

Χειρουργική Αντιμετώπιση των Διαταραχών της Ανάπτυξης του φύλου

Χρήστος Κ. Σαλάκος
Παιδοχειρουργός
Επίκουρος Καθηγητής Ε.Κ.Π.Α



ή



Το Πρόβλημα



Αναθεώρηση της ορολογίας

- Εγκαταλείπονται οι ονομασίες όπως «ερμαφρόδιτος, ψευδερμαφρόδιτος, άρρεν ΧΧ κλπ και αντικαθίστανται από τον γενικό όρο :
- «Διαταραχές της Ανάπτυξης του Φύλου»
«Disorders of Sex Development»

DSD

Consensus statement on management of intersex disorders,
Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and European Society for Paediatric
endocrinology,
2006

Αναθεώρηση της ορολογίας

Προηγούμενη	Προτεινόμενη
Αμφίβολα γεννητικά όργανα	Διαταραχές της ανάπτυξης του φύλου DSD (ΔΑΦ)
Άρρεν ψευδοερμαφρόδιτος	46,XY DSD
Θήλυς ψευδοερμαφρόδιτος	46,XX DSD
Αληθής ερμαφρόδιτος	Onotesticular DSD
Άρρεν XX η XX αναστροφή του φύλου	46,XX testicular DSD
XY αναστροφή του φύλου	46, XY complete gonadal dysgenesis

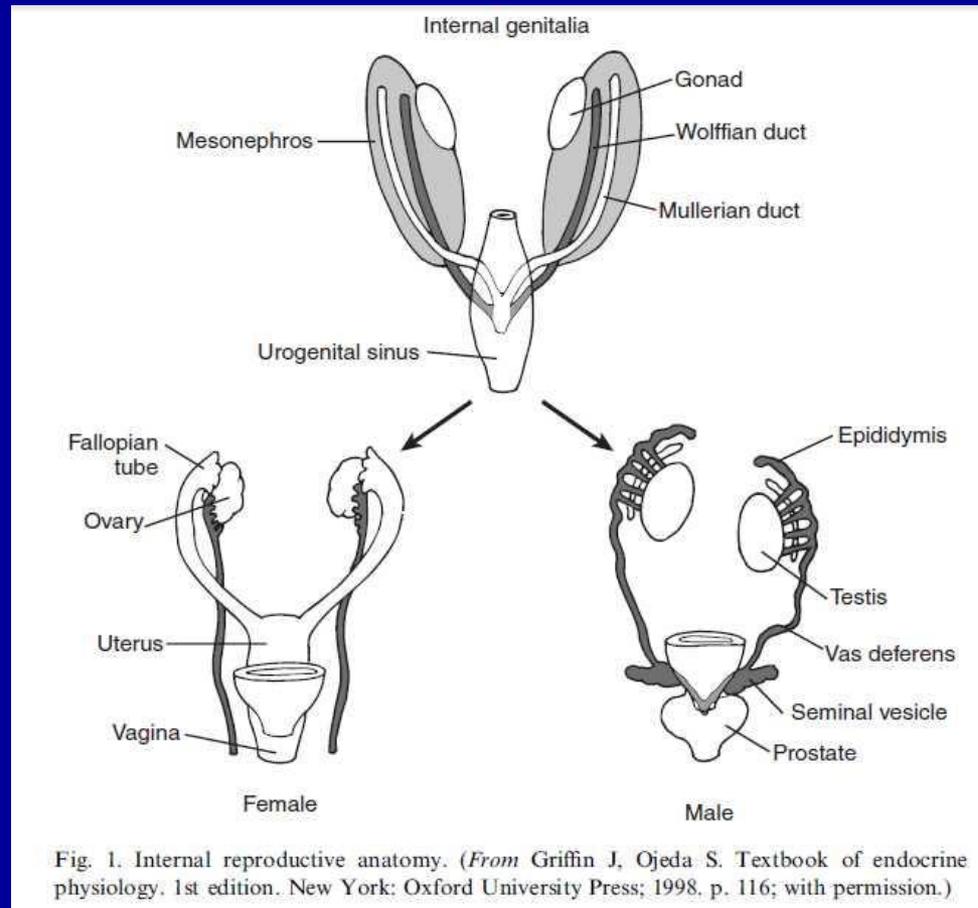
Αιτιολογική προσέγγιση

- **Αρρενωποίηση** ενός 46 XX εμβρύου από υπερβολική ενδομήτρια έκθεση σε αρρενωποιούς παράγοντες
- **Ανεπαρκής αρρενωποίηση** ενός 46XY εμβρύου

Αιτιολογική προσέγγιση

- Χρωμοσωμικές Ανωμαλίες (Chromosomal DSD)
- Ανωμαλίες της ανάπτυξης των γονάδων (Gonadal DSD)
- Διαταραχές στη βιοσύνθεση των ορμονών του φύλου ή της λειτουργικότητας των υποδοχέων τους. (phenotypic/anatomical DSD)

Στοιχεία Εμβρυολογίας



Στοιχεία Εμβρυϊκής Ενδοκρινολογίας

- Αντι-μυλλεριανή ορμόνη (Mullerian Inhibitory Substance)
- Γλυκοπεπτίδιο
- Παράγεται από τα κύτταρα Sertoli
- Προκαλεί την υποστροφή των πόρων του Müller (παραμεσονεφρικοί πόροι)
- Δραστηριοποιεί τα κύτταρα του Leydig
- Συμμετέχει στην αρχική φάση της καθόδου του όρχι

Στοιχεία Εμβρυϊκής Ενδοκρινολογίας

- **Τεστοστερόνη και Διϋδρο-τεστοστερόνη**
 - Παράγεται από τα κύτταρα του Leydig του εμβρυϊκού όρχι από την 9^η έως και την 15^η -18^η εβδομάδα της κύησης
 - Συμμετέχει ενεργά στην ανάπτυξη των μεσονεφρικών πόρων (Wolffian ducts)
 - Φτάνει στα κύτταρα-στόχους και μετατρέπεται σε **διϋδρο-τεστοστερόνη** από την **5^α-ρεδουκτάση**
 - Η DHT έχει μεγαλύτερη συνδετική ικανότητα με τους υποδοχείς των ανδρογόνων από την τεστοστερόνη

