

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Gonadų chirurgija esant gonadų disgenezei. Klinikinis atvejis ir literatūros apžvalga

Gonadal Surgery in Gonadal Dysgenesis. Clinical Case and Literature Review

Ignas Trainavičius VI kursas, 1 gr.

**VU MF Klinikinės medicinos instituto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos
klinika**

Darbo vadovas:

Prof. dr. Gilvydas Verkauskas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. habil. Dr. Kęstutis Strupas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2022-.....-.....

Studento elektroninio pašto adresas: ignas.trainavicius@gmail.com

TURINYS

1. SANTRAUKA (lietuvių ir anglų kalbomis).....	3-4
2. ĮVADAS.....	5
3. KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS.....	6
4. APTARIMAS.....	10
5. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	18
6. LITERATŪROS SĄRAŠAS.....	19

SANTRAUKA

Lyties vystymosi sutrikimai tai būklės, kurių metu lyties vystymasis yra sutrikęs. Vis dar nėra bendro požiūrio, tačiau lyties vystymosi sutrikimų sritis nuolat plėtojama. Gonadų disgenezė mažiausiai aiškiai klasifikuojamas lyties vystymosi sutrikimų pogrupis. Genetikos tyrimų pažanga prisideda prie aiškesnio lyties vystymosi supratimo ir tikslesnės diagnostikos. Viena iš pagrindinių problemų su kuria susiduriama šioje srityje yra lyties priskyrimas, susijęs su daugybe kitų probleminių klausimų. Svarbus biopsichosocialinio diagnostikos, gydymo ir priežiūros modelio kūrimas. Būtinai tarpdisciplininis požiūris, įtraukiant pacientus ir/ar jų tėvus arba globėjus, orientuojantis į paciento geriausios galimos gyvenimo kokybės užtikrinimą. Dažnai lyties vystymosi sutrikimai nustatomi pirmojo naujagimio ištyrimo metu. Prieš atliekant tokių individų klinikinį vertinimą yra labai svarbus išsamios anamnezės surinkimas, prioritetą teikiant paveldimumui. Hormonų poveikis susijęs su individo elgsenos, lytinės orientacijos ir lyties tapatybės formavimuisi. Tikimasi, kad ateityje, lyties vystymosi sutrikimus bus galima paaiškinti remiantis sudėtinga lytinę diferenciaciją lemiančių genetinių mechanizmų visuma. Lyties vystymosi sutrikimai susiję su didesne lytinių liaukų neoplazijos atsiradimo rizika, tačiau chirurgija, ypač negrįžtama, turi būti pagrįsta tarpdisciplininiu pritarimu kartu su tėvais arba globėjais ir/ar pacientu ir atliekama tik esant medicininei būtinybei.

Šiame darbe pristatomas 45,X/46,XY mišrios gonadų disgenezės atvejis. Pritaikius reikiamus diagnostikos metodus ir atlikus abipusę lytinių liaukų chirurginio pašalinimo operaciją 1 metų amžiuje diagnozuota abiejų lytinių liaukų gonadoblastoma.

Raktažodžiai: lyties vystymosi sutrikimai, gonadų disgenezė, gonadų chirurgija.

SUMMARY

Disorders of sexual development are conditions in which sexual development is impaired. The field of disorders of sexual development is constantly evolving, however, common approach is lacking. Gonadal dysgenesis is the least clearly classified subgroup of disorders of sexual development. Advances in genetics contribute to a clearer understanding on gender development and diagnostics. One of the main problems is gender assignment, associated with many other interrelated problematic issues. Development of a biopsychosocial model for diagnosis, treatment and care is important. Interdisciplinary approach, involving patients and/or their parents or guardians, and ensuring the best possible patient quality of life is necessary. Often disorders of sexual development are identified on the first newborn examination. Prior to the clinical evaluation, collection of comprehensive medical history, prioritizing inheritance, is essential. Hormone effects are associated with individual's behavior, sexual orientation and gender identity formation. It is hoped that in the future disorders of sexual development will be explained by complex genetic mechanisms leading to sexual differentiation. Disorders of sexual development are associated with increased risk of gonadal neoplasia, although, surgery, especially irreversible, should be based on interdisciplinary consent with parents or guardians and, if possible, patient and performed only with medical necessity.

In this thesis a case of 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenesis is presented. After applying the necessary diagnostic methods and performing bilateral gonadectomy gonadoblastoma of both gonads was diagnosed at the age of 1 year.

Key words: disorders of sex development, gonadal dysgenesis, gonadal surgery.

