

# Poremećaj spolne diferencijacije - Gonadna disgeneza

---

**Golem, Ana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:522051>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-21**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I  
DIPLOMSKI STUDIJ MEDICINE

Ana Golem

Poremećaj spolne diferencijacije - Gonadna disgeneza

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Nina Pereza, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je \_\_\_\_ godine u Rijeci, Medicinski fakultet

Sveučilišta u Rijeci pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Saša Ostojić, dr. med.
2. Doc. dr. sc. Sanja Dević Pavlić, dipl. sanit. ing.
3. Prof. dr. sc. Smiljana Ristić, dipl. ing.

Rad sadrži 30 stranica, 0 slika, 0 tablica, 34 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Na početku bih željela zahvaliti svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. Nini Perezi, dr. med., na pruženoj pomoći pri pisanju diplomskog rada. Vaša stručnost, pažnja i konstruktivne povratne informacije neprocjenjivo su doprinijele kvaliteti mog rada. Vaša izuzetna sposobnost prenošenja znanja i podrška ostavili su dubok trag u našem obrazovanju. Također, hvala Vam na povjerenju i mogućnosti da sudjelujem u Sekciji za medicinsku genetiku. Zahvalna sam što ste potaknuli moju želju za genetikom te usmjerili da se u svojoj praksi dalje educiram i bavim ovim područjem medicine. Želim izraziti svoju duboku zahvalnost članovima povjerenstva koji su odvojili svoje dragocjeno vrijeme za čitanje i ocjenjivanje mog diplomskog rada.

Želim izraziti svoju iskrenu zahvalnost svojim prijateljima, koji su bili uz mene tijekom cijelog studija. Vaša podrška, ohrabrenje i prijateljstvo značili su mi više nego što riječima mogu izraziti. Hvala vam što ste dijelili sa mnom sve uspone i padove, neprospavane noći, smijeh i suze. Vaša prisutnost i podrška učinili su ovo putovanje nezaboravnim i ispunjenim. Zauvijek ću cijeniti sve zajedničke trenutke i vašu nesebičnu pomoć. Hvala vam što ste bili uz mene na svakom koraku ovog puta.

Želim izraziti svoju zahvalnost i svojoj sestri Petri, koja je bila uz mene tijekom cijelog ovog putovanja. Seko, tvoja bezuvjetna ljubav, podrška i razumijevanje su mi bili izvor snage. Hvala ti što si uvijek vjerovala u mene, što si me ohrabivala kada je bilo najteže i slavila sa mnom svaki uspjeh. Tvoja nesebična pomoć, bilo kroz riječi podrške, praktične savjete ili samo prisutnost, učinila je ovaj put lakšim i ljepšim. Neizmjereno sam sretna i zahvalna što te imam kao sestru i prijateljicu. Volim te!

Veliko hvala mom dečku Luki za neopisivu podršku tijekom mog studija. Luka, tvoja prisutnost u mom životu bila je stalni izvor snage i motivacije. Hvala ti što si bio uz mene, što si uvijek vjerovao u mene i poticao me da nastavim dalje. Hvala ti na svim razgovorima koji su

mi davali novu perspektivu i na strpljenju kada su stvari bile teške. Tvoje riječi podrške i djela pažnje učinili su sve razlike u mom putovanju. Neizmjerne sam zahvalna što te imam uz sebe, tvoje prisustvo čini svaki korak ovog puta vrijednim i ispunjenim. Hvala ti što si bio moja stijena i što si vjerovao u mene kada sam ja posumnjala u sebe.

Hvala babo Jasna na svim molitvama. Tvoja vjera i podrška bili su mi neizmjerne važne. Tvoje molitve su bile poput svjetionika u mojim najtežim trenucima, osiguravajući mi snagu i nadu. Hvala ti se što si uvijek bila uz mene, podupirući me svojom ljubavlju i vjerom. Tvoja podrška i molitve su mi bile neprocjenjive, i zauvijek ću ti biti zahvalna na tom daru. Bez tvoje ljubavi, put do ovdje ne bi bio isti. Hvala ti što si uvijek bila uz mene. Volim te ka sol.

Moji najdraži roditelji, mama i tata, vaše neizmjerne strpljenje, bezuvjetna ljubav i stalna podrška bili su temelji na kojima sam izgradila sve svoje uspjehe. Hvala vam na svim beskrajnim satima koje ste proveli brinući se za mene, na vašem savjetovanju koje me usmjerilo na pravi put. Vaša nesebičnost, podrška i razumijevanje inspirirali su me i dali mi snagu da nastavim dalje, čak i kada je bilo najteže. Hvala vam za sve blagoslove, izgovorene molitve, sav trud koji ste uložili i patnju koju ste zbog mene pretrpjeli. Sav ovaj trud i učenje ne bi imali smisla bez vas, jer ste mi vi pokazali pravu vrijednost rada i žrtve. Hvala vam što ste mi omogućili da postanem osoba kakva jesam danas. Mama, tata, hvala vam što ste mi pružili priliku da vas učinim ponosnim. Ovo nije moj uspjeh, ovo je naš uspjeh. Hvala vam što postojite.

## Popis skraćenica i akronima

DSD - poremećaj spolnog razvoja

CGD - potpuna gonadna disgeneza (od engl. *complete gonadal dysgenesis* )

PGD – parcijalna gonadna disgeneza (od engl. *pure gonadal dysgenesis*)

SRY - Testis-determinirajući faktor (od engl. *Sex-determining region Y protein* )

GnRH - gonadotropin-oslobađajući hormon (od engl. *Gonadotropin-releasing hormone* )

LH – Luteinizirajući hormon

FSH - Folikulostimulirajući hormon

AFP – alfa-fetoprotein

LDH - laktat dehidrogenaza (od engl. *lactate dehydrogenase*)

beta-hCG - humani korionski gonadotropin

XIST – X kromosom specifični inaktivirajući transkript (od engl. *X-inactive specific transcript*)

ACTH - Adrenokortikotropni hormon (od engl. *Adrenocorticotropic hormone*)

BMP15 - Koštani morfogogenetski protein 15 (od engl. *Bone morphogenetic protein 15* )

STAG3 - Stromalni antigen 3

MCM8 – Faktor licenciranja replikacije DNA (od engl. *Minichromosome Maintenance 8 Homologous Recombination Repair Factor* )

MCM9 - Minichromosome Maintenance 9 Homologous Recombination Repair Factor

SPIDR - Scaffold Protein Involved In DNA Repair

MARF1 - Meiosis Regulator And MRNA Stability Factor 1

PSMC3IP.- PSMC3 interacting protein

BRCA2 - Breast Cancer gene 2

ESR2 - estrogen receptor beta

HNL – hormonsko nadomjesno liječenje

AMH - anti-Müllerov hormon

TDF - testis-determinirajući faktor

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

RSPO1 - Human R-spondin1

WNT4 - Wnt Family Member 4

CAH - kongenitalna adrenalna hiperplazija (od engl. *Congenital adrenal hyperplasia* )

SOX9 - SRY-Box Transcription Factor 9

NR5A1 - nuclear receptor subfamily 5 group A member 1

WNT4 -Wnt Family Member 4

NR0B1- Nuclear receptor subfamily 0 group B member 1

DHH - Desert Hedgehog Signaling Molecule

GATA4 - gata transcription factor 4

MAP3K1- Mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1

WT1- Wilmsov tumorski protein (od engl. *Willms tumor 1*)

FTHL17 - The Ferritin-Heavy-Polypeptide-Like-17

FGF9 - Glia-aktivirajući faktor (od engl. *Glia-activating factor 9*)

STARD8 - Star-related lipid transfer domain protein 8

TSPY1 - Testis-specifični Y-kodirani protein

AZF – azospermija faktor (od engl. *azoospermia factor*)

IGF-I - Inzulinu sličan faktor rasta (od engl. *insulin-like growth factor-I*)