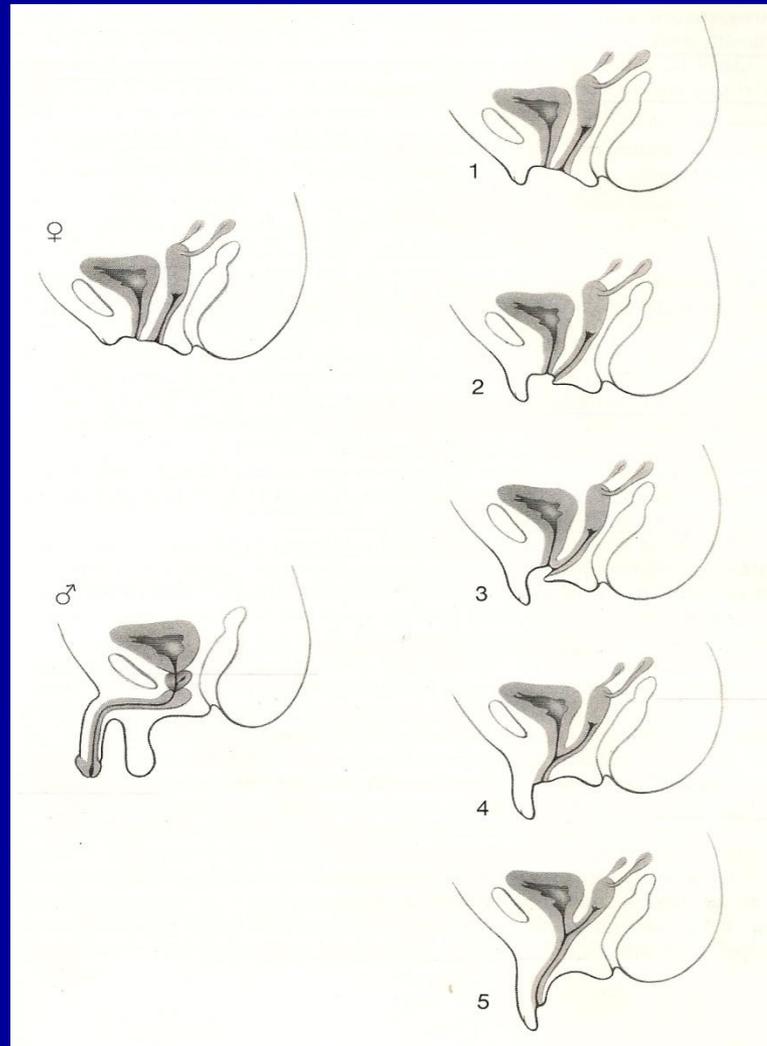
Στοιχεία Εμβρυϊκής Ενδοκρινολογίας

- Τεστοστερόνη και Διϋδρο-τεστοστερόνη
- Οι υποδοχείς των ανδρογόνων κωδικοποιούνται από γονίδια του χρωμοσώματος Y
- Τα υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης (Σ.Υ.Ε) δεν επαρκούν για την πλήρη ανάπτυξη των πόρων του Wolf
- Είναι απαραίτητη μία τοπική πηγή (Τοπικοί υποδοχείς, D.H.T)

Αιτιολογική προσέγγιση

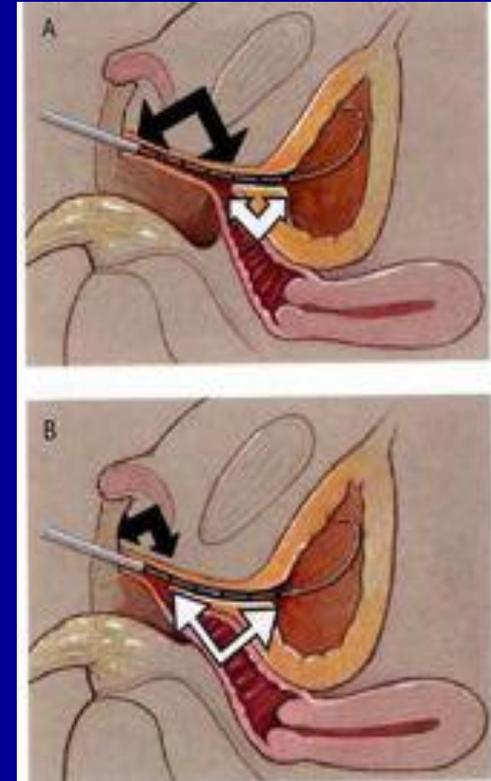
- **46 XX DSD** Αρρενωποίηση ενός 46 XX θήλεος (πιο συχνή η Σ.Υ.Ε, από ανεπάρκεια της 21 Υδροξυλάσης)
- **46 XY DSD** Πολλές διαφορετικές αιτίες, χωρίς οριστική διάγνωση σε ποσοστό 50% (ιδιοπαθής)
- **Γοναδική Δυσγενεσία** Ευρύ φάσμα γενετικών και γοναδικών ανωμαλιών, πλήρης η μερική απουσία ενός φυλετικού χρωμοσώματος (45 X, 45 X/46 XY μωσαϊκισμός)
- **Onotesticular DSD** Σύγχρονη παρουσία ορχικού και ωοθηκικού ιστού με ποικίλο γονότυπο και φαινότυπο.