ĮVADAS

Lyties vystymosi sutrikimai (LVS) tai didelė grupė retų įgimtų būklių, įtakojančių lyties vystymąsi. Lytinių liaukų neoplazijos pasireiškimo rizika LVS turintiems individams didesnė nei bendroje populiacijoje. Vis dar nėra bendro požiūrio dėl LVS klasifikacijos, chirurginių indikacijų, jų atlikimo laiko ir rezultatų vertinimo, tačiau kai kurių pasiūlymų ir pakeitimų jau laukiama. Gonadų disgenezė (GD) tai LVS pogrupiui priklausanti būklė, kuriai būdingas dėl įvairių priežasčių pasireiškiantis nepakankamas lytinių liaukų išsivystymas. Genetikos technologijų tobulėjimas ir genomo tyrimų plėtojimas prisideda prie aiškesnio LVS supratimo, klasifikacijos ir klinikinių diagnostikos strategijų kūrimo. LVS sritis nuolat vystoma, požiūris į šių pacientų diagnostiką, gydymą ir priežiūrą nuolat kinta ir yra orientuotas į paciento geriausios galimos gyvenimo kokybės užtikrinimą. Genetinių ir greitų diagnostikos priemonių kūrimas ir tobulėjimas prisideda prie diagnostikos efektyvumo gerinimo, reprodukcijos galimybių įvertinimo ir tikslesnio šios srities mokslinių tyrimų atlikimo. Pacientų ir/ar jų tėvų arba globėjų bei LVS paramos grupių įtraukimas į kasdienę klinikinę praktiką yra labai svarbus. Tokiu būdu tiek specialistai tiek pacientai gali gauti naudingos informacijos ir panaudoti ją kryptingame biopsichosocialinio diagnostikos, gydymo ir priežiūros modelio kūrime. Atsiranda glaudesnis kontaktas tarp tiriančiųjų ir tiriamųjų, formuojantis tvirtą pagrindą tyrimams ir plėtrai šioje srityje. Informacijos sklaida tarp specialistų, paramos grupių, pacientų ir/ar tėvų arba globėjų sumažina atskirtį, nežinomybę, padeda įsitraukti ir pažiūrėti į situaciją iš pozityvesnės pusės. Nors tai sudėtingas procesas, tačiau tam tikros gydymo įstaigos sėkmingai taiko šį modelį. LVS turintys individai susiduria su įvairiomis psichosocialinėmis problemomis. Psichologiniai aspektai turi tiesioginės įtakos šių individų pasitenkinimui. Vienas pagrindinių LVS probleminių klausimų yra lyties priskyrimas, glaudžiai susijęs su kitomis problemomis su kuriomis susiduriama šioje srityje. Svarbiausi aspektai nagrinėjant lyties priskyrimo klausimą yra: lyties tapatybė (teisiniai, etiniai ir kultūriniai aspektai, lyties tapatybės raida ir prognozė); seksualinė funkcija; chirurginių ir kitų (ne)intervencinių procedūrų galimybės, indikacijos ir rizika; vaisingumas (vaisingumo išsaugojimo galimybės), androgenų poveikis vaisiaus centrinei nervų sistemai; gonadų piktybinių navikų rizika; ir psichosocialiniai veiksniai (stigma, lyties disforija). Platus problemų ratas reikalauja įvairių sričių specialistų dalyvavimo, svatbus tarpdisciplininis požiūris.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Pristatomas 45,X/46,XY mišrios gonadų disgenezės (MGD) atvejis. Gimus pastebėti neaiškūs išoriniai lytiniai organai. Klinikinio ištyrimo metu nustatyta: užpakalinė penoskrotalinė hipospadija, nečiuopiamos lytinės liaukos ir abipusės kirkšninės išvaržos. Transabdominalinio ultragarsinio (UG) tyrimo metu nustatyta 2.81 cm ilgio gimda: gimdos kaklelio ilgis – 1.07 cm, gimdos dugno matmuo – 1.74 cm ir 3 x 1.94 cm matmenų makštis. Atlikus širdies UG tyrimą nustatytas prieširdžių pertvaros defektas ir dviburis aortos vožtuvas. Pilvo ir dubens magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) tyrimo rezultatai: normalaus dydžio pasagos formos inkstai; gimdos anteverziją; minimali skysčio sankaupa makštyje (makštis išsiplėtusi iki 1.4 cm); urogenitalinis sinusas; kairėje prie gimdos 1.0 x 0.5 cm kiaušidę primenantis darinys; dešinėje šalia šlapimo pūslės 2.0 x 0.7 cm dydžio cistinė struktūra jungiasi su gimda kaip kiaušintakis. Serumo hormonų koncentracijos pateiktos 1 lentelėje.

1 lentelė. Postnatalinės gonadotropinų ir lytinių hormonų koncentracijos kraujo serume (prieš abipusę gonadektomiją).

Amžius	Testosteronas (nmol/L)	Estradiolis (pmol/L)	LH (IU/L)	FSH (IU/L)	17-OHP (nmol/L)
2 dienos	18.37		4.5	4.7	22
16 dienų	10.20				
36 dienos	11.46				
1 m. 1 mėn.	0.24	73.4	0.20	1.1	
1 m. 3 mėn.	0.26		0.28	1.1	

LH - luteinizuojantis hormonas, FSH – folikulus stimuliuojantis hormonas, 17-OHP – 17-hidroksiprogesteronas.

Testosterono lygis po gimimo ir mažojo brendimo (angl. – minipuberty) laikotarpio pradžioje (36 dienos) viršija įprastą moteriškos lyties normos ribą, tačiau yra vyriškos lyties normos ribose. Tai atspindi normalią sėklidžių audinio Leidigo ląstelių funkciją. Gonadotropinų koncentracija normos ribose rodo normalią sėklidžių ir kiaušidžių audinių endokrininę funkciją. Gimimo metu nustačius normalų ar šiek tiek padidėjusį kraujo serumo 17-hidroksiprogesterono kiekį, klasikinės įgimtos antinksčių hiperplazijos (IAH), dėl 21 hidroksilazės trūkumo, diagnozė atmesta.

Remiantis tarpdisciplininiu sprendimu su tėvais pasirinkta moteriška auginimo lytis. Laparoskopinė gonadektomija, cistovaginoskopija ir abipusė kirkšninių išvaržų operacija atlikta sulaukus 1 metų ir 2 mėnesių amžiaus. Kairėje pašalinta dismorfinė lytinė liauka, primenanti disgenetinę sėklidę, o dešinėje – ruoželinė gonada. Lytinės liaukos išsiųstos atlikti patologijos, o dismorfinės lytinės liaukos ir bambos odos biopsijos – genetinį ištyrimą. Periferinio kraujo mėginių citogenetinės analizės metu nustatytas didelio laipsnio mozaikinis Turnerio sindromo kariotipas su Y chromosoma – 45,X(32)/46,XY(3). Bambos odos fibroblastų kariotipo rezultatas – 45,X[24]/46,XY[6]. Vyraujantis 45,X kariotipas, atlikus periferinio kraujo ir odos fibroblastų

kariotipavimo tyrimą, paaiškina Turnerio sindromui būdingų fenotipinių požymių buvimą: žemas ūgis (3 procentilė 1 metų ir 3 mėnesių amžiaus), įgimta aortos vožtuvo anomalija (dviburis aortos vožtuvas) ir pasagos formos inkstas. Dėl žemo ūgio pakaitinė hormonų terapija augimo hormonu planuojama pradėti 4-6 metų amžiuje. Feminizuojanti genitoplastika buvo atlikta 1 metų ir 11 mėnesių amžiuje.

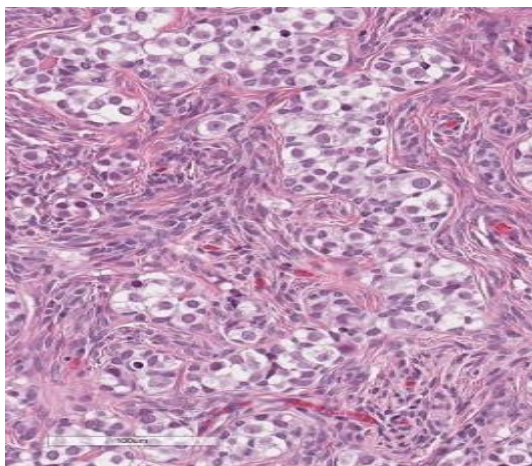
Kairiosios lytinės liaukos patologijos tyrimo rezultatai: disgenetinė sėklidė su sėkliniais kanalėliais, užpildytais Sertoli ląstelėmis ir nedidelis skaičius spermatogonijų; minimalus stromos kiekis su prastai vizualizuojamomis Leidigo ląstelėmis; prielipo ir kiaušintakio audinys; sėklidės dalies mažas nediferencijuotas lytinių liaukų priedinis fragmentas su gonadoblastoma. Dešniosios lytinės liaukos patologijos tyrimo metu nustatyta lytinė liauka su gonadoblastoma ir kiaušintakio audinys. Naviko imunohistochemija pateikta 2 lentelėje. Dešniosios lytinės liaukos histologija parodyta 1 paveiksle, o imunohistochemija – 2 paveiksle.

