

Univerzita Karlova

Pedagogická fakulta

Katedra biologie, geologie a enviromentálních studií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Poruchy sexuální diferenciacie

Sexual differentiation disorders

Kristýna Boušková

Vedoucí práce: RNDr. Edvard Ehler, Ph.D.

Studijní program: Specializace v pedagogice

Studijní obor: Biologie, geologie a enviromentalistika se zaměřením na vzdělávání
– Chemie se zaměřením na vzdělávání

Odevzdáním této bakalářské práce na téma Poruchy sexuální diferenciacce potvrzují, že jsem ji vypracovala pod vedením vedoucího práce samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále potvrzují, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Praze dne 22.3.2024

Ráda bych touto cestou poděkovala vedoucímu mé práce, RNDr. Ing. Edvardu Ehlerovi Ph.D., jenž byl vstřícný ke všem mým dotazům a poskytl mnohé odborné a velmi cenné rady.

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce se zabývá problematikou poruch sexuální diference, jež představuje heterogenní skupinu stavů, zahrnující aspekty embryologie a genetiky. V úvodu práce jsou uvedeny základní termíny jako je intersexualita, poruchy sexuální diference a hermafroditismus společně s jejich objasněním, nejen v kontextu nyní užívané nomenklatury.

V prvních kapitolách jsou podrobně rozebrány procesy embryonálního vývoje a diference pohlavních orgánů včetně odchylek, jež mohou vést k poruchám sexuální diference. V rámci podkapitol jsou popsány genetické a hormonální faktory ovlivňující tyto procesy. Mj. je diskutován význam Leydigových a Sertoliho buněk.

Další část práce se věnuje využívané klasifikaci a nomenklatury poruch sexuální diference, u níž je uvedená klasifikace využita pro účely této práce.

Hlavní část práce se věnuje charakteristice jednotlivých poruch sexuální diference, jako jsou Turnerův syndrom, Klinefelterův syndrom nebo například malformace genitálu. Každý syndrom je detailně popsán, včetně jeho genetických, hormonálních a fenotypických charakteristik.

V závěrečné kapitole je pozornost věnována vývoji v oblasti diagnostiky DSD v posledních letech a vize do budoucna. Jsou zde diskutovány moderní diagnostické metody a technologie, které budou umožňovat přesnější identifikaci a klasifikaci těchto poruch, jež slouží jako reflexe současného stavu v oblasti diagnostiky a etiologie poruch a naznačuje možné směry do budoucna.

Cílem práce je přispět hlubšímu porozumění problematice DSD a poskytnout souhrnný přehled o genetických, anatomických a klinických aspektech těchto stavů. Díky zahrnutí nových poznatků z oblasti diagnostiky nabízí také vhled do aktuálních trendů ve výzkumu.

KLÍČOVÁ SLOVA

intersexualita, poruchy sexuální diference, Klinefelterův syndrom, Turnerův syndrom, Ovotestikulární syndrom

ABSTRACT

This bachelor thesis deals with the issue of disorders of sexual differentiation, which is a heterogeneous group of conditions involving aspects of embryology and genetics. In the introduction of the thesis, basic terms, such as intersexuality, sexual differentiation disorders, and hermaphroditism, are introduced together with their clarification, not only in the context of the nomenclature currently used.

The first chapters discuss in detail the processes of embryonic development and genital differentiation, including the deviations that can lead to disorders of sexual differentiation. Genetic and hormonal factors influencing these processes are described within subchapters. Among other things, the importance of Leydig and Sertoli cells is discussed.

The next section discusses the classification and nomenclature used for disorders of sexual differentiation and its classification used for the purpose of this thesis is presented.

The main part of the thesis is devoted to the characteristics of different disorders of sexual differentiation, such as Turner syndrome, Klinefelter syndrome or genital malformations. Each syndrome is described in detail, including its genetic, hormonal, and phenotypic characteristics.

In the final chapter, attention is given to recent developments in the diagnosis of DSDs and the vision for the future. Modern diagnostic methods and technologies that will allow more accurate identification and classification of these disorders are discussed, which serves as a reflection on the current state of the art in the diagnosis and aetiology of disorders and suggests possible directions for the future.

The aim of this work is to contribute to a deeper understanding of DSDs and to provide a comprehensive overview of the genetic, anatomical, and clinical aspects of these conditions. By incorporating new findings in the field of diagnostics, it also offers insight into current trends in research.

KEYWORDS

intersexuality, disorders of sexual development, Klinefelter syndrome, Turner syndrome, Ovotesticular syndrom

Obsah

1	PORUCHY SEXUÁLNÍ DIFERENCIACE (DSD)	7
2	SEXUÁLNÍ DIFERENCIACE	9
3	EMBRYOLOGIE	11
3.1	POHLAVNÍ CHROMOZOMY	13
3.1.1	<i>Chromozom Y</i>	13
3.1.2	<i>Chromozom X</i>	16
3.1.3	<i>Geny uložené na chromozomu X</i>	17
3.1.4	<i>Chromozomové delece</i>	18
3.2	VÝVOJ TESTIS (VARLETE)	19
3.2.1	<i>Význam Sertoliho buněk</i>	20
3.2.2	<i>Význam Leydigových buněk</i>	21
3.3	SESTUP VARLAT	22
3.3.1	<i>Transabdominální fáze</i>	23
3.3.2	<i>Inguoskrotální fáze</i>	23
3.4	VÝVOJ OVARIÍ	23
3.4.1	<i>Prefolikulární fáze</i>	24
3.4.2	<i>Fáze izolovaných folikulů</i>	25
3.5	VÝVOJ VNĚJŠÍCH POHLAVNÍCH ORGÁNŮ	25
3.5.1	<i>Vývoj mužských zevních pohlavních orgánů</i>	25
3.5.2	<i>Vývoj ženských zevních pohlavních orgánů</i>	26
4	KLASIFIKACE PORUCH SEXUÁLNÍ DIFERENCIACE	27
4.1	KLASIFIKACE PRO ÚČELY TÉTO PRÁCE	28
5	XX STAVY	30
5.1	KONGENITÁLNÍ ADRENÁLNÍ HYPERPLAZIE (CAH), #201910	30
5.1.1	<i>Deficit 21-hydroxylázy – klasické formy CAH</i>	30
5.1.2	<i>Deficit 21-hydroxylázy – neklasické formy CAH</i>	31
5.2	FETÁLNÍ VIRILIZACE VLIVEM MATEŘSKÝCH ANDROGENŮ	32
5.3	TURNERŮV SYNDROM	32
5.4	SYNDROM 47 XXX	34
5.5	MALFORMACE GENITÁLU	35
5.5.1	<i>Mayer-Rokitanský-Kuster-Hauser syndrom, %277000</i>	35

5.5.2	<i>Hypertrofie klitorisu</i>	36
6	XY STAVY	37
6.1	KLINEFELTERŮV SYNDROM	37
6.2	SYNDROM 47 XYY.....	38
6.3	GONADÁLNÍ DYSGENEZE	38
6.3.1	<i>Swyerův syndrom</i>	39
6.3.2	<i>Smíšená gonadální dysgeneze</i>	40
6.4	SYNDROM IMPERATO-MCGINLEYOVÉ.....	40
6.5	SYNDROM ANDROGENNÍ INSENZIVITY, # 300068.....	42
6.5.1	<i>CAIS – syndrom úplné androgenní insenzivity</i>	43
6.5.2	<i>PAIS – syndrom částečné androgenní rezistence</i>	43
6.6	VROZENÉ VADY GENITÁLU	44
6.6.1	<i>Hypospadie</i>	44
6.6.2	<i>Mikropenis</i>	45
6.6.3	<i>Retence testes</i>	45
6.7	HYPOGONADISMUS	46
6.7.1	<i>Kallmanův syndrom</i>	47
6.7.2	<i>Hypoplazie Leydigových buněk #238320</i>	47
7	OVOTESTIKULÁRNÍ SYNDROM	48
8	VÝVOJ V POSLEDNÍCH LETECH	49
	ZÁVĚR	51
	SEZNAM ZKRATEK	53
	SEZNAM POUŽITÝCH INFORMAČNÍCH ZDROJŮ	55

1 Poruchy sexuální diference (DSD)

„K těmto neuvěřitelným věcem se počítá i oboupohlavní rasa, která má pravý prs mužský, aby mu nebránil v práci a levý prs ženský ke kojení nemluvnat. Podle některých svědectví se mezi sebou navzájem páří, a tak se rozmnožují“ (Eco, 2005, s.139)

Poruchy sexuální diference byly v historii lidstva fascinujícím jevem mnohdy opěvovány nadpřirozenými schopnosti. Děti narozené s reprodukčními anomáliemi byly rozpoznávány už za dob Hippokrata a Galéna, kdy bylo pohlaví vnímáno jako spektrum, které zahrnuje mužské muže, ženské ženy, či třeba hermafrodity – dokonalou rovnováhu mezi nimi (DeVun, 2018). Termín poruchy sexuální diference (DSD) zastřešuje vrozené stavy s nesouhlasným vývojem chromozomálního, gonadálního a anatomického pohlaví, jež zahrnují širokou škálu fenotypů, které se týkají endokrinní a reprodukční soustavy (Hughes, 2008; McElreavey a Bashamboo, 2023). Jinými slovy vyjadřuje autonomní vývoj těla, při němž dochází k současnému vývoji různých pohlavních charakteristik, jež společensky chápeme jako typicky „ženské“ či „mužské“, a to na základě různých chromozomálních, genetických a morfologických stavů (Meoded-Danon a Yanay, 2016).

DSD jsou stále ještě nazývané jako intersexualita, nicméně od této nomenklatury se postupně odstupuje, jelikož není považována za citlivou k pacientům. Jako první v roce 1917 použil pojem intersexualita Richard Goldschmidt ve své publikaci *Intersexuality and the endocrine aspect of sex*. Tento termín byl navrhnout, aby mohl být využíván bez nutnosti překladu ve všech jazycích, což u dosavadně používaného názvu „sex-intergrades“ nebylo možné (Goldschmidt, 1917).

S poruchami sexuální diference je mnohdy spojován hermafroditismus, jenž vyjadřuje přítomnost obou pohlavních gonád u dospělého jedince. Hermafroditismus není nic neobvyklého v rostlinné a často i v živočišné sféře, především u nižších rostlin a živočichů. Dalo by se předpokládat, že u hermafroditů budou chybět gonozomy (pohlavní chromozomy), které určují pohlaví jedince. Ve skutečnosti je ale ve světě přírody spousta výjimek. Kupříkladu háďátko obecné (*Caenorhabditis elegans*) může být samec či hermafrodit. Samci mají XO a hermafroditi XX a pohlaví je zde určeno gonozomy (Schwander a Beukeboom, 2011). Naopak u gonochoristů, například krokodýlů, se můžeme setkat s určováním pohlaví na základě teploty při inkubaci vajíček (González a kol., 2019).

Na této problematice můžeme sledovat, že určování pohlaví není jednoduchou záležitostí a ne vždy záleží na přítomnosti gonozomů.

Mnohdy se můžeme setkat se zaměňováním těchto termínů, jelikož se zdánlivě mohou jevit jako synonyma, nicméně hermafroditismus vyjadřuje koexistenci obou pohlaví – člověk je tedy mužem i ženou, nebo naopak není ani muž a ani žena. Zatímco poruchy sexuální diference zahrnují směsici obou, či přechod mezi nimi (*Reproductive Biology: The Natural History of the Crustacea*, 2020). Jinými slovy řečeno, intersexualita (DSD) doslova vyjadřuje, že se daný jedinec nachází „mezi pohlavími“ – pohlavní charakteristiky jsou v těle smíšené.

2 Sexuální diferenciaci

Sexuální neboli pohlavní diferenciaci začíná okamžitě po spojení oocyty se spermií, což zahajuje proces tvorby a následného rozlišení pohlavních znaků v průběhu embryonálního vývoje v děloze (Fingerová, 2007). Pohlavní rozdíly odrážejí široké spektrum odlišností mezi ženami (samicemi) a muži (samci) v oblastech jako metabolismus, genové exprese, kompenzace dávek genů vázaných na pohlavní chromozomy, anatomických struktur, chování, reakcí na stres a délky života (Tower a kol., 2020). Sexuální diferenciaci významně přispívá nejen k dědění genomické informace, ale také k formování genomické rozmanitosti u pohlavně rozmnožujících se organismů (Okashita a Tachibana, 2021).

Sexuální diferenciaci má dvě hlavní interpretace, které mnohdy mohou vést k nedorozumění. Diferenciaci jako pojem vývojové biologie naznačuje změnu buněk a tkání v průběhu ontogeneze, přičemž buňky ztrácejí pluripotenci a nenávratně se zavazují k diferencovanému „osudu“. Z této perspektivy nahlížíme na sexuální diferenciaci jako na nevratné procesy, které determinují mužské a ženské tkáně k odlišným fenotypům v dospělosti. Poněkud jiná interpretace vychází z představy, že jakékoli rozdíly mezi pohlavími v libovolném životním období lze považovat za výsledek sexuální diferenciaci, i když je tento rozdíl vratný či přechodný (Arnold, 2017).

Běžný průběh sexuální diferenciaci je sled tří po sobě jdoucích fází. Nejprve je započata diferenciaci vnitřních gonád na základě chromozomů, následně vznik vývodných cest pohlavních. Poslední fází je vývoj sinus urogenitalis a zevních pohlavních orgánů (Hiort a Holterhus, 2000; Kříž, 2010). Normální pohlavní vývoj před narozením závisí na přesném a koordinovaném sledu různých aktivačních a represivních faktorů. Jakékoli odchylky od obvyklého „vzorce“ diferenciaci se mohou projevit jako poruchy sexuální diferenciaci.

Sexuální diferenciaci je především řízena informacemi, jež jsou obsažené v pohlavních chromozomech. Při oplodnění vajíčka spermií, která může nést buď chromozom X či Y, je určeno chromozomální (genetické) pohlaví. Primárním rozdílem mezi mužem a ženou je charakteristická kombinace pohlavních chromozomů – 46 XY pro muže a 46 XX pro ženy (Weiss, 2010). Nicméně existují případy, kdy nebyl rozhodujícím aspektem karyotyp, tedy genetická výbava jedince, ale jiné faktory (Lisá, 2001).

Projevy lidského vývoje, fyziologie a nemocí jsou výrazně odlišné mezi muži a ženami. Rozdíly mezi pohlavími jsou sledovány v mnoha aspektech lidských onemocnění, zahrnujících například rakovinu, cukrovku, neurodegenerativní poruchy, kardiovaskulární či autoimunitní choroby, což naznačuje, že každé pohlaví má jiné biologické faktory, které chrání před nemocí nebo ji zhoršují. Tyto rozdíly v oblasti zdraví a onemocnění mezi pohlavími jsou částečně ovlivněny přirozenými disproporcemi v pohlavních chromozomech, včetně vlivu exprese chromozomu Y, rozdílů v kompenzaci genových dávek vázaných na chromozomu X a epigenetických regulací (Arnold, 2017; Lopes-Ramos a kol., 2020).

Při určování pohlaví nově narozeného jedince hraje roli hned několik aspektů. Jedním z nich jsou přítomné chromozomy, fyziologie vnitřní žlázy a struktura vnitřního genitálu, výzor zevního genitálu a sexuální identita. Z těchto charakteristik můžeme definovat hned několik typů pohlaví – genetické (chromozomální), gonadální, fenotypové, psychické a matrikální (Fifková a kol., 2008; Lisá, 2001). Jakmile dojde k nesouladu mezi těmito aspekty (případně se objeví obojakost vnitřního a vnějšího genitálu), hovoříme o poruchách sexuální diferenciaci (Kříž, 2010).

Typ	Znak pohlaví	Časový přehled
Genetické	46 XX = žena 46 XY = muž	Fertilizace
Gonadální	Vývoj ovarií, nebo testes	6.–14. týden gestace
Fenotypové	Vývoj vnějších a vnitřních reprodukčních orgánů v závislosti na hormonech	Od 9. týdne gestace
Psychické	Vlastní citění osobnosti	Od dětství
Matrikální (v ČR)	Na základě sociálního a kulturního podtextu – muž/žena	Od narození

Tabulka 1 – Typy pohlaví

3 Embryologie

Základ gonád včetně vnějších a vnitřních pohlavních ústrojí každého jedince je bipotencionální, jelikož mají schopnost se diferenciovat v ovaria nebo testes (Lisá a kol., 2004). Na počátku svého vzniku se tyto gonády skládají z primordiálních buněk, z nichž vznikají gamety, a ze somatických buněk. Tento složitý vývoj závisí na aktivaci specifického procesu pro vývoj testis či ovaria, zatímco druhý je neustále potlačován. Pokud dojde k narušení sítě transkripčních faktorů, které regulují zahájení a udržování procesu pro konkrétní vývoj, může to vést k poruchám sexuální diference. Mutace genů, jež kódují již zmíněné transkripční faktory, může vést k nedovyvinutí gonád, což se projevuje nadbytkem nefunkční vazivové tkáně (Eggers a kol., 2014).

O tomto období mluvíme jako o indiferentním stádiu, kdy nemůžeme během intrauterinního života dle morfologických znaků rozeznat pohlaví jedince, ačkoli díky přítomným chromozomům (X, Y) je genetické pohlaví již dané (Rey a kol., 2020).

V presomitovém období (kolem 18. dne vývoje embrya) z allantois vznikají prvopohlavní nerozlišené buňky – gonocyty (Vacek, 2006). Na rozdíl od somatických buněk se liší chromatinovou tkáně a svou velikostí. Primordiální buňky posléze migrují amoeboidním pohybem do gonadální tkáně ze stěny žloutkového vaku, kde byly původně uloženy již ve 4. týdnu. Během migrace probíhá mitotické dělení a u primordiálních buněk není rozdíl v počtu v rámci odlišného genetického pohlaví (Lisá, 2001; Lisá a kol., 2004; Weiss, 2010). V průběhu migrace může dojít k situaci, kdy se mnoho gonocytů nedostane úspěšně do gonád, a pokud nejsou ve styku s podpůrnými buňkami, degenerují (Weiss, 2010).

Počáteční gonády se diferencují z mezonefros (prvoledvin). Coelomové buňky, jež se nacházejí poblíž úponu dorzální zdvojené vrstvy pobřišnice (mezenteria), se začnou aktivně množit z jednovrstevného epitelu v mnohvrstevný a pronikají mezi buňky mezenchymu genitální lišty ve formě medulárních buněčných provazců (Vacek, 2006; Weiss, 2010). Coelomové buňky, jež zůstávají na povrchu, se postupně transformují na povrchní epitel gonád. Ostatní buňky, které proniknou do mezenchymu, se diferencují do steroidogenního mezenchymu, jenž dává základ hned několika důležitým částem pohlavního ústrojí člověka. Steroidogenní mezenchym součástí retroperitonea se stává základem pro kůru nadledvin. Steroidogenní buňky vznikají z mezenchymu umístěného mediálně a kraniálně, který

zůstává součástí povrchu urogenitálních lišt. Část těchto buněk se mění v buňky Sertoliho v případě mužského vývoje, ve folikulární buňky ve vaječnicích v případě vývoje ženského. Druhá část, která není ve styku s pohlavními buňkami, se diferenciuje v buňky varlat Leydigovy, či thekalní buňky ovarií (Weiss, 2010). V tomto období jsou gonády obou pohlaví velmi morfoloogicky podobné.