Κατάταξη κατά Prader



Κατάταξη ΡΝΕ κατά Rink

- **P**hallus (Μήκος και Πλάτος)
- **V**agina (Συμβολή κόλπου και ουρήθρας)
- **E**xternal Genitalia (Κατάταξη κατά Prader)





ή



- Όλα τα νεογνά με ΔΑΦ πρέπει να αποκτήσουν το συντομότερο ένα καθορισμένο φύλο



ΕΠΕΙΓΟΝ

- **Ανεπάρκεια της 21 Υδροξυλάσης**
 - 1: 15.000 γεννήσεις
 - 85 % των DSD
 - Αυτόσωμος υπολειπόμενος
 - Μετάλλαξη γονιδίου στο χρωμόσωμα 6
 - Αυξημένα επίπεδα 17α-OH προγεστερόνης
 - Σύνδρομο απώλειας NaCl



- Η επιλογή του φύλου είναι **επείγουσα** και πολυπαραγοντική
- Αυτή θα καθορίσει και το είδος των χειρουργικών επεμβάσεων για την αποκατάσταση του προβλήματος



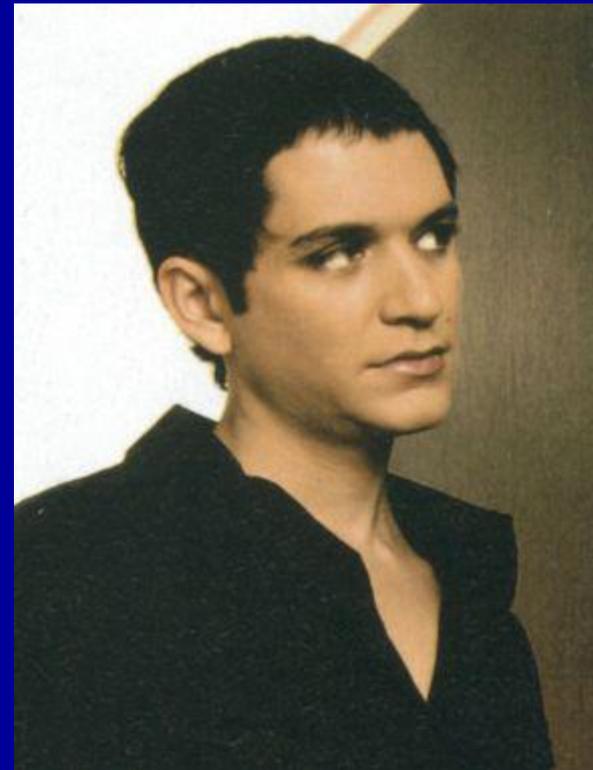
ή



- Εξαρτάται από:
 - Την αιτία που προκάλεσε την ΔΑΦ
 - Την εμφάνιση των ΕΓΟ
 - Τις δυνατότητες χειρουργικής παρέμβασης
 - Την ανάγκη για θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης
 - Την δυνατότητα γονιμότητας και αναπαραγωγής
 - Την άποψη της οικογένειας
 - Κοινωνικούς και πολιτιστικούς παράγοντες

Κριτήρια για τον καθορισμό του φύλου

- ❑ Το **ενδογενές** φύλο
 - Ο καρυότυπος
 - Οι γονάδες
- ❑ Το **φαινοτυπικό** φύλο
 - Το μέγεθος του φαλλού
 - Η ανταπόκριση στους ορμονικούς ερεθισμούς
 - Η ύπαρξη στοιχείων του πόρου του Müller
 - Η αναμενόμενη ανάπτυξη στην ενηλικίωση
- ❑ Το **λειτουργικό** φύλο
 - Δυνατότητα αναπαραγωγής
 - Δυνατότητα σεξουαλικής δραστηριότητας
- ❑ Το **κοινωνικό** φύλο
 - Μορφωτικό επίπεδο
 - Κοινωνική αποδοχή



Οι τρεις ταυτότητες του ατόμου

- **Ατομική** σεξουαλική ταυτότητα : Το φύλο στο οποίο ένα άτομο αισθάνεται ότι ανήκει
- Η **κοινωνική** ταυτότητα : Το φύλο στο οποίο η κοινωνία κατατάσσει ένα άτομο
- Η ταυτότητα της **συμπεριφοράς** : Καθορίζεται από την ερωτική έλξη του ατόμου προς το ένα η το άλλο φύλο