IGD - Izolirani nedostatak hormona gonadotropina (GnRH) (od engl. *Isolated gonadotropin-releasing hormone (GnRH) deficiency*)

KS - Kallmann sindrom

KAL1 - Kallmann syndrome 1

FGFR1 - Receptor faktora rasta fibroblasta 1 (od engl. *Fibroblast Growth Factor Receptor 1*)

FGF9 - faktor rasta fibroblasta 8 (od engl. *Fibroblast growth factor 8*)

PROKR2 - Prokineticin Receptor 2

PROK2- prokineticin 2

WDR11 - WD repeat domain 11

CHD7 - Protein 7 koji veže kromodomen-helikazu- DNA (od engl. *Chromodomain-helicase-DNA-binding protein 7*)

TSH - Tiroidni stimulirajući hormon (od engl. *Thyroid-stimulating hormone*)



## Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Svrha rada.....	1
3. Pregled literature na zadanu temu .....	2
3.1. Gonadna disgeneza .....	2
3.1.1. Dijagnostika.....	4
3.2. Turner sindrom .....	6
3.2.1. Etiologija i patofiziologija.....	6
3.2.2. Klinička prezentacija .....	7
3.3. Potpuna gonadna disgeneza (CGD) 46,XX .....	7
3.3.1. Etiologija i patofiziologija.....	7
3.3.2. Klinička prezentacija .....	9
3.3.3. Dijagnoza .....	10
3.3.4. Liječenje.....	10
3.4. 46,XY potpuna gonadna disgeneza .....	10
3.4.1. Swyer sindrom.....	11
3.4.1.2. Fenotipske manifestacije .....	13
3.5. Mozaicizam 45,X/46,XY .....	14
3.5.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija .....	14
3.6. Kallmann sindrom .....	16
3.6.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija .....	16
3.6.2. Dijagnostika.....	18
3.6.3. Terapija.....	19
4. Rasprava .....	19
5. Zaključak .....	23
6. Sažetak .....	24
7. Summary .....	24
8. Literatura .....	25
9. Životopis.....	30

## 1. Uvod

Gonadna disgeneza je stanje u kojem se razvoj gonada prekida, što rezultira disfunkcijom gonada te predstavlja jedinstveni podskup poremećaja spolnog razvoja (DSD). Spolna diferencijacija ovisi o nizu složenih događaja koji prvo dovode do diferencijacije gonada, zatim do diferencijacije unutarnjih spolnih organa te nakon toga do diferencijacije vanjskih spolnih organa. U slučaju XY gonadne disgeneze, prisutnost Y kromosoma ili mutacije ili delecije gena SRY unutar Y kromosoma povećava rizik od razvoja gonadnih tumora. Ova stanja mogu rezultirati različitim fenotipskim manifestacijama, uključujući neplodnost, nedostatak menstruacije kod žena, nedostatak razvoja sekundarnih spolnih karakteristika, kao i povećan rizik od određenih zdravstvenih problema kao što su rak gonada ili srčane anomalije.

## 2. Svrha rada

Cilj ovog diplomskog rada je opisati dosadašnje spoznaje o gonadnoj disgenezi, kao specifičnom podskupu poremećaja spolnog razvoja koji uključuje različite genetičke i fenotipske varijacije. Fokusirat ćemo se na najčešće oblike gonadne disgeneze: potpuna gonadna disgeneza (CGD) ili parcijalna gonadna disgeneza (PGD), ovisno o morfologiji gonada. U CGD spada 46,XY Swyer sindrom, a najčešći kariotip koji uzrokuje PGD je 45,X/46,XY (1) te Kallmann sindrom. Djelomična gonadna disgeneza može biti povezana s različitim kromosomskim aberacijama, uključujući Klinefelter sindrom (XXY kariotip) ili Turner sindrom (45,X kariotip), koji mogu rezultirati različitim fenotipskim varijacijama u razvoju gonada. Ovi sindromi imaju različite uzroke, kliničke prezentacije i moguće komplikacije, stoga je važno istaknuti dijagnostičke metode, epidemiološke podatke te pristupe cjeloživotnoj skrbi za pojedinačne pacijente. Naglasak će biti stavljen na prepoznavanje i pristup u liječenju ovim sindromima kako bi se osiguralo najbolje moguće zdravstveno stanje i kvaliteta života za pacijente.

### 3. Pregled literature na zadanu temu

#### 3.1. Gonadna disgeneza

Gonadna disgeneza proizlazi iz genetičkih promjena tijekom diobe stanica ili iz gubitka genetičkog materijala, što rezultira potpunim ili djelomičnim oštećenjem razvoja gonada. Ovaj razvojni proces započinje rano, tijekom oplodnje ili kratko nakon nje, u ranim stadijima embrija i fetusa. Genotipovi potpune gonadne disgeneze poznati su kao 46,XX ili 46,XY. Pacijenti s potpunom disgenezom imaju tzv. „prugaste gonade” (engl. streak gonads), odnosno vezivne tračke umjesto jajnika, vanjske genitalije ženskog tipa, hipogonadotropni hipogonadizam s posljedičnom amenorejom i nedostatkom sekundarnih spolnih obilježja. 46,XX tip može biti rezultat genetičkih mutacija ili utjecaja okolišnih faktora koji ometaju razvoj jajnika, što rezultira disfunkcionalnim jajnicima. Taj tip gonadne disgeneze pripada spektru stanja koja dovode do prijevremene insuficijencije jajnika. XY tip potpune gonadne disgeneze, poznat i kao Swyer sindrom, obično nastaje zbog mutacija gena u SRY regiji Y kromosoma; iako su ovdje implicirani razni geni, u mnogim pojedinačnim slučajevima točan uzrok ostaje nepoznat (2).

Gonadna disgeneza nastaje zbog genetičkih promjena koje dovode do oštećenja razvoja gonada te uzrokuje probleme u razvoju i unutarnjih i vanjskih genitalija. Svi pacijenti s gonadnom disgenezom imat će barem neku disfunkciju unutar hipotalamičko-hipofizno-gonadalne osi. Hipotalamus luči GnRH, koji djeluje na hipofizu kako bi oslobodila LH i FSH. LH i FSH djeluju na gonade, koje pak proizvode spolne hormone u obliku estrogena i testosterona. Zbog nedostatka razvoja gonada koji se vidi u gonadnoj disgenezi, gonade minimalno ili uopće ne reagiraju na stimulaciju LH i FSH, što rezultira smanjenom proizvodnjom estrogena i testosterona, kao i smanjenom proizvodnjom jajnih folikula i spermija.

Kod potpune 46,XY gonadne disgeneze, gdje nedostatak gena SRY koji pokreće procese tijela za razvoj muškog spola rezultira korištenjem zadanih procesa koji omogućuju razvoj unutarnjih Müllerovih struktura. Müllerove strukture razvijaju se u ženske organe, uključujući jajovode, maternicu i cerviks. Zbog nedostatka razvoja testisa kod ovih muškaraca, dolazi do nedostatka proizvodnje testosterona, što inhibira razvoj vanjskih muških genitalija, pa će ti muškarci često imati ženske vanjske genitalije. Pacijenti s nepotpunom ili djelomičnom 46,XY gonadnom disgenezom, ili pacijenti s mozaicima bolesti s Y kromosomom, imaju mješavinu razvoja muških i ženskih unutarnjih genitalija. Kod 46,XY s nepotpunom gonadnom disgenezom, čini se da postoji nepotpuna diferencijacija unutarnjih genitalija zbog nedostatnih količina testosterona i anti-Müllerovog hormona tijekom ranih stadija razvoja. Ti pacijenti sadrže od nefunkcionalnih prugastih vezivnih tračaka spolnih gonada do djelomično funkcionalnih gonada zbog nepotpunog razvoja. Pacijenti s mozaičnim kariotipom, kao što su pacijenti s Turner sindromom s linijama stanica koje sadrže Y kromosom, također će imati mješoviti razvoj što rezultira djelomičnim ili nefunkcionalnim gonadama i unutarnjim genitalijama. Ti pacijenti će imati dvosmislene vanjske genitalije zbog smanjenog utjecaja Y kromosoma.