Gonocyty, mezenchymové fibroblasty a buňky coelomové (steroidogenní i povrchové) vytvářejí u embryí starých 40–44 dnů indiferentní genitální lišty, z nichž na základě chromozomálního pohlaví následně dojde k vývoji specifických pohlavních žláz (Weiss, 2010; Weiss a Fifková, 2010).

V rámci indiferentního stádia dochází ke vzniku základu pro budoucí zevní genitál embrya. Zpočátku se urogenitální systém skládá z kloaky, kam ústí mezodermální močové a pohlavní cesty (u žen Müllerův kanál, u mužů Wolffův), přičemž kloakální membrána odděluje kloaku od ektodermálního proctodea (Pavlicev a kol., 2022). Základ zevního genitálu je pro muže a ženy stejný a představuje ho *sinus urogenitalis* a *tuberculum genitale* (pohlavní hrbolek). Pohlavní hrbolek se nachází na předním okraji kloaky a vzniká z kloakových řas. Ještě před samotným zahájením pohlavní diferenciacce embryí prochází *tuberculum genitale* rozsáhlým obdobím vývoje a je zodpovědný za rozdílnou morfoloogii ženských a mužských zevních pohlavních orgánů, jako je penis a klitoris. Během 6. týdnu dochází k rozdělování kloaky v základ rekta a *sinus urogenitalis*, jehož důsledkem je lehké mediální prohnutí kloakálních řas a vznik urektálního septa, čímž dojde k naznačení rozdělení kloakové membrány na urogenitální okrsek a anální okrsek. Kloakální řasy se v rámci tohoto procesu rozdělí na přední uretrální řasy a zadní anální řasy. Po stranách uretrálních řas dochází k bujení mezenchymu, čímž dochází k založení genitálních valů, které u mužského pohlaví dávají základ valům skrotálním a u ženského zakládají *labia majora*. Základ pro vznik dvou kavernózních těles tvoří mezenchym genitálního hrbolku, zatímco pro houbovitě těleso jej tvoří mezenchym poblíž *glans* a uretrálních žláz. Obě membrány (genitální i anální) se v průběhu vývoje rozpadají, nicméně rozpad genitální membrány otevírá ústí do urogenitálního sinusu, po jehož otevření se genitální hrbolek nazývá jako falus (*phallus*), který je až do tohoto stádia morfoloogicky pohlavně invariantní. Jelikož jsou procesy v rámci indiferentního stádia stejné pro muže i ženy, předpokládá se,

že jsou nejen hormonálně nezávislé, ale i genům z NRY (Armfield a Cohn, 2021; Pavlicev a kol., 2022; Vacek, 2006; Weiss, 2010).

3.1 Pohlavní chromozomy

U taxonů s heteromorfními pohlavními chromozomy (savci, ptáci...) jsou všechny pohlavní rozdíly způsobeny genetickou nerovností pohlavních chromozomů samčích a samičích zygot (Arnold, 2017). U lidí nalezneme dva pohlavní chromozomy – X a Y. Ženy mají dva chromozomy X, zatímco muži mají jeden chromozom X a jeden chromozom Y. Chromozom X je cca 2,6× větší než chromozom Y. Ačkoli se chromozomy od sebe liší velikostí a genovým obsahem, nalezneme na jejich koncových úsecích na obou raménkách homologní pseudoautozomální oblasti (PAR). Skrze tyto oblasti jsou chromozomy X a Y schopny vytvořit „homologní pár“ a může proběhnout výměna genů mezi chromozomy (Arnold, 2004; Li, 2011). Jediným základním zdrojem všech následných pohlavních rozdílů během vývoje (a dospělosti) je odlišné zastoupení genetického materiálu X a Y. Předpokládá se, že ostatní faktory, jako jsou například autozomální geny a prenatální prostředí zygoty, jsou u mužských a ženských zygot průměrně stejné (Arnold, 2017). Pokud dojde k výskytu abnormálního karyotypu (např. XXY), řídí se sexuální diferenciací přítomností chromozomu Y. Jinak řečeno jedinec s chromozomální výbavou XXY prochází mužskou diferenciací, ač je druhotně feminizovaný a neplodný (Vacek, 2006).

3.1.1 Chromozom Y

Geny uložené na heterologické části chromozomu Y se dědí paternálně a ve většině délky chromozomu Y (95 %) nedochází během meiózy k rekombinaci. Je tedy vždy v haploidním stavu, a proto je při dědění nedotčený. Má důležité funkce specifické pro muže s přímými dopady na mužskou reprodukci, včetně determinace varlat a mužské plodnosti (Quintana-Murci a kol., 2001a).

Chromozom Y neprojevuje své účinky pouze na úrovni pohlavních gonád, ale má také buněčně autonomní vlivy, jež vedou k odlišnostem mezi buňkami nesoucími chromozom Y a buňkami bez tohoto chromozomu. Jedním z příkladů je gen SRY, který má přímý vliv na mozek a způsobuje jeho pohlavně specifické fungování. V případě zdravých mužských dopaminových neuronů reguluje biosyntézu dopaminu a motorické funkce (Czech a kol.,

2014). Další geny na chromozomu Y plní přirozeně mužské funkce, jelikož ovlivňují zárodečné buňky autonomním způsobem a jsou klíčové pro proces spermatogeneze. Jiné geny chromozomu Y, případně genová oblast, mohou naopak přispívat k prohlubování rozdílů mezi pohlavími u autoimunitních onemocněních (Arnold, 2017).

SRY Gen ([*480000](#))

U lidí (a jiných savců) je samec heterogamického pohlaví (XY). To vedlo k hledání genu na chromozomu Y, který způsobuje, že se bipotencionální gonáda vyvíjí mužským směrem (Cameron a Sinclair, 1997). Nejznámější gen na Y chromozomu je SRY (sex-determining region Y chromosome gen), který se nachází na krátkém raménku chromozomu Y a je nezbytný pro aktivaci vývoje varlat (Kurtz a kol., 2021; Smith a Sinclair, 2000). Mutace v tomto genu jsou spojeny se sterilním fenotypovým vývojem ženy. Jedná se o gen s jediným exonem, který kóduje 79 aminokyselin dlouhý transkripční faktor typu HMG boxu (high mobility group), který je znám svou schopností vázat se na DNA (Ambulkar a kol., 2021; Sinclair a kol., 1990). Protein, který je kódován genem SRY, nejenže interaguje s DNA prostřednictvím navázání, ale také vykazuje schopnost dramaticky ohnout cílovou DNA. Tuto schopnost lze interpretovat tak, že ohnutí DNA umožňuje uspořádat ostatní regulační elementy tak, aby byly blízko sebe. Tímto způsobem SRY pravděpodobně usnadňuje proces transkripce, jelikož vytváří přístupnější strukturu pro další proteiny regulující transkripci. Tyto proteiny nakonec přispívají k diferenciaci gonadálních buněk (Giese a kol., 1992; Norman a Henry, 2015). SRY, bez ohledu na jeho přítomnost či nepřítomnost, představuje klíčový determinant pohlavní nerovnosti, jenž ovlivňuje diferenciaci gonád. Gonadální diferenciaci je základem celoživotních rozdílů v plazmatických hladinách gonadálních steroidních hormonů, jako jsou progesteron, estradiol či testosteron. Tyto hormony přímo vedou k odlišnostem mezi tkáněmi jednoho a druhého pohlaví (McCarthy a Arnold, 2011). Gen SRY působí jako hlavní gen regulující kaskádu vývoje varlat společně s geny například WT-1 (Willms Tumor 1), SF-1 (Steroidogenic factor 1) a SOX-9 (Quintana-Murci a kol., 2001b).

Vztah SRY s dalšími geny, které se podílejí na determinaci pohlaví

Mutace v rámci WT-1 ([*607102](#)) mohou způsobit nedostatečný sestup varlat a genitální abnormality, které jsou dávány do kontextu s poruchami v androgenní signální dráze (Ferrari

a kol., 2022). V jiných případech jsou genitální abnormality spojovány s WAGR syndromem, při němž dochází k částečné deleci chromozomu 11p a k následné ztrátě WT-1 a přilehlých genů (Blecher a Erickson, 2007; Ferrari a kol., 2022). U mutací genu WT-1, které způsobují úplnou gonadální dysgenezi, je zřejmé, že dojde k maldescenci varlat v důsledku absence vytvořeného varlete, které by mohlo sestoupit, a že se začnou vyvíjet ženské pohlavní orgány v důsledku nedostatku Leydigových buněk pro produkci androgenů. Lze očekávat, že mutace nebo delece WT-1 způsobují částečnou gonadální dysgenezi, nebo že abnormální diferenciací Leydigových buněk budou způsobovat mírnější genitální abnormality (Lim a kol., 2001; Rey a kol., 2020). Bez ohledu na to, zda mutace WT-1 způsobují abnormální produkci androgenů nebo dysfunkcí androgenních receptorů (jako například u syndromu WAGR či Denys-Drashova), oba navrhované mechanismy předpokládají, že defekty WT-1 a androgenů/androgenních receptorů mají společnou cestu k narušení sexuální diferenciaci (Blecher a Erickson, 2007; Lim a kol., 2001; Rey a kol., 2020).

SF-1 (kódovaný genem NR5A1, nazýván jako steroidogenní faktor, [*184757](#)) je klíčovým regulátorem vývoje a funkce nadledvin a reprodukčního systému. Ukazuje se, že variace SF-1 lze nalézt v kontextu řady fenotypů v souvislosti s poruchami pohlavního vývoje (DSD) u 46 XY s různým stupněm testikulární dysgeneze, hypospadie, nebo například primární ovariální insuficiencí u žen, kdy SF-1 má pravděpodobně různé účinky na vaječník, včetně vlivu na endokrinní funkce (Ferraz-de-Souza a kol., 2011; Kouri a kol., 2024; Lin a Achermann, 2008; Suntharalingham a kol., 2015). SF-1 aktivuje všechny steroidní enzymy nejen v gonádách, ale i v nadledvinách a jeho funkce je závislá na cytochromu P450 (viz níže) (Weiss, 2010). V současné době bylo popsáno 188 různých mutací tohoto genu, jež jsou spojené s DSD a mužskou neplodností. (Kouri a kol., 2024)

Hlavním úkolem SRY je přímá aktivace genu SOX-9 ([*608160](#)), který rovněž kóduje transkripční faktor (TF SOX-9). TESCO (testis-specific enhancer core element) zprostředkovává expresi SOX-9 v testis a jeho regulaci. SRY se totiž spolu s SF-1 (steroidogenní faktor) váže na více elementů uvnitř TESCO (Rey a kol., 2020; Veitia, 2010). SF-1 iniciuje expresi SOX-9 tím, že se přímo naváže a zaktivuje „testis-specific enhancer“ zvaný TES, jehož základní prvek je již zmíněné TESCO (Sreenivasan a kol., 2018). Exprese

SOX-9 je dále regulována a udržována prostřednictvím synergické aktivace TES pomocí SF1-SRY, respektive SF1-SOX9 (Sreenivasan a kol., 2018). Význam enhanceru TESCO v regulaci hladiny SOX-9 byl prokázán jeho delecí u myši, která vedla ke snížení exprese SOX-9 i jeho cílové AMH (Gonen a kol., 2017). Dá se tedy říct, že SOX-9 reguluje expresi AMH a taktéž tedy spouští diferenciaci Sertoliho buněk (Russell a kol., 2022).

Anti-Müllerův hormon (AMH, [*600957](#)) je znám pro svou roli při sexuální diferenciaci v brzkém embryonálním vývoji. Mj. byl před pár lety identifikován jako spolehlivý marker ovariální rezervy, jenž může pomoci předpovědět časnou ztrátu ovariálních folikulů a menopauzu (Victoria a kol., 2019). Zároveň může sloužit i jako „pomocník“ pro predikci syndromu polycystických vaječníků (PCOS). V neposlední řadě existuje řada důkazů, jež poukazují na zapojení AMH do patogeneze PCOS, kupříkladu hladiny AMH jsou u žen se syndromem polycystických vaječníků zvýšené (Di Clemente a kol., 2021). Sertoliho buňky exprimují vysokou úroveň exprese AMH již za doby diferenciace – u mužů vysoká hladina exprese AMH trvá až do puberty, poté klesá (Rey a kol., 2020). Pokud má plod mužského chromozomálního pohlaví nízkou nebo žádnou expresi AMH, způsobuje to současný vývoj mužských a ženských genitálií (Rey a kol., 2020; Russell a kol., 2022).

3.1.2 Chromozom X

Při chromozomálně ženském pohlaví dochází k vyrovnání genetického rozdílu napříč chromozomy X a Y prostřednictvím inaktivace velké části jednoho chromozomu X (tzv. XCI). Proces inaktivace je iniciován dlouhým nekódujícím RNA transkriptem (lncRNA) specifickým pro inaktivovaný chromozom X (tzv. Xist, [*314670](#)) dosaženým prostřednictvím několika synergicky tlumícími cestami (Balaton a kol., 2018). lncRNA je exprimována a obalí neaktivovaný chromozom X (Xi). Tento proces spouští kaskádu událostí zahrnující například odstranění aktivních histonových modifikací a přidání histonových modifikací s represivním charakterem. Tato série změn vede ke zhuštění do kulatějšího tvaru ve srovnání s druhým aktivním chromozomem X. Podstatné je taktéž podotknout, že ne všechny geny na Xi jsou v potlačeném stavu – odhaduje se, že přibližně 15-30 % všech genů Xi uniká genové represi a je exprimováno (Sun a kol., 2022). XIST je obvykle spojovaný s vyvoláváním podobností mezi ženami (samicemi) a muži (samci). Představuje faktor, který hraje klíčovou roli v rozdílech při diferenciaci buněk XX a XY. Je

evidentní, že exprimace XIST a aktivace hlavního epigenetického mechanismu, jenž není aktivní v buňkách XY, představují klíčové odlišnosti. Navzdory tomu však stále chybí podrobnosti o konkrétních diferenačních účincích, které XIST vyvolává (Arnold, 2022; McCarthy a Arnold, 2011). Inaktivovaný chromatin vytvoří tzv. Barrovo tělísko (sex-chromatin), které se vyskytuje pouze v případě chromozomálně ženského pohlaví při běžné sexuální diferenciaci jako prostředek kompenzace dávek genů vázaných na chromozomech. Barrovo tělísko je viditelné pouze v interfázní fázi buňky a objevuje se jako intranukleární struktura/hmota obvykle ležící naproti jaderné membráně, a lze jej využít k určení pohlaví jedince. Potlačením aktivity uniká část chromozomu – jedná se o již zmíněné pseudoautozomální oblasti (Bhardwaj a kol., 2020a, 2020b; Vacek, 2006; Weiss, 2010).

U mužů s pouze jedním chromozomem X se častěji projevují fenotypové účinky variací vázaných na chromozom X. To je způsobeno absencí jiné alely X, což znamená, že není žádná alternativní forma genu k nápravě potenciálně defektních genetických variant. Naopak u žen, které mají dva chromozomy X, je riziko projevení těchto účinků nižší v důsledku tlumícího účinku jiné alely na druhém chromozomu X a možností inaktivace chromozomu X ve prospěch „zdravé“ alely, což pomáhá minimalizovat dopady genetických variant na fenotyp (Arnold, 2022).

3.1.3 Geny uložené na chromozomu X

Chromozom X je nezbytný, jelikož buňka není schopná při jeho absenci přežít. Tento chromozom nese mnoho klíčových genů, které jsou zásadní pro normální funkci organismu včetně genů svázaných se sexuální diferenciací.

Gen podmiňující citlivost na androgeny je lokalizován na chromozomu Xq11-12 a patří do rodiny genů steroidních hormonů. Tento gen obsahuje 8 exonů značených A-H. Podobně jako ostatní členové skupiny transkripčních faktorů, exony genu AR kódují různé funkční oblasti bílkoviny, jako je například DNA-vázající doména (DBD), která je kódovaná exony 2 (B) a 3 (C), nebo ovlivňování vazby androgenů exony E-H (Weiss, 2010). Androgeny jsou klíčové steroidní hormony, jež ovlivňují projevy mužského fenotypu. Působení androgenů je zprostředkováno prostřednictvím androgenního receptoru (AR, [*313700](#)). Po navázání ligandu se tento receptor přesouvá do jádra, kde reguluje expresi genů, které reagují na androgeny. Mutace, které způsobují úplné narušení funkce androgenního receptoru (AR),

vedou k úplné feminizaci jedinců s chromozomy 46 XY a k syndromu úplné androgenní insenzivity (CAIS), který se fenotypově projevuje jako ženský. Mutace, které nezpůsobují úplné narušení funkce AR, mohou vyvolat různorodé mírnější formy, jež se mohou projevit od nejednoznačných genitálních forem u novorozenců, k minimální androgenní insenzivitě (MAIS) a neúplné androgenní insenzivitě (PAIS) až po idiopatickou neplodnost (Bakker, 2022; Gelmann, 2002; Yong a kol., 2003).

DAX-1 ([*300473](#)), nacházející se na krátkém raménku chromozomu X, představuje klíčový regulátor steroidogenního faktoru SF-1. Jeho funkce jako antagonisty SF-1 během vývoje gonád korespondují s tím, že u lidí dochází k podobnému fenotypovému projevu při duplikaci oblasti chromozomu X obsahující tento gen jako při mutacích v SF-1. Přesto zůstává nejasné, jak dochází k narušení s podobnými projevy jako u SF-1. U lidí způsobuje mutace v tomto genu vývoj kongenitální adrenální hyperplazie (CAH) a další onemocnění spojená s chromozomem X (Iyer a McCabe, 2004; Puttabyatappa a kol., 2020; Szeliga a kol., 2021).

3.1.4 Chromozomové delece

Pro genetickou determinaci pohlaví je nezbytné, aby genetická varianta převzala kontrolu nad kaskádou procesů, které určují pohlaví. Tento proces může být iniciován bodovou mutací v genu, která může buď vyloučit jeho funkci, nebo vytvořit novou. Kromě toho může genetická variabilita vzniknout i prostřednictvím duplikace genu s následnou neofunkcionalizací, delecí či regulačními změnami (Furman a kol., 2020; Harkess a kol., 2017).

Delece dlouhého raménka chromozomu 10q, která zahrnuje geny EMX2 ([*600035](#)) a FGR2 ([*176943](#)), je asociována s fenotypem gonadální dysgeneze 46 XY. Ztráta genů z deletované oblasti je zodpovědná za výskyt atypických genitálií (Faria Jr a kol., 2023). Na chromozomu 10q jsou taktéž lokalizovány geny kódující steroidní cytochrom P450 ([*613815](#)), C17 hydroxylázu a 17,20 liázu. (Weiss, 2010) Delecí, zejména v kontextu s P450, je narušena hydroxylační aktivita steroidních hormonů jako testosteron, progesteron či kortizol (Niwa a kol., 2020; Weiss, 2010). Mutace genů kódující enzymy jako P450 a C17 hydroxylázu mohou vést ke kongenitální adrenální hyperplazii (Titi-Lartey a Khan, 2020).

Na krátkém raménku 9p nalezneme gen DMRT1 ([*602424](#)), který je významný pro genetiku poruch sexuálního vývoje. DMRT1 zastává klíčovou roli při diferenciaci varlat, působící jak v zárodečných, tak v somatických buňkách. Delece a nedávno identifikované bodové mutace ve studii z roku 2015 ukazují na fakt, že bodová mutace v tomto genu vedla při narození k úplné změně mužského pohlaví na ženské. Delece 9p a bodová mutace postihla pouze jednu kopii genu, což naznačuje, že DMRT1 je pro vývoj testes haploinsuficientní (Murphy a kol., 2015; Zarkower a Murphy, 2022).