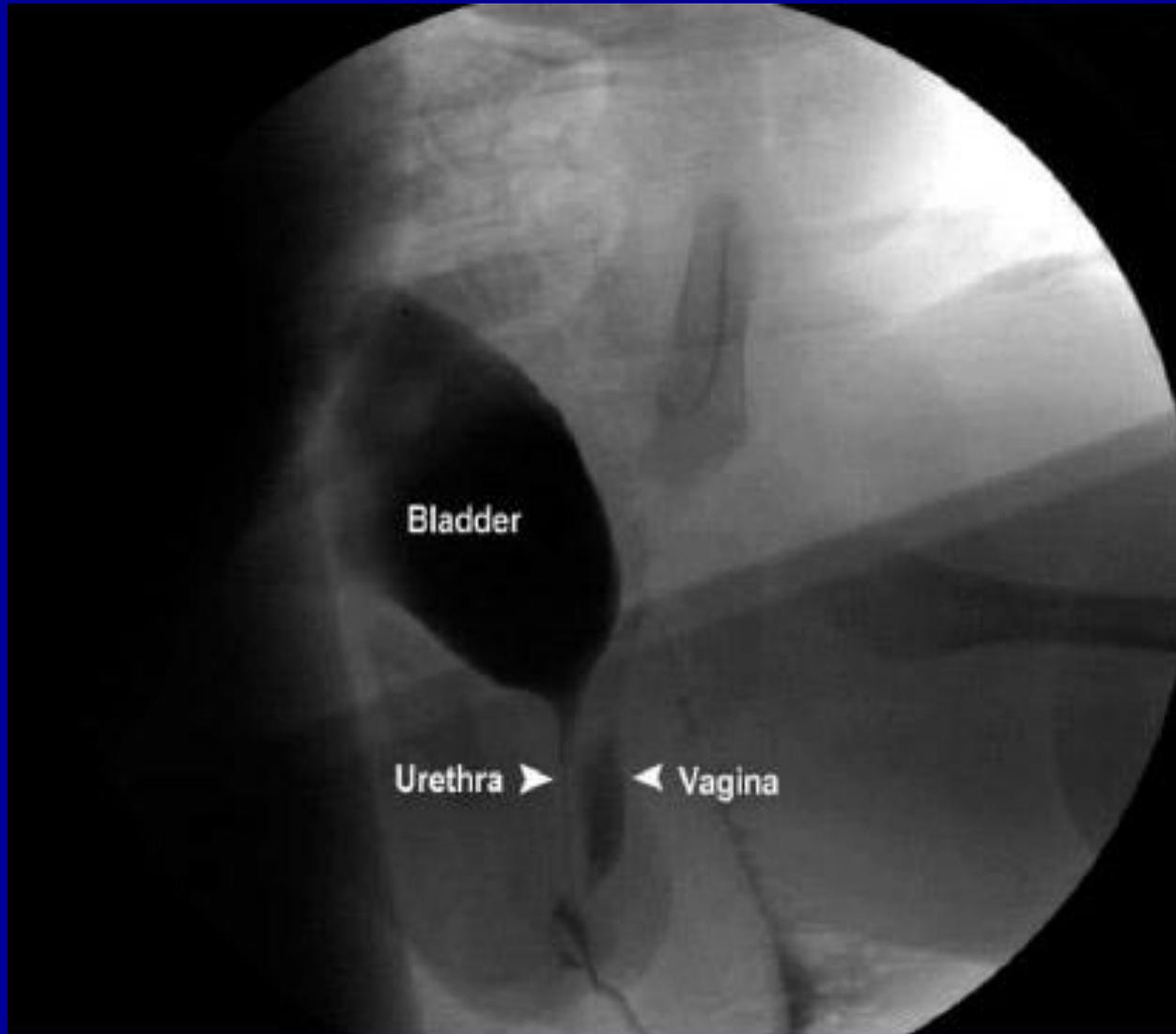


- Η απόφαση πρέπει να λαμβάνεται με τη συμμετοχή όλων των εμπλεκόμενων παιδιατρικών υποειδικοτήτων
 - Ενδοκρινολογία
 - Χειρουργική-Ουρολογία-Γυναικολογία
 - Ψυχολογία-Ψυχιατρική
 - Γενετική
 - Νεογνολογία
 - Κοινωνικοί λειτουργοί

Ο Ρόλος του Χειρουργού

- Στη Διάγνωση και τον καθορισμό του φύλου
 - Γεννητογράφημα : Παλίνδρομη σκιαγράφιση του κοινού ουρογεννητικού κόλπου, της ουρήθρας και των στοιχείων του πόρου του Müller
 - Ενδοσκόπηση του ουρογεννητικού κόλπου
 - Καθορισμός του μήκους του και της θέσης της συμβολής
 - Διερεύνηση των στοιχείων του πόρου του Müller
 - Λαπαροσκόπηση για τη χαρτογράφιση των έσω γεννητικών οργάνων και τη βιοψία των γονάδων

Γεννητογράφημα



Ενδοσκόπηση

CYSTOSCOPY AND VAGINOSCOPY

Λαπαροσκόπηση



Ο Ρόλος του Χειρουργού

- Στη Θεραπεία

- Αρρενοποιητική η θυλεοποιητική «Γεννητοπλαστική»
- Χειρουργική των γονάδων
- Αφαίρεση των στοιχείων του πόρου του Müller, όπου αυτό ενδείκνυται



Χρόνος Χειρουργικής παρέμβασης

- Είναι προτιμότερο (αλλά όχι πάντα εφικτό) να πραγματοποιείται στους πρώτους μήνες (μεταξύ 2^{ου} και 6^{ου} μηνός και πάντως πριν από τον 18 μ)
- Η διόρθωση του προβλήματος στους πρώτους μήνες μειώνει το άγχος των γονέων και βελτιώνει τον σύνδεσμο γονέων-παιδιού



Επιλογή Χειρουργικής επέμβασης

- Αρρενοποίηση μπορεί να πραγματοποιηθεί όταν το μήκος του φαλλού είναι > 2εκ. και υπάρχει ικανοποιητικός στυτικός ιστός
- Η αρρενοποιητική γεννητοπλαστική είναι τεχνικά δυσκολότερη
- Συνήθως χρειάζονται περισσότερες από μία χειρουργικές επεμβάσεις (50%)
- Η θυλεοποιητική γεννητοπλαστική συνήθως χρειάζεται συμπληρωματική διόρθωση περί την εφηβεία (πλαστική η διαστολές του στομίου του κόλπου)

Αρρενοποιητική Γεννητοπλαστική

- Διόρθωση του υποσπαδία, της χορδής και της οσχεο-πείκης μετάθεσης (αν υπάρχει)
- Προεγχειρητική και Περιεγχειρητική ορμονοθεραπεία με ανδρογόνα
- Τοποθέτηση είτε των γονάδων, είτε ενδοπροθέσεων (σε δεύτερο χρόνο) στο όσχεο



Αρρενοποιητική Γεννητοπλαστική (Χειρουργική του Υποσπαδία)