Pacijenti s potpunom 46,XX gonadnom disgenezom obično će imati ženske unutarnje i vanjske genitalije i obično će imati rudimentalno tkivožljezda jajnika (nerazvijene strukture jajnika koje će kasnije postati prugaste) ili hipoplastične jajnike. Pacijenti s Turner sindromom imaju iste procese koji utječu na njihov razvoj gonada, rezultirajući atrofijom jajnih folikula i ne sadrže jajašca u razvoju. Zbog neosjetljivosti gonada na FSH i LH, ženski pacijenti s gonadnom disgenezom imat će amenoreju, a većina će biti neplodna. Dokumentirani su neki slučajevi spontane trudnoće kod pacijenata s mozaicima Turner sindroma, vjerojatno zbog djelomičnog funkcioniranja jajnika. Muškarci s gonadnom disgenezom također će obično biti neplodni zbog nedovoljnog razvoja ili nedostatka testisa (2).

### 3.1.1. Dijagnostika

Dijagnostički postupci korišteni za potvrdu gonadne disgeneze i razlikovanje od drugih poremećaja spolnog razvoja obuhvaćaju niz kliničkih, laboratorijskih i slikovnih pretraga koje se provode kako bi se razjasnila priroda i uzrok nepravilnosti u spolnom razvoju.

Većina pacijenata s gonadnom disgenezom će početi potrebno ispitivanje pregledom medicinske povijesti i obiteljske anamneze, zajedno s kliničkim pregledom genitalija i drugih spolnih karakteristika. Ovo može uključivati procjenu veličine i oblika genitalnih organa, prisutnost sekundarnih spolnih karakteristika, kao i druge vanjske znakove koji bi mogli ukazivati na određeni poremećaj. Zatim slijedi hormonsko testiranje gonadotropina (LH i FSH), spolnih hormona (testosteron, estradiol) i drugih relevantnih markera, mogu pružiti vrijedne informacije o funkciji gonada i hipotalamičko-hipofizno-gonadalnoj osi. Ovi testovi mogu pomoći u utvrđivanju prisutnosti hipogonadizma i identifikaciji specifičnog tipa poremećaja.

Genetičke analize, uključujući kariotipizaciju, analizu specifičnih gena povezanih s gonadnom disgenezom i sekvenciranje genoma, mogu pomoći u otkrivanju genetičkih uzroka poremećaja. To je posebno važno u slučajevima kada postoji sumnja na genetičku predispoziciju ili prirođeni poremećaj.

Radiološke pretrage, poput ultrazvuka, magnetske rezonancije (MR) i kompjutorske tomografije (CT), mogu se koristiti za procjenu unutarnjih genitalnih organa, uključujući prisutnost, veličinu i oblik gonada, maternice i jajovoda. Ovo može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi između različitih oblika gonadne disgeneze i drugih poremećaja.

U nekim slučajevima, biopsija gonada može biti potrebna kako bi se direktno ispitala histološka struktura i diferencijacija tkiva gonada. Ovo može biti posebno korisno u slučajevima gdje se sumnja na prisutnost tumorskih ili displastičnih promjena (2). Dijagnosticiranje se obično ne provodi u svakodnevnom radu, osim ako se ne sumnja na dijagnozu gonadne disgeneze ili sindrom koji ima gonadnu disgenezu kao znak. Prenatalna

dijagnoza može biti razmatrana u slučajevima abnormalnih rezultata testova trostrukog probira, ili ako fetus pokazuje atipične značajke u maternici. Na primjer, Turner sindrom može se manifestirati prenatalno kao koarktacija aorte, intrauterini zastoj rasta, oligohidramnion, polihidramnion, povećana nuhalna translucencija. Iako ovi simptomi mogu ukazivati na Turner sindrom, konačna dijagnoza postavlja se pomoću kariotipa.

Rano prepoznavanje Turner sindroma omogućuje pravovremeno započinjanje medicinske i psihosocijalne podrške, što može značajno unaprijediti zdravlje i kvalitetu života oboljelih djevojčica i žena. Redovito praćenje i multidisciplinarni pristup ključni su za uspješno upravljanje ovim sindromom. Kariotip je neophodan kod starijeg djeteta kada postoji visoka sumnja na Turner sindrom. U sumnju na Turner sindrom pripada dijete koje pokazuje znakove ili kod kojeg postoji sumnja na zaostajanje u rastu i/ili razvoju (nedostatak puberteta i sekundarnih spolnih karakteristika), ili pokazuje druge znakove poput široko razmaknutih bradavica. Analiza Y kromosoma trebala bi se provesti i u prenatalnom razdoblju. Slično kao kod Turner sindroma, testiranje je također naznačeno za 46,XY potpune gonadne disgeneze kada klinički nalazi sumnjaju na dijagnozu. Pacijenti s odgođenim pubertetom ili amenorejom koji imaju povišene bazalne razine LH-a i FSH-a i isključene druge uzroke amenoreje i odgođenog puberteta mogu napraviti kariotip. 46,XX gonadna disgeneza će se prikazati slično kao i 46,XY gonadna disgeneza s odgođenim pubertetom, amenorejom, povišenim razinama LH-a i FSH-a, a prugasti vezivni tračci također mogu biti prisutni; ponovno, klinička sumnja je vodeći pokazatelj za testiranje u ovom poremećaju.

U svih pacijenata sa sumnjom na gonadnu disgenezu, nužno je provjeriti postojanje Y kromosoma, uključujući mozaične i parcijalne ili fragmentirane oblike Y kromosoma, zbog povišenog rizika od gonadoblastoma i tumora germinativnih stanica. Nakon početne analize i kariotipa, specijalist, obično endokrinolog, može provesti dodatno testiranje na specifične genske mutacije kako bi pokušao utvrditi uzrok gonadne disgeneze kod pacijenta te stekao

razumijevanje o tome koje druge simptome bi mogli razviti na temelju specifičnih genetičkih promjena. Odabir specifičnog genetičkog testiranja određuje se prema kliničkoj prezentaciji pacijenta i njihovim simptomima. Moguće je testiranje gena koji su poznati po svojim asocijacijama s određenim simptomima. Osim spomenutog testiranja, pacijenti koji pokazuju znakove Y kromosoma ili prisutnost tumora na gonadi, trebaju proći biopsiju i testiranje tumorskih markera, uključujući AFP, LDH i beta-hCG, kako bi se utvrdila prisutnost gonadoblastoma ili tumora germinativnih stanica. Iako je genetičko testiranje ključno za dijagnozu i upravljanje gonadnom disgenezom, pacijenti će tijekom svog života biti podvrgnuti nizu testiranja kako bi se osiguralo najbolje moguće zdravstveno stanje i kvaliteta života za pacijente. To može uključivati osnovne laboratorijske pretrage poput potpune krvne slike, ehokardiografije i ultrazvuka bubrega (2).

U cjelini, integrirani pristup koji kombinira kliničke, laboratorijske, genetičke i slikovne dijagnostičke postupke ključan je za potvrdu gonadne disgeneze i razlikovanje od drugih poremećaja spolnog razvoja. Ovi postupci omogućuju preciznu dijagnostiku i planiranje daljnjeg liječenja u pacijenata s ovim rijetkim i složenim stanjem.

