s 46,XY kariotipom obuhvaćaju heterogenu skupinu bolesti različite etiologije, prirodnog tijeka i stupnja rizika od razvoja komplikacija. Poseban izazov predstavljaju djeca s parcijalnim i miješanim oblicima gonadne disgeneze rođena s dvosmislenim spolovilom. Odluka o tome u kojem će se spolu odgajati dijete izuzetno je kompleksna, ponekad vrlo nejasna, a ukoliko je pogrešna dovodi do nepovratnih psiholoških i fizičkih oštećenja. Rano postavljanje što preciznije dijagnoze te multidisciplinarni i individualizirani pristup omogućuju adekvatno liječenje, praćenje i smanjuju rizik za razvoj komplikacija.

Unatoč izuzetno velikom napretku molekularne medicine postoji još mnogo nepoznanica kako u fiziologiji spolnog razvoja, tako i u patofiziološkim mehanizmima nastanka 46,XY GD-a, te iako nedvojbeno, genetička podloga u oko 30% bolesnika s ovim poremećajima ostaje nerazjašnjena.

8. Literatura

1. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. eds. Williams Gynecology, 3e. McGraw-Hill Education; 2016
2. Mardešić D, Pedijatrija, 2016
3. Byskov AG. Differentiation of mammalian embryonic gonad. *Physiol Rev.* 1986;66(1):71-117. doi:10.1152/physrev.1986.66.1.71
4. Gao X, Xu C, Asada N, Frenette PS. The hematopoietic stem cell niche: from embryo to adult. *Development.* 2018;145(2):dev139691. Published 2018 Jan 22. doi:10.1242/dev.139691
5. Sadler, T.W.. Langman's medical embryology, 14th ed.. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2019.
6. Yiee JH, Baskin LS. Penile embryology and anatomy. *ScientificWorldJournal.* 2010;10:1174-1179. Published 2010 Jun 29. doi:10.1100/tsw.2010.112
7. Elzaiaat M, McElreavey K, Bashamboo A. Genetics of 46,XY gonadal dysgenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022;36(1):101633. doi:10.1016/j.beem.2022.101633
8. Byskov AG. Differentiation of mammalian embryonic gonad. *Physiol Rev.* 1986;66(1):71-117. doi:10.1152/physrev.1986.66.1.71
9. Nielsen J, Friedrich U. Pure gonadal dysgenesis. *Clin Genet.* 1972;3(1):52-58. doi:10.1111/j.1399-0004.1972.tb01725.x
10. Charles, Clayton P, Brown R. Brook's Clinical Pediatric Endocrinology. John Wiley & Sons; 2011
11. Mitchell CL, Harley VR. Biochemical defects in eight SRY missense mutations causing XY gonadal dysgenesis. *Mol Genet Metab.* 2002;77(3):217-225. doi:10.1016/s1096-7192(02)00165-8
12. Assumpcao JG, Benedetti CE, Maciel-Guerra AT et al (2002) Novel mutations affecting SRY DNA-binding activity: the HMG box N65H associated with 46,XY pure gonadal

dysgenesis and the familial non-HMG box R30I associated with variable phenotypes.
J Mol Med (Berl) 80:782–790

13. Mitchell, C. L., & Harley, V. R. (2002). Biochemical defects in eight SRY missense mutations causing XY gonadal dysgenesis. *Molecular Genetics and Metabolism*, 77(3), 217–225. doi:10.1016/s1096-7192(02)00165-8
14. German J, Simpson JL, Chaganti RS, Summitt RL, Reid LB, Merkatz IR. Genetically determined sex-reversal in 46,XY humans. *Science*. 1978;202:53–6.
15. Wong YS, Tam YH, Pang KKY, et al. Clinical heterogeneity in children with gonadal dysgenesis associated with non-mosaic 46,XY karyotype. *J Pediatr Urol*. 2017;13(5):508.e1-508.e6. doi:10.1016/j.jpuro.2017.03.021
16. King TF, Conway GS. Swyer syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(6):504-510. doi:10.1097/MED.0000000000000113
17. The External Genitalia Score (EGS): A European Multicenter Validation Study. van der Straaten S, Springer A, Zecic A, Hebenstreit D, Tonnhofer U, Gawlik A, Baumert M, Szeliga K, Debulpaep S, Desloovere A, Tack L, Smets K, Wasniewska M, Corica D, Calafiore M, Ljubicic ML, Busch AS, Juul A, Nordenström A, Sigurdsson J, Flück CE, Haamberg T, Graf S, Hannema SE, Wolffenbuttel KP, Hiort O, Ahmed SF, Cools M. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):dgz142. doi: 10.1210/clinem/dgz142
18. Simpson JL, Blagowidow N, Martin AO. XY gonadal dysgenesis: genetic heterogeneity based upon clinical observations, H-Y antigen status and segregation analysis. *Hum Genet*. 1981;58(1):91-97. doi:10.1007/BF00284155
19. Brook CGD, Clayton PE, Brown RS. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology*. Wiley-Blackwell; 2009.
20. Atta I, Ibrahim M, Parkash A, Lone SW, Khan YN, Raza J. Etiological diagnosis of undervirilized male/XY disorder of sex development. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2014;24(10):714–718
21. Gg Mendonca BB, Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM. 46,XY disorders of sex development (DSD). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(2):173–187