3.2 Vývoj testis (varlete)

U savců byl prozatím identifikován jediný genetický spouštěč kaskády diferenciaci pohlaví. Nachází se na Y chromozomu a jedná se o faktor determinující vývoj testes SRY gen, který je uložen v oblasti krátkého raménka chromozomu. Za nepřítomnosti genu SRY by došlo k vývinu ženského embrya (Sekido a Lovell-Badge, 2012; Weiss, 2010). Tento gen je exprimován v pre-Sertoliho buňkách v 7. týdnu v gonádách XY. SRY kóduje transkripční faktor SOX-9, který je nezbytný pro zahájení definitivní diferenciaci Sertoliho buněk z prekursorů podpůrných buněk, jež by se jinak diferenciovaly v granulózní ovariální buňky. K diferenciaci přispívá taktéž SF-1 (Lucas-Herald a Mitchell, 2022; Titi-Lartey a Khan, 2020).

Vývoj gonád je zahájen během 10. embryonálního dne. Nediferencovaná soustava se v 7. týdnu skládá ze dvou párů kanálků – mezonefrického (Wolffova) a paramesonefrického (Müllerova). U mužů dochází k regresi apoptózou buněk paramesonefrických vývodů vlivem AMH. Indukčním vlivem SRY dochází k sekreci faktoru, který působí chemotakticky na Wolffovy kanálky, čímž způsobí vrůstání do genitální lišty. Tato exprese dále hraje roli při uvolňování SF-1, jež prostřednictvím SOX-9 zahájí diferenciaci indiferentních buněk provazců v Sertoliho buňky (Vacek, 2006). Testikulární Leydigovy buňky produkují testosteron, jehož sekrece je zpočátku autonomně regulována, nicméně později je ovlivňována choriogonadotropinem (hCG) z placenty matky (Lisá, 2001). Testosteron indikuje diferenciaci mezonefrických kanálků v nadvarle, chámovody včetně konečného úseku a semenné vajíčky. Po metabolizaci na dihydrotestosteron se taktéž podílí na maskulinizaci urogenitální dutiny a diferenciaci zevních pohlavních orgánů v penis a šourek (Libretti a Aeddula, 2023). Přeměna na 5 α -dihydrotestosteron je způsobena vlivem

5 α -reduktázy typu 2, jež je kódována genem SRD5A2. Pokud dojde k mutaci genu SRD5A2, objevují se u mužů dvojznačné genitálie. Nicméně bylo prokázáno u některých případů poruch sexuální diferenciacce, že existují jakási „zadní vrátka“ prostřednictvím enzymů, které nejsou zapojeny do klasické steroidogenní cesty, kdy dochází k přeměně androstediolu na 5 α -dihydrotestosteron prostřednictvím AKRS2/4. Toto naznačuje, že pro běžnou mužskou maskulinizaci plodu je nutná funkčnost jak SRD5A2, tak AKRS2/4 (Teerds a Huhtaniemi, 2015).

3.2.1 Význam Sertoliho buněk

Varlata jsou předurčena k plnění dvou důležitých funkcí – produkce testosteronu (steroidogeneze) a udržování vývoje zárodečných buněk. V tomto procesu Sertoliho buňky hrají klíčovou roli, a to zejména v embryonálním vývoji varlat. Jsou považovány za nejsložitější typ buněk organismu na základě jejich schopnosti vytvářet mikroprostředí pro vývoj zárodečných buněk (Shah a kol., 2021). Tyto somatické buňky tvoří hlavní strukturální složku semenných kanálků, kde se podílí na tvorbě fyzické bariéry mezi krevními cévami a semennými kanálky. Dalo by se říci, že mají jistou funkci „pečovatele“ pro spermatogenní buňky, neboť nejen poskytují podporu vyvíjejícím se zárodečným buňkám, ale také jim poskytují živiny nezbytné pro vývoj varlat a kompletní spermatogenezi v pubertě a v dospělosti. Závislost zárodečných buněk na získání živin ze Sertoliho buněk je dána přítomností již zmiňované hematotestikulární bariéry. Vyvíjející se buňky nedokáží metabolizovat makromolekuly, jako jsou lipidy, sacharidy či proteiny, a nejvhodnějším zdrojem energie je laktát, který od Sertoliho buněk získávají. Mj. jim není poskytován pouze laktát, ale také další živiny jako aminokyseliny, vitamíny a ionty kovů (Shah a kol., 2021). Sertoliho buňky taktéž poskytují zárodečným buňkám imunologickou ochranu, jelikož zabraňují tomu, aby nové antigeny vznikající během spermatogeneze vyvolávaly autoimunitní reakci. Specifické proteiny vytvářené Sertoliho buňkami nejsou pro lidské tělo považovány za vlastní, a tak by podléhaly imunitním reakcím. Aby se tomuto vyhnuly, vytváří za hematotestikulární bariérou imunitně privilegované místo pro vyvíjející se zárodečné buňky. Propustnost krevní bariéry je velmi omezená, aby nedošlo k proniknutí imunitních buněk a protilátek do tohoto místa. Proto můžeme považovat varlata za imunologicky privilegovanou tkáň, podobně jako mozek (Thumfart a Mansuy, 2023).

Kromě toho se podílí i na fagocytóze apoptických spermatocytů, či bakterií a sekreci endokrinologických signálů (Thumfart a Mansuy, 2023; Titi-Lartey a Khan, 2020). Všechny tyto funkce ukazují na komplexnost a multifunkčnost Sertoliho buněk v podpoře a vývoji funkce varlat.

Sertoliho buňky začínají produkovat AMH v 7. týdnu vývoje. Rozdíly v AMH lze pozorovat u mnoha forem poruch sexuální diferenciaci, jako například u Klinefelterova a ovotestikulárního syndromu (Lucas-Herald a Mitchell, 2022). Předpokládá se, že význam uplatňuje i DMRT-1, a to hlavně po porodu. DMRT-1 je nezbytný pro udržování funkce Sertoliho buněk a jeho podmíněná ztráta vyvolává transdiferenciaci v buňky obdobné granulóze (Major a kol., 2021).

3.2.2 Význam Leydigových buněk

Leydigovy buňky v reakci na luteinizační hormon produkují testosteron, který je nezbytný pro diferenciaci mužské pohlavní soustavy ve fetálním období, virilizaci mužských zevních genitálií, pubertální zrání Sertoliho buněk, po němž následuje meiotická progresse mužských pohlavních buněk. Testosteron má taktéž morfogenetické účinky na nereprodukční orgány, jako je například mozek (Bhattacharya a Dey, 2023; Papadopoulos a Zirkin, 2021).

Předpokládá se, že fetální Leydigovy buňky v embryonálním vývoji vznikají z buněk exprimujících steroidogenní faktor (SF-1), jejichž diferenciaci podporuje růstový faktor PDGF-A ([*173430](#)) a gen DHH (desert hedgehog homolog, [*605423](#)). I přes to, že samotné fetální Leydigovy buňky nejsou mitoticky aktivní, je pozorován výrazný nárůst jejich počtu během embryonálního vývoje. Tento fakt naznačuje, že nové buňky se pravděpodobně tvoří zejména diferenciací progenitorových (unipotentních) buněk. Navzdory udržovaně vysokým hladinám luteinizačního hormonu v plazmě dochází na konci těhotenství vlivem poklesu choriového gonadotropinu k regresi fetálních Leydigových buněk plodu v pozdním fetálním věku, a tato regresivní tendence pokračuje i po narození, kdy téměř všechny vymizí během prepubertálního období (Bhattacharya a Dey, 2023; Zirkin a Papadopoulos, 2018).

Nedávné studie naznačují, že INSL3 (insuline-like growth factor 3, [*146738](#)), který je produkován fetálními Leydigovými buňkami hraje roli při sestupu varlat. Jeho úkolem je iniciace ztlustění gubernacula, jehož výsledkem je udržení varlat v tříselné oblasti, zatímco ostatní břišní orgány se vyvíjejí anterodorzálním směrem. Sekrece je stimulována hCG

z placenty matky a také luteinizačním hormonem z přední hypofýzy plodu. Mutace INSL3 jsou spojovány u pacientů s kryptorchismem i v kontextu poruch sexuální diference (Elamo a kol., 2022; Ivell a kol., 2022; Rey a kol., 2020).

Zajímavým jevem je přetrvávání některých fetálních Leydigových buněk i v dospělosti, ačkoli není pravděpodobné, že by tyto buňky měly v dospělosti významný podíl na produkci testosteronu (Zirkin a Papadopoulos, 2018). Mnohé studie na myších naznačují, že fetální a dospělé Leydigovy buňky exprimují odlišné geny, přičemž by vznikaly a fungovaly odlišně. Obě populace Leydigových buněk se tedy liší jak morfoloicky, tak histoloicky a fyzioloicky (Barsoum a kol., 2013; Bhattacharya a Dey, 2023).

Během pubertálního zrání varlat se diferencují dospělé Leydigovy buňky (ALC), jež osidlují testikulární intersticiu. Jejich původ není zatím objasněn – nejspíše pochází z dediferencovaných fetálních Leydigových buněk, které již ztratily schopnost vyžít a získat specializované funkce, nebo se přímo diferencují z kmenových buněk (Bhattacharya a Dey, 2023). Oproti fetálním Leydigovým buňkám jsou zcela závislé na luteinizačním hormonu a testosteronu. V reakci na luteinizační hormon, který se váže na receptor LH-R na ALC, je iniciován druhý posel cAMP, jenž následně aktivuje proteinkinázu A (PKA) a indukuje expresi StAR (steroidogenic acute regulatory protein, [*600617](#)). StAR působí na mitochondrie tak, že dojde k transportu a uvolňování cholesterolu z plazmatické membrány a intracelulárních zásob do mitochondrií. Následně dojde k přenosu z vnější mitochondriální membrány do vnitřní mitochondriální membrány, přičemž tento proces vede ke steroidogenezi. Mutací StAR může dojít k poruchám syntézy androgenů u 46 XY DSD (Bhattacharya a Dey, 2023; Papadopoulos a Zirkin, 2021).

3.3 Sestup varlat

Sestup varlat je složitý proces, jenž závisí na řadě faktorů, včetně růstu a reorganizace specifických gonadálních ligament a vzájemné interakce hormonů. Pro vysvětlení tohoto procesu je využit dvoufázový model, který jej dělí na dvě morfoloicky a hormonálně odlišné fáze (Reny a kol., 2023; Titi-Lartey a Khan, 2020). Ačkoli je tento model stále předmětem diskuzí, jedná se o přehledné a možná že i nejpřijatelnější schéma.

3.3.1 Transabdominální fáze

V raném vývoji jsou důležité dva anatomické vazy – *ligamentum suspensorium craniale* (CSL) a *gubernaculum testis*. Zpočátku se mužské i ženské gonády nacházejí vysoko v břišní dutině poblíž ledvin. *Ligamentum suspensorium craniale* váže horní částí varlata k bránici, zatímco *gubernaculum* jej váže dolní částí k inguinální (tříselné) oblasti (Elamo a kol., 2022). Vlivem působení testosteronu CSL degeneruje, čímž dochází k uvolnění varlat od jeho kraniálního konce. Naopak u žen CSL přetrvává, čímž dochází k setrvání vaječníků v pánevní dutině a vzniká z něj *ligamentum suspensorium ovarii*. V tomto období dochází k ztlušťování gubernacula, nejspíše zvýšením koncentrací glykosaminoglykanů a kyseliny hyaluronové, což napomáhá umístění varlat v blízkosti tříselného kanálu. Předpokládá se, že k tomuto procesu dochází mezi 8.–15. týdnem těhotenství (Reny a kol., 2023).

3.3.2 Inguoskrotální fáze

Ke druhé fázi dochází po delším časovém odstupu, a to kolem 25. –35. týdne gestace, a je zcela závislé na androgenech. Důležitým předpokladem pro tuto fázi je zesílení gubernacula a zvýšený tlak v břišní dutině v důsledku rostoucích orgánů plodu, jež vedou ke vzniku tříselného kanálu. Vznik inguinálního kanálu je taktéž závislý na genezi *processus vaginalis*, jež představuje herniaci pobřišnice. Dochází ke kaudálnímu prodloužení gubernacula, čímž vzniká *processus vaginalis*, a jakmile vstoupí do kaudální břišní stěny, začne se vývoj tříselného kanálu. Fúzí labioskrotálních záhybů dojde ke vzniku šourku (Lisá, 2001). Po ukončení sestupu varlete, v důsledku zkracování gubernacula, gubernaculum regreduje a zůstane pouze „zbytek“ úponu varlete (Reny a kol., 2023; Titi-Lartey a Khan, 2020; Weiss, 2010). Během sestupu varlat tříselným kanálem vrstvy břišní stěny, které se podílely na procesu, pokračují jako analogické vrstvy šourku. U *processus vaginalis* dochází v reakci na snížení koncentrace androgenů během 3. trimestru k obliteraci prostřednictvím apoptózy. Ve většině případů dojde k sestupu varlat do 33. gestačního týdne (Titi-Lartey a Khan, 2020).

3.4 Vývoj ovarií

Původně se předpokládalo, že k diferenciaci vaječníků stačí absence chromozomu Y (respektive SRY genu). Nicméně mutace SRY, či delece chromozomu Y zahrnující SRY, má za následek gonadální dysgenezi různých stupňů, proto pouhá nepřítomnost genu SRY je pro vývoj ovarií insuficientní (Biaison-Lauber a Chaboissier, 2015). Během diferenciace

ovarií se uplatňuje mnoho dalších genů, jako například DAX-1, jež inhibuje SF-1, díky čemuž nedochází k diferenciaci Sertoliho a Leydigových buněk, primárních producentů androgenů. Díky tomu, že nedojde k diferenciaci Sertoliho buněk, nedochází ani k sekreci AMH, tudíž nedojde k regresi paramesonefrického kanálku. Müllerovy kanálky se následně vlivem estrogenů vyvíjí v ženské pohlavní orgány, jako je děloha, vejcovody a horní třetina vaginy. (Vacek, 2006). Dolní část Müllerových kanálků, která splývá v uterovaginální základ, během vývoje roste kaudálně a dosahuje až do urogenitální dutiny, a pokud se jí nepodaří s dutinou propojit, může u žen docházet k agenezi dolní části pochvy (Aatsha a Krishan, 2022).

Jako klíčový pro ženskou diferenciaci je považován WNT4 gen ([*603490](#)), který je exprimován v nediferenciovaných gonádách jak u XX embryí, tak XY. Nicméně při diferenciaci mužských gonád klesá, zatímco ve vyvíjejícím se vaječniku přetrvává. Mj. je zásadní v organogenezi a vývoji reprodukčních tkání jako dělohy, vaječníků a mléčných žláz (Pitzer a kol., 2021). WNT4 potlačuje SOX-9, zatímco ve varlatech řídí SRY jeho upregulaci. Nutnost tohoto genu je během celé diferenciaci, jelikož se podílí nejen na udržení paramesonefrického kanálku, ale také na migraci buněk v něm (Lamothe a kol., 2020; Pitzer a kol., 2021).

Vývoj vaječníků lze rozdělit do dvou fází – prefolikulární a folikulární – v závislosti na nutnosti přítomnosti dvou chromozomů X. Prefolikulární fáze nevyžaduje dva chromozomy X, a tudíž probíhá i u embryí s monozomií X. U druhé, folikulární fáze, je přítomnost dvou chromozomů X nutná, jelikož v důsledku absence se nevytvoří normální obal granulózních buněk, což přímo vede k zániku neúplně vytvořených folikulů (Weiss, 2010).

3.4.1 Prefolikulární fáze

Začátkem této fáze je výrazná mitotická proliferace primordiálních buněk s následnou diferenciací v oogonie v genitálních lištách. Mitotická proliferace primordiálních buněk není potlačována progenitory Sertoliho buněk, a tak nedochází k celoživotní proliferaci jako u mužů. Embryonální vaječnící se skládají ze skupin mitoticky proliferujících oogonií a z intersticiálního vaziva (Rey a kol., 2020; Vacek, 2006; Weiss, 2010).

V 10. týdnu těhotenství dochází k první meotické profázi oocytů, což je první známkou morfologické diferenciaci vaječnicku, který v tomto období charakterizujeme jako časný fetální vaječník (Rey a kol., 2020; Vacek, 2006).

3.4.2 Fáze izolovaných folikulů

Přibližně okolo 12. týdne gestace oocyty dosáhnou diplotenního stádia profáze meiotického dělení a dochází k vrůstání fibroblastů (zejména steroidní) mezi oocyty. Granulózní buňky, jež vznikají přeměnou steroidních fibroblastů na povrchu oocytů, přerušují meiózu a jádra oocytů přecházejí do interfáze. Přerušování meiózy trvá až do období ovulace daného oocytu. Ne všechny oocyty ale projdou meiózou, z původních 6–7 miliónů fetálních ovariálních folikulů ve 25. týdnu přetrvávají pouze 2 milióny primárních folikulů (Rey a kol., 2020; Vacek, 2006). Poslední krok (diakineze) se obnovuje až v průběhu dospívání, kdy po vstupu do meiózy se oogonie označují jako sekundární oocyty. Meióza je ukončena oplodněním vajíčka (Lamothe a kol., 2020).

3.5 Vývoj vnějších pohlavních orgánů

Význam testikulárního androgenu jako klíčového faktoru (leč i jeho nepřítomnosti), jenž řídí pohlavní diferenciaci tkání, je znám i při vývoji zevního genitálu zahrnující penis, klitoris, *labia majora* a *labia minora*. V závislosti na výši androgenní expozice může dojít u žen k diferenciaci zevního genitálu mužského fenotypu, což se projevuje jako kongenitální adrenální hyperplazie (Kajioka a kol., 2021). Nicméně nesmí být opomenuto, že vývojové události v rámci indiferentního stádia embryonálního vývoje jsou dnes chápány jako nezávislé na androgenech, což mj. potvrzuje i fakt, že u poruch v syntéze nebo účinku androgenů dochází k výše zmíněným procesům, jako například vznik genitálního hrbolku nebo kavernózních a spongiózních těles (Cunha a Baskin, 2020). Vnější pohlavní orgány a jejich samotný vývoj jsou modelovým příkladem jak taková diferenciaci specifická pro muže a ženy funguje.

3.5.1 Vývoj mužských zevních pohlavních orgánů

Vlivem působení androgenů (zejména dihydrotestosteronu) dochází k zahájení procesu maskulinizace zevních genitálií u mužských embryí. Růstem falu do délky ve válcovitý tvar vzniká penis, zatímco splynutím labioskrotálních valů ještě před samotným sestupem varlat

vzniká skrotum. V místě, kde došlo ke srůstu labioskrotálních valů, vzniká *raphe scroti*, který vpředu přechází do *raphe penis*, a společně tak oddělují od sebe scrotum a část spongiózní uretry. Na ventrálním povrchu vyvíjejícího penisu vzniká ektodermová ploténka, která je ohraničená uretrálními záhyby, jež později srůstají, a vytvoří tak plně uzavřenou penilní močovou trubici. Pokud dojde k selhání tohoto procesu, může to mít za následek vznik hypospadie v důsledku nedostatečného množství androgenů v průběhu tohoto období vývoje. Posledním krokem při formování penisu je vývoj předkožky, jež do 18. týdne těhotenství pokryje celý žalud penisu (Aatsha a Krishan, 2022; Vacek, 2006; Weiss, 2010). Při formování mužských přídatných pohlavních žláz hraje roli větvení entodermových pupenů, které vrůstají do urogenitálního mezenchymu ze *sinus urogenitalis*. Na urogenitálním mezenchymu se mj. podílí i mezenchym Wollfových a zaniklých Müllerových kanálků (Weiss, 2010).