2 lentelė. Auglio imunohistochemija.

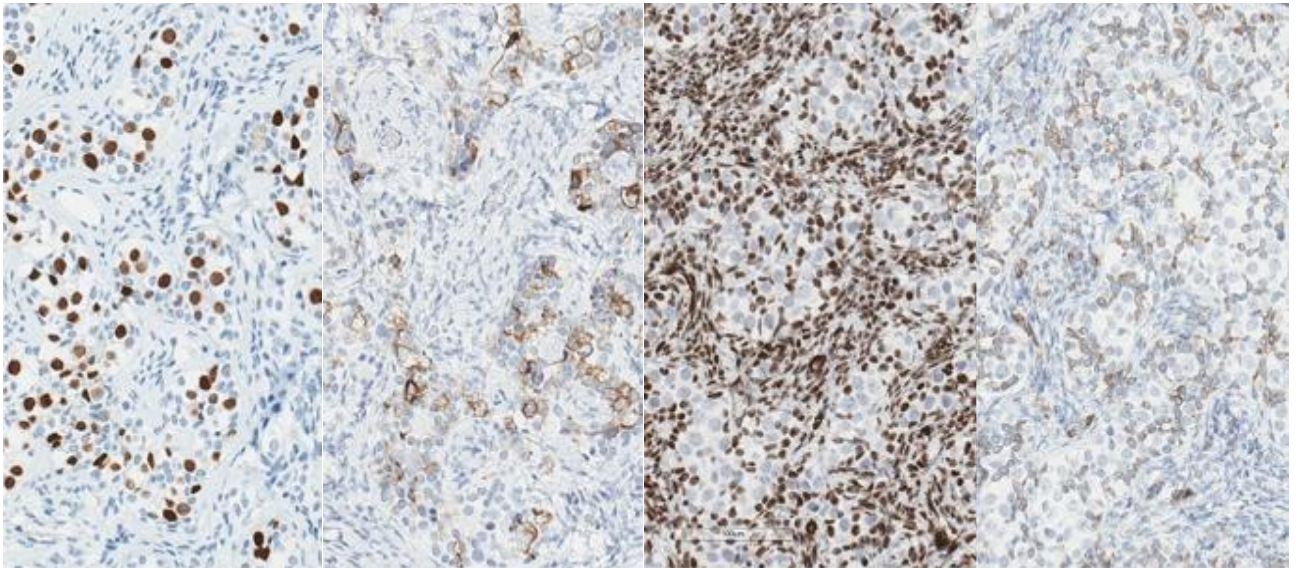
Žymenys	Kairė gonada		Dešinė gonada	
	Germinacinės ląstelės	Lytinės drūžės ląstelės	Germinacinės ląstelės	Lytinės drūžės ląstelės
CD117	Teigiama: +++ , 100% (citoplazminė reakcija)	Neigiama	Teigiama: +++ , 100% (citoplazminė reakcija)	Neigiama
D2-40	Teigiama: +++ , 100% (citoplazminė reakcija)	Neigiama	Teigiama: +++ , 100% (citoplazminė reakcija)	Neigiama
SALL4	Teigiama: +++ , 100% (citoplazminė reakcija)	Neigiama	Teigiama: +++ , 100% (branduolinė reakcija)	Neigiama
OCT-4	Teigiama: ++/+++ , 70 % (branduolinė reakcija)	Neigiama	Teigiama: ++/+++ , 70% (branduolinė reakcija)	Teigiama: ++/+++ , 40% (branduolinė reakcija)

WT1	Neigiama	Teigiama: +, 40% (branduolinė reakcija)	Neigiama	Teigiama: ++, 80% (branduolinė reakcija)
Kalretininas	Neigiama	Teigiama: +/, 30% (citoplazminė reakcija)	Neigiama	Neigiama
Inhibinas B	Neigiama	Teigiama: +/, 40% (citoplazminė reakcija)	Neigiama	Teigiama: ++/+++, 100% (citoplazminė reakcija) +/, 70% (citoplazminė reakcija)
PLAP	-	-	Teigiama: ++, 90% (membraninė- citoplazminė reakcija)	Neigiama

CD117 – kamieninių ląstelių faktoriaus receptoriaus (angl. – stem cell factor receptor arba c-Kit), D2-40 – Podoplaninas (angl. – Podoplanin), SALL4 (angl. – spalt-like transcription factor 4), OCT-4 (angl. – octamer binding transcription factor 4), WT1 (angl. – Wilms tumor 1), PLAP (angl. – placental-like alkaline phosphatase).



1 paveikslas. Dešniosios gonados histologija: ruoželinė gonada su gonadoblastoma; hematoksilino ir eozino dažymas, 20x.



2 paveikslas. Dešinioios gonados imunohistochemija (iš kairės į dešinę: SALL4, 20x; PLAP, 20x; WT1, 20x, Inhibinas, 20x): germinacinės ląstelės: SALL4 (angl. – spalt-like transcription factor 4) – teigiamas, PLAP (angl. – placental-like alkaline phosphatase) – teigiamas, WT1 (ang. – Wilms tumor 1) – neigiamas, Inhibinas (angl. - Inhibin) – neigiamas; lytinės drūžės ląstelės: SALL4 – neigiamas, PLAP – neigiamas, WT1 – teigiamas, Inhibinas – teigiamas.

APTARIMAS

Lyties vystymosi sutrikimai (LVS) tai didelė grupė retų įgimtų būklių, įtakojančių chromosominės, gonadų ir fenotipinės lyties vystymąsi. LVS klasifikuojami remiantis 2006 m. konsensuso konferencijoje priimtu nutarimu, tačiau kai kurių pasiūlymų ir pakeitimų jau laukiama (1,2,3). Pasireiškimo dažnis svyruoja nuo 1:4500 iki 5500 atvejų. LVS paplitimas tarp 46,XY kariotipą turinčių individų yra 1:20 000 gyvų gimusių. Ovotestikulinis sutrikimas pasireiškia 1:100 000. 46,XX LVS, tarp kurių dažniausias – įgimta antinksčių hiperplazija (IAH), dažnis – 1:14 000-15 000. Kleinfelterio sindromo paplitimas yra 1:500-10000, o Turnerio sindromo – 1:2500. Jeigu priskirtume ir tokius įgimtus genitalijų vystymosi sutrikimus kaip kriptorchizmas ir hipospadijos, dažnis siektų net 1:200-300 gyvų gimusių naujagimių (1,4,5).