22. McGriff NJ, Csako G, Kabbani M, Diep L, Chrousos GP, Pucino F. Treatment options for a patient experiencing pruritic rash associated with transdermal testosterone: a review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2001;21(11):1425–1435
23. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6): R229–R239.
24. Domenice S, Arnhold IJ, Costa EM, Mendonca BB. 46,XY disorders of sexual development. [Updated 3 May 2017]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, McLachlan R, Morley JE, New M, Perreault L, Purnell J, Rebar R, Singer F, Trencle DL, Vinik A, Wilson DP, eds. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth, MA: MDTText.com, Inc.; 2000–2017. Available at: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279170/
25. Holterhus PM, Sinnecker GH, Hiort O. Phenotypic diversity and testosterone-induced normalization of mutant L712F androgen receptor function in a kindred with androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(9):3245–3250.
26. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews C, Cauley JA, Stefanick M, Shufelt C, Prentice RL, Kaunitz AM, Eaton C, Wactawski-Wende J, Manson JE. Comparison of clinical outcomes among users of oral and transdermal estrogen therapy in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause*. 2017;24(10):1145–1153.
27. Dunkel L, Quinton R. Transition in endocrinology: induction of puberty. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(6): R229–R239
28. Ankarberg-Lindgren C, Kristrom B, Norjavaara E. " Physiological estrogen replacement therapy for puberty induction in girls: a clinical observational study. *Horm Res Paediatr*. 2014;81(4):239–244.
29. Cools M, Nordenstrom A, Robeva R, Hall J, " Westerveld P, Fluck C, K " ohler B, Berra M, Springer A, " Schweizer K, Pasterski V; COST Action BM1303 working group 1. Caring for individuals with a difference of sex development (DSD): a consensus statement. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(7):415–429.

30. Johnson EK, Finlayson C. Preservation of fertility potential for gender and sex diverse individuals. *Transgend Health*. 2016;1(1):41–44.
31. Creatsas G, Deligeoroglou E, Tsimaris P, Pantos K, KREATSA M. Successful pregnancy in a Swyer syndrome patient with preexisting hypertension. *Fertil Steril*. 2011;96(2):e83–e85
32. Suntharalingham JP, Buonocore F, Duncan AJ, Achermann JC. DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2015;29(4):607–619.
33. Brannstrom M, Dahm Kähler P, Greite R, Molne J, D´iaz-García C, Tullius SG. Uterus transplantation: a rapidly expanding field. *Transplantation*. 2018; 102(4):569–577.
34. Sircili MH, e Silva FA, Costa EM, Brito VN, Arnhold IJ, Denes FT, Inacio M, de Mendonca BB. Long-term ´ surgical outcome of masculinizing genitoplasty in large cohort of patients with disorders of sex development. *J Urol*. 2010;184(3):1122–1127.
35. <https://www.kbc-zagreb.hr/EasyEdit/UserFiles/kir/djecja/hipospadija.pdf>
36. Romao RL, Pippi Salle JL. Update on the surgical approach for reconstruction of the male genitalia. *Semin Perinatol*. 2017;41(4):218–226.
37. Cools M, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP, T’Sjoen G. Managing the risk of germ cell tumourigenesis in disorders of sex development patients. *Endocr Dev*. 2014;27:185–196.
38. Tack LJ, Maris E, Looijenga LH, Hannema SE, Audi L, Kohler B, Holterhus PM, Riedl S, Wisniewski A, Fluck CE, Davies JH, T Sjoen G, Lucas-Herald AK, Evliyaoglu O, Krone N, Iotova V, Marginean O, Balsamo A, Verkauskas G, Weintrob N, Ellaithi M, Nordenstrom A, Verrijn Stuart A, Kluivers KB, Wolffenbuttel KP, Ahmed SF, Cools M. Management of gonads in adults with androgen insensitivity: an international survey. *Horm Res Paediatr*. 2018;90(4):236–246.