3.5.2 Vývoj ženských zevních pohlavních orgánů

Na rozdíl od mužů je vývoj ženských zevních pohlavních orgánů regulován absencí androgenů a přítomností mateřských estrogenů, případně i v důsledku androgenní insenzitivity. Vzhledem k nepřítomnosti testosteronu dochází ke zvětšování falu mnohem pomaleji než u mužů a vyvíjí se klitoris. Vývoj se taktéž liší tím, že urogenitální a labioskrotální valy zůstávají z velké části nesrostlé. Urogenitální záhyby splývají podél svého zadního okraje a vytvářejí tak frenulum klitorisu, zatímco nesplynuté části tvoří *labia minora*. Část labioskrotálních valů splývají vpředu i vzadu, a tím vytvářejí přední labiální komisuru společně s *mons pubis* a zadní labiální komisuru. Většina však zůstává nesrostlá, a nakonec tvoří *labia majora*. Sinus urogenitalis tvoří poševní předsíň, do níž ústí močová trubice a pochva (Aatsha a Krishan, 2022; Barber a kol., 2021; Vacek, 2006; Weiss, 2010). Ženské přídatné žlázy vznikají stejným způsobem jako ty mužské.

4 Klasifikace poruch sexuální diference

Nejčastěji přijímanou klasifikaci publikoval Ieuan Arwel Hughes, jenž jednotlivé formy DSD rozdělil na tři kategorie v závislosti na chromozomálním složení. Ve své práci publikoval taktéž novou nomenklaturu, kde charakterizoval jakýkoli problém spojený s atypickými projevy genitálií v kontextu gonád nebo chromozomů zaznamenaný při narození jako poruchy pohlavního vývoje (DSD). Pro poruchy známé jako mužský či ženský pseudohermafroditismus použil karyotyp jako předponu, tudíž v jeho klasifikaci jsou značeny jako 46 XY a XX DSD. Pravý hermafroditismus je v jeho klasifikaci označován jako ovotestikulární DSD (Hughes, 2008).

DSD pohlavních chromozomů zahrnuje veškeré odchylky od běžných karyotypů 46 XX nebo 46 XY, z nichž nejčastější jsou 45 X (Turnerův syndrom) a 47 XXY (Klinefelterův syndrom). Kategorie 46 XY DSD je rozdělena do tří podkategorií, které zahrnují případy, u nichž se nevyvíjí varle (např. kompletní gonadální dysgeneze), změny v syntéze nebo působení androgenů (např. kompletní androgenní necitlivost) a změny ve fyzickém vývoji, kam spadá například hypospadie. Poslední kategorie 46 XX DSD je taktéž rozdělena do tří podkategorií – poruchy vývoje vaječnicků, různé nadbytky androgenů (např. kongenitální adrenální hyperplazie) a změny ve fyzickém vývoji (např. vaginální atrezie).

DSD pohlavních chromozomů	46 XY DSD	46 XX DSD
A: 47 XXY (Klinefelterův syndrom a jeho varianty)	A: Poruchy vývoje gonád (varlat) 1. Kompletní nebo částečná gonadální dysgeneze 2. Ovotestikulární DSD 3. Regrese varlat	A: Poruchy vývoje gonád (ovarií) 1. Gonadální dysgeneze 2. Ovotestikulární DSD 3. Testikulární DSD

B: 45 X (Turnerův syndrom a jeho varianty)	B: Poruchy v syntéze nebo účinku androgenů	B: Nadbytek androgenů
C: 45 X/46 XY (smíšená gonadální dysgeneze)	C: Jiné <ol style="list-style-type: none"> 1. Asociace s jinými syndromy vývoje mužských pohlavních orgánů 2. Syndrom perzistujícího Müllerova kanálku 3. Syndrom prázdné pánve (neboli mizejících varlat) 4. Izolovaná hypospadie 5. Hypogonadotropní hypogonadismus 6. Kryptorchismus 7. Vlivy prostředí 	C: Jiné <ol style="list-style-type: none"> 1. Asociace s jinými syndromy 2. Müllerova ageneze nebo hypoplazie 3. Děložní abnormality 4. Vaginální atrezie 5. Labiální adheze
D: 46 XX/46 XY (chimerismus)		

Tabulka 2 – Klasifikace dle I. A. Hughese (Hughes, 2008)

4.1 Klasifikace pro účely této práce

Pro lepší porozumění následujícího dělení práce je zde uvedeno mé rozdělení, které vychází z mnoha klasifikací, zejména pak z výše uvedené (Grumbach a kol., 2003; Hughes, 2008; Kříž, 2010). Dělení je postavené na základě karyotypu na XX a XY stavy. Pojem „stav“ byl využit kvůli své všestrannosti, kdy by se pojem karyotyp omezoval pouze na chromozomální aberace a nebral by v potaz možné poruchy na endokrinní úrovni. Ovotestikulární DSD (pravý hermafroditismus) je zařazen jako samostatně stojící skupina v důsledku jině

fenotypové variability, histologických a anatomických rozdílů a předpokládané odlišné genetické a hormonální etiologie.

I. XX stavy

- a. Kongenitální adrenální hyperplazie (CAH)
- b. Fetální virilizace vlivem mateřských androgenů
- c. Turnerův syndrom
- d. Syndrom 47 XXX
- e. Malformace genitálu
 - i. Mayer-Rokitanský-Kuster-Hauser syndrom
 - ii. Hypertrofie klitorisu

II. XY stavy

- a. Klinefelterův syndrom
- b. Syndrom 47 XYY
- c. Gonadální dysgeneze
 - i. Swyerův syndrom
 - ii. Smíšená gonadální dysgeneze (MGD)
- d. Syndrom Imperato-McGinleyové
- e. Syndrom androgenní insenzivity
 - i. CAIS
 - ii. PAIS
- f. Vrozené vady genitálu
 - i. Hypospadié
 - ii. Mikropenis
 - iii. Retence testes
- g. Hypogonadismus
 - i. Kallmanův syndrom
 - ii. Hypoplazie Leydigových buněk

III. Ovotestikulární syndrom

5 XX stavy

Poruchy u karyotypu 46 XX obvykle vznikají v důsledku prenatalního nebo postnatálního vystavení zvýšenému množství androgenů a mnohdy jsou diagnostikovány ihned při narození u novorozenců s abnormálními genitáliemi, nebo obvykle v pubertě v důsledku postnatální virilizace. Prenatální zdroje nadměrného množství androgenů mohou být fetálního původu nebo placentárního či mateřského. Nejčastější příčinou je vrozená hyperplazie nadledvin. Naopak u níže popsaného Turnerova syndromu a 47 XXX syndromu se jedná o numerické chromozomové abnormality.

5.1 Kongenitální adrenální hyperplazie (CAH), [#201910](#)

Kongenitální adrenální hyperplazie je skupina autozomálně recesivních poruch, jež postihují biosyntézu kortizolu v důsledku nedostatků enzymů nebo kofaktorů v dráze adrenální steroidogeneze. Nejčastější formu (90–99 %) CAH způsobuje mutace v genu CYP21A2, kdy dochází k deficitu 21-hydroxylázy (Claahsen-van der Grinten a kol., 2022).

Dle závažnosti deficitu jsou v mnohé literatuře uváděny klasické a neklasické formy kongenitální adrenální hyperplazie. Do klasické formy spadá CAH se solnou poruchou nebo prostá virilizující. Neklasická forma pak zahrnuje ostatní, jež nejsou způsobeny mutací genu CYP21A1 (Auchus, 2022; Lisá a Šnajderová, 2004). V dnešní době se ale výzkumy naklání k tomu, že obě formy jsou alelické varianty tohoto genu a jejich fenotypové projevy považují za kontinuum (Claahsen-van der Grinten a kol., 2022). Klasická forma je definovaná výrazně sníženou nebo až chybějící aktivitou enzymu s poruchou produkce kortizolu, jež je projevoována už v novorozeneckém období.

5.1.1 Deficit 21-hydroxylázy – klasické formy CAH

Nejzávažnější formou klasické CAH je se solnou poruchou, kdy je zbytková enzymatická aktivita malá nebo žádná, což vede k nedostatku nejen kortizolu, ale i mineralokortikoidů jako aldosteron (Vrbíková, 2016). Tím, že je nedostatečná zpětná vazba na HPA (hypothalamo-hypofýzo-nadledvinová osa), dochází k nadměrné produkci nadledvinových androgenů v důsledku přesunutí zvýšeného množství prekurzorů steroidů do nepostižených androgenních drah (Claahsen-van der Grinten a kol., 2022). Vývoj gonád je normální, nicméně silně zvýšená produkce adrenálních androgenů během intrauterinního vývoje vede

k virilizaci zevních ženských genitálií. Vývoj Müllerových kanálků u 46 XX je běžný s výjimkou vzniku urogenitální dutiny, která je spojená s močovou trubicí a pochvou dle stupně virilizace. U chlapců nedochází k morfologickým změnám genitálu, nicméně se u nich vyskytuje makrogenitosomie, tedy nadměrná velikost zevních i vnitřních pohlavních orgánů. V důsledku nadbytku androgenů u obou pohlaví způsobuje rychlý somatický růst a zrychlené kostní zrání, nicméně v dospělosti je pak typická nižší než průměrná výška rodičů kvůli předčasně uzavřeným růstovým šterbinám (Claahsen-van der Grinten a kol., 2022; Lisá a Šnajderová, 2004). Život ohrožující je solná krize, která nastává kvůli ztrátám sodíku močí v 1.–3. týdnu života. U dívek je tato krize očekávaná, jelikož CAH je odhalena virilizací genitálu, nicméně u chlapců může být makrogenitosomie přehlédnuta, a tím pádem je výskyt adrenální krize překvapením (Lisá a Šnajderová, 2004). Jinými slovy tělo nedokáže v případě CAH se solnou poruchou udržet homeostázu sodíku v důsledku mineralokortikoidní nedostatečnosti.

CAH s prostou virilizací je méně častá a není spojena s životem ohrožujícími příznaky, nicméně zahrnuje sexuální dysfunkce spojené se zvýšenou hladinou androgenů v důsledku mutací 21-hydroxylázy, jež vedou k poklesu její aktivity na 2–10 % (Sharma a Lohiya, 2023; Vrbíková, 2016). Pokud nedojde k vystavení stresorům, jako je například nedostatek příjmu tekutin či nedostatek soli, funguje mineralokortikoidní aktivita normálně na rozdíl od CAH se solnou poruchou (Kendirci a Haspolat, 2024). U chlapců se tato porucha projevuje stejně jako u CAH se solnou poruchou, tedy zrychleným růstem a pokročilým kostním věkem, které se projeví obvykle kolem 3. až 7. roku života. U dívek je tento stav typicky identifikován hned při narození díky atypickým genitáliím. Kromě atypičnosti genitálií se vyskytuje časný vývoj pubického ochlupení (Kendirci a Haspolat, 2024).

5.1.2 Deficit 21-hydroxylázy – neklasické formy CAH

Jedná se o mírnější formu onemocnění, která se může projevit v dětství variabilními příznaky předčasné puberty nebo zrychleného růstu, přičemž v postpubertálním věku se objevují příznaky hyperandrogenismu, nepravidelné menstruace, akné a hirsutismu u dívek. V porovnání se zdravými ženami mohou mít problémy s otěhotněním částečně v důsledku ovulační dysfunkce. U mužů nemusí vyvolávat žádné příznaky, nicméně

ve vzácných případech se objevuje zvětšený penis a předčasný růst ochlupení (Bello a kol., 2023; Bertolucci a kol., 2023; Kendirci a Haspolat, 2024).

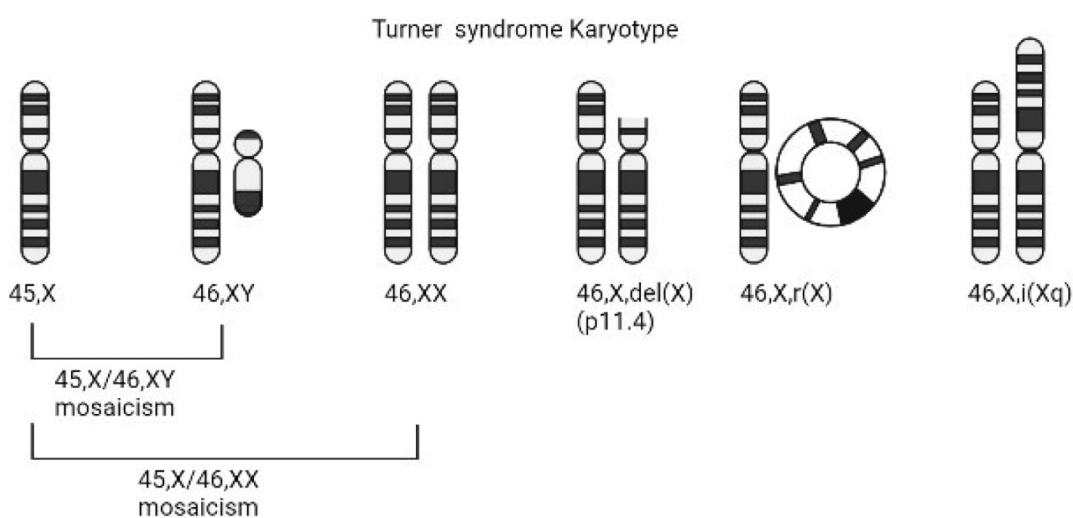
5.2 Fetální virilizace vlivem mateřských androgenů

Za primární zdroj androgenů v děloze se považují varlata a nadledviny plodu, nicméně objevují se stavy, kdy mohou přispívat i mateřské androgeny. Existují kompenzační mechanismy během těhotenství, které čelí změnám testosteronu, androstendionu a dehydroepiandrosteron sulfátu (DHEA-S), a tím zabraňují nevhodné virilizaci plodu. Jedním z kompenzačních mechanismů je zvýšení globulinu, jenž váže pohlavní hormony (SHBG, [*182205](#)), nebo zvýšení placentární aromatázy cytochromu P450, která přeměňuje testosteron a androstendion pocházejícího z mateřského a fetálního DHEA-S na estradiol. Estradiol je následně přeměněn játry plodu na estriol, jenž je vylučován močí matky. Za normálních okolností je využito pouze 1 % funkční kapacity aromatázy, ale pokud je organismus matky nebo plodu vystaven nadměrnému množství androgenů, funkční kapacita nabývá obrovského významu. Nicméně má své limity, kdy při extrémním množství androgenů je překročena funkční kapacita aromatázy, a dochází tak k nedostatečnému odstranění androgenů z placenty. V důsledku nedostatku placentární aromatázy dochází k hyperandrogenismu a ženský plod 46 XX společně s matkou je virilizován (Mason a kol., 2020). Stupeň virilizace pak závisí na gestačním stáří v době expozice androgenům, kdy kritickým okénkem vývoje gonád je 8. až 12. týden a v tomto období může nadměrná expozice vyvolat přetrvání *sinus urogenitalis*. V pozdější fázi vývoje (po 12. týdnu) může vyvolat pouze hypertrofii klitoris a obou labií (Hoshino a kol., 2020). Hlavními etiologiemi nadprodukce androgenů u matky jsou nádory nadledvin a luteomy vaječnicků (Kaňová a Bičíková, 2011).

5.3 Turnerův syndrom

Turnerův syndrom můžeme chápat jako spektrum fenotypových znaků, které vzniká v důsledku částečné nebo kompletní ztráty druhého pohlavního chromozomu. Jedná se o komplexní poruchu, u níž genetické a epigenetické faktory vedou k řadě klinických nálezů. Mezi projevy tohoto vzácného onemocnění, ač spadá pod nejčastější chromozomové aberace žen, je malý vzrůst, který začíná být nápadný do věku 5 let, a předčasná ztráta funkce vaječnicků, jež později způsobuje neplodnost a poruchy pubertálního vývoje (Huang a kol.,

2021; Pokorný a kol., 2020). Etiologie projevů zatím zůstává neobjasněná. Částečnou příčinou neobjasnění je, že ne všichni jedinci s Turnerovým syndromem mají stejné složení pohlavních chromozomů. U cca 50 % případů se jedná o monozomii chromozomu X (45 X), u jiných se naopak objevují mozaikové formy 45 X/46 XX (případně 45 X/47 XXX), izochromozomy krátkého raménka Xp nebo dlouhého raménka Xq, prstencové (kruhové, angl. ring) chromozomy, či přítomnost chromozomu Y (Huang a kol., 2021). Další příznaky se liší v závislosti na výše zmíněném a patří mezi ně abnormality skeletu, kongenitální řasa na krku (*pterygium colli*), lymfedém, vrozené srdeční vady, poruchy sluchu a zraku (Björilin Avdic a kol., 2021; Huang a kol., 2021). Konkrétně strukturální odchylky kardiovaskulární soustavy jsou nacházeny u více než 50 % pacientek a představují problém nejen *in utero*, ale i v postnatálním věku. Nejčastěji se jedná o poruchy aortální chlopně a anormální aortální oblouk (Huang a kol., 2021; Pokorný a kol., 2020). U žen s Turnerovým syndromem je až 60× vyšší šance na výskyt trikuspidální aortální chlopně, což (dle hypotéz) by mohlo být využito jako indikátor Turnerova syndromu u kojenců ženského pohlaví (Huang a kol., 2021). Mj. bylo zjištěno, že u karyotypu 45 X je vyšší výskyt vrozených srdečních vad než u kteréhokoli jiného karyotypu. To by naznačovalo, že na chromozomu X mohou existovat specifické geny, jež v případě jejich přítomnosti chrání před vrozenými srdečními vadami (Huang a kol., 2021).



Obrázek 1 – Karyotypy Turnerova syndromu (Huang a kol., 2021)

Nyní se odhaduje, že 99 % plodů s karyotypem 45 X je během prvního trimestru potraceno, což naznačuje, že by u „přeživších“ plodů s tímto karyotypem existuje prozatím neidentifikovaný mozaicismus. Objevují se případy, které mají stejný karyotyp, nicméně existuje mezi nimi značná fenotypická variabilita, a proto je pravděpodobné, že při vývoji Turnerova syndromu hraje roli i další genetická variabilita (Huang a kol., 2021).

5.4 Syndrom 47 XXX

Syndrom trizomie chromozomu X, dříve nazývaný jako superfemale, se řadí mezi gonozomální numerické aberace, která se průměrně vyskytuje u jedné z tisíce žen, nicméně se odhaduje, že pouze 10 % z nich je správně diagnostikováno. Většina dívek má normální fenotyp, který není zásadně odlišný od zdravé ženy. U některých dívek s tímto syndromem se může vyskytnout celá řada zdravotních a psychologických problémů. Nejčastěji se jedná o vysoký vzrůst, kojeneckou hypotonii, klinodaktylii, výskyt očí daleko od sebe... U trizomie chromozomu X je vyšší náchylnost na poruchy učení a u některých je vykazována i mentální retardace (Rogol, 2023; Yilin a kol., 2023). Do jaké míry je 47 XXX syndrom spojen s autismem a neurovývojovými problémy je stále předmětem výzkumu (Stochholm a kol., 2013). U většiny dochází k běžnému pohlavnímu vývoji, přesto se ale může vyskytnout sekundární amenorea, či předčasná ovariální insuficience.