Gonadų disgenezė tai reta įgimta būklė, laikoma viena iš mažiausiai aiškiai klasifikuojamų LVS pogrupių, kuriai būdingas nepakankamas lytinių liaukų išsivystymas, pasireiškiantis dėl chromosominių anomalijų ar genų mutacijų (6,7). Dažniausiai išskiriami trys GD tipai: visiška gonadų disgenezė (VGD), pasireiškianti moteriškai lyčiai būdingais išoriniais ir vidiniais lytiniais organais ir abipusėmis ruoželinėmis gonadomis individams su 46,XX arba 46,XY kariotipais; dalinė gonadų disgenezė (DGD), nustatoma individams su 46,XY kariotipu, turintiems neaiškios lyties lytinius organus, abipuses disgenetines sėklides arba disgenetinę sėklidę ir ruoželinę gonadą; ir mišri gonadų disgenezė (MGD), kurios metu nustatomi įvairūs vidinių ir išorinių lytinių organų deriniai asmenims su 45,X/46,XY mozaikiniu kariotipu ar įvairiais jo variantais (8).

MGD yra reta būklė, kuriai būdingas kariotipo mozaikiškumas, disgenetinės gonados ir išorinių bei vidinių lytinių organų derinių įvairovė (8,9,10,11). Dažniausiai nustatomas mozaikinis kariotipas individams MGD diagnozės atveju yra 45,X/46,XY (10-11). 45,X kariotipą turinčios ląstelių linijos būvimas yra siejamas su Turnerio sindromui būdingų charakteristikų pasireiškimu MGD individams (6,8,12,13). Šios būklės pasireiškimo dažnis yra 1–1,5:10 000 (1,2,7,14). Įgimta antinksčių hiperplazija (IAH) ir MGD sudaro maždaug pusę visų LVS atvejų (1). MGD yra siejama su asimetrine lytinių liaukų raida (10). Dažnai MGD klinikinių atvejų metu nustatoma vienpusė disgenetinė sėklidė ir priešingos pusės ruoželinė gonada kartu su išlikusiomis asimetriškomis Miulerio struktūromis: nepakankamai išsivysčiusia gimda ir kiaušintakiu, esančiais toje pačioje pusėje kaip ir ruoželinė gonada (7,15). Fenotipinių požymių variacijų įvairovę MGD metu galima paaiškinti skirtingo laipsnio mozaikiškumu gonadų ir kitų audinių ląstelėse (12,16).

Daugeliu atvejų LVS nustatomi pirmojo naujagimio objektyvaus įvertinimo metu, po kurio seka detalus anamnezės surinkimas ir fizinis ištyrimas. Kai kuriais atvejais įtarimas kyla kai prenatalinės diagnostikos metu atlikto ultragarsinio ir kariotipo tyrimų rezultatai nesutampa su naujagimio objektyvaus ištyrimo duomenimis. Tobulėjant ir vis dažniau taikant prenatalinės

diagnostikos priemonės – kariotipavimą, UG tyrimą, LVS galima įtarti ir nustatyti dar vaisiui esant gimdoje. Jeigu ne, požymiai gali būti aptinkami vaikystėje ir paauglystėje ar net suaugusiems. Galima pateikti tokius orientacinius LVS klinikinio ištyrimo požymius (1):

1. Naujagimystė:
 - Tarplytiniai išoriniai lytiniai organai;
2. Vaikystė:
 - Fenotipinė mergaitė:
 - Klitoromegalija;
 - Kirkšninės, lytinių lupų masės/išvaržos;
3. Paauglystė, brendimo laikotarpis:
 - Fenotipinė mergaitė:
 - Vėluojanti ir/ar nevisiška branda;
 - Pirminė amenorėja;
 - Progresuojanti virilizacija;
 - Netipinis antrinių lytinių požymių išsivystymas;
 - Psichosocialiniai pokyčiai;
 - Fenotipinis berniukas:
 - Ciklinė hematurija;
 - Mikropenis;
 - Hipospadija;
 - Kriptorchizmas;
 - Brendimo sutrikimai.

Pirminis tokių pacientų įvertinimas yra labai panašus kaip ir daugumos kitų ligų atveju ir pradedamas nuo išsamios anamnezės surinkimo ir pirminio objektyvaus ištyrimo. Išsami šeimos anamnezė renkama teikiant svarbą paveldėjimui. Svarbus ne tik genetinių, bet ir kitų LVS išsivystymą galėjusių įtakoti veiksnių poveikis nėštumo metu. Tačiau detalus genetinis ištyrimas rekomenduojamas tik esant teigiamai šeimos anamnezei. Pavyzdžiui, esant visiškam ANS labai svarbi giminių vaisingumo anamnezė. Įvairūs antropometriniai, fenotipiniai, funkcijos, neurologiniai ir kiti objektyvaus ištyrimo požymiai gali būti susiję su LVS būklėmis, kurių metu taip pat nustatomi ir dviprasmiški išoriniai lytiniai organai. Tolesnis naujagimių ištyrimas rekomenduojamas, kai įvertinus išorinius lytinius organus iškyla lyties priskyrimo problema ar diagnozei nustatyti prenatalinių tyrimų rezultatų nepakanka (1).

Naujagimiui nustačius tarplytinius išorinius lytinius organus turi būti atliktas kruopštus, nuoseklus ir neatidėliotinas tolimesnis ištyrimas. Apžiūrint išorinius lytinius organus svarbu įvertinti

ar jie simetriški ar asimetriški. Esant tarplytiškumui naudinga atlikti fluorescentinės *in situ* hibridizacijos kariotipavimo tyrimą. Vertinama hiperpigmentacija, gonados ir jų lokalizacija: lytinių lūpų-kapšelio, kirkšninė ar nečiuopiamos. Svarbu įvertinti varpos matmenis, šlaplės angos atsivėrimo vietą, urogenitalinio sinuso angos buvimą. Netipiška šlaplės angos atsivėrimo vieta berniukams susijusi su hipospadijomis. Maskulinizacijos laipsnis skaičiuojamas vertinant kapšelio susiliejiimo laipsnį, varpos ilgį, šlaplės angos atsivėrimo vietą ir gonadų lokalizaciją. Fenotipinei mergaitei su virilizacijos požymiais abipus nečiuopiant gonadų įtariama ĮAH. Kaip ir minėta anksčiau, MGD būdinga išorinių ir/ar vidinių lytinių organų asimetrija. Paauglystėje įtarus LVS, vertinami antropometriniai, dismorfiniai, lytinės brandos ir kiti požymiai naudojant Taner'io ir/ar kitas skales, atliekami kiti klinikiniai tyrimai (1).