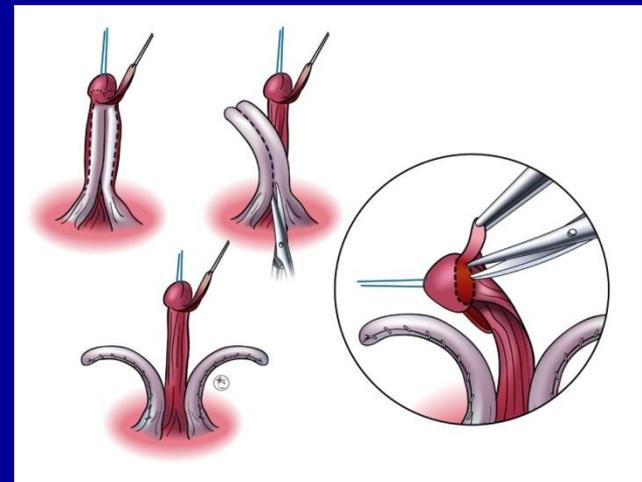
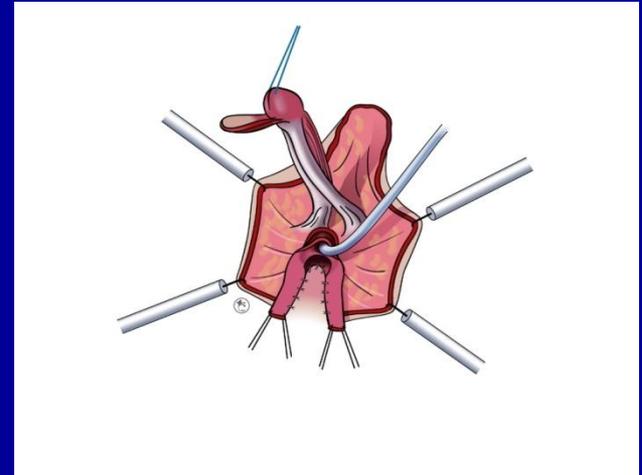
Θηλεοποιητική Γεννητοπλαστική

- Κλειτοριδοπλαστική (όχι εκτομή)
- Διαχωρισμός του στομίου της ουρήθρας και του κόλπου
- Διαμόρφωση των μικρών και μεγάλων χειλέων
- Κολποπλαστική υποκατάστασης στις περιπτώσεις υποπλασίας η απλασίας (Εφηβεία)
- Συγγενής υπερπλασία επινεφριδίων
- Ωοθηκορχική ΔΑΦ
- Μωσαϊκισμός 45 XO/46XY



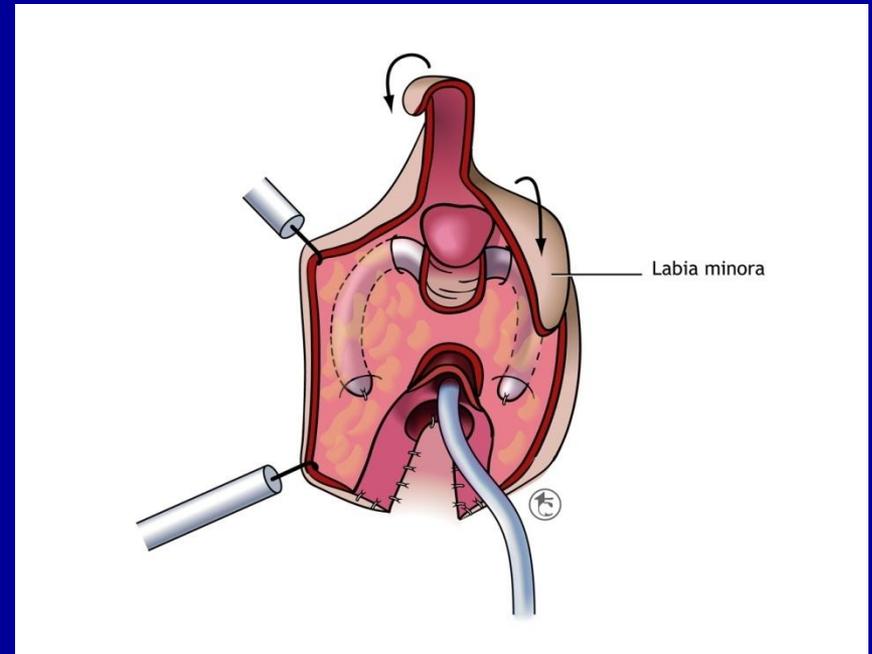
Κλειτοριδοπλαστική

- Με πτύχωση των σηραγγωδών σωμάτων
- Με εκτομή των σηραγγωδών σωμάτων
- Με εκτομή του σπογγιώδους ιστού των σηραγγωδών σωμάτων
- Με τοποθέτηση των σηραγγωδών κάτω από τα μεγάλα χείλη (τροποποίηση Pippi Salle)



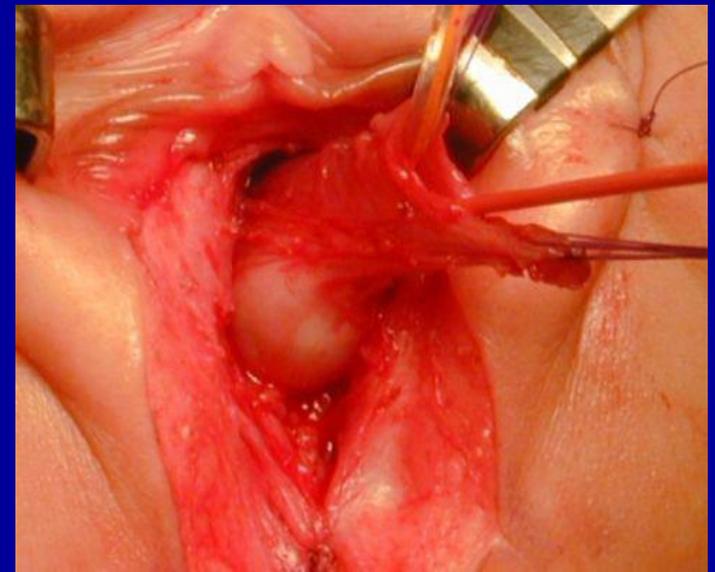
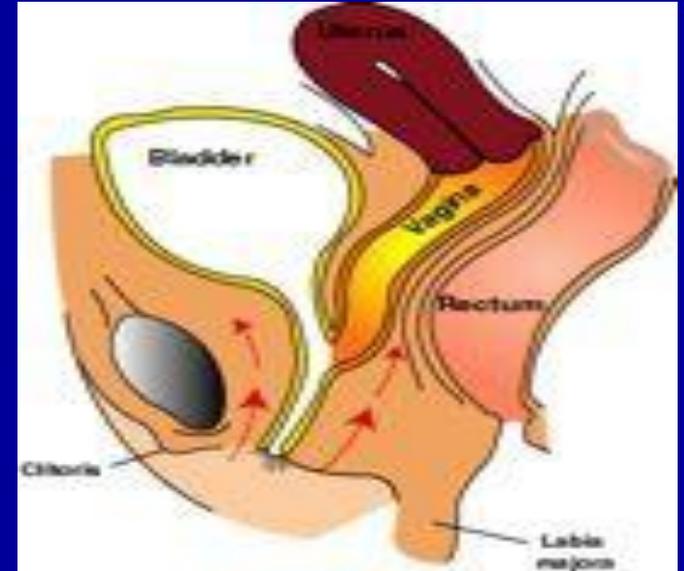
Κλειτοριδοπλαστική