Dívky s tímto onemocněním mají o jeden nebo vícero chromozomů X navíc od zdravých žen. U 90 % je dodatečný chromozom X způsoben v důsledku nondisjunkce během meiózy I u matky (George a kol., 2023). Chromozom X má ale homologní oblasti s chromozomem Y (pseudoautozomální oblasti PAR), v níž geny zůstávají exprimovány. Lze polemizovat, zda nedochází u syndromu trizomie X k abnormální expresy těchto genů v důsledku existence více chromozomů X. (Yilin a kol., 2023) Nejčastějším karyotypem tohoto syndromu je 47 XXX, přesto ale existuje asi 10 % případů, kdy se vyskytuje chimérismus, včetně mozaik 45 X/47 XXX či 46 XX/47 XXX. Kupříkladu u žen s karyotypem 46 XX/47 XXX se jedná o „mezistupeň“ mezi ženami s karyotypem 47 XXX a žen 46 XX, nebo naopak ženy s mozaikou s 45 X mají obdobné klinické projevy jako výše zmíněný Turnerův syndrom (Rogol, 2023; Yilin a kol., 2023).

5.5 Malformace genitálu

Malformace genitálií u jedinců s XX chromozomy představují komplexní oblast poruch DSD, které mají vliv na fyzické i psychické zdraví jedince. Tyto anomálie mohou zahrnovat různé anatomické nedostatky nebo neúplné formování genitálu.

5.5.1 Mayer-Rokitanský-Kuster-Hauser syndrom, [%277000](#)

Mayer-Rokitanský-Kuster-Hauser syndrom (MRKH) je onemocnění, jež je zapříčiněno dysgenezí paramezonefrických kanálků a postihuje 1 z 5000 žen s typickým karyotypem 46 XX. Řadíme ho mezi gynekologické malformace, jež vede k aplazii či hypoplazii dělohy a proximální části vaginy (Kyei-Barffour a kol., 2021; Řezáčová a Dvořák, 2020). Etiologie MRKH je prozatím z velké části nejasná, nicméně na základě genetických analýz lidských pacientů a zvířecích modelů byly jako příčiny navrženy mutace kandidátních genů. Naopak studie jednovaječných dvojčat, jež měly rozdílné fenotypy, naznačují, že roli by mohly hrát i epigenetické změny po možné expozici sloučeninám životního prostředí, a to ať už samostatně, nebo v kombinaci s genetickou predispozicí (Kyei-Barffour a kol., 2021).

MRKH je rozdělen do dvou typů – 1. typ je izolovaná uterovaginální aplazie a 2. typ je spojen s extragenitálními projevy. Extragenitální projevy ve většině případů znamenají skeletální, renální, ušní, nebo srdeční malformace. Tkáně postižené MRKH syndromem mají společný embryonální původ, a proto je správný vývoj mezodermu zásadní, jelikož z této zárodečné vrstvy pochází nejen pohlavní ústrojí, ale také ledviny, kostra a srdce, což jsou orgány, které jsou postiženy při MRKH II. Mj. je časná diferenciace těchto orgánů regulována stejnými signálními dráhami, kde zásadními faktory jsou WNT, kostní morfogenetický protein (BMP) a fibroblastový růstový faktor (FGF) (Kyei-Barffour a kol., 2021).

Zevní genitálie a vývoj sekundárních pohlavních znaků nejeví známky anomálie. Navzdory obvykle normálnímu vývoji a funkci vaječníku se objevuje primární amenorea (Herlin a kol., 2020). Mezi další klinické příznaky tohoto syndromu patří zkrácená pochva, cyklické bolesti břicha nebo pánve, či neplodnost způsobená děložními faktory (Kyei-Barffour a kol., 2021).

5.5.2 Hypertrofie klitorisu

Hypertrofie klitorisu (klitoromegalie) je vzácná malformace genitálu, jež může být buď vrozená, nebo získaná, při níž je abnormálně zvětšený klitoris. U vrozených forem je nejčastější příčinou kongenitální adrenální hyperplazie (CAH), jež je většinou sekundární v důsledku nedostatku 21-hydroxylázy u novorozenců. U získaných forem jsou naopak původcem endokrinologická onemocnění, nezhoubné nádory či cysty (Iwo-Amah a kol., 2023; Uzan a kol., 2020). Existují ale i případy, kdy dojde k rozvoji klitoromegalie v důsledku náhodné expozice androgenům skrz kůži dospělého na dítě. Testosteronové přípravky se běžně používají k léčbě (např. erektilní dysfunkce) a stále častěji je využíván testosteronový gel při hormonální terapii. Sekundární expozice rodinných příslušníků, a to buď přímou expozicí (rodič/dítě), nebo prenatální expozicí prostřednictvím placenty, může vést k virilizaci (Deskins a kol., 2022).

6 XY stavy

XY stavy představují rozmanitou skupinu genetických a endokrinních poruch, které ovlivňují vývoj reprodukčního systému a sekundárních pohlavních charakteristik u chromozomálního pohlaví muže. Zahrnují široké spektrum poruch od chromozomálních abnormalit po endokrinní dysfunkce.

6.1 Klinefelterův syndrom

Klinefelterův syndrom (KS) je nejčastější gonozomální numerická aberace u mužů, obvykle s karyotypem 47 XXY. Příznaky tohoto syndromu jsou velmi variabilní. Nicméně častými charakteristikami jsou malá varlata, azoospermie a hypergonadotropní hypogonadismus. Klinefelterův syndrom je velmi málo diagnostikován, a to zejména díky nenápadným příznakům před pubertou a mnohdy je samotná diagnostika odkládána. Vzhledem k podílu pacientů, kteří nejsou s KS diagnostikováni, může být možné, že klasický fenotyp, který je tomuto syndromu přisuzován, může být jeho „extrémní“ verzí (Deebel a kol., 2020; Zitzmann a kol., 2021). Mezi další fenotypové projevy patří snížená svalová hmota, predispozice k cukrovce 2. typu, metabolický syndrom, zvýšené kardiovaskulární riziko, osteoporóza, autoimunitní onemocnění, poruchy učení, řeči a psychiky (Deebel a kol., 2020; Skakkebaek a kol., 2020). Obdobně jako je tomu u žen, dochází u mužů s KS k inaktivaci chromozomů působením Xist, což nebylo zpozorováno u mužů bez Klinefelterova syndromu. Je tedy možné, že geny, jež unikají inaktivaci chromozomu X, by negativně přispívaly k fenotypu tohoto syndromu (Deebel a kol., 2020).

Běžný karyotyp (80–90 % případů) tohoto syndromu je 47 XXY. U zbývajících se objevuje aneuploidie vyššího stupně (např. 48 XXXY nebo 48 XXYY), strukturně abnormální X chromozom (např. izochromozom iXqY) nebo mozaicismus (např. 47 XXY/46 XY). Přítomnost nadbytečných chromozomů vzniká v důsledku nondisjunkce během anafáze 1. a 2. meiózy a mitózy (Deebel a kol., 2020). Mozaicismus je důležitým faktorem, jenž přispívá ke klinické heterogenitě poruch. U Turnerova syndromu je mozaikový karyotyp spojován s mírnějšími projevy TS, a je tedy pravděpodobné, že i u KS bude hrát zásadní a doposud přehlíženou roli v rozmanitosti. Prozatímni výzkumy naznačují, že mozaicismus u KS bude mnohem častější, než se předpokládalo, jelikož mozaicismus se může lišit u jednotlivých typů tkání. Na základě běžných cytogenetických analýz krevních vzorků

nebyl mnohdy mozaicismus odhalen, jelikož je mnohem častější např. v Sertoliho buňkách než u lymfocytů (Skakkebaek a kol., 2020).

6.2 Syndrom 47 XYY

Syndrom 47 XYY, dle dřívější nomenklatury známý jako supermale, je vzácné genetické onemocnění, jež se vyskytuje průměrně u 1 z 1000 mužů. Spadá společně jako Klinefelterův syndrom mezi trizomie pohlavních chromozomů, nicméně KS je častější. V posledních letech se odhaduje, že diagnóza je stanovována pouze u 10–15 % mužů s XYY, přičemž průměrný věk diagnózy je 17 let (Davis a kol., 2020; Sood a Fuentes, 2022). Vzhledem k nízkému počtu diagnostikovaných (a pozdější diagnóze), nejsou prozatím komplexní znalosti o fenotypu u dětí a dospívajících. Fenotypové projevy se mohou značně lišit a ve skutečnosti relativně málo pacientů vykazuje nějaké abnormality. Nejčastěji se může projevovat makroorchidismus, vysoký vzrůst, makrocefalie a hypertelorismus. U tohoto syndromu je také častěji diagnostikováno astma, poruchy autistického spektra a učení, ADHD a problémy s řečí (Davis a kol., 2020; Sood a Fuentes, 2022). Mj. studie z roku 2020 naznačuje, že existuje vztah mezi testikulárními hormony a vývoje centrální nervové soustavy. V této průřezové studii byly srovnávány funkce varlat u chlapců s a bez XYY a bylo zjištěno, že hormon Sertoliho buněk inhibin B, je významně nižší u chlapců s XYY, což odpovídá zhoršené spermatogenezi u dospělých s XYY, která je mnohdy důvodem diagnostiky tohoto syndromu (Davis a kol., 2020).

Syndrom vzniká nejčastěji během meiózy II u otce, kdy je výsledné spermii přisouzen extra chromozom Y. Méně častou variantou je mozaicismus 46 XY/47 XYY, jenž vzniká během raného embryonálního vývoje, kdy je příčinou postzygotická mitotická nondisjunkce, u které stále není známo, zda existují rodičovské příčiny těchto mutací (Sood a Fuentes, 2022).

6.3 Gonadální dysgeneze

Během embryonálního vývoje se gonády vyvíjejí z bipotencionálních struktur, jež mají potenciál se vyvinout buď ve vaječníky, či varlata. Gen SRY je binárním spínačem, jenž spouští následné interagující a antagonistické dráhy, které vedou k vývoji vaječnicků nebo varlat. Tyto dráhy jsou regulovány různými transkripčními faktory, jako jsou SOX-9, WT-1, NR5A1, DMRT-1, a také různými signálními molekulami, například WNT-4, DHH,

FGF9 ([*600921](#)), a molekulami signalizační transdukce, jako je MAP3K1 ([*600982](#)). Porucha v těchto drahách, způsobená buď dědičnými faktory nebo patogenetickými genetickými variantami, může vést k úplné nebo částečné gonadální dysgenezi. Tento stav se projevuje abnormalitami ve vývoji pohlavních žláz a může mít široké spektrum klinických projevů (Ostrer, 2022).

Gonadální dysgeneze je rozdělována na úplnou (CGD) a smíšenou gonadální dysgenezi. První skupina zahrnuje normální sady pohlavních chromozomů (např. 46 XY, 46 XX). Naopak druhá skupina zahrnuje například Turnerův syndrom a skupinu s přítomností chromozomu Y, jejichž karyotyp je 45 X/46 XY (Lisá, 2001).

6.3.1 Swyerův syndrom

Úplná gonadální dysgeneze (CGD), někdy také jako čistá gonadální dysgeneze (PGD), s karyotypem 46 XY je známá jako Swyerův syndrom. I přes svůj karyotyp se fenotypově jeví jako ženy s normálními vnějšími genitáliemi a vaginou, a proto jsou při narození označovány jako ženy. Ačkoli jsou vykazovány normální Müllerovy struktury, mají pár bilaterálních nediferenciovaných pruhů gonád, které nejsou schopny vylučovat žádné testikulární hormony (např. AMH či testosteron), což vede k zachování Müllerových kanálků a vývoji vejcovodů, dělohy a horní části pochvy. Vlivem mateřských a placentálních estrogenů a nedostatku testosteronu dochází k vývoji dolní části pochvy. Příčina je obvykle neznámá, ale může být způsobena mutacemi v genu SRY, či jiných pohlavně diferenciacích genech, včetně autozomálních. (Anwar a kol., 2021; Cherukuri a kol., 2022; Rudnicka a kol., 2024).

Obvykle je diagnostikován v dospívání v důsledku primární amenorey nebo opožděné puberty. Laboratorní nálezy ve věku očekávané fyziologické puberty ukazují na hypergonadotropní hypogonadismus a cytogenetické hodnocení směřuje diagnostiku k DSD, jelikož karyotyp je diskordantní s fenotypovým projevem (Rudnicka a kol., 2024).

Největším problémem spojeným se Swyerovým syndromem je zvýšené riziko gonadálních nádorů, jako je gonadoblastom a germinom. Gonadoblastom je vzácná gonadální léze, jež je tvořena zárodečnými buňkami, které se podobají granulózním nebo Sertoliho nádorům. Vyvíjí se v nitrobršních varlatech nebo v dysgenetických gonádách. Zodpovědnost za zvýšené riziko nese gen TSPY1 (testes-specific protein Y-linked 1, [*480100](#)), který kóduje

stejnomený protein. Tento protein, který je produkován mužskými spermatogoniemi a spermatocyty, funguje jako protoonkogenní, jestliže je exprimován s nezralými zárodečnými buňkami. Vzhledem k tomu, že některé nádory mohou produkovat pohlavní hormony, jako jsou estrogény a androgeny, může být přítomnost gonadální dysgeneze kamuflovaná, a tak se oddálí samotná diagnóza. (Rudnicka a kol., 2024).

6.3.2 Smíšená gonadální dysgeneze

Smíšená gonadální dysgeneze (MGD) neboli mozaika 45 X/46 XY je vzácná DSD, jež je charakteristická u většiny případů pruhovitou gonádou na jedné straně a dysplastickým varletem na druhé. Nicméně může nastat, že se objeví oboustranné nebo žádné varle, pruhované gonády s přetrvávajícími Müllerovými strukturami, či pouze Müllerovy struktury a/nebo Wolfovy vývody. Fenotyp představuje spektrum projevů od znaků Turnerova syndromu až po nejednoznačné genitálie, vzácně i zdravého muže (Das, 2021; Chia a Vasawala, 2021). Genitální fenotyp se pohybuje od ženských zevních genitálií po mírné klitoromegalie přes všechna stádia nejednoznačných genitálií až po hypospadii nebo normální penis (Das, 2021). Buněčná linie 45 X u MGD může vést k přidruženým znakům, jež jsou typické u Turnerova syndromu, jako je krátká postava, malformace srdce, ledvin, onemocnění štítné žlázy a poruchy sluchu (Andrade a kol., 2020).

U mnoha pacientů s MGD byly prokázány strukturální abnormality chromozomu Y, které mnohdy vedly k jeho ztrátě během mitózy, čímž vzniká buněčná linie 45 X. V případech mozaicismu 45 X/46 XY byly odhaleny mikrolece dlouhého raménka, které vedly k instabilitě chromozomu během buněčného dělení. Abnormální chromozom Y tedy může být příčinou mozaicismu u MGD ve významné části případů (Andrade a kol., 2020).

6.4 Syndrom Imperato-McGinleyové

Syndrom Imperato-McGinleyové, jinak známý jako nedostatečnost steroidní 5 α -reduktázy, je enzymopatie, způsobená mutací genu 5 α -reduktázy typu 2 ([* 607306](#)), jež je spojován s jedinečnými psychosexuálními aspekty a vedl mj. k pochopení důležité role, jež hrají androgeny při vytváření pohlavní identity. Jedinci, již jsou homozygotní pro defekt tohoto genu, mají nejednoznačné genitálie s falusem podobným klitoris, silně rozštěpeným sourkem a pseudovaginální penoskrotální hypospadii. Jelikož je genitál nejednoznačný,

mnozí jsou považováni za dívky, a jsou tak vychováváni. Nicméně v pubertě dochází k nárůstu svalové hmoty, výraznému růstu falu, šourek se stává drsnějším a hyperpigmentovaným a varlata mnohdy sestupují z tříselného kanálu, zatímco nadvarle a chámovod je normální. Objevuje se u nich snížený až chybějící růst vousů, malá prostata a nevyskytuje se u nich akné ani temporální ústup vlasové linie (Bales a kol., 2020). U většiny byla zaznamenána klitoromegalie nebo mikrofalus a hypospadie různých stupňů. Hojně uváděná je virilizace v pubertě a často popisovaná tranzice pohlaví z ženského na mužské. Tranzice je připisována expozici mozku testosteronu ve fetálním, novorozeneckém a pubertálním období života (Avendaño a kol., 2018).

Defekty v 5α -reduktáze typu 2 vznikají v důsledku mutací v genu SRD5A2, jenž se skládá z 5 exonů a 4 intronů a byly u něj zaznamenány alelické varianty celého genu u 46 XY DSD. Mutace byly zaznamenány ve všech 5 exonech tohoto genu. Poškození enzymatické aktivity je důsledkem homozygotních nebo složených heterozygotních alelických variant. Tento syndrom se projevuje značnou variabilitou fenotypu i u jedinců se stejnou mutací SRD5A2, což naznačuje, že se mohou podílet i jiné faktory. Příčiny rozdílných fenotypů ale stále zůstávají nejasné (Bales a kol., 2020; Batista a Mendonca, 2020).

Pokud se objeví mutace, vedou ke ztrátě nebo snížení enzymatické aktivity 5α -reduktázy typu 2 v důsledku poruch genové exprese, biosyntézy a stability izoenzymu nebo vazby substrátu a kofaktoru (Bales a kol., 2020). 5α -reduktáza typu 2 katalyzuje přeměnu testosteronu na dihydrotestosteron (DHT) za použití NADPH jako kofaktoru. Oba hormony se vážou na androgenní receptor (AR). Komplexy testosteron-AR a dihydrotestosteron-AR se účastní řady fyziologických procesů a působí jako transkripční faktory genů, které se podílejí na sexuální diferenciaci. DHT má mnohem vyšší afinitu na AR a nižší rychlost disociace, než má testosteron, a proto je biologicky aktivnější. Během embryologického vývoje je DHT klíčový pro vývoj prostatických žláz a diferenciaci nediferenciovaných genitálií v mužské, a proto virilizace zevních genitálií závisí na DHT, jenž je přímo závislý na testosteronu jako substrátu pro přeměnu. Porucha přeměny DHT způsobuje nedostatečnou virilizaci mužského plodu, což má za výsledek atypické genitálie u 46 XY novorozenců. S výjimkou přeměny DHT je prozatím fyziologická role 5α -reduktázy typu 2 neznámá (Avendaño a kol., 2018; Bales a kol., 2020; Batista a Mendonca, 2022).

6.5 Syndrom androgenní insenzivity, # [300068](#)

Syndrom androgenní insenzivity (AIS) je recesivní genetické onemocnění vázané na chromozom X, jež je charakteristické malformacemi, vyplývající z mutace androgenního receptoru (AR). Tento stav představuje jedno z nejčastěji diagnostikovaných onemocnění u DSD 46 XY. Spočívá v částečné nebo úplné neschopnosti buněk reagovat na androgeny, což může mít za následek nesprávný vývoj primárních a sekundárních pohlavních znaků. V důsledku insenzivity (s ohledem na její míru) může dojít ke změně procesu maskulinizace u jedinců s chromozomy XY, jež může vést k rozvoji různých fenotypových projevů, které se pohybují v rozmezí normálního ženského zevního genotypu po normální mužský zevní genitál. Přesto se ale vyskytuje různý stupeň neplodnosti a gynekomastie. Jinými slovy může tento syndrom způsobit komplexní variabilitu v projevech pohlavních charakteristik (Hornig a Holterhus, 2021; Ovidiu a kol., 2022; Sultan a kol., 2023).