## 3.2. Turner sindrom

### 3.2.1. Etiologija i patofiziologija

Turner sindrom, također poznat kao sindrom kongenitalne hipoplazije jajnika, prvi je put opisao Henri Turner, liječnik iz Oklahome, 1938. godine (34). To je najčešća abnormalnost spolnih kromosoma kod žena. Nastaje kada jedan od X kromosoma nedostaje djelomično ili potpuno. Djevojčica s Turner sindromom ima samo 1 normalan X spolni kromosom, umjesto uobičajena 2. Među pacijentima s Turner sindromom otkriveno je više genotipova. Tipični 45,X tip i mozaici, poput 45,X/46,XX, 45,X/46,XX/47,XXX, i 45,X/46,XY, smatraju se djelomičnom gonadnom disgenezom. Dodatno, neki mozaici sadrže izokromosome, prstenaste

kromosome i delecije Xq. Studije su otkrile da, kako se sumnjalo, mozaici sindroma obično imaju smanjene znakove i fenotipsku prezentaciju zbog toga što neke linije stanica sadrže normalan kariotip. Sindrom Turner nastaje nerazdvajanjem kromosoma u mejozi i mitozu, što dovodi do nedostatka drugog X kromosoma. (2)

### 3.2.2. Klinička prezentacija

Turner sindrom poznat je po brojnim znakovima, uključujući dorzalni limfedem na rukama i nogama zajedno s limfedemom ili prekomjernim naborima kože na stražnjem dijelu vrata (lat. pterygium colli). Ostale česte anomalije uključuju širok prsni koš s razmaknutim i uvučenim bradavicama. Djevojčice su nižeg rasta u usporedbi s drugim članovima obitelji. Manje uobičajeni nalazi uključuju nisku liniju kose na stražnjem dijelu vrata, ptozu očnih kapaka, brojne pigmentirane nevuse, skraćene 4.-četvrte metakarpalne i metatarzalne kosti, brahidaktiliju i hipoplaziju noktiju. Dolazi do povećanja kuta između kostiju u laktu (lat. cubitus valgus). Simptomi srčanih anomalija ovise o težini. Koarktacija aorte može uzrokovati visoki krvni tlak u gornjim ekstremitetima, odsustvo femoralnog pulsa i niski ili nepostojeći tlak u donjim ekstremitetima. Starenjem se često razvija hipertenzija, čak i bez prisutnosti koarktacije aorte. Malformacije bubrega i hemangiomi su česta pojava kod Turner sindroma. Ponekad dolazi do teleangiektazije u gastrointestinalnom sustavu, što može uzrokovati gastrointestinalno krvarenje ili gubitak proteina. Također se može javiti gubitak sluha, dok su strabizam i hiperopija uobičajeni, čime se povećava rizik od ambliopije. Tireoiditis, dijabetes melitus i celijakija su češći nego u općoj populaciji. Zbog gonadne disgeneze, izostaje pubertet, ne razvija se tkivo dojke i ne počinje menstruacija.

### 3.3. Potpuna gonadna disgeneza (CGD) 46,XX

#### 3.3.1. Etiologija i patofiziologija

46,XX gonadna disgeneza bez fenotipa Turner sindroma opisana je kao "potpuna". Karakterizira ju prisutnost primarne amenoreje s ili bez normalnih sekundarnih spolnih



karakteristika. Često se manifestira bez normalnih sekundarnih spolnih karakteristika poput razvoja dojki.

Stanje je obično uzrokovano genskim mutacijama ili abnormalnostima, što rezultira atipičnim razvojem gonadnog tkiva. Obično se ne nasljeđuje, već se pojavljuje sporadično. Osobe s 46,XX potpunom gonadnom disgenezom imaju kariotip 46,XX, što znači da imaju dva X kromosoma tipična za žene. Međutim, unatoč normalnom kariotipu tipičnom za žene, njihov razvoj gonada je abnormalan.

46,XX gonadna disgeneza povezana je s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom te uzrokovana mutacijama u genu za enzim 21-hidroksilazu. Ovaj enzim normalno katalizira hidroksilaciju 17-hidroksiprogesterona u 11-deoksikortizol. Kada ovaj enzim nedostaje, smanjuje se proizvodnja kortizola, što rezultira povećanom razinom ACTH-a i dalje dovodi do povećanog unosa kolesterola u stanice i povećane proizvodnje pregnenolona. Povećani steroidni prekursori usmjeravaju se prema proizvodnji testosterona, što uzrokuje virilizaciju (32). Mutacije u genu za FSH receptor jajnika također su povezani s određenim slučajevima 46,XX gonadne disgeneze. Mutacije u ovom receptoru, povezanom s G proteinom, dovode do smanjene ili potpune odsutnosti signalizacije, što rezultira smanjenjem formiranja folikula u jajniku. Drugi gen, BMP15, igra ulogu u XX gonadnoj disgenezi; ovaj gen kodira transformirajući faktor rasta beta koji sudjeluje u folikulogenezi. Proizvodi ovog gena također potiču proliferaciju granuloznih stanica. Individualni dijelovi preproteina potrebni su za ispravnu posttranslacijsku modifikaciju kako bi se proizveli aktivni proteini. Vjeruje se da nedostatak ovih aktivnih proteina ima veze sa smanjenom proizvodnjom folikula, kao i potpunim iscrpljivanjem jajnih folikula (31).

Novi geni otkriveni su sekvenciranjem cijelog egzoma, uz brojne rijetke mutacije koje uzrokuju primarnu amenoreju povezanu s prijevremenom ovarijskom insuficijencijom. Većina identificiranih mutacija, bez drugih sindromskih značajki, lokalizirane su u genima važnim za

mejozu, homolognu rekombinaciju i popravak oštećenja DNA. Zanimljivo je da se neki od ovih gena preklapaju s regijama genoma koje su povezane s dobi menopauze u općoj populaciji i uključuju:

STAG3 – Homozigotna, recesivna delecija baznih parova u STAG3 (32), mejoza-specifičnoj podjedinici prstena kohezije, rezultira zaustavljanjem oocita u fazi profaze I, nesposobnih za dovršetak mejoze.

MCM8, MCM9, SPIDR, MARF1 i PSMC3IP – Ovi geni također sudjeluju u rekombinaciji tijekom mejoze I putem oštećenja i popravka DNA.

BRCA2 – Kompleksne, heterozigotne mutacije u BRCA2, mikrocefalijom i leukemijom rane pojave. Ove mutacije oštećuju popravak oštećenja dvostrukog lanca DNA.

ESR2 – Identificirana je heterozigotna mutacija sa gubitkom funkcije u genu za estrogen receptor beta (ESR2) kod XX gonadne disgeneze i osteoporoze (33). Mutacija u domeni vezanja kofaktora poremetila je signalizaciju estradiola i pokazala dominantan negativni učinak, sugerirajući ključnu ulogu ESR2 u razvoju jajnika (4).

### 3.3.2. Klinička prezentacija

Kod osoba s 46,XX potpunom gonadnom disgenezom, jajnici se ne razvijaju pravilno tijekom fetalnog razvoja. To dovodi do prugastih vezivnih tračaka, koje su male, nedovoljno razvijene strukture koje nemaju sposobnost proizvodnje spolnih hormona i gameta. Kao rezultat toga, te osobe obično ne prolaze spontano kroz pubertet. Klinička prezentacija osoba sa 46,XX potpunom gonadnom disgenezom varira. Neke osobe mogu imati primarnu amenoreju, odgođeni pubertet i nedovoljno razvijene sekundarne spolne karakteristike poput razvoja dojki i rasta dlaka na stidnom području. Druge mogu imati dvosmislene genitalije ili karakteristike koje nisu jasno muške ili ženske. Neplodnost je ključna značajka zbog odsutnosti ili disfunkcije jajnika. Odsutnost funkcionalnih jajnika kod osoba rezultira hormonskom neravnotežom, što

dovodi do smanjene razine estrogena i drugih ženskih spolnih hormona, odnosno obilježja poput osteoporoze i povećanog rizika od bolesti srca (5).