Nė viena vaikų endokrinologijos sritis nesukelia daugiau ginčų kaip LVS būklių, turinčių įtakos reprodukcinėi raidai, valdymas. Endokrinologinis ištyrimas yra būtinas diagnostikos etapas. Hormonų tyrimai turi būti vertinami remiantis gestaciniu ir chronologiniu amžiumi. Tam tikrais atvejais atliekami hormonų stimuliacijos testai (žiūrėti 3 lentelė). Pakaitinė hormonų terapija taikoma brendimo indukcijai, antrinių lytinių požymių išsivystymui ir lyties tapatybės indukcijai mergaitėms 10-12 metų, o berniukams 11-13 metų amžiuje (1,17).

3 lentelė. Hormonų tyrimai ir galimi jų rezultatai įtariant LVS būkles (1).

Kariotipas	Hormonai	Tyrimų rezultatai	Įtariama diagnozė
46,XX	17-OHP Androgenai	↑ ↑	ĮAH
	Androgenai AMH	↑ ↑	Ovotestikulinis LVS
	Androgenai AMH	↑ norma	Aromatazės trūkumas
Esant Y chromosomai ir/ar jos sekoms	Androgenai AMH Gonadotropinai	↓ ↓ ↑	Gonadų disgenezė
	Androgenai AMH	↓ norma/↑	Steroidų sintezės defektai
	Androgenai AMH Gonadotropinai	norma/↑ norma/↑ ↑↑ (labai ↑)	NAS ar neendokrininis malformacinis LVS

17-OHP – 17 hidroksiprogesteronas, AMH – antimiuulerinis hormonas, ĮAH - įgimta antinksčių hiperplazija, LVS – lyties vystymosi sutrikimai, AKTH – adrenokortikotropinis hormonas, NAS – nejautrumo androgenams sindromas.

17-hidroksiprogesterono tyrimas anksčiau nei 36 valandos po gimimo – neinformatyvus. Antimiulerinio hormono (AMH) išskiria sėklidžių audinio Sertolio ir kiaušidžių grūdėtojo sluoksnio (granulosa) ląstelės. Šio hormono nustatymu vertinamas sėklidžių audinio buvimas. Po gimimo aptinkama didesnė koncentracija berniukams nei mergaitėms. 46,XY individams AMH ir androgenų

lygis priklauso nuo disgenezės sunkumo laipsnio. Sunkaus laipsnio GD metu nustatomas labai žemas AMH ir androgenų lygis, o esant lengvo laipsnio GD, šių hormonų lygis atitinka vyriškos lyties individo normos ribas. 46,XX ovotestikulinio LVS metu AMH ir androgenų lygis priklauso nuo dominuojančio gonadų audinio tipo. Vyraujant kiaušidžių audiniui nustatomas labai žemas AMH ir androgenų lygis, o esant gausniam sėklidžių audiniui šių hormonų lygis yra vyriškos lyties individo normos ribose. Didelė gonadotropinų koncentracija kraujyje yra ypač informatyvi VGD atvejais (1). Leidigo ląstelių funkcija gali būti įvertinta atlikus žmogaus chorioninio gonadotropino (žCG) stimuliacijos testą nepakankamos virilizacijos vyriškos lyties individams (18). Tolesnis endokrinologinis ištyrimas atliekamas siekiant įvertinti augimą ir artėjant brendimo laikotarpiui. Paauglystėje 46,XX ovotestikulinio LVS metu virilizacijos požymiai gali reikšti sėklidžių audinio buvimą. Paprastai nustatomas aukštas AMH ir testosterono lygis, ženkliai viršijantis moteriškos lyties normos ribas (1,19).

Konkrečių genų ar genų panelių tyrimai paprastai yra galutinis diagnostikos proceso etapas. Tačiau dažnai, diagnozė priimama dar iki išsamių genetinių tyrimų, dėl ko dalis LVS patogenezeje dalyvaujančių genų nėra nustatomi. Šiuo metu klinikinėje praktikoje tiriama tik labai maža dalis lyties vystymosi procese dalyvaujančių genų. Genetinio ištyrimo standartas – konkrečių tam tikrai LVS būklei būdingų genų ištyrimas remiantis fenotipinėmis charakteristikomis. Remiantis sudėtinga lytinę diferenciaciją lemiančių genetinių mechanizmų visuma vis dar sunku paaiškinti fenotipinę raišką, biologinius ir fiziologinius aspektus LVS būklių metu. Ateityje, kaip alternatyva pirminiame LVS diagnostikos etape galėtų būti viso egzomo ar genomo sekvenavimas, daugeliu atvejų palengvinantis galutinės diagnozės nustatymą. Šiuo metu išsamūs genetiniai tyrimai, kaip prenatalinės diagnostikos priemonė, taikomi esant teigiamai LVS genetinio paveldėjimo anamnezei (1).

Nuo 2005 m. konsensuso konferencijos LVS chirurgijoje vis dar susiduriama su neišsprętais klausimais ir dilemomis dėl indikacijų, atlikimo laiko ir rezultatų vertinimo. LVS pacientai, kurių kariotipo struktūroje yra Y chromosomos medžiaga, pasižymi didesne lytinių liaukų germinacinių ląstelių navikų rizika. Sertoli ir Leidigo ląstelių navikai taip pat dažnesni šiems pacientams (20). Piktybinių navikų rizikos įvertinimas ir sprendimo, kada tinkamiausias laikas atlikti gonadektomiją, priėmimas yra vieni didžiausių iššūkių, su kuriais susiduria specialistai GD atvejų metu (6). Pagrindinė gonadektomijos priežastis yra lytinių ląstelių navikų išsivystymo rizika, tačiau chirurgija, ypač negrįžtama, turi būti pagrįsta tarpdisciplininiu klinikiu sutarimu, kartu su tėvų arba globėjų ir/ar paciento informuotu sutikimu ir atliekama tik esant medicininei būtinybei (3). Pagrindinės LVS chirurginės intervencijos sritys pateiktos 4 lentelėje (1).

4 lentelė. Pagrindinės LVS chirurginės intervencijos sritys (1).

Genitalijų gumburėlis	Miulero struktūros (makštis, gimda)	Gonados	Tarpvietė
Rekonstrukcinės procedūros (dydžio korekcija): <ul style="list-style-type: none"> • Klitoroplastika; • Varpos plastika; • Hipospadija. 	<ul style="list-style-type: none"> • Makštis ir tarpvietės sujungimas; • Makštis rekonstrukcija; • Liekamųjų Miulero struktūrų pašalinimas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Orchidopeksija; • Gonadektomija; • Biopsija. 	<ul style="list-style-type: none"> • Tarpvietės plastika.