- Τοποθέτηση των σηραγγωδών κάτω από τα μεγάλα χείλη (τροποποίηση Pippi Salle)



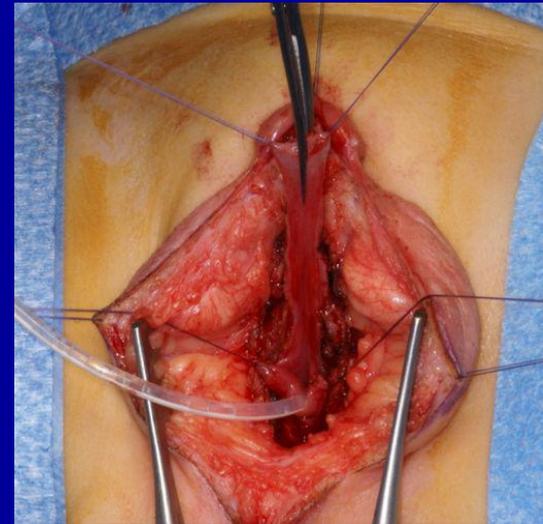
Διαχωρισμός των στομίων της ουρήθρας και του κόλπου

- Ολική κινητοποίηση του ουρογεννητικού κόλπου κατά Pena (J Pediatr Surg 1997;32(2):263-8)
- Μερική κινητοποίηση κατά Rink (ESPU 2005)
- Επιμήκης διάνοιξη του ουρογεννητικού κόλπου



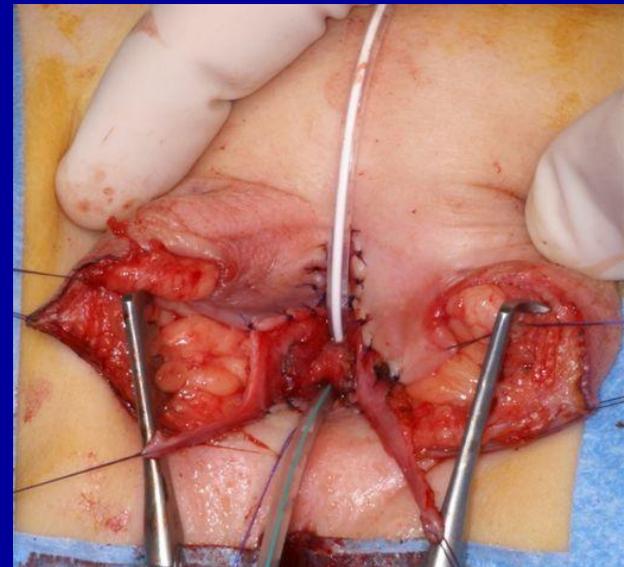
Διαχωρισμός των στομίων της ουρήθρας και του κόλπου

- Διατομή του κοινού ουρογεννητικού κατά το οβελιαίο επίπεδο
- Συρραφή των κρημνών εκατέρωθεν των στομίων του κόλπου και της ουρήθρας



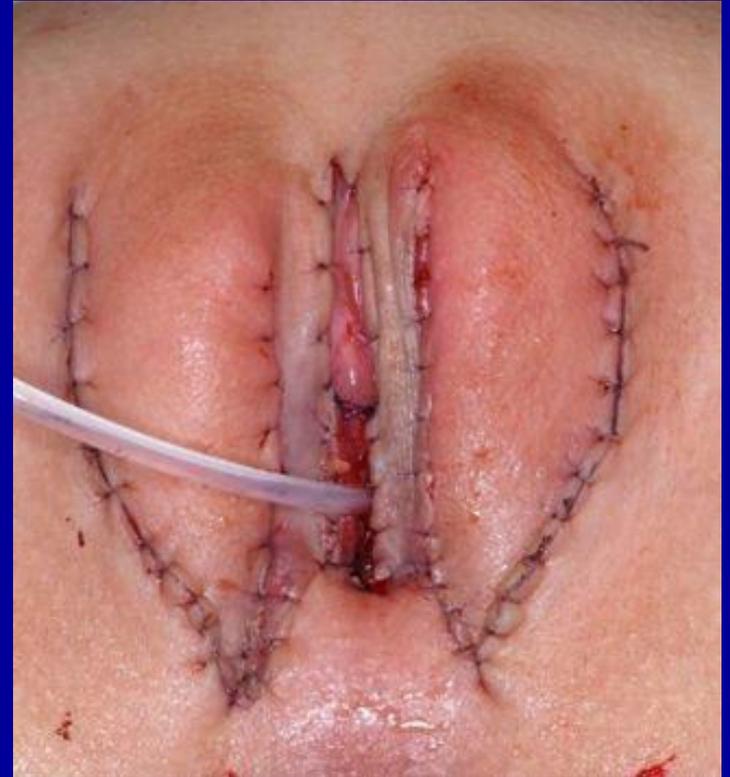
Διαμόρφωση των μικρών χειλέων

- Τα μικρά χείλη σχηματίζονται από τους δερματικούς κρημούς της πόσθης της κλειτορίδας, που διατέμνεται σε οβελιαίο επίπεδο.
- Και συρράπτονται με τους ανεστραμμένους κρημούς του ουρογεννητικού κόλπου