### 3.3.3. Dijagnoza

Gonadno zatajenje često je povezano s potpunim ili djelomičnim delecijama X kromosoma. Turner sindrom (45,X0) odgovoran je za 50% slučajeva gonadne disgeneze, dok mozaici čine 25% slučajeva, a potpuna gonadna disgeneza (46,XX) i Swyer sindrom (46,XY) ostalih 25%. Dijagnoza se temelji na kliničkoj procjeni, testiranju hormona i slikovnim dijagnozama poput ultrazvuka zdjelice ili MRI-a radi procjene strukture gonada. Genetičko testiranje također se može provesti kako bi se potvrdila dijagnoza i identificirale osnovne genetičke abnormalnosti.

### 3.3.4. Liječenje

Liječenje 46,XX potpune gonadne disgeneze često uključuje nadomjesnu hormonsku terapiju kako bi se potaknuo pubertet i spriječile komplikacije poput osteoporoze. Standardni način primjene hormonske nadomjesne terapije je primjena estrogena i/ili kombinacija estrogena i progesterona (7).

Rano otkrivanje takvih slučajeva može olakšati pružanje emocionalne podrške pacijentima unaprijed te omogućiti provedbu odgovarajućih potpornih tretmana, poput kognitivno-bihevioralne terapije i stručnog osposobljavanja, u najranijoj mogućoj fazi, s ciljem poboljšanja kvalitete života (6).

## 3.4. 46,XY potpuna gonadna disgeneza

46,XY potpuna gonadna disgeneza, poznata i kao Swyer sindrom, predstavlja poremećaj spolne diferencijacije. Pacijenti su fenotipske žene s kariotipom 46,XY i hipoplastičnim gonadama bez zametnih stanica. Često se manifestira primarnom amenorejom. Nepravilnost u diferencijaciji testisa kod 46,XY potpune gonadne disgeneze doprinijelo je identifikaciji gena SRY, faktora koji određuje testise. Do danas, mutacije ili delecije u SRY-u

objašnjavaju 20% slučajeva 46,XY potpune gonadne disgenoze, dok je u 80% SRY normalan. Visok je rizik od nastanka gonadnih novotvorina, što zahtijeva rano profilaktičko uklanjanje nefunkcionalnih gonada. Najčešće novotvorine su gonadoblastom i disgerminom. S obzirom na mogućnost nasljeđivanja XY gonadne disgeneze, preporučuje se genetičko testiranje svih članova obitelji (8).

### 3.4.1. Swyer sindrom

#### 3.4.1.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija

Swyer sindrom rijedak je genetički poremećaj spolnog razvoja koji se manifestira kod osoba s XY kariotipom razvijajući vanjske spolne karakteristike žene umjesto muškarca. Ovaj sindrom proizlazi iz nedostatka razvoja testisa kod osoba s muškim kariotipom. Swyer sindrom obično proizlazi iz mutacija gena koji su ključni za razvoj testisa. Najčešće se povezuje s mutacijama gena SRY, odgovornim za razvoj testisa. Iako su pacijenti sa Swyer sindromom muškarci (XY kariotip), njihove embrionalne gonade razvijaju se kao neodređeni gonadni tračci koji se ne diferenciraju u testise, nego ostaju neaktivni. To rezultira nedostatkom proizvodnje muških spolnih hormona (androgena) i izostankom razvoja sekundarnih spolnih karakteristika muškarca.

Nedovoljno razvijeni testisi ne mogu lučiti spolne hormone, poput anti-Müllerovog hormona (AMH) ili testosterona (9).

Nedostatak prenatalne sinteze AMH i testosterona od strane muških fetalnih gonada dovodi do očuvanja Müllerovih struktura i atrezije Wollfovog kanala. U perinealnom području, prijelaz urogenitalnog sinusa u vanjske ženske genitalije događa se zbog majčinih i posteljinih estrogena. Kao rezultat, unutarnji i vanjski spolni organi su ženski. Ovo stanje u ranoj fetalnoj dobi vodi očuvanju Müllerovih kanala i razvoja jajovoda, maternice i gornjeg dijela vagine. Istovremeno, donji dio vagine normalno se formira zahvaljujući utjecaju majčinih i posteljinih

estrogena i nedostatku testosterona. Stoga se pacijenti s Swyer sindromom identificiraju kao ženski spol pri rođenju (8).

Najčešće prijavljene mutacije povezane sa Swyer sindromom, kao što je bio slučaj s prvom identificiranom mutacijom tijekom 1990-ih godina, povezane su s genom SRY. Većina slučajeva CGD povezanih s SRY-om posljedica su de novo mutacija. Osim toga, nepotpuni razvoj gonada može biti posljedica patogenih varijanti u genima ključnim za diferencijaciju spola. Među tim genima su: SOX9, NR5A1, WNT4, NR0B1, DHH, GATA4, MAP3K1, WT1, FTHL17, FGF9, delecija 9p i duplikacija Xp22 (10). Ovi geni igraju važnu ulogu u pretvaranju primitivnih gonada u funkcionalne testise. Proces gonadne diferencijacije ovisi o aktivaciji specifičnih signalnih puteva, poput SOX9/FGF9 kod formiranja testisa i RSPO1/WNT4 kod formiranja jajnika. Fenotip pojedinca s mutacijom u SRY-u može biti ili XY-ženski ili tipično plodan muškarac (11). Mutacija gena SRY nalazi se u otprilike 15–20% slučajeva 46,XY gonadne disgeneze (12). Preostali potencijalni geni nalaze se na autosomima i X kromosomu i identificirani su kao sljedeći geni: DHH, FTHL17, STARD8, SOX9, MAP3K1, NR5A1. S obzirom na različite lokacije u genomu, mogući su razni obrasci nasljeđivanja, uključujući autosomno dominantni obrazac (NR5A1/SF1, DHH—heterozigot, WNT4 dupliciranje, WT1, SOX9), autosomno recesivni (DHH, SF1/NR5A1), te, u slučaju spolnih kromosoma, X-vezanih gena (NR0B1/DAX1; ATRX, ARX, FTHL17) (13).

Genetičko podrijetlo svih oblika DSD-a potvrđeno je molekularnom evaluacijom u tek 20–30% slučajeva. Unatoč tome, u kliničkoj praksi se postavlja pitanje isplativosti ovog postupka, iako u nekim slučajevima može biti opravdano. Na primjer, mutacija NR5A1 može se naslijediti i prisutna je kod mnogih članova obitelji, bilo da su 46,XY ili 46,XX. Raznolike kliničke manifestacije, od atipičnih vanjskih genitalija do prijevremene ovarijske insuficijencije, mogu se pojaviti kod nositelja patoloških varijanti ovog gena.

Detaljno prikupljanje obiteljske medicinske dokumentacije može biti od ključne važnosti. Prevalencija DSD-a u jednoj studiji dosegla je 22% (14), pri čemu su podaci o samo dva pacijenta bili dosljedni s potpunom gonadnom disgenezom. Swyer sindrom nosi visok rizik od tumora unutar nefunkcionalnih gonada, posebno kod pacijenata bez obiteljske povijesti, gdje je rizik od malignosti između 15–45% (15). Pacijenti s Swyer sindromom imaju gonade koje podsjećaju na prugaste vezivne tračke, ali sadrže nediferencirano gonadno tkivo sastavljeno od germinalnih stanica odgođene zrelosti, koje izražavaju OCT4 (16). Iako nedostaju signali za proces diferencijacije spola, drugi proteini kodirani na Y kromosomu, poput TSPY1, mogu se izražavati unutar gonadnog tkiva, što doprinosi razvoju gonadoblastoma, najčešćeg tumora koji nastaje iz nefunkcionalnih gonada. Obiteljska anamneza može biti od pomoći u ranijoj dijagnozi tumora gonada unutar obitelji, koja je važna za izbjegavanje komplikacija i pravilno liječenje, osobito s obzirom na visok rizik od gonadnih malignosti kod zahvaćenih osoba. Iako je obiteljska prevalencija Swyer sindroma rijetka, genetička osnova može biti prisutnija nego što se ranije mislilo, pa je pažljiva procjena podataka važna pri donošenju zaključaka.