Atliekant chirurginę intervenciją svarbu įvertinti indikacijas, atlikimo laiką, techninius aspektus, galimas komplikacijas ir ilgalaikius rezultatus. Šie aspektai turi būti aptariami individualiai su kiekvienu LVS pacientu ir/ar šeimos nariais (1).

Kaip ir kitų LVS būklių, GD metu Y chromosomos ir/ar jos sekų buvimas kariotipo struktūroje yra susijęs su didesne germinacinių ląstelių neoplazijos rizika (7,15,20,21). Siekiant aptikti Y chromosomą ir/ar jos sekas, rekomenduojama atlikti dviejų ir daugiau skirtingų audinių ištyrimą (17). Taip pat Y chromosomos ir/ar jos sekų aptikimui gali būti naudojami specifiniai lytį lemiančio regiono Y – *SRY* (angl. – sex determining region Y) geno žymenys (21). Esant MGD lytinių liaukų navikų išsivystymo rizika yra 15–25 % ir didėja su amžiumi (2,6,7,8). Kai kurių autorių teigimu, MGD individams su dviprasmiška lytinių organų fenotipinę išvaizda ir gonadų lokalizacija pilvo ertmėje, lytinių liaukų navikų išsivystymo rizika gali siekti net 52 % (10).

Navikų formavimąsi lemiantys pirminiai pažeidimai susiformuoja dar prenataliniu ar ankstyvu postnataliniu periodu ir į invazinę formą progresuoja brendimo metu ar jam pasibaigus (1,7). Galima išskirti šiuos pagrindinius lytinių liaukų neoplazijos išsivystymo rizikos veiksnius (1):

- Genetiniai (genomo sandara):
 - GBY (gonadoblastomos lokusas Y chromosomoje): *TSPY* (angl. - testis specific protein Y) genas;
- Embrioniniai germinacinių ir kamieninių ląstelių žymenys:
 - OCT3/4 (angl. – octamer binding transcription factor 3/4)
 - c-Kit (kamieninių ląstelių faktorius – CD117)
- Histologiniai pirmtakų požymiai:
 - Gonadoblastoma (žema rizika);
 - *Carcinoma in situ* (CIS), neklasifikuojama intratubulinė gemalo ląstelių neoplazija (IGLNN) (aukšta rizika).
- Lytinių liaukų anatomicinė lokalizacija:
 - Kapšelio (žema rizika);

- Kirkšninė (vidutinė rizika);
- Intraabdominalinė (aukšta rizika);

Dažniausi MGD navikai yra germinacinių ląstelių navikai (2,7). Gonadoblastoma yra labiausiai paplitęs navikas pacientams su mozaikiniu 45,X/46,XY kariotipu, galintis pasireikšti net ir jaunesniems nei 3 mėnesių asmenims ar net vaisiaus laikotarpiu (2,8). Tai gerybinis lytinių liaukų navikas, tačiau turintis didelį piktybinės transformacijos potencialą, todėl turėtų būti priskiriamas prie *in situ* navikų – invazinės germinacinių ląstelių neoplazijos pirmtakų (2,22). Ankstyviausia identifikuojama gonadoblastomos pirmtako stadija žinoma kaip nediferencijuotas lytinių liaukų audinys – CIS ir IGLNN (1). Didelė gonadoblastomos rizika yra susijusi su tam tikromis genų mutacijomis, kurios turi neigiamą poveikį Sertoli ląstelių diferenciacijai (6). Y chromosomos gonadoblastomos lokuse (GBY) yra specifinių genų, susijusių su lytinių ląstelių neoplazijos vystymusi (19). Didesnė piktybinės transformacijos rizika yra susijusi su OCT 3/4 (angl. - octamer binding transcription factor 3/4) faktoriumi ir *TSPY* (angl. - testis specific protein Y) genu (2,23). Taikant OCT3/4 ir *TSPY* žymenų nustatymą gali padidėti piktybinių germinacinių ląstelių aptikimo galimybė disgenetinėse lytinėse liaukose. Tačiau teigiamas OCT3/4 jaunesniems nei 2 metų pacientams gali reikšti vėluojantį brendimą, o teigiamas PLAP (angl. – placental-like alkaline phosphatase) fermento ir kamieninių ląstelių faktoriaus receptoriaus (c-Kit, angl. – stem cell factor receptor – CD117) imunohistocheminio dažymo rezultatas gali būti nustatomas normos atveju – berniukams brendimo metu (14,24).

Remiantis tik makroskopiniais požymiais negalima numatyti lytinės liaukos histologinės struktūros. Ruoželinė gonada apibūdinama kaip plokščias jungiamasis audinys, panašus į nepakankamai išsivysčiusią lytinę liauką, esančią anatomicinėje kiaušidės lokalizacijoje ir kurios histologinio tyrimo metu nenustatomos germinacinės ir atraminės ląstelės. Tačiau, panašios makroskopinės išvaizdos ir formos lytinės liaukos taip pat gali būti sudarytos ir iš germinacinių ląstelių ir būti pirminio naviko atsiradimo priežastimi. Dėl šios priežasties, makroskopiškai į ruoželinę gonadą panašias lytines liaukas buvo pasiūlyta pavadinti – „į ruoželinę panašią lytinę liauką“. Histologiniam tikrosios ruoželinės gonados diagnozės patvirtinimui, disgenetinė gonada turėtų būti sudaryta tik iš jungiamojo audinio, kurio struktūroje neturėtų būti germinacinių ir atraminių ląstelių. Tokia lytinė liauka taip pat gali būti vadinama disgenetine (19,23). Tam tikrų autorių aptarimuose disgenezės terminas nurodomas kaip netikslus ir reikalaujantis patikslinimo, tam, kad galima būtų geriau numatyti ir prognozuoti piktybinių navikų išsivystymo riziką ir vaisingumo galimybes (25).

Tam, kad įvertinti germinacinių ląstelių neoplazijos išsivystymo riziką būtina atlikti gonadų biopsiją. Genų ekspresijos nustatymui pakanka vienos iš gonadų biopsijos metu paimtų audinių

(nebūtina atlikti abiejų gonadų biopsijos). Diagnozę turi priimti patyręs patologas, remdamasis imunohistocheminio dažymo duomenimis ir turintis žinių apie techninius parametrus ir klinikinius duomenis (1). Konkrečių histologinių charakteristikų nustatymas suteikė vertingų žinių apie germinacinių ląstelių neoplazijos rizikos vertinimą, tačiau neinvazinių atrankos žymenų, skirtų ankstyvam aptikimui, trūksta ir į klinikinę praktiką jie dar turi būti įdiegti (23).