39. Sircili MH, Denes FT, Costa EM, Machado MG, Inacio M, Silva RB, Srougi M, Mendonca BB, Domenice S. Long-term followup of a large cohort of patients with ovotesticular disorder of sex development. *J Urol*. 2014;191(5 Suppl):1532–1536.
40. Melša M, Pasini M, Krnić N, Mikloš M, Crkvenac Gornik K, Dumić Kubat K, Sabolić I. 220 46,XY disorder of sex development – partial gonadal dysgenesis – case report. *Archives of Disease in Childhood* 2021;106:A93.
41. Antabak A, Blažević A, Papeš D, Bulić K, Bogović M. *Paediatr Croat*. 2018;62:85-8
42. Bernabe KJ, Nokoff NJ, Galan D, Felsen D, Aston CE, Austin P, Baskin L, Chan YM, Cheng EY, Diamond DA, Ellens R, Fried A, Greenfield S, Kolon T, Kropp B, Lakshmanan Y, Meyer S, Meyer T, Delozier AM, Müllins LL, Palmer B, Paradis A, Reddy P, Reyes KJ, Schulte M, Swartz JM, Yerkes E, Wolfe-Christensen C, Wisniewski AB, Poppas DP. Preliminary report: surgical outcomes following genitoplasty in children with moderate to severe genital atypia. *J Pediatr Urol*. 2018;14(2):157.e1–157.e8.
43. Das DV, Jabbar PK. Clinical and Reproductive Characteristics of Patients with Mixed Gonadal Dysgenesis (45,X/46,XY). *J Obstet Gynaecol India*. 2021;71(4):399-405. doi:10.1007/s13224-021-01448-3

9. Zahvale

Htjela bih se zahvaliti svojoj mentorici doc.dr.sc. Dumić Kubat na pomoći, strpljenju i savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada. Puno joj hvala, bez njene pomoći ovoga ne bi bilo.

Veliko hvala mojim prijateljima koji su lijepe trenutke učinili još ljepšima a one teške manje teškima. Smijeh, razgovori, pomoć, podrška i brojna druženja uljepšali su mi period studiranja.

Apsolutno najveće hvala mome ocu Gordanu, majci Marijani, i pokojnoj baki Veri, što su bezuvjetno vjerovali u mene i pružali mi neograničenu podršku, ljubav, brigu i sigurnost kako u najljepšim trenucima ovog putovanja tako i u onim manje lijepim. Bez vas ovo zasigurno ne bi bilo moguće. Vaša vjera u mene i ljubav su me gurali dalje kroz cijelo moje školovanje.

10. Životopis

Zovem se Iva Radin i rođena sam 15. 10. 1997. godine u Zagrebu. Osnovnu školu Matka Laginje pohađala sam od 2005. do 2012. godine tijekom koje sam završila i 4 razreda Škole za suvremeni ples Ane Maletić. Tijekom ljeta nakon 7. i 8. razreda osnovne škole išla sam na dvotjedne edukacije učenja engleskog jezika u Oxford i Boston, MIT. 2012. upisujem II. gimnaziju u Križanićevoj koju završavam 2016. godine sa odličnim uspjehom te iste godine upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu. Tijekom 2. i 3. godine studija bila sam aktivni član studentske ekipe za prvu pomoć (Stepp) te sudjelovala u aktivnostima sekcije poput edukacije građana o upravljanju automatskim vanjskim defibrilatorom u sklopu javnozdravstvene akcije „Oživi me“, organizaciji edukativnih radionica o praktičnim medicinskim znanjima za studente nižih godina i sl. Tijekom fakulteta sudjelovala sam aktivno i pasivno u simpozijima i kongresima, od kojih bih istaknula Kongres hitne medicine u Puli 2024., na kojem sam prezentirala dva case reporta „Toxic megacolon in a 10-year-old girl: rare and most severe complication of chronic constipation “ i „ A rare case of spontaneous sigmoid colon rupture in Ehlers-Danlos Syndrome “.

U slobodno vrijeme volim boraviti u prirodi, najviše trčati ili planinariti, a ljeti jedriti. Cijelo djetinjstvo aktivno sam se bavila gimnastikom i atletikom.

Aktivno se služim engleskim (B2) i njemačkim jezikom (C1).