#### 3.4.1.2. Fenotipske manifestacije

Swyer sindrom je rijedak sindrom, s incidencijom procijenjenom na otprilike 1:80,000 do 100,000 rođenja. Glavno obilježje pacijenata sa Swyer sindromom je kašnjenje sekundarnih karakteristika u pubertetu i primarna amenoreja. Karakteristični laboratorijski nalazi u dobi očekivanog puberteta pokazuju hipergonadotropni hipogonadizam. U laboratorijsku obradu dijagnoze uključena je citogenetička analiza radi utvrđivanja atipičnog kariotipa kod djeteta s fenotipskim karakteristikama spola (8).

Nadalje, intrabdominalne gonadne disgeneze kod pacijenata s genetičkim materijalom Y kromosoma mogu doprinijeti razvoju gonadalnih tumora poput gonadoblastoma ili germinoma. Mogućnost prevencije u takvih pacijenata temelji se na eksciziji nefunkcionalnih

gonada i dugotrajnoj hormonskoj nadomjesnoj terapiji. Sporadični slučajevi smatraju se češćim od obiteljskih slučajeva (11) .

U pacijenata s 46,XY može se uočiti široki spektar fenotipa: od nedovoljne virilizacije i muške neplodnosti preko prisutnosti atipičnih genitalija u parcijalnoj gonadnoj disgenezi do potpune gonadne disgeneze s ženskim fenotipom. Sindrom se dijagnosticira kada su gonade potpuno nefunkcionalne, unatoč tome što se naizgled radi o normalnom muškom kariotipu 46,XY. Maternica se može primijetiti kasnije kao normalna, ali može biti hipoplastična zbog nedostatka estrogena. Tipično je da se ova djeca prepoznaju kao ženska pri rođenju i obično se dijagnosticiraju u dobi puberteta zbog nedostatka sekundarnih spolnih karakteristika i primarne amenoreje (11).

### 3.5. Mozaicizam 45,X/46,XY

#### 3.5.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija

Mozaicizam 45,X/46,XY predstavlja veliki klinički izazov jer je kliničko znanje o pacijentima ograničeno.

Mozaicizam može utjecati na rast, hormonsku ravnotežu, razvoj gonada i histologiju. Prisutnost materijala Y kromosoma u staničnoj liniji koja kolonizira primitivni gonadni greben predložena je kao presudni faktor za ranu spolnu diferencijaciju i fenotip gonada (17,18) Postoje ograničena izvješća o razinama reproduktivnih hormona u ovih pacijenata. Ipak, opisane su visoke razine gonadotropina u muških i ženskih pacijenata, kao i niske razine testosterona u muških pacijenata, bez obzira na genitalnu dvosmislenost (15).

Kliničke manifestacije variraju, od djelomične virilizacije i nejasnih genitalija pri rođenju do potpuno muških ili ženskih fenotipa. Najčešća obilježja miješane gonadne displazije 45,X/46,XY su asimetričan razvoj testisa, često s nepravilnim razvojem testisa s jedne strane i prugastim vezivnim tračcima s druge strane. Također može biti prisutna asimetrija vanjskih i unutarnjih genitalija. Novorođenčad mogu imati dvosmislena spolovila, neka novorođenčad

mogu imati kriptorhizam, djelomičnu testikularnu displaziju i hipospadiju. Djeca sa mozaicizmom mogu pokazivati i druge kliničke značajke Turner sindroma (npr. niski rast, malformacije bubrega itd.). Može doći do zadržavanja Müllerovih struktura, ovisno o stupnju displazije. Maternica varira po veličini, a stupanj diferencijacije unutarnjih genitalija varira. Nadalje, pacijenti s 45,X/46,XY često imaju nizak rast, a pacijenti su izloženi povećanom riziku od razvoja gonadoblastoma i disgerminoma.

Pacijenti s mozaicizmom 45,X/46,XY i njegovim varijantama pokazuju širok spektar citogenetičkih, kliničkih, biokemijskih i histoloških karakteristika. Gonadna funkcija kod nekih muških pacijenata omogućuje spontani pubertetski početak, ali kasnije tijekom života trebali bi početi uzimati HNL.

Prisutnost bi- ili unilateralnih prugastih vezivnih tračaka javlja se kod žena s 45,X/46,XY. Uočeno je da nizak stupanj maskulinizacije pri rođenju kod žena s 45,X/46,XY mozaicizmom ne isključuje mogućnost postojanja testisa s karcinomom in situ. Žene mogu imati i testis i kontralateralnu prugasti vezivni tračak ili tkivo nalik jajniku, u skladu s varijabilnom distribucijom linije koja sadrži Y kromosom (19). To također dodatno potvrđuje teoriju da je CIS (karcinom in situ) povezan s maskulinizacijom gonade, dok se gonadoblastom uglavnom vidi u strukturama sličnim jajnicima (20).

Kromosomske promjene na Y kromosomu uzrokuju oligo- i azoospermiju (21,22).

Primijećena je visoka prevalencija zaostajanja u rastu kod pacijenata sa mozaicizmom. Zanimljivo je da su sve vrijednosti IGF-I uglavnom unutar normalnih granica, što sugerira jaku vezu između kariotipa 45,X/46,XY i njegovih varijanti te zaostajanja u rastu. Stoga, ako je pacijent niska rasta s ovim kariotipom, trebalo bi razmotriti terapiju hormonom rasta.

Kao što su prethodno dokazali Changa i sur., očekuje se da će 95% prenatalno dijagnosticiranih slučajeva biti rođeno kao fenotipski normalni muškarci (24, 25).



Za poznate indikacije poput fetalnih faktora kao što su povećani nugalni nabor ili abnormalne vrijednosti trostrukog probira (povišene razine seruma  $\alpha$ -fetoproteina, humanog korionskog gonadotropina i/ili nekonjugiranog estradiola), preporučuje se amniocenteza radi prenatalne dijagnostike. Kariotip 45,X/46,XY i njegove varijante povezane su s niskim rastom, ali čini se da pacijenti dobro reagiraju na terapiju hormonom rasta. Terapija i praćenje svakog pacijenta su individualni i predstavljaju ključni korak u kliničkom pristupu.

### 3.6. Kallmann sindrom

#### 3.6.1. Etiologija, epidemiologija i patofiziologija

Kallmann sindrom je rijetki genetički poremećaj koji utječe na razvoj hipotalamičko-hipofizno-gonadnog sustava, rezultirajući hipogonadizmom i anosmijom. Ovaj sindrom prvi je put opisao 1856. godine August Franz Joseph Kallmann, njemački liječnik. Ključna obilježja sindroma uključuju odgođeni ili odsutan spolni razvoj, nedostatak mirisa (anosmija) i ponekad povezane anomalije u razvoju lica. Iako je Kallmann sindrom rijedak, njegova klinička prezentacija i genetička heterogenost predstavljaju izazov za dijagnozu i liječenje.

Kallmann sindrom kombinacija je prirođenog hipogonadotropnog hipogonadizma i smanjenog/odsutnog osjeta mirisa, koji je posljedica poremećene intrauterine migracije neurona koji oslobađaju gonadotropin (GnRH) iz primarnog olfaktornog korteksa do hipotalamusa.

Mutacije u brojnim genima mogu objasniti oko 40% slučajeva IGD-a, dok ostali ostaju genski nekarakterizirani. Većina mutacija nasljeđuje X-vezanim, autosomno dominantnim ili autosomno recesivnim putem

Geni uključeni u patogenezu IGD-a djeluju na neurorazvojne ili neuroendokrine puteve. Stoga neki geni IGD-a funkcioniraju kao modifikacijski geni, objašnjavajući nepotpunu penetraciju i varijabilnu ekspresivnost povezanih s određenim IGD mutacijama.