Tam tikrų LVS būklių metu germinacinių ląstelių navikų rizikos klinikinio valdymo rekomendacijos nėra vienareikšmės (žiūrėti 5 lentelę).

5 lentelė. Germinacinių ląstelių navikų rizikos klinikinis valdymas (1).

Būklės	Lytis		
	Vyriška	Moteriška	Neaiški
<p>GD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • MGD (45,X/46,XY) • 46,XY 	<p>Kriptorchizmas – orchidopeksija su biopsija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apčiuopa; • Kasmetinis UG tyrimas (postpubertetinis); <p>Postpubertetinė biopsija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Remiantis UG ir pirminės biopsijos rezultatais; • Jeigu CIS progresuoja į GB atlikti gonadektomiją; • Svarstyti gonadektomiją esant lytinių organų dvirasmiškumui. 	<p>Nustačius ir patvirtinus diagnozę atlikti abipusę gonadektomiją.</p>	<p>Svarstyti gonadektomiją esant lytinių organų tarplytiškumui.</p> <p>Nesant išorinių lytinių organų neaiškumo gonadektomija priklauso lyties tapatybės klausimo.</p> <p>Arba</p> <p>Lytinių organų neaiškumas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Taip – svarstyti gonadektomiją; • Ne – gonadektomija priklauso nuo lyties tapatumo.
<p>Nepakankama virilizacija (46,XY):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visiško NAS; • Dalinio NAS; • Testosterono sintezės sutrikimai. 	<p>Kriptorchizmas – orchidopeksija su biopsija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apčiuopa; • Kasmetinis UG tyrimas (postpubertetinis); <p>Postpubertetinė biopsija:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bilateralinė, jeigu CIS – gonadektomija arba radioterapija; <p>Biopsiją kartoti 10 m. amžiuje:</p>	<p>Dalinis NAS ir testosterono sintezės sutrikimai – prepubertetinė gonadektomija;</p> <p>Visiškas NAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Postpubertetinė gonadektomija; Arba • Sekimas. 	<p>Dalinis NAS ir testosterono sintezės sutrikimai – atlikti abiejų gonadų biopsiją;</p> <p>Gonadektomijai svarstyti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psichologinis konsultavimas; • Sekimas.

	<ul style="list-style-type: none"> Svarstyti gonadektomija siekiant išvengti ginekomastijos ar taikant PHT/HT testosteronu. 	Esant žemai GLN rizikai netrikdyti spontaninės brandos.	
--	--	---	--

GD – gonadų disgenezė, MGD – mišri gonadų disgenezė, NAS – nejautrumo androgenams sindromas, UG – ultragarsas, CIS – *carcinoma in situ*, GB – gonadoblastoma, PHT/HT - pakaitinė hormonų terapija/hormonų terapija, GLN – germinacinių ląstelių rizika.

Pacientams su 45,X/46,XY mozaikiniu kariotipu, kuriuos pasirinkta auginti kaip vyriškos lyties, sėklidėms esant kapšelyje, germinacinių ląstelių neoplazijos rizika yra labai maža, tačiau išlieka. Dėl šios priežasties, net ir į tokių pacientų klinikinius protokolus turi būti įtraukta biopsija, o ją atlikus - sekimas, reguliariai atliekant reikiamus diagnostikos tyrimus (1,13). Jeigu pasirenkama moteriška auginimo lytis, siekiant išvengti galimos lytinių liaukų pirminių pažeidimų piktybinės transformacijos, rekomenduojama atlikti profilaktinę lytinių liaukų pašalinimo operaciją (2). Taip pat profilaktinis lytinių liaukų pašalinimas turi būti atliekamas nustatčius ruoželines gonadas, net jeigu jos nėra morfologiškai pakitusios (7). Konkrečiu atveju gali būti siūlomas toks klinikinis sprendimas: gonadą sudarančio sėklidžių audinio biopsija ir atipinės, dažniausiai trikampės, disgenetiškos ataugos pašalinimas bei sėklidės nuleidimas chirurginiu būdu/orchidopeksija. Rekomenduojama atlikti ruoželinės gonados pašalinimą, disgenetinės sėklidės biopsiją arba pašalinimą ankstyvame amžiuje.

Lytinių liaukų vystymąsi ir diferenciaciją lemia gonadų audinio ląstelėse vyraujantis genų rinkinys. Manoma, kad tuo remiantis galima prognozuoti individo lyties fenotipą (22). Labai svarbus kruopštus klinikinis įvertinimas, pabrėžiant genetinių tyrimų svarbą (21). Lyties priskyrimas turi būti pagrįstas fiziniu išsivystymu, hormonine funkcija, genetinių mutacijų buvimu ar nebuvimu ir atsaku į hormonų terapiją, ypač dihidrotestosterono (DHT). LVS pacientų vaisingumo išsaugojimas, nors ir laikomas eksperimentiniu, tiriamas specializuotuose centruose. Todėl prieš sprendžiant lyties priskyrimo ir lytinių liaukų pašalinimo klausimus svarbu tai aptarti ir su šeima (1,23). Androgenų poveikis nėštumo metu ir po gimimo įtakoja individo elgseną, lytinę orientaciją ir lyties tapatybę. Nepakankamas testosterono koncentracijos poveikis 46,XY vaisiui vyriškos lyties diferenciacijos kritiniu metu yra susijęs su įvairaus laipsnio išorinių lytinių organų vystymosi sutrikimu, svyruojančiu tarp fenotipinės mergaitės iki neaiškios lyties. Vaisiaus laikotarpiu nesant androgenų poveikio, pvz., visiško NAS ar 46,XY VGD metu su lytimi susijusiomis problemomis susiduriama labai retai (1). Dažnai vyriška auginimo lytis pasirenkama esant vienpusiai sėklidei, su išlikusia testosterono sintezės ir išskyrimo funkcija (10).

IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

1. Lyties vystymosi sutrikimų srityje svarbus biopsichosocialinio diagnostikos, gydymo ir priežiūros modelio kūrimas, probleminiai klausimai sprendžiami ir priimami remiantis tarpdiscipliniu požiūriu kartu su tėvais arba globėjais ir/ar, jeigu yra galimybė, pacientu, kryptingai orientuojantis geriausios galimos gyvenimo kokybės užtikrinimo linkme.
2. Gonadų disgenezė, ypač esant Y chromosomos medžiagai, yra susijusi su didesne germinacinių ląstelių neoplazijos išsivystymo rizika.
3. Gonadų chirurgija ir germinacinių ląstelių neoplazijos rizikos vertinimas turi būti pagrįstas biopsijos patologijos tyrimo rezultatais, konkrečių genetinių žymenų ir histologinių charakteristikų nustatymu ir remiantis visais turimais klinikiniais duomenimis.
4. Gonadektomija atliekama dėl navikų išsivystymo rizikos ir siekiant pašalinti netinkamų lyčiai hormonų poveikį.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Lee, Peter A et al. "Global Disorders of Sex Development Update since 2006: Perceptions, Approach and Care." *Hormone research in paediatrics* vol. 85,3 (2016): 158-80.
doi:10.1159/000442975;
2. Huang, Yen-Chun et al. "The spectrum of 45,X/46,XY mosaicism in Taiwanese children: The experience of a single center." *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* vol. 118,1 Pt 3 (2019): 450-456. doi:10.1016/j.jfma.2018.07.003;
3. van de Grift, Tim C et al. "Masculinizing surgery in disorders/differences of sex development: clinician- and participant-evaluated appearance and function." *BJU international* vol. 129,3 (2022): 394-405. doi:10.1111/bju.15369;
4. Walia, R et al. "Disorders of sex development: a study of 194 cases." *Endocrine connections* vol. 7,2 (2018): 364-371. doi:10.1530/EC-18-0022;
5. Jahagirdar, Rahul et al. "Clinical, Etiological and Laboratory Profile of Children with Disorders of Sexual Development (DSD)-Experience from a Tertiary Pediatric Endocrine Unit in Western India." *Indian journal of endocrinology and metabolism* vol. 25,1 (2021): 48-53. doi:10.4103/ijem.IJEM_520_20;
6. Berberoğlu, Merih et al. "The Evaluation of Cases with Y-Chromosome Gonadal Dysgenesis: Clinical Experience over 18 Years." *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* vol. 10,1 (2018): 30-37. doi:10.4274/jcrpe.4826;
7. Correya, Mary Anelia et al. "Disorders of sexual differentiation: Report of two rare cases." *Indian journal of pathology & microbiology* vol. 64,2 (2021): 390-393.
doi:10.4103/IJPM.IJPM_358_20;
8. Cunha, Sarah Crestian et al. "Early development of a gonadal tumor in a patient with mixed gonadal dysgenesis." *Archives of endocrinology and metabolism* vol. 62,6 (2018): 644-647.
doi:10.20945/2359-3997000000091;
9. Weidler, Erica M et al. "Clinical management in mixed gonadal dysgenesis with chromosomal mosaicism: Considerations in newborns and adolescents." *Seminars in pediatric surgery* vol. 28,5 (2019): 150841. doi:10.1016/j.sempedsurg.2019.150841;
10. Wilke, Matheus Vernet Machado Bressan et al. "Spontaneous Pubertal Onset in a Male Patient With Mixed Gonadal Dysgenesis With Mosaicism 45,X/46,X,mar(Y)/47,X,mar(Y),+mar(Y) - Pediatric Case Report." *Urology* vol. 158 (2021): 204-207.
doi:10.1016/j.urology.2021.08.018;

11. Saikia, Uma Kaimal et al. "A Case of Mixed Gonadal Dysgenesis: A Diagnostic Challenge." *Journal of human reproductive sciences* vol. 12,2 (2019): 169-172.
doi:10.4103/jhrs.JHRS_100_18;
12. Alhajjaj, Alya et al. "Mosaic Turner Syndrome With 45,X/46,XY Mosaicism and Apparent Absent Uterus." *Cureus* vol. 13,5 e14816. 3 May. 2021, doi:10.7759/cureus.14816;
13. Poyrazoglu S, Bas F, Karaman B, Yildiz M, Basaran S, Darendeliler F. Growth and relationship of phenotypic characteristics with gonadal pathology and tumour risk in patients with 45, X/46, XY mosaicism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;94(6):973-979.
doi:10.1111/cen.14437;
14. Pan, Lili et al. "Growth data and tumour risk of 32 Chinese children and adolescents with 45,X/46,XY mosaicism." *BMC pediatrics* vol. 19,1 143. 6 May. 2019, doi:10.1186/s12887-019-1520-9;
15. Hosseinirad, Hossein et al. "Disorders of sex development and female reproductive capacity: A literature review." *Systems biology in reproductive medicine* vol. 67,5 (2021): 323-336. doi:10.1080/19396368.2021.1937376;
16. Hatano, Megumi et al. "The Mosaicism Ratio of 45,X May Explain the Phenotype in a Case of Mixed Gonadal Dysgenesis." *Sexual development : genetics, molecular biology, evolution, endocrinology, embryology, and pathology of sex determination and differentiation* vol. 12,4 (2018): 175-179. doi:10.1159/000489451;
17. McCann-Crosby, Bonnie et al. "State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management." *International journal of pediatric endocrinology* vol. 2014,1 (2014): 4. doi:10.1186/1687-9856-2014-4;
18. Ahmad, Asrar et al. "Initial assessment of a child with suspected disorder of sex development." *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association* vol. 69,5 (2019): 711-717.;
19. Looijenga, Leendert H J et al. "Tumor risk in disorders of sex development (DSD)." *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* vol. 21,3 (2007): 480-95.
doi:10.1016/j.beem.2007.05.001;
20. Slowikowska-Hilczer, Jolanta et al. "Risk of gonadal neoplasia in patients with disorders/differences of sex development." *Cancer epidemiology* vol. 69 (2020): 101800.
doi:10.1016/j.canep.2020.101800;
21. Chand, Momal T et al. "A Case of 45,X/46,XY Mosaicism Presenting as Swyer Syndrome." *Journal of pediatric and adolescent gynecology* vol. 33,5 (2020): 577-580.
doi:10.1016/j.jpag.2020.06.008;

22. Leng, Xue-Fei et al. "Gonadal dysgenesis in Turner syndrome with Y-chromosome mosaicism: Two case reports." *World journal of clinical cases* vol. 8,22 (2020): 5737-5743. doi:10.12998/wjcc.v8.i22.5737;
23. Wolffenbuttel, K P et al. "Gonadal dysgenesis in disorders of sex development: Diagnosis and surgical management." *Journal of pediatric urology* vol. 12,6 (2016): 411-416. doi:10.1016/j.jpurol.2016.08.015;
24. Kvist, Kolja et al. "Germ cells positive for PLAP and c-Kit in 11-16 year old normal boys with ongoing spermatogenesis." *Pediatric surgery international* vol. 36,10 (2020): 1249-1254. doi:10.1007/s00383-020-04725-w;
25. Lepais, Laureline et al. "A novel morphological approach to gonads in disorders of sex development." *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* vol. 29,11 (2016): 1399-1414. doi:10.1038/modpathol.2016.123.