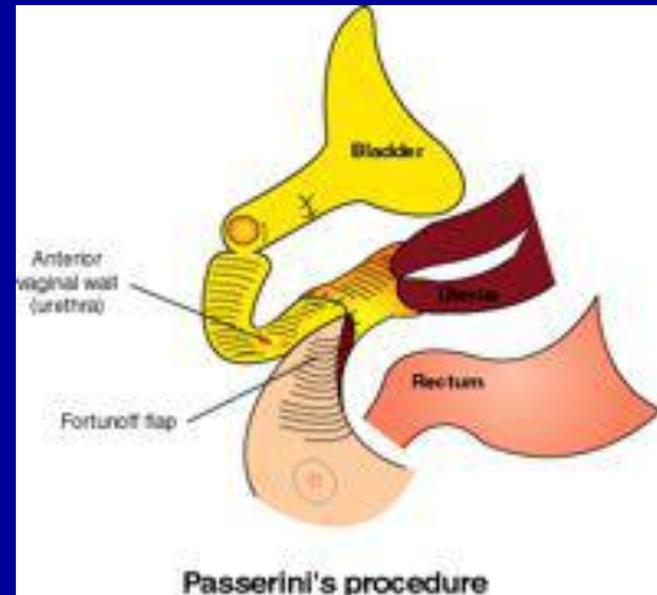
Διαμόρφωση των μεγάλων χειλέων

- Τα μεγάλα χείλη σχηματίζονται από δερματικούς κρημούς που προέρχονται από το όσχεο
- Το τελικό αποτέλεσμα



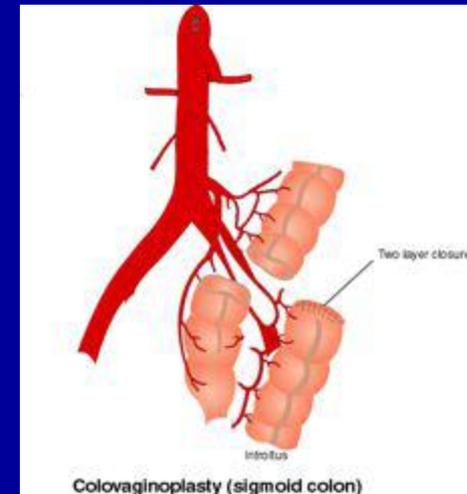
Υψηλή συμβολή κόλπου και ουρήθρας

- Κολποπλαστική Passerini με ανάστροφο κρημνό από τον κοινό ουρογεννητικό κόλπο
- Οπισθία οβελιαία προσπέλαση κατά Pena-Rink

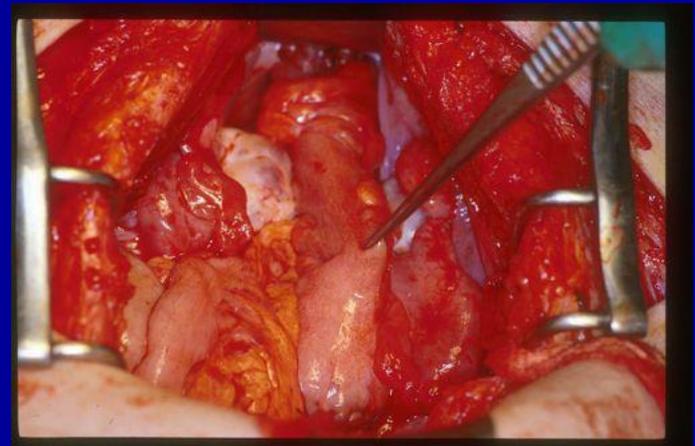


Υποπλασία-απλασία του κόλπου

- Κολποπλαστικές υποκατάστασης



- Κολποπλαστική Williams, τροποποίηση Κρεατσά.



Αποτελέσματα της Γεννητοπλαστικής

- Το αισθητικό αποτέλεσμα των γεννητοπλαστικών είναι συνήθως εξαιρετικό
- Η **κλειτοροπλαστική** μπορεί να προκαλέσει προβλήματα αισθητικότητας και οργασμού
- Η **κολποπλαστική**, προβλήματα στένωσης που διορθώνονται στην εφηβεία και κακοήθους εξαλλαγής σε περιπτώσεις υποκατάστασης
- Το λειτουργικό αποτέλεσμα της **αρρενοποιητικής γεννητοπλαστικής** εξαρτάται από τον βαθμό του υποσπαδία, την ποσότητα του στητικού ιστού και τον βαθμό επάρκειας των ορμονικών υποδοχέων των ανδρογόνων.
- Τα απώτερα αποτελέσματα ως προς τη σεξουαλικότητα και την ποιότητα ζωής και των δύο γεννητοπλαστικών είναι ποικίλα και πολυπαραγοντικά

Η χειρουργική των γονάδων

- Ορχεοπηξία
- Γοναδεκτομή
 - Μικτή γοναδική δυσγενεσία
 - Ορχικός ιστός του ωθηκόρχι
 - Διχογνωμία για τον χρόνο γοναδεκτομής στην πλήρη ανεπάρκεια των υποδοχέων των ανδρογόνων
 - Ορμόνες για την ανάπτυξη του στήθους
 - Οστική πυκνότητα
- Ενδοπρόθεση