Klinički spektar IGD-a obuhvaća i Kallmann sindrom (KS). IGD se također odlikuje raznolikim fenotipskim obilježjima, uključujući anomalije srednje linije lica kao što su rascjep usne i nepca, agenezu bubrega, kratke metakarpalne kosti, druge koštane abnormalnosti, gubitak sluha, sinkineziju, odsutnost zuba, abnormalnosti pokreta očiju i lošu ravnotežu zbog cerebelarne ataksije.

Pacijenti s Kallmann sindromom obično ne ulaze u pubertet, ali reproduktivni fenotip može varirati od teškog hipogonadizma (kriptorhizam ili mikropenis kod muške dojenčadi) do reverzibilnog hipogonadizma kasnije u životu(26).

Procjene incidencije Kallmann sindroma su rijetke i varijabilne, a sindrom se javlja 3-5 puta češće kod muškaraca. Različite prirođene srčane anomalije prijavljene su kod malog broja pacijenata s Kallman sindromom, zajedno s osteoporozaom. Suha koža također je potencijalna komplikacija Kallmann sindroma.

Kallmann sindrom genetički je heterogen, i većina slučajeva (~60%) predstavlja sporadične slučajeve. U obiteljskom KS-u opisani su autosomno recesivno, autosomno dominantno i X-kromosomno recesivno nasljeđivanje (27).

Geni uključeni u etiologiju Kallmann sindroma su KAL1,FGFR1, FGF8, PROK2, PROKR2 i WDR11 (23). U skladu s varijabilnom ekspresijom mutacija FGFR1, nositelji mutacija mogu pokazivati i spontanu plodnost, a mutacije gubitka funkcije u FGFR1 nalaze se kod 7% bolesnika s prirođenim hipogonadotropnim hipogonadizmom i normalnim osjetom mirisa (28).

Jedan gen od posebnog interesa je KISS1 gen koji kodira signalnu molekulu kisseptin. Kisseptin je snažan inicijator proizvodnje GnRH u hipotalamusu, a poznato je da njegova proizvodnja može biti pod utjecajem okolišnih čimbenika. Studije pokazuju da u nekim slučajevima hipogonadnog hipogonadizma pacijenti imaju delecije i točkaste mutacije u KISS1R. Kisseptinska neuronska mreža nalazi se unutar preoptičkog i infundibularnog dijela

jezgra hipotalamusa. Ovaj neuronski krug regulira pubertet i ljudske reproduktivne funkcije signaliziranjem izlučivanja GnRH, čime se posljedično kontrolira FSH i LH. Kranijalni živac nula "0" opisan je u literaturi kao neuroanatomska struktura povezana s GnRH-om i potencijalno uključena u regulaciju ljudskih reproduktivnih funkcija i ponašanja. Aksoni GnRH kranijalnog živca nula ne samo da igraju ključnu ulogu u razvoju i diferencijaciji osovina hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda, već mogu i neovisno ili zajedno s kipeptinom izazvati endokrinološke odgovore (29).

Do sada se molekularno-genetička dijagnoza postiže samo kod otprilike 30% pacijenata s Kallmann sindromom (23), što implicira postojanje dodatnih gena koji leže u osnovi Kallmann sindroma.

### 3.6.2. Dijagnostika

Procjena se obično provodi kada se prvi put pojave tegobe na odgođeni razvoj puberteta kod adolescenata. Konstitucijski zastoj u rastu u pubertetu, uz prepubertetske tjelesne proporcije, može biti normalno stanje koje se samostalno ispravi kasnijim početkom puberteta i može biti uzrokovano genetičkim i okolišnim čimbenicima. Tijekom procjene takvih pacijenata, potrebno je provesti laboratorijske testove kako bi se isključili hormonski nedostaci i drugi sistemski sindromi. Razine tiroksina i hormona koji stimulira štitnjaču (TSH), zajedno s razinama IGF-1 i gonadotropina (LH i FSH), bile bi normalne u slučajevima konstitucijskog zastoja u rastu, ali mogu biti izvan normalnog raspona kod pacijenata s genetičkim bolestima. Analiza urina i rutinski laboratorijski testovi također se mogu koristiti za pregled ovih pacijenata kako bi se identificirali upalni ili autoimuni poremećaji. Također, pacijenti koji dugotrajno koriste opioide za upravljanje kroničnom boli imaju povećan rizik od inducirano hipogonadizma kasnije u životu. Nakon što laboratorijski testovi identificiraju odstupanja u razinama hormona, genetička evaluacija može suziti popis mogućih sindroma

hipogonadotropnog hipogonadizma. Kallmann sindrom je jedinstven po tome što je sindrom hipogonadotropnog hipogonadizma karakteriziran hiposmijom ili anosmijom.

### 3.6.3. Terapija

Kallmann sindrom obično se liječi farmakološki nadomjesnom terapijom steroidima, kao što su suplementi testosterona ili estrogen-progestina. Plodnost se može povećati korištenjem farmakoloških lijekova temeljenih na gonadotropinima. Komplikacije ovog stanja mogu uključivati osteoporozu, srčane bolesti te psihološke ili neurološke poremećaje, pa se preporučuju konzultacije s odgovarajućim specijalistima ako je potrebno. Takva povezana stanja mogu zahtijevati dodatke prehrani ili fizikalnu terapiju, među ostalim oblicima rehabilitacije.

Kallmann sindrom doživotno zahtijeva nadomjesnu terapiju steroidima.

## 4. Rasprava

Razvoj gonadne disgeneze, bilo da je riječ o Turner sindromu, potpunoj gonadnoj disgenezi 46,XX ili 46,XY ili mozaicizmu 45,X/46,XY, predstavlja složen proces koji uključuje niz genetičkih, molekularnih i embrioloških događanja. Ovi poremećaji mogu imati različite uzroke i kliničke manifestacije, ali su u osnovi povezani s abnormalnostima u razvoju gonada, što rezultira nedostatkom funkcionalnih spolnih žlijezda i mogućim izostankom sekundarnih spolnih karakteristika.

Razvoj gonadne disgeneze je kompleksan proces koji proizlazi iz genetičkih promjena koje ometaju normalan razvoj gonada. Ovaj poremećaj, koji se javlja rano u embriogenezi ili fetalnom razvoju, može rezultirati potpunim ili djelomičnim oštećenjem razvoja gonada.

Pacijenti s gonadnom disgenezom često pokazuju disfunkciju hipotalamičko-hipofizno-gonadalne osi, što se očituje nedostatnom reakcijom gonada na stimulaciju hormonima LH i

FSH što rezultira smanjenom proizvodnjom estrogena i testosterona, kao i smanjenom proizvodnjom jajnih folikula i spermija (2).

Ovo rezultira smanjenom proizvodnjom spolnih hormona i nerazvijenim ili nedostajućim sekundarnim spolnim karakteristikama. Klinička prezentacija ovih pacijenata može varirati ovisno o genetičkim i okolišnim faktorima te se često suočavaju s raznim izazovima u reproduktivnom sustavu.

Kada govorimo o Turner sindromu, ključna genetička promjena leži u nedostatku ili djelomičnom gubitku jednog od X kromosoma (2). Djevojčice s Turner sindromom imaju samo jedan normalan X kromosom umjesto uobičajena dva, što dovodi do širokog spektra fizičkih i zdravstvenih problema, uključujući nedostatak razvoja jajnika i izostanak puberteta. Osim toga, pacijenti s Turner sindromom često se suočavaju s nizom znakova i simptoma, uključujući fizičke karakteristike poput dorzalnog limfedema, pterigija na vratu i skraćenih kostiju, kao i zdravstvene probleme kao što su srčane anomalije, malformacije bubrega, gubitak sluha (3) i drugim zdravstvenim problemima koji zahtijevaju pažljivo praćenje i liječenje.