AIS je způsoben mutacemi genu NR3C4, který kóduje proteinový receptor pro androgeny (AR). Tento receptor je klíčový pro přenos informací o androgenních signálech a regulaci odpovídajících biologických procesů v těle. Chybná dimerní sestava AR vede k různému stupni necitlivosti buněk vůči androgenům a v nejzávažnějších případech může mutace zcela znemožnit dimerizaci AR, což vede k úplné androgenní insenzivitě. Rozdílné fenotypové projevy se odrážejí v závislosti na síle afinity androgenů k receptoru. To znamená, že jedinci s AIS mohou mít různé projevy a symptomy v závislosti na tom, jak silně jsou jejich buňky citlivé na přítomnost androgenů a jak efektivně může dojít k přenosu androgenního signálu v těle. (Sultan a kol., 2023).

Obecně jsou jedinci s AIS shledáváni neplodnými, a nejsou tedy schopni přenést tento syndrom na své potomky. Avšak malá část, zejména s nejlehčí poruchou PAIS, je plodná, případně je východiskem užívání doplňkového testosteronu. Jejich potomci zdědí kopii mutovaného genu, a stávají se tak z nich přenašeči. Přibližně u 70 % případů AIS byl rozpoznán přenos z matky na dítě a ve zbylých 30 % se jedná o novou mutaci, jež pravděpodobně pochází z mateřské zárodečné linie nebo z rané fáze buněčného dělení u zygoty (Delli Paoli a kol., 2023; Sultan a kol., 2023).

Jelikož je přítomen chromozom Y, je zajištěna normální funkce genů související s pohlavním vývojem jako je SRY. Nicméně kvůli neschopnosti fetálních buněk reagovat na

androgeny jsou fetální tkáň náchylné k nesprávnému vývoji mužského pohlavního systému. To může mít za následek různé anatomické odchylky. Nejčastěji jsou varlata umístěna v břiše, případně je jejich lokalizace v oblasti *labia majora*. Výsledkem je, že není účinná suprese vývoje ženského pohlavního systému, což vede u nejzávažnějších forem k vývoji ženského fenotypu, ačkoli je přítomen karyotyp 46 XY (Ovidiu a kol., 2022).

6.5.1 CAIS – syndrom úplné androgenní insenzivity

Syndrom úplné androgenní insenzivity, případně testikulární feminizace, je způsoben úplnou rezistencí vůči účinkům androgenům, což vede k formování ženského fenotypu u jedinců s 46 XY, kteří ale mají funkční varlata. Rezistence je způsobena inaktivujícími mutacemi v genu pro AR a dnes je identifikováno několik stovek genetických variant androgenního receptoru, jež byly zpozorovány u CAIS, které jsou ve většině případů lokalizované v oblastech vázající ligand (Tyutyusheva a kol., 2021).

Nejčastějšími klinickými příznaky pro podezření syndromu úplné androgenní insenzivity u prepubertálních dívek je absence vnitřních pohlavních orgánů. V důsledku normálního působení AMH dojde k regresi Müllerových struktur, tedy nedojde k vývinu dělohy, děložního hrdla a proximální části pochvy. Spodní část pochvy je však zcela vyvinuta, jelikož není derivátem Müllerových vývodů, nicméně je kratší a slepě končí. Díky rezistenci na testosteron nedojde ani k diferenciaci Wollfových struktur. V pubertě dochází vlivem aromatizace androgenů na estrogény k vývoji prsou, přetváření pánve a typicky ženskému rozložení tukové tkáně. Druhým důvodem k podezření na CAIS je primární amenorea, jež je způsobena absencí dělohy. Pubické a axilární ochlupení může být řídké, ale u většiny případů zcela chybí. Vzhledem k tomu, že nedochází k maskulinizaci vnějších pohlavních orgánů a neobjevují se žádné typické sekundární znaky mužů, jsou tito jedinci vychováni jako ženy a jako ženy se i identifikují (Sultan a kol., 2023; Tyutyusheva a kol., 2021).

6.5.2 PAIS – syndrom částečné androgenní rezistence

U syndromu částečné androgenní rezistence dochází k částečné neschopnosti buňky reagovat na androgeny. Fenotyp je závislý na schopnosti buňky odpovědět na androgenní stimulaci. U většiny se objevují nejednoznačné genitálie, či vzhledově atypické mužské genitálie při narození. Nižší stupeň mužské diferenciaci zevních pohlavních orgánů patří

mezi závažnější případy tohoto syndromu. Může se u nich objevovat hypertrofie klitorisu, gynekomastie a vysoký hlas. U méně závažných případů je plně vyvinuta mužská reprodukční soustava, nicméně často se objevuje hypospadie, mikropenis, neplodnost a bifidní scrotum, u něhož varlata mohou v některých případech sestoupit (Ovidiu a kol., 2022; Sultan a kol., 2023).

Obvykle jsou lidé s PAIS vychovávaní jako muži. U závažnějších případů, kde byly přítomny nejednoznačné genitálie, je prováděno přiřazení pohlaví s ohledem na ostatní pohlavní orgány. Je pravděpodobné, že čím více jsou genitálie virilizované, tím spíše došlo k maskulinizaci mozku, a tudíž by i samotná pohlavní identita směřovala k mužskému vnímání sama sebe (Ovidiu a kol., 2022; Sultan a kol., 2023).

6.6 Vrozené vady genitálu

Vrozené vady genitálu představují heterogenní skupinu vrozených patologií. Zatímco u postnatální diagnostiky je sledován v posledních letech velký pokrok, prenatální diagnostika se prozatím zdá nedostatečně vyvinutá (Soto a kol., 2023).

6.6.1 Hypospadie

Hypospadie je jednou z nejčastějších vrozených urogenitálních anomálií u mužských novorozenců. Důvodem jejího vzniku je nezdařené ucelení močové trubice s embryologickými záhyby mezi 7. až 14. týdnem. Poloha močové trubice je abnormálně umístěna po celé délce ventrální části penisu, scrota nebo perinea (Ceccarelli a kol., 2021; Sparks a Medicine, 2021; Wu a kol., 2020).

V řadě případů představuje izolovaný nález, přičemž se mohou objevit i další anomálie, jako je bifidní scrotum, kryptorchismus, tříselná kýla, či se mohou objevit společně se syndromy. U některých kazuistik byla prokázána i rodinná dědičnost izolované hypospadie autozomálně dominantním způsobem či jako vázaný na X chromozom (Sparks a Medicine, 2021).

V dnešní době neexistuje univerzální přístup k chirurgické nápravě hypospadie a je využíváno vícero reoperací (Ceccarelli a kol., 2021).

6.6.2 Mikropenis

V pravém slova smyslu mikropenis označuje strukturálně normální, ale abnormálně malý penis. Diagnostika mikropenisu spočívá v tom, že penis v jeho natažené délce je kratší, než je standardní délka odpovídající věku a pohlavnímu vývoji dítěte. Běžný karyotyp je 46 XY a gonádami jsou varlata, nicméně mikropenis se objevuje i u chromozomálních abnormalit, jako je například syndrom 47 XXY či jiné DSD (Khadilkar a Mondkar, 2023; Stancampiano a kol., 2022).

Vývoj penisu je závislý na testosteronu produkovaném varlaty plodu. Jakmile je dokončeno splynutí labioskrotálních valů a vytvoří se normální anatomie penis, způsobí nedostatek androgenů jeho nedostatečný růst a vzniká mikropenis. Zároveň může být i prezentujícím znakem hypogonadismu (Khadilkar a Mondkar, 2023; Stancampiano a kol., 2022). Pokud se nevyskytuje jako endokrinní porucha definující genetický původ, může být idiopatický, jestliže nebyla nalezena příčina vzniku (Karrou a kol., 2023).

Ageneze penisu

Vzácným případem vývojové anomálie je ageneze penisu, jejíž celosvětový výskyt se udává 1 z 30 miliónů porodů. Předpokládá se, že příčinou je absence *corpora cavernosa* a *corpora spongiosum*. U více než poloviny jsou přidružené další anomálie nejen urogenitálního traktu. Šourek, varlata a jejich funkce jsou obvykle v normě (Pal a Pal, 2020).

6.6.3 Retence testes

Retence testes, též zvané jako kryptorchismus, je stav, kdy jedno nebo obě varlata nesešoupí do scrota. Varlata se mohou nacházet v kterékoli části cesty fyziologického sestupu, přičemž může nastat i vychýlení z této trasy a poté je ektopické. Vrozený kryptorchismus je jednou z nejčastějších vrozených vad u chlapců, jehož prevalence je v rozmezí 1,8–8,4 % při narození, přičemž u předčasně narozených chlapců je toto procento vyšší. Etiologie poruch sestupu varlat je komplexní (viz. [kapitola 3.3.](#)) a zahrnuje genetické, hormonální, enviromentální faktory společně s životním stylem (Elamo a kol., 2022; Rodprasert a kol., 2020).

S retencí testes je spojeno mnoho onemocnění a syndromů, jež poji snížená hladina androgenů a AMH, tudíž ji najdeme u různých poruch sexuální diference. Nejčastější je komorbidita s hypospadií (Elamo a kol., 2022).

6.7 Hypogonadismus

Hypogonadismus zahrnuje selhání pohlavních žláz, jež má za následek poruchy produkce steroidních hormonů nebo jiné reprodukční aktivity varlat či vaječnicků. V závislosti na úrovni, na které porucha probíhá, jej dělíme na primární a sekundární hypogonadismus. U primárního je narušena produkce testosteronu, jež je nejčastěji ovlivněna zánětlivými či nádorovými procesy. Primární hypogonadismus je mnohdy nazýván jako hypergonadotropní hypogonadismus ([#146110](#)), jelikož nízké hladiny androgenů prostřednictvím negativních regulačních zpětných vazeb stimulují syntézu hormonu, který uvolňuje gonadotropin (GnRH), a luteinizačního hormonu. Hypergonadotropní hypogonadismus je tedy definovaný nízkou hladinou testosteronu a sníženou nebo chybějící koncentrací spermií při zvýšené koncentraci gonadotropinu. Oproti tomu je sekundární, zvaný jako hypogonadotropní hypogonadismus ([#146110](#)), způsoben nedostatečnou tvorbou GnRH a luteinizačního hormonu v důsledku poškození hypotalamu a hypofýzy, což vede k nedostatečné stimulaci pohlavních žláz k produkci androgenů (Grinson a kol., 2020; Millar a kol., 2021; Pronina a kol., 2020).

Fenotypové projevy závisí na věku, ve kterém se onemocnění objeví, a jak moc velký je nedostatek testosteronu. Obecně je postižen pohybový aparát, reprodukční soustava, nervový a kardiovaskulární systém (Pronina a kol., 2020).

Hypogonadotropní hypogonadismus může být způsoben i heterogenní skupinou dědičných genových defektů a v tomto případě mluvíme o kongenitálním hypogonadotropním hypogonadismu (CHH). CHH představuje obrovskou fenotypovou a genotypovou heterogenitu, jejíž variabilita se promítá ve vzorcích dědičnosti jako autozomálně dominantní, autozomálně recesivní, X-vázané a oligogenní dědičnost. Nejčastější formou CHH je Kallmanův syndrom (Millar a kol., 2021).

Hypergonadotropní hypogonadismus je z genetického hlediska připisován primárnímu selhání varlat, zejména v důsledku Klinefelterova syndromu, kde se dysmorfní rysy shodují

s hypogonadismem. Za negenetické příčiny jsou považovány infekce a záněty varlat, kryptorchismus nebo rakovina (Elhadd a kol., 2023).

6.7.1 Kallmanův syndrom

Kallmanův syndrom (KaS) spadá pod hypogonadotropní hypogonadismus, což je geneticky i klinicky heterogenní onemocnění. Má mnoho genetických vzorců dědičnosti, zejména autozomálně dominantního, nicméně se objevují i případy s autozomálně recesivní a X-vázané recesivní dědičností. Etiologie a patogeneze spočívá v poruše migračních drah neuronů GnRH a čichových neuronů na počátku embryonálního vývoje. Primárními klinickými projevy je anosmie (ztráta čichu) a hypogonadismus. V současné době bylo odhaleno pouze 30 % příčin tohoto syndromu, zbylá procenta čekají na objev nových genetických mutací, které by za jeho vznikem stály (Chen a Wang, 2021; Quinton a Maggi, 2021).

Syndrom vykazuje vysokou genotypovou a fenotypovou heterogenitu, a proto je při diagnostice hlavní genetické testování. Incidence u mužů je téměř 5× vyšší, což může být způsobeno tím, že projevy u žen jsou obvykle mírnější, protože je počet diagnostikovaných žen nejspíše menší. U většiny mužů se KaS projeví v dospívání nebo v dospělosti pubertálním selháním nebo neplodností (Liu a Zhi, 2022; Quinton a Maggi, 2021).

6.7.2 Hypoplazie Leydigových buněk [#238320](#)

Jedná se o autozomálně recesivní onemocnění u 46 XY, jež je rozděleno do dvou kategorií. První typ je těžká forma, která je způsobena mutantním nereagujícím receptorem pro luteinizační hormon/choriový gonadotropin (LHCGR, [*152790](#)) na luteinizační (LH) a choriový gonadotropin (hCG). Je charakterizována nízkou hladinou testosteronu a vysokou hladinou LH, agenezí vaginy, tříselnými nebo nitrobřišními varlaty, nepřítomností derivátů Müllerových kanálků, přičemž převahují ženské zevní genitálie. U 1. typu se vyskytuje primární amenorea a nedostatečný vývoj prsou. Druhý typ je mnohem mírnější a je způsoben částečnou inaktivací aktivity receptorů, jež vede k neúplné feminizaci plodu (Hassan a kol., 2020; Jahan a kol., 2020).

7 Ovotestikulární syndrom

Ovotestikulární syndrom, dříve nazývaný jako pravý hermafroditismus, je charakterizován přítomností funkční testikulární a ovariální tkáně. Vývojové cesty gonadální diferenciaci pro diferenciaci varlat nebo vaječnicků se obvykle vzájemně vylučují, nicméně může dojít k odchylkám v časoprostorové expresi nebo dávkování genů, což vede k současné aktivaci obou drah, a tedy k ovotestikulárnímu syndromu (Baskin a kol., 2023; Bbs a kol., 2023). Karyotyp u tohoto syndromu je ve většině případů 46 XX, vzácně se objevuje chimérismus 46 XX/46 XY nebo 46 XX/47 XXY (Baskin a kol., 2023; Syryn a kol., 2023).

Syndrom lze charakterizovat morfologií ovotestes do dvou kategorií – bipolární a smíšené. Bipolární ovotestis se skládá z ovariální a testikulární tkáně, jež mezi sebou mají poměrně zřetelně definovanou hranici. Smíšené ovotestis obsahuje oba typy tkání, kdy může ovariální tkáň obklopotovat testikulární, nebo jsou ložiska testikulární a ovariální tkáně smíšeně roztroušená. U většiny je přítomna alespoň jedna z gonád ovotestis a přítomnost chámovodů a/nebo vejcovodů je variabilní, přičemž je obvykle dána hormonálním stavem, tedy hladinou testosteronu a AMH. Obecně řečeno se projevuje klinickým spektrem atypických genitálií, od nedostatečné až po nadměrnou virilizaci zevního genitálu (Baskin a kol., 2023).

Etiologie tohoto syndromu u většiny případů zůstává prozatím neobjasněná. V budoucnu by mohlo být snadnější využití sekvenování celého genomu a long-read sekvenování, což by mohlo být nápomocné k odhalení chybějící dědičnosti ovotestikulárního syndromu a DSD obecně (Syryn a kol., 2023). Nynější hlavní hypotézou je abnormální signalizace genů, jež určují normální diferenciaci pohlavních žláz z bipotencionální gonády (Baskin a kol., 2023).

Diagnóza je založena na histologické analýze nebo biopsii gonád. Testikulární tkáň je dobře definována histologickými charakteristikami v důsledku přítomnosti typických semenných provazců a tubulů. Mj. je rozpoznatelná exprese markerů, jež jsou příznačné pro buňky testikulární tkáně. Naopak histologické charakteristiky vaječnicků jsou méně definované, jelikož nemají výhodu mnoha diagnostických markerů (Baskin a kol., 2023).

8 Vývoj v posledních letech

V posledních letech se výzkum v oblasti DSD zaměřuje na identifikaci genetických variant, jež vedou k neshodě mezi pohlavími. Díky pokroku v sekvenování, analýze delecí a duplikací bylo dosaženo objasnění příčinné souvislosti v přibližně 50 %. Nicméně etiologie mnoha DSD zůstává neobjasněná, a proto jednou z hlavních výzev diagnostiky je vytvoření diagnostického algoritmu, který by zahrnoval různé technologie ,jako je epigenomika, proteomika, transkriptomika a metabolika (García-Acero a kol., 2020).

Je zřejmé, že mnoho genů zodpovědných za DSD zatím nebylo identifikováno, či byla použita nedostatečná technika, kterou jsou studovány. To je způsobeno složitostí genetické regulace, která ovlivňuje fungování genu, jež se nakonec projeví ve fenotypu jedince. S rozvojem epigenetiky je jasné, že mechanismy regulace transkripce mohou změnit genovou expresi. Proto nové diagnostické přístupy zaměřené na hodnocení vlivu epigenetických modifikací spolu s transkripčními faktory budou zásadní pro zvýšení detekce etiologie DSD (Ahmed a kol., 2022; García-Acero a kol., 2020).

Genetické testování se stává stále běžnější součástí klinické praxe, ale existuje mnoho technik, které by mohly být zapojeny do diagnostického procesu. V ideálním případě by se využívalo u všech případů studie molekulární biologie a cytogenetiky v gonadální tkáni, což by přispělo určení etiologie u mnoha jedinců vzhledem k možnému mozaicismu a změnám tkání souvisejících s epigenetickými modifikacemi. Chimerismus a mozaicismus jsou pravděpodobně příčinou chybějící diagnózy, fenotypové variability a snížené penetrace mezi genotypem a očekávaným fenotypem, což lze sledovat například u Turnerova syndromu. Začlenění molekulární genetiky do diagnostického procesu ovšem vyžaduje pečlivé zhodnocení výhod a nevýhod vyvíjející se technologie, nýbrž taktéž interpretace výsledků vyžaduje pochopení rozsáhlé škály stavů, se kterými se u poruch pohlavního vývoje setkáváme (Ahmed a kol., 2022; García-Acero a kol., 2020).

U mnohých forem DSD byl navržen oligogenní způsob dědičnosti s variantami v jiných genech, jež vysvětlují fenotypickou variabilitu. Předpokládá se, že zapojení variant ve více genech vysvětluje fenotypické spektrum u jedinců se společnou genetickou etiologií, což můžeme sledovat například u variant NR5A1/SF-1. V dnešní době ale nejsou

bioinformatické analýzy navrženy tak, aby oligogenní dědičnost identifikovaly (Délot a Vilain, 2021).

Multidisciplinární přístup u DSD se stává normou péče, nicméně vyžaduje důležité zdroje a kompetence nejen znalostní složky, které nejsou v mnoha zařízeních dostupné. Je nutná podpora systematických studií a vývoj nástrojů bioinformatické analýzy specifických pro diagnostiku DSD, přičemž finanční omezení často představuje výzvu. Kromě toho je důležité klást důraz na psychologické aspekty DSD během celého léčebného procesu. Cílem je nejen zlepšit porozumění diagnózy, ale také předcházet stigmatizaci a zajistit, aby byla péče poskytována s ohledem na individuální potřeby jedinců (Délot a Vilain, 2021).