Η χειρουργική των γονάδων

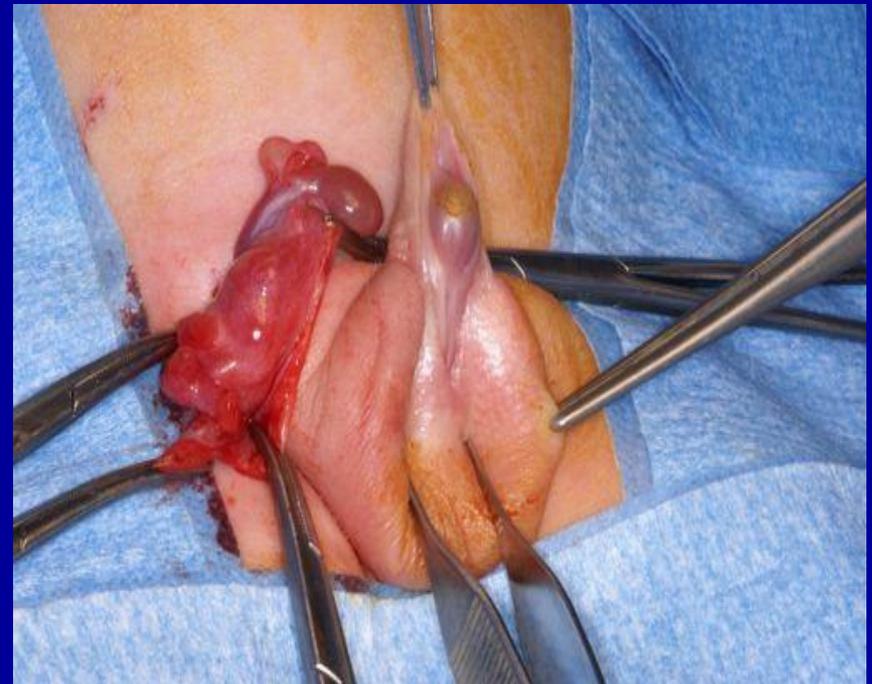
- Πρέπει να αφαιρούνται στις περιπτώσεις που ανευρίσκεται Y χρωμόσωμα για τον κίνδυνο της εξαλλαγής
- Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εξαλλαγής υπάρχει στην **Γοναδική Δυσγενεσία** με θετική την **TSBY** (testis-specific protein Y encoded) και στο μερικής έκφρασης **σύνδρομο ανεπάρκειας των υποδοχέων ανδρογόνων** με ενδοκοιλιακούς όρχεις
- Ο μικρότερος κίνδυνος στους **ωοθηκόρχεις** και το πλήρες **σύνδρομο μη λειτουργικών υποδοχέων ανδρογόνων**
- Οι **“Streak”** γονάδες του συνδρόμου Turner πρέπει επίσης να αφαιρούνται λαπαροσκοπικά

Η χειρουργική των γονάδων

- Ο όρχις παρουσιάζει κίνδυνο εξαλλαγής, ακόμη και αν βρίσκεται στο όσχεο
- Βιοψία για **καρκίνωμα in situ** στην εφηβεία
- Κατάψυξη σπερματοζωαρίων και ακτινοθεραπεία
- Στους **Ωοθηκόρχεις** ο ωοθηκικός ιστός μπορεί να παράγει γόνιμα ωάρια, ο ορχικός εμφανίζει κίνδυνο εξαλλαγής
- Ο διαχωρισμός ορχικού και ωοθηκικού ιστού είναι τεχνικά δύσκολος

Ανατομικά στοιχεία του πόρου του Müller

- Η αφαίρεση τους **δεν** είναι απαραίτητη.
- Αφαιρούνται μόνο όταν δημιουργούν προβλήματα
- Είναι προτιμότερο να αφαιρούνται λαπαροσκοπικά
- Λαπαροσκοπική αφαίρεση του προστατικού εκκολπώματος επιτρέπει τη διατήρηση των σπερματικών πόρων



Απώτερα αποτελέσματα της αρχικής επιλογής του φύλου

- Περισσότερο του 90% των ασθενών με **συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων** και όλοι οι ασθενείς με **πλήρη ανεπάρκεια υποδοχέων των ανδρογόνων**, ταυτοποιούνται με το φύλο τους (θήλυ)
- Οι ασθενείς με μικροπείσμό είναι εξίσου ικανοποιημένοι και με τις δύο αρχικές κατευθύνσεις. Η κατεύθυνση όμως του άρρενος δεν χρειάζεται χειρουργική επέμβαση και παρέχει κάποια δυνατότητα τεκνοποίησης.

Απώτερα αποτελέσματα της αρχικής επιλογής του φύλου

- 25% των ασθενών με
 - ατελής σύνδρομο ανεπάρκειας των υποδοχέων των ανδρογόνων
 - ανωμαλίες στη βιοσύνθεση της τεστοστερόνης
 - μικτή Γοναδική Δυσγενεσία
- δεν είναι ικανοποιημένοι από την αρχική επιλογή ανεξάρτητα από το ποια είναι αυτή

Συμπεράσματα

- Ο ρόλος της χειρουργικής είναι πολύ σημαντικός στη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση των παιδιών με **Διαταραχές της Ανάπτυξης του Φύλου**
- Η χειρουργική, σε συνεργασία με τις άλλες εμπλεκόμενες ειδικότητες, στοχεύει στη **Φυσική και Πνευματική υγεία** των παιδιών αυτών, που περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

Συμπεράσματα

- Τον εξωτερικό και εσωτερικό γεννητικό φαινότυπο
- Τη δυνατότητα αναπαραγωγής
- Τη σεξουαλική συμπεριφορά και ικανοποίηση
- Την κοινωνική και ψυχοσεξουαλική δυνατότητα προσαρμογής
- Την πνευματική υγεία
- Την ποιότητα ζωής και κοινωνική συμμετοχή.

Συμπεράσματα

- Το τελικό αποτέλεσμα της αντιμετώπισης των ατόμων με ΔΑΦ, μερικές φορές δεν είναι το ιδανικό
- Όμως διαταραχές σεξουαλικότητας, ταυτότητας του φύλου και κοινωνικής συμπεριφοράς μπορεί να παρατηρηθούν και σε άτομα που δεν εμφανίζουν ΔΑΦ

Σας ευχαριστώ για την
προσοχή σας



Θηλεοποιητική Γεννητοπλαστική Passerini-Glanzel