Potpuna gonadna disgeneza 46,XX odnosi se na stanje u kojem osobe s kariotipom 46,XX imaju nedostatak ili djelomični nedostatak razvoja jajnika. Kod osoba s 46,XX potpunom gonadnom disgenezom, jajnici se ne razvijaju pravilno tijekom fetalnog razvoja. To dovodi do prugastih vezivnih tračaka, koje su male, nedovoljno razvijene strukture koje nemaju sposobnost proizvodnje spolnih hormona. Kao rezultat toga, te osobe obično ne prolaze spontano kroz pubertet i često imaju nedostatak sekundarnih spolnih karakteristika. Etiologija ovog stanja može biti složena i uključivati genetičke mutacije ili abnormalnosti koje rezultiraju atipičnim razvojem gonadnog tkiva. 46,XX gonadna disgeneza često je povezana s kongenitalnom adrenalnom hiperplazijom (CAH), što najčešće proizlazi iz mutacija u genu za 21-hidroksilazu. Ovaj enzim normalno katalizira hidroksilaciju 17-hidroksiprogesterona u 11-deoksikortizol, no nedostatak ovog enzima rezultira smanjenom proizvodnjom kortizola, što

uzrokuje povećanu razinu ACTH-a. To dalje dovodi do povećane apsorpcije kolesterola u stanice i povećane proizvodnje pregnenolona. Povećani steroidni prekursori se tada preusmjeravaju prema proizvodnji testosterona, što uzrokuje virilizaciju. Mutacije u genu za FSH receptor jajnika također su povezane s određenim slučajevima 46,XX gonadne disgeneze. Dijagnoza se često postavlja temeljem kliničke procjene, testiranja hormona i slikovnih dijagnostičkih metoda poput ultrazvuka. Liječenje obično uključuje hormonsku nadomjesnu terapiju kako bi se potaknuo pubertet i spriječile komplikacije poput osteoporoze.

Mozaicizam 45,X/46,XY predstavlja još složeniji klinički entitet koji proizlazi iz prisutnosti materijala Y kromosoma u staničnoj liniji koja kolonizira primitivni gonadni greben (17,18). Ovo stanje može rezultirati raznolikim fenotipskim izražajima, od djelomične virilizacije i nejasnih genitalija do potpuno muških ili ženskih fenotipa (20). Osim toga, pacijenti mogu pokazivati i druge kliničke značajke poput niskog rasta i povećanog rizika od gonadoblastoma i disgerminoma (20).

Dijagnoza mozaicizma 45,X/46,XY zahtijeva detaljnu genetičku analizu i kliničku procjenu kako bi se identificirala prisutnost abnormalnosti i odabrala odgovarajuća terapija, koja može uključivati farmakološku nadomjesnu terapiju steroidima ili hormonsku terapiju.

Swyer sindrom je rijedak genetički poremećaj spolnog razvoja kod osoba s XY kariotipom, koje razvijaju vanjske spolne karakteristike žene umjesto muškarca. Nedostatak razvoja testisa kod osoba s muškim kariotipom uzrokuje ovaj sindrom, koji često proizlazi iz mutacija gena koji su ključni za razvoj testisa, kao što je gen SRY. U većini slučajeva Swyer sindrom može biti rezultat de novo mutacija u ovim genima.

U ovom sindromu, embrionalne gonade, iako s XY kariotipom, ne diferenciraju se u testise nego ostaju neaktivne. To rezultira nedostatkom proizvodnje muških spolnih hormona (androgena) i izostankom razvoja sekundarnih muških spolnih karakteristika. Nedovoljno

razvijeni testisi ne luče anti-Müllerov hormon (AMH) ili testosteron (9), što dovodi do očuvanja unutarnjih struktura reproduktivnog sustava koje su karakteristične za žene.

U većini slučajeva Swyer sindroma, mutacije se koncentriraju unutar gena SRY, odgovornog za razvoj testisa kod muških embrija. Međutim, moguće su i mutacije u drugim genima kao što su SOX9, NR5A1, WNT4, NR0B1, DHH, GATA4, MAP3K1, WT1, FTHL17 i FGF9, koji su također ključni za proces gonadne diferencijacije (10). Fenotip pacijenata s ovim sindromom može varirati od nedovoljne virilizacije do potpune gonadne disgeneze s ženskim fenotipom (11).

Dijagnoza Swyer sindroma često se postavlja u adolescenciji zbog nedostatka sekundarnih spolnih karakteristika i primarne amenoreje (11). Citogenetička analiza je ključna za otkrivanje atipičnog kariotipa kod ovih pacijenata (8). Obiteljska anamneza može biti od pomoći u ranijoj dijagnozi tumora gonada unutar obitelji, s obzirom na visok rizik od gonadnih malignosti kod zahvaćenih osoba.

Uzrok ovog sindroma često je genetičke prirode, što sugerira moguću mutaciju gena. Rana dijagnoza i pravilno upravljanje ovim stanjem ključni su za prevenciju komplikacija poput tumora gonada i osiguranje optimalnog zdravlja i kvalitete života za pacijente.

Kallmann sindrom predstavlja još jedan rijedak genetički poremećaj koji karakterizira hipogonadizam i anosmija. Kallmann sindrom kombinacija je prirođenog hipogonadotropnog hipogonadizma i smanjenog/odsutnog osjeta mirisa, koji rezultira poremećenom intrauterinskom migracijom neurona koji oslobađaju gonadotropin (GnRH) iz primarnog olfaktornog korteksa do hipotalamusa. Mutacije u različitim genima mogu uzrokovati ovaj sindrom, što dodatno otežava dijagnozu i terapiju. Kallmann sindrom karakteriziraju anomalije srednje linije lica poput rascjepa usne i nepca, ageneza bubrega, kratke metakarpalne kosti, druge koštane abnormalnosti, gubitak sluha, sinkineze, odsutnost zuba, abnormalnosti pokreta

očiju te loša ravnoteža zbog cerebelarne ataksije. Pacijenti s Kallmann sindromom obično ne ulaze u pubertet, no reproduktivni fenotip može varirati od teškog hipogonadizma (kriptorhizam ili mikropenis kod muške dojenčadi) do reverzibilnog hipogonadizma kasnije u životu (28). Terapijski pristup ovim stanjima varira ovisno o kliničkim manifestacijama, a može uključivati farmakološku nadomjesnu terapiju steroidima, terapiju hormonom rasta ili druge oblike liječenja usmjerene na poboljšanje kvalitete života pacijenata.

Integrirani pristup dijagnostici i terapiji ključan je za upravljanje pacijentima s različitim oblicima gonadne disgeneze. Ovi složeni genetički poremećaji zahtijevaju pažljivo praćenje i individualizirani terapijski pristup kako bi se osigurala najbolja moguća skrb i kvaliteta života za pacijente i njihove obitelji.

## 5. Zaključak

Genetički poremećaji poput kompletne gonadne disgeneze, Turner sindroma, mozaicizma 45,X/46,XY i Kallmann sindroma ističu složenost i raznolikost u razvoju reproduktivnog sustava. Unatoč različitim kliničkim manifestacijama, zajedničke karakteristike ovih poremećaja uključuju genetičku heterogenost i potrebu za multidisciplinarnim pristupom u dijagnostici i liječenju. Turner sindrom i potpuna gonadna disgeneza često uzrokuju disfunkciju gonada zbog genetičkih mutacija, te zahtijevaju rano prepoznavanje kako bi se spriječile komplikacije. Mozaicizam 45,X/46,XY predstavlja rijedak, ali klinički izazovan poremećaj s varijabilnom prezentacijom, što zahtijeva prilagođene terapijske strategije, uključujući terapiju hormonom rasta. Kallmann sindrom, karakteriziran hipogonadizmom i anosmijom, također zahtijeva specifične dijagnostičke i