Závěr

V oblasti lidského vývoje existuje složitý proces, kterým se formují pohlavní charakteristiky jedince. Sexuální diferenciaci představuje základní stavební kámen biologického určení pohlaví. Někdy ale v tomto přirozeném mechanismu nastanou chyby, jež mohou mít zásadní dopad na život jedince. Poruchy sexuální diferenciaci představují široké spektrum těchto anomálií, jež zahrnují odchylky v embryonálním vývoji, genetické varianty a syndromy, které ovlivňují nejen formování pohlavních orgánů.

Předložená bakalářská práce se zabývá problematikou poruch sexuální diferenciaci, jejíž cílem je prozkoumat embryologické procesy a genetické mechanismy ovlivňující vývoj pohlavních charakteristik a identifikovat možné odchylky a syndromy spojené s DSD. Rešeršní práce má záměr přinést ucelený přehled o problematice poruch sexuální diferenciaci, jež bude přispívat k lepšímu porozumění, za použití aktuální literatury a konkrétních kazuistik.

V hlavních kapitolách práce byly detailně rozebrány různé aspekty embryologického vývoje pohlavních orgánů a mechanismy, které mohou vést k poruchám sexuální diferenciaci. Dále byl zkoumán vliv pohlavních chromozomů a genů na formování fenotypu a genotypu jedince. Charakterizované byly klíčové syndromy, jako je například Turnerův syndrom, Klinefelterův syndrom, CAH a malformace genitálu, přičemž byly diskutovány jejich klinické projevy a etiologie. Konkrétně etiologie mnohých syndromů není stále ještě známá a posunem by nejen pro ni, ale taktéž pro diagnostiku mohl znamenat rozvoj technologie a zapojení molekulární genetiky do diagnostických přístupů.

Pro lepší porozumění specifických syndromů a genetických variant spojených s DSD je klíčové provést hloubkovou analýzu dostupných zdrojů. Proto byly využity kódy s odkazem do OMIM databázi, jež poskytují detailní informace o genech, genetických fenotypech, potažmo syndromech a jež jsou téměř denně aktualizovány a volně dostupné.

Vzhledem k obtížím v diagnostice DSD je důležité zdůraznit potřebu dalšího vývoje diagnostických nástrojů a standardizovaných postupů. Budoucnost v oblasti diagnostiky a etiologie poruch sexuální diferenciaci je nadějná, jestliže se bude pokračovat v investicích do výzkumu. Je nezbytné, aby budoucí výzkumy zdůrazňovaly potřebu multidisciplinárního

přístupu a spolupráce mezi různými obory, čímž by bylo dosaženo pokroku v porozumění a léčebných metodách těchto poruch.

Seznam zkratek

AIS – syndrom androgenní insenzivity

ALc – dospělé Leydigovy buňky

AMH – antimüllerův hormon

AR – androgenní receptor

CAH – kongenitální adrenální hyperplazie

CAIS – syndrom úplné androgenní insenzivity

cAMP – cyklický 3',5'-adenosinmonofosfát

CGD – úplná gonadální dysgeneze

CSL – *ligamentum suspensorium craniale*

DAX1 – dosage-sensitive sex reversal-adrenal hypoplasia congenita critical region on X chromosome, gene 1

DBD – DNA-binding domain

DHEA-S – dehydroepiandrosteron sulfát

DHH – desert hedgehog homolog

DHT – dihydrotestosteron

DMRT-1 – double sex and mab-3-related transcription factor 1

DSD – poruchy sexuální diference

FGF9 – fibroblast growth factor 9

GnRH – gonadotropin hormone-releasing hormone

hCG – choriový gonadotropin

HMG box – high mobility group

HPA – hypothalamo-hypofýzo-nadledvinová osa

CHH – kongenitální hypogonadotropní hypogonadismus

lncRNA – dlouhý nekódující RNA transkript

INSL3 – insuline-like growth factor 3

KaS – Kallmanův syndrom

KS – Klinefelterův syndrom

LH – luteinizační hormon

LHCGR – luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptor
MAP3K1 – mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1
MGD – smíšená gonadální dysgeneze
MRKH – Mayer-Rokitanský-Kuster-Hauser syndrom
NRY – non-recombining region of Y
PAIS – syndrom částečné androgenní rezistence
PAK – proteinkináza A
PAR – pseudoautozomální oblasti
PCOS – syndrom polycystických vaječníků
PGDF-A – platelet-derived growth factor, alpha polypeptide
SF-1 – steroidogenic factor 1
SHGB – sex hormone binding globulin
SOX-9 – SRY-related HMG box gene 9
SRY – sex-determining region Y chromosome gen
StAR – steroidogenic acute regulatory protein
TES – testis-specific enhancer
TESCO – testis-specific enhancer core element
TF – transkripční faktor
TSPY1 – testes-specific protein Y-linked 1
WT-1 – Willms Tumor 1
Xi – inaktivovaný chromozom X
Xist – X-inactive specific transkript

Seznam použitých informačních zdrojů

- Aatsha, P., a Krishan, K. (2022). Embryology, sexual development. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Ahmed, S. F., Alimusina, M., Batista, R. L., Domenice, S., Lisboa Gomes, N., McGowan, R., Patjamontri, S., a Mendonca, B. B. (2022). The use of genetics for reaching a diagnosis in XY DSD. *Sexual Development*, 16(2-3), 207-224.
- Ambulkar, P. S., Waghmare, J. E., Verma Shivkumar, P., Narang, P., a Pal, A. K. (2021). A missense mutation (c.226C>A) in HMG box SRY gene affects nNLS function in 46,XY sex reversal female. *Andrologia*, 53(5), e14011. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/and.14011>
- Andrade, J. G., Fabbri-Scallet, H., Dos Santos, A. P., Cools, M., Werner, R., Hiort, O., De Mello, M. P., Guerra-Júnior, G., a Maciel-Guerra, A. T. (2020). Clinical findings and follow-up of 46, XY and 45, X/46, XY testicular dysgenesis. *Sexual Development*, 13(4), 171-177.
- Anwar, A., Akhtar, M., a Busby, G. (2021). Swyer Syndrome: A case of dysgerminoma solely within the fallopian tube. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 34(6), 869-871.
- Armfield, B. A., a Cohn, M. J. (2021). Single cell transcriptomic analysis of external genitalia reveals complex and sexually dimorphic cell populations in the early genital tubercle. *Developmental Biology*, 477, 145-154.
- Arnold, A. P. (2004). Sex chromosomes and brain gender. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(9), 701-708.
- Arnold, A. P. (2017). A general theory of sexual differentiation. *Journal of Neuroscience Research*, 95(1-2), 291-300. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jnr.23884>
- Arnold, A. P. (2022). X chromosome agents of sexual differentiation. *Nature Reviews Endocrinology*, 18(9), 574-583.
- Auchus, R. J. (2022). The uncommon forms of congenital adrenal hyperplasia. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 29(3), 263-270.
- Avendaño, A., Paradisi, I., Cammarata-Scalisi, F., a Callea, M. (2018). 5- α -Reductase type 2 deficiency: is there a genotype-phenotype correlation? A review. *Hormones*, 17, 197-204.
- Bakker, J. (2022). The role of steroid hormones in the sexual differentiation of the human brain. *Journal of Neuroendocrinology*, 34(2), e13050.

- Balaton, B. P., Dixon-McDougall, T., Peeters, S. B., a Brown, C. J. (2018). The eXceptional nature of the X chromosome. *Human Molecular Genetics*, 27(R2), R242-R249. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy148>
- Bales, M. E., Zhu, Y.-S., a Imperato-McGinley, J. (2020). 5 α -Reductase deficiency syndrome: the impact of androgens on gender identity and gender role. In *The Plasticity of Sex* (pp. 81-87). Elsevier.
- Barber, M. D., Walters, M. D., Karram, M. M., a Bradley, C. (2021). *Walters & Karram Urogynecology and Reconstructive Pelvic Surgery-E-Book*. Elsevier Health Sciences.
- Barsoum, I. B., Kaur, J., Renshan, S. G., Cooke, P. S., a Yao, H. H.-C. (2013). Dynamic changes in fetal Leydig cell populations influence adult Leydig cell populations in mice. *The FASEB Journal*, 27(7), 2657.
- Baskin, L., Cao, M., Derpinghaus, A., Aksel, S., Overland, M., Li, Y., a Cunha, G. (2023). A model to study human ovotesticular syndrome. *Differentiation*, 129, 60-78.
- Batista, R. L., a Mendonca, B. B. (2020). Integrative and analytical review of the 5-alpha-reductase type 2 deficiency worldwide. *The Application of Clinical Genetics*, 83-96.
- Batista, R. L., a Mendonca, B. B. (2022). The molecular basis of 5 α -reductase type 2 deficiency. *Sexual Development*, 16(2-3), 171-183.
- Bbs, K., Ad, A., Djiwa, T., Ke, K., a Na, A. (2023). Ovotesticular disorder of sex development in a 46 XY adolescent: a rare case report with review of the literature. *BMC Women's Health*, 23(1), 549.
- Bello, R., Lazar, L., Phillip, M., a de Vries, L. (2023). Compromised adult height in females with non-classical congenital adrenal hyperplasia diagnosed in childhood. *Hormone Research in Paediatrics*, 1-8.
- Bertolucci, G., Tyutyusheva, N., Sepich, M., Baldinotti, F., Caligo, M. A., Sessa, M. R., Peroni, D. G., a Bertelloni, S. (2023). Non-Classic Congenital Adrenal Hyperplasia in Childhood: A Review. *Sexes*, 4(4), 462-472.
- Bhardwaj, N., Bhat, N., Gupta, H., Puri, A., Nangia, R., a Kaur, R. (2020a). Barr bodies-a spoonful of sex chromatin. *International Journal Of Current Medical and Pharmaceutical Research*, 6(01).
- Bhardwaj, N., Bhat, N., Gupta, H., Puri, A., Nangia, R., a Kaur, R. (2020b). INTERNATIONAL JOURNAL OF CURRENT MEDICAL AND PHARMACEUTICAL RESEARCH BARR BODIES-A SPOONFUL OF SEX CHROMATIN. <https://doi.org/10.24327/23956429.ijcmpr202001838>

- Bhattacharya, I., a Dey, S. (2023). Emerging concepts on Leydig cell development in fetal and adult testis. *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 1086276.
- Biason-Lauber, A., a Chaboissier, M.-C. (2015). Ovarian development and disease: The known and the unexpected. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, *45*, 59-67. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2015.10.021>
- Björnin Avdic, H., Butwicka, A., Nordenström, A., Almqvist, C., Nordenskjöld, A., Engberg, H., a Frisén, L. (2021). Neurodevelopmental and psychiatric disorders in females with Turner syndrome: a population-based study. *Journal of neurodevelopmental disorders*, *13*(1), 1-9.
- Blecher, S. R., a Erickson, R. P. (2007). Genetics of sexual development: a new paradigm. *American Journal of Medical Genetics Part A*, *143*(24), 3054-3068.
- Cameron, F. J., a Sinclair, A. H. (1997). Mutations in SRY and SOX9: testis-determining genes. *Human mutation*, *9*(5), 388.
- Ceccarelli, P. L., Lucaccioni, L., Poluzzi, F., Bianchini, A., Biondini, D., Iughetti, L., a Predieri, B. (2021). Hypospadias: clinical approach, surgical technique and long-term outcome. *BMC pediatrics*, *21*, 1-6.
- Claahsen-van der Grinten, H. L., Speiser, P. W., Ahmed, S. F., Arlt, W., Auchus, R. J., Falhammar, H., Flück, C. E., Guasti, L., Huebner, A., a Kortmann, B. B. (2022). Congenital adrenal hyperplasia—current insights in pathophysiology, diagnostics, and management. *Endocrine reviews*, *43*(1), 91-159.
- Cunha, G. R., a Baskin, L. S. (2020). Development of the external genitalia. *Differentiation; research in biological diversity*, *112*, 7.
- Czech, D. P., Lee, J., Correia, J., Loke, H., Möller, E. K., a Harley, V. R. (2014). Transient neuroprotection by SRY upregulation in dopamine cells following injury in males. *Endocrinology*, *155*(7), 2602-2612.
- Das, D. (2021). Growth hormone dynamics among children with mixed gonadal dysgenesis (45, X/46, Xy). *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, *17*(1), 117.
- Davis, S. M., Bloy, L., Roberts, T. P., Kowal, K., Alston, A., Tahsin, A., Truxon, A., a Ross, J. L. (2020). Testicular function in boys with 47, XYY and relationship to phenotype. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*,
- Deebel, N. A., Bradshaw, A. W., a Sadri-Ardekani, H. (2020). Infertility considerations in Klinefelter syndrome: from origin to management. *Best*

- practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 34(6), 101480.
- Delli Paoli, E., Di Chiano, S., Paoli, D., Lenzi, A., Lombardo, F., a Pallotti, F. (2023). Androgen insensitivity syndrome: a review. *Journal of Endocrinological Investigation*, 46(11), 2237-2245.
- Délot, E. C., a Vilain, E. (2021). Towards improved genetic diagnosis of human differences of sex development. *Nature Reviews Genetics*, 22(9), 588-602.
- Deskins, S. J., Crowder, F., Proenza, E., Ely, B., a Ely, B. A. (2022). Clitoromegaly Secondary to Exogenous Androgen Exposure From Paternal Skin to Skin Transfer. *Cureus*, 14(11).
- DeVun, L. (2018). Heavenly hermaphrodites: sexual difference at the beginning and end of time. *postmedieval*, 9(2), 132-146. <https://doi.org/10.1057/s41280-018-0080-8>
- Di Clemente, N., Racine, C., Pierre, A., a Taieb, J. (2021). Anti-Müllerian hormone in female reproduction. *Endocrine reviews*, 42(6), 753-782.
- Eco, U. (2005). *Dějiny krásy* (G. Chalupářská, Trans.). Argo.
- Eggers, S., Ohnesorg, T., a Sinclair, A. (2014). Genetic regulation of mammalian gonad development. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(11), 673-683.
- Elamo, H. P., Virtanen, H. E., a Toppari, J. (2022). Genetics of cryptorchidism and testicular regression. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 36(1), 101619.
- Elhadd, T., Majzoub, A., Wilson, C., McCreight, L., Mohamed, M. S., Green, F. C., a Collier, A. J. (2023). Hypergonadotropic hypogonadism and chromosomal aberrations: clinical heterogeneity and implications on the health of elderly men, case series. *BMC endocrine disorders*, 23(1), 110.
- Faria Jr, J. A. D., Moraes, D. R., Kulikowski, L. D., Batista, R. L., Gomes, N. L., Nishi, M. Y., Zanardo, E., Nonaka, C. K. V., de Freitas Souza, B. S., a Mendonca, B. B. (2023). Cytogenomic investigation of syndromic Brazilian patients with differences of sexual development. *Diagnostics*, 13(13), 2235.
- Ferrari, M., Watanabe, A., da Silva, T. E., Gomes, N. L., Batista, R. L., Nishi, M. Y., de Paula, L. C., Costa, E. C., Costa, E. M., a Cukier, P. (2022). WT1 pathogenic variants are associated with a broad spectrum of differences in sex development phenotypes and heterogeneous progression of renal disease. *Sexual Development*, 16(1), 46-54.
- Ferraz-de-Souza, B., Lin, L., a Achermann, J. C. (2011). Steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) and human disease. *Molecular and Cellular*

- Endocrinology*, 336(1), 198-205.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mce.2010.11.006>
- Fifková, H., Weiss, P., Procházka, I., Cohen–Kettenis, P. T., Pfäfflin, F., Jarolím, L., Veselý, J., a Weiss, V. (2008). *Transsexualita a jiné poruchy pohlavní identity*. Grada Publishing as.
- Fingerová, M. (2007). Sexuální dimorfismus člověka. *Masarykova Univerzita*.
- Furman, B. L., Metzger, D. C., Darolti, I., Wright, A. E., Sandkam, B. A., Almeida, P., Shu, J. J., a Mank, J. E. (2020). Sex chromosome evolution: so many exceptions to the rules. *Genome biology and evolution*, 12(6), 750-763.
- García-Acero, M., Moreno, O., Suárez, F., a Rojas, A. (2020). Disorders of sexual development: current status and progress in the diagnostic approach. *Current urology*, 13(4), 169-178.
- Gelmann, E. P. (2002). Molecular biology of the androgen receptor. *Journal of clinical oncology*, 20(13), 3001-3015.
- George, S., Dagar, V., Chakrabarty, B. K., a Nagaraja, N. (2023). Unravelling the Impact of an Additional Sex Chromosome in an Adult Female. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 16(2), 166-169.
- Giese, K., Cox, J., a Grosschedl, R. (1992). The HMG domain of lymphoid enhancer factor 1 bends DNA and facilitates assembly of functional nucleoprotein structures. *Cell*, 69(1), 185-195.
- Goldschmidt, R. (1917). INTERSEXUALITY AND THE ENDOCRINE ASPECT OF SEX. *Endocrinology*, 1(4), 433-456.
<https://doi.org/10.1210/endo-1-4-433>
- Gonen, N., Quinn, A., O'Neill, H. C., Koopman, P., a Lovell-Badge, R. (2017). Normal levels of Sox9 expression in the developing mouse testis depend on the TES/TESCO enhancer, but this does not act alone. *PLoS genetics*, 13(1), e1006520.
- González, E. J., Martínez-López, M., Morales-Garduza, M. A., García-Morales, R., Charruau, P., a Gallardo-Cruz, J. A. (2019). The sex-determination pattern in crocodylians: A systematic review of three decades of research. *Journal of Animal Ecology*, 88(9), 1417-1427.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1365-2656.13037>
- Grinspon, R. P., Bergadá, I., a Rey, R. A. (2020). Male hypogonadism and disorders of sex development. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 528997.
- Grumbach, M. M., Hughes, I. A., a Conte, F. A. (2003). Disorders of sex differentiation. *Williams textbook of endocrinology*, 10, 842-1002.
- Harkess, A., Zhou, J., Xu, C., Bowers, J. E., Van der Hulst, R., Ayyampalayam, S., Mercati, F., Riccardi, P., McKain, M. R., a Kakrana, A. (2017). The

- asparagus genome sheds light on the origin and evolution of a young Y chromosome. *Nature communications*, 8(1), 1279.
- Hassan, H. A., Essawi, M., Mekkawy, M., a Mazen, I. (2020). Novel mutations of the LHCGR gene in two families with 46, XY DSD causing Leydig cell hypoplasia I. *Hormones*, 19, 573-579.
- Herlin, M. K., Petersen, M. B., a Brännström, M. (2020). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01491-9>
- Hiort, O., a Holterhus, P.-M. (2000). The molecular basis of male sexual differentiation. *European journal of endocrinology*, 142(2), 101-110.
- Hornig, N. C., a Holterhus, P.-M. (2021). Molecular basis of androgen insensitivity syndromes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 523, 111146.
- Hoshino, S., Obara, K., Hoshii, T., Kuroki, H., Watanabe, K., a Tomita, Y. (2020). Virilization of a female infant genitalia caused by a maternal androgen-producing adrenocortical tumor: A case report. *Urology Case Reports*, 32, 101253. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.eucr.2020.101253>
- Huang, A. C., Olson, S. B., a Maslen, C. L. (2021). A review of recent developments in Turner syndrome research. *Journal of cardiovascular development and disease*, 8(11), 138.
- Hughes, I. A. (2008). Disorders of sex development: a new definition and classification. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 22(1), 119-134. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.beem.2007.11.001>
- Chen, K., a Wang, H. (2021). Kallmann syndrome due to heterozygous mutation in SOX10 coexisting with Waardenburg syndrome type II: case report and review of literature. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 592831.
- Cherukuri, S., Jajoo, S. S., Dewani, D., Andela, M., Cherkri, S., a Jajoo, S. (2022). The Mysteries of Primary Amenorrhea: Swyer Syndrome. *Cureus*, 14(8).
- Chia, S. Y., a Vasanwala, R. F. (2021). 406 Neonate with mixed gonadal dysgenesis: challenges in sex assignment. *BMJ Paediatrics Open*, 5(Suppl 1), A119-A119.
- Ivell, R., Mamsen, L. S., Andersen, C. Y., a Anand-Ivell, R. (2022). Expression and Role of INSL3 in the Fetal Testis [Review]. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.868313>

- Iwo-Amah, R., Wekere, F., Iheagwam, R., Iningba, N., a Amadi, S. (2023). Clitoromegaly: A Case Report and Literature Review. *International Journal of Research and Reports in Gynaecology*, 6(1), 37-42.
- Iyer, A. K., a McCabe, E. R. (2004). Molecular mechanisms of DAX1 action. *Molecular genetics and metabolism*, 83(1-2), 60-73.
- Jahan, S., Hasanat, M. A., Alam, F., Fariduddin, M., a Tofail, T. (2020). Leydig cell hypoplasia: a unique paradox in the diagnosis of 46, XY disorders of sex development. *ACE Clinical Case Reports*, 6(3), e117-e122.
- Kajioka, D., Suzuki, K., Matsushita, S., Hino, S., Sato, T., Takada, S., Isono, K., Takeo, T., Kajimoto, M., a Nakagata, N. (2021). Sexual fate of murine external genitalia development: Conserved transcriptional competency for male-biased genes in both sexes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(23), e2024067118.
- Kaňová, N., a Bičíková, M. (2011). Hyperandrogenic states in pregnancy. *Physiological Research*, 60(2), 243.
- Karrou, M., Messaoudi, N., Assarrar, I., Alla, A., Rouf, S., a Latrech, H. (2023). Efficacy of Transdermal Dihydrotestosterone and Testosterone Enanthate for Penile Augmentation in Patients With Idiopathic Micropenis: A Comparative Randomized Study. *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*, 16, 11795514231208328.
- Kendirci, H., a Haspolat, Y. (2024). *ADRENAL DISEASES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS*.
- Khadilkar, V., a Mondkar, S. A. (2023). Micropenis. *Indian Journal of Pediatrics*, 90(6), 598-604.
- Kouri, C., Sommer, G., de Lapiscina, I. M., Elzenaty, R. N., Tack, L. J., Cools, M., Ahmed, S. F., Flück, C. E., Abali, S., a Abali, Z. Y. (2024). Clinical and genetic characteristics of a large international cohort of individuals with rare NR5A1/SF-1 variants of sex development. *EBioMedicine*, 99.
- Kříž, J. (2010). Porucha sexuální diferenciacie z pohľadu detského urologa.
- Kurtz, S., Lucas-Hahn, A., Schlegelberger, B., Göhring, G., Niemann, H., Mettenleiter, T. C., a Petersen, B. (2021). Knockout of the HMG domain of the porcine SRY gene causes sex reversal in gene-edited pigs. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(2), e2008743118.
- Kyei-Barffour, I., Margetts, M., Vash-Margita, A., a Pelosi, E. (2021). Focus: Rare Disease: The Embryological Landscape of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome: Genetics and Environmental Factors. *The Yale Journal of Biology and Medicine*, 94(4), 657.

- Lamothe, S., Bernard, V., a Christin-Maitre, S. (2020). Gonad differentiation toward ovary. *Annales d'Endocrinologie*, 81(2), 83-88. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.04.004>
- Li, X. (2011). Sex chromosomes and sex chromosome abnormalities. *Clinics in laboratory medicine*, 31(4), 463-479.
- Libretti, S., a Aeddula, N. R. (2023). Embryology, Genitourinary. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Lim, H. N., Hughes, I. A., a Ross Hawkins, J. (2001). Clinical and molecular evidence for the role of androgens and WT1 in testis descent. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 185(1), 43-50. [https://doi.org/10.1016/S0303-7207\(01\)00631-1](https://doi.org/10.1016/S0303-7207(01)00631-1)
- Lin, L., a Achermann, J. (2008). Steroidogenic factor-1 (SF-1, Ad4BP, NR5A1) and disorders of testis development. *Sexual Development*, 2(4-5), 200-209.
- Lisá, L. (2001). *Poruchy sexuální diferenciace*. Maxdorf.
- Lisá, L., a Šnajderová, D. M. M. (2004). *Vrozená adrenální hyperplazie*. Triton.
- Lisá, L., Zuntová, A., a Seemanová, E. (2004). *Poruchy funkce gonád*. Triton.
- Liu, Y., a Zhi, X. (2022). Advances in genetic diagnosis of Kallmann syndrome and genetic interruption. *Reproductive Sciences*, 29(6), 1697-1709.
- Lopes-Ramos, C. M., Chen, C.-Y., Kuijjer, M. L., Paulson, J. N., Sonawane, A. R., Fagny, M., Platig, J., Glass, K., Quackenbush, J., a DeMeo, D. L. (2020). Sex differences in gene expression and regulatory networks across 29 human tissues. *Cell reports*, 31(12).
- Lucas-Herald, A. K., a Mitchell, R. T. (2022). Testicular sertoli cell hormones in differences in sex development. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 919670.
- Major, A. T., Estermann, M. A., a Smith, C. A. (2021). Anatomy, Endocrine Regulation, and Embryonic Development of the Rete Testis. *Endocrinology*, 162(6). <https://doi.org/10.1210/endocr/bqab046>
- Mason, K. A., Schoelwer, M. J., a Rogol, A. D. (2020). Androgens during infancy, childhood, and adolescence: physiology and use in clinical practice. *Endocrine reviews*, 41(3), bnaa003.
- McCarthy, M. M., a Arnold, A. P. (2011). Reframing sexual differentiation of the brain. *Nature neuroscience*, 14(6), 677-683.
- McElreavey, K., a Bashamboo, A. (2023). Monogenic forms of DSD: An update. *Hormone Research in Paediatrics*, 96(2), 144-168.

- Meoded-Danon, L., a Yanay, N. (2016). Intersexuality: On Secret Bodies and Secrecy. *Studies in Gender and Sexuality*, 17(1), 57-72. <https://doi.org/10.1080/15240657.2016.1135684>
- Millar, A. C., Faghfoury, H., a Bieniek, J. M. (2021). Genetics of hypogonadotropic hypogonadism. *Translational Andrology and Urology*, 10(3), 1401.
- Murphy, M. W., Lee, J. K., Rojo, S., Gearhart, M. D., Kurahashi, K., Banerjee, S., Loeuille, G.-A., Bashamboo, A., McElreavey, K., a Zarkower, D. (2015). An ancient protein-DNA interaction underlying metazoan sex determination. *Nature structural & molecular biology*, 22(6), 442-451.
- Niwa, T., Okamoto, A., Narita, K., Toyota, M., Kato, K., Kobayashi, K., a Sasaki, S. (2020). Comparison of steroid hormone hydroxylation mediated by cytochrome P450 3A subfamilies. *Archives of biochemistry and biophysics*, 682, 108283.
- Norman, A. W., a Henry, H. L. (2015). Chapter 12 - Androgens. In A. W. Norman & H. L. Henry (Eds.), *Hormones (Third Edition)* (pp. 255-273). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-08-091906-5.00012-4>
- Okashita, N., a Tachibana, M. (2021). Transcriptional Regulation of the Y-Linked Mammalian Testis-Determining Gene SRY. *Sexual Development*, 15(5-6), 351-359. <https://doi.org/10.1159/000519217>
- Ostrer, H. (2022). Pathogenic variants in MAP3K1 cause 46, XY gonadal dysgenesis: a review. *Sexual Development*, 16(2-3), 92-97.
- Ovidiu, B., Marcu, D. R., Mischianu, D. L., Poiana, C., Diaconu, C. C., Bungau, S. G., Tit, D. M., Cumpănas, A., a Bohiltea, R. (2022). The challenges of androgen insensitivity syndrome. *Archives of Medical Science: AMS*, 18(4), 881.
- Pal, D., a Pal, D. K. (2020). Agenesis of penis. *Urology Annals*, 12(4), 379-381.
- Papadopoulos, V., a Zirkin, B. (2021). Leydig cell aging: Molecular mechanisms and treatments. In *Vitamins and hormones* (Vol. 115, pp. 585-609). Elsevier.
- Pavlicev, M., Herdina, A. N., a Wagner, G. (2022). Female genital variation far exceeds that of male genitalia: A review of comparative anatomy of clitoris and the female lower reproductive tract in theria. *Integrative and Comparative Biology*, 62(3), 581-601.
- Pitzer, L. M., Moroney, M. R., Nokoff, N. J., a Sikora, M. J. (2021). WNT4 Balances Development vs Disease in Gynecologic Tissues and Women's Health. *Endocrinology*, 162(7). <https://doi.org/10.1210/endo/bqab093>

- Pokorný, J., Illinger, V., Procházka, M., a Radvanský, J. (2020). Přehled nejčastějších odchylek počtu pohlavních chromozomů. *Medicina Sportiva Bohemica et Slovaca*, 29(4).
- Pronina, A., Suvorova, G., Chaulin, A., Grigoryeva, J., Rusakov, D., Pronina, N., Zinkina, A., a Trusov, Y. (2020). Basic principles and methods of modeling hypogonadism: a literature review. *Archiv Euromedica*, 10(4), 56.
- Puttabyatappa, M., Matiller, V., Stassi, A. F., Salvetti, N. R., Ortega, H. H., a Padmanabhan, V. (2020). Developmental Programming: Prenatal Testosterone Excess on Ovarian SF1/DAX1/FOXO3. *Reproductive Sciences*, 27, 342-354.
- Quintana-Murci, L. s., Krausz, C., a McElreavey, K. (2001a). The human Y chromosome: function, evolution and disease. *Forensic science international*, 118(2-3), 169-181.
- Quintana-Murci, L. s., Krausz, C., a McElreavey, K. (2001b). The human Y chromosome: function, evolution and disease. *Forensic science international*, 118(2), 169-181.
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0379-0738\(01\)00387-5](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0379-0738(01)00387-5)
- Quinton, R., a Maggi, R. (2021). Recent advances in understanding and managing Kallmann syndrome. *Faculty Reviews*, 10.
- Reny, S. E., Mukherjee, A., a Mol, P. M. (2023). The curious case of testicular descent: factors controlling testicular descent with a note on cryptorchidism. *African Journal of Urology*, 29(1), 12.
- Reproductive Biology: The Natural History of the Crustacea*. (2020). (Vol. 6). Oxford University Press.
<https://doi.org/10.1093/oso/9780190688554.001.0001>
- Rey, R., Josso, N., a Racine, C. (2020). Sexual differentiation. *Endotext [internet]*.
- Rodprasert, W., Virtanen, H. E., Mäkelä, J.-A., a Toppari, J. (2020). Hypogonadism and cryptorchidism. *Frontiers in Endocrinology*, 10, 495250.
- Rogol, A. D. (2023). Sex chromosome aneuploidies and fertility: 47,XXY, 47,XYY, 47,XXX and 45,X/47,XXX. *Endocrine Connections*, 12(9), e220440. <https://doi.org/10.1530/ec-22-0440>
- Rudnicka, E., Jaroń, A., Kruszewska, J., Smolarczyk, R., Jażdżewski, K., Derlatka, P., a Kucharska, A. M. (2024). A Risk of Gonadoblastoma in Familial Swyer Syndrome—A Case Report and Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(3), 785.

- Russell, N., Gilmore, A., a Roudebush, W. E. (2022). Clinical Utilities of Anti-Müllerian Hormone. *Journal of Clinical Medicine*, 11(23), 7209.
- Řezáčová, J., a Dvořák, O. (2020). Mayer-Rokitanský-Kuster-Hauser syndrom. *Czech Radiology/Ceska Radiologie*, 74(1).
- Sekido, R., a Lovell-Badge, R. (2012). Genetic Control of Testis Development. *Sexual Development*, 7(1-3), 21-32. <https://doi.org/10.1159/000342221>
- Shah, W., Khan, R., Shah, B., Khan, A., Dil, S., Liu, W., Wen, J., a Jiang, X. (2021). The molecular mechanism of sex hormones on Sertoli cell development and proliferation. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 648141.
- Sharma, N., a Lohiya, S. B. (2023). Simple-Virilizing Congenital Adrenal Hyperplasia—A Rare Case Report. *Journal of Datta Meghe Institute of Medical Sciences University*, 18(4), 776-779.
- Schwander, T., a Beukeboom, L. W. (2011). Non-random autosome segregation: a stepping stone for the evolution of sex chromosome complexes? Sex-biased transmission of autosomes could facilitate the spread of antagonistic alleles, and generate sex-chromosome systems with multiple X or Y chromosomes. *Bioessays*, 33(2), 111-114. <https://doi.org/10.1002/bies.201000106>
- Sinclair, A. H., Berta, P., Palmer, M. S., Hawkins, J. R., Griffiths, B. L., Smith, M. J., Foster, J. W., Frischauf, A.-M., Lovell-Badge, R., a Goodfellow, P. N. (1990). A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*, 346(6281), 240-244. <https://www.nature.com/articles/346240a0>
- Skakkebaek, A., Viuff, M., Nielsen, M. M., a Gravholt, C. H. (2020). Epigenetics and genomics in Klinefelter syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*,
- Smith, C. A., a Sinclair, A. H. (2000). The cell biology and molecular genetics of testis determination. *The genetic basis of male infertility*, 23-52.
- Sood, B., a Fuentes, R. W. C. (2022). Jacobs syndrome. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.
- Soto, Á. L., González, M. B., Reyes, M. U., Jiménez, L. C. M., Sánchez, A. B., Morcillo, J. G., Martínez, M. V., González, J. L. M., Rivero, I. M., a Izquierdo, O. G. (2023). Imaging in fetal genital anomalies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 283, 13-24.
- Sparks, T. N., a Medicine, S. f. M.-F. (2021). Hypospadias. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225(5), B18-B20.
- Sreenivasan, R., Ludbrook, L., Fisher, B., Declosmenil, F., Knower, K. C., Croft, B., Bird, A. D., Ryan, J., Bashamboo, A., a Sinclair, A. H. (2018).

- Mutant NR5A1/SF-1 in patients with disorders of sex development shows defective activation of the SOX9 TESCO enhancer. *Human mutation*, 39(12), 1861-1874.
- Stancampiano, M. R., Suzuki, K., O'Toole, S., Russo, G., Yamada, G., a Faisal Ahmed, S. (2022). Congenital micropenis: etiology and management. *Journal of the Endocrine Society*, 6(2), bvab172.
- Stochholm, K., Juul, S., a Gravholt, C. H. (2013). Poor socio-economic status in 47,XXX – An unexpected effect of an extra X chromosome. *European Journal of Medical Genetics*, 56(6), 286-291. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2013.03.008>
- Sultan, C., Gaspari, L., Kalfa, N., a Paris, F. (2023). Androgen insensitivity syndrome. *Genetic steroid disorders*, 327-341.
- Sun, Z., Fan, J., Wang, Y., a Jin, X. (2022). X-chromosome inactivation and related diseases. *Genetics Research*, 2022, e67.
- Suntharalingham, J. P., Buonocore, F., Duncan, A. J., a Achermann, J. C. (2015). DAX-1 (NR0B1) and steroidogenic factor-1 (SF-1, NR5A1) in human disease. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*, 29(4), 607-619.
- Syryn, H., Van De Vijver, K., a Cools, M. (2023). Ovotesticular difference of sex development: genetic background, histological features, and clinical management. *Hormone Research in Paediatrics*, 96(2), 180-189.
- Szeliga, A., Kunicki, M., Maciejewska-Jeske, M., Rzewuska, N., Kostrzak, A., Meczekalski, B., Bala, G., Smolarczyk, R., a Adashi, E. Y. (2021). The genetic backdrop of hypogonadotropic hypogonadism. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(24), 13241.
- Teerds, K. J., a Huhtaniemi, I. T. (2015). Morphological and functional maturation of Leydig cells: from rodent models to primates. *Human reproduction update*, 21(3), 310-328.
- Thumfart, K. M., a Mansuy, I. M. (2023). What are Sertoli cells? Historical, methodological, and functional aspects. *Andrology*.
- Titi-Lartey, O. A., a Khan, Y. S. (2020). Embryology, testicle.
- Tower, J., Pomatto, L. C., a Davies, K. J. (2020). Sex differences in the response to oxidative and proteolytic stress. *Redox biology*, 31, 101488.
- Tyutyusheva, N., Mancini, I., Baroncelli, G. I., D'Elis, S., Peroni, D., Meriggiola, M. C., a Bertelloni, S. (2021). Complete androgen insensitivity syndrome: from bench to bed. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1264.
- Uzan, C., Marchand, F., Schmidt, M., Meningaud, J., a Hersant, B. (2020). Clitoral reduction. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*,

- Vacek, Z. (2006). *Embryologie: učebnice pro studenty lékařství a oborů všeobecná sestra a porodní asistentka*. Grada Publishing as.
- Veitia, R. A. (2010). FOXL2 versus SOX9: a lifelong “battle of the sexes”. *Bioessays*, 32(5), 375-380.
- Victoria, M., Labrosse, J., Krief, F., Cédric-Durnerin, I., Comtet, M., a Grynberg, M. (2019). Anti Müllerian hormone: more than a biomarker of female reproductive function. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 48(1), 19-24.
- Vrbíková, J. (2016). Vrozená adrenální hyperplazie v dospělosti. *Vnitřní lékařství*, 62(Supplementum 3), 131-134.
- Weiss, P. (2010). *Sexuologie*. Grada.
- Weiss, P. P., a Fifková, M. H. (2010). Poruchy pohlavní identity v dětství a v dospívání. *Pediatric pro praxi*, 11(3), 174-176.
- Wu, Y., Wang, J., Zhao, T., Wei, Y., Han, L., Liu, X., Lin, T., Wei, G., a Wu, S. (2020). Complications following primary repair of non-proximal hypospadias in children: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in pediatrics*, 8, 579364.
- Yilin, L., Sihan, S., Xinyi, H., a Rongxiu, Z. (2023). Analysis of Clinical Characteristics of 4 Patients with Super-female Syndrome. *International Journal of Frontiers in Medicine*, 5(9).
- Yong, E., Loy, C., a Sim, K. (2003). Androgen receptor gene and male infertility. *Human reproduction update*, 9(1), 1-7.
- Zarkower, D., a Murphy, M. W. (2022). DMRT1: an ancient sexual regulator required for human gonadogenesis. *Sexual Development*, 16(2-3), 112-125.
- Zirkin, B. R., a Papadopoulos, V. (2018). Leydig cells: formation, function, and regulation. *Biology of reproduction*, 99(1), 101-111.
- Zitzmann, M., Aksglaede, L., Corona, G., Isidori, A. M., Juul, A., T'Sjoen, G., Kliesch, S., D'Hauwers, K., Toppari, J., a Słowikowska-Hilczer, J. (2021). European academy of andrology guidelines on Klinefelter syndrome endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*, 9(1), 145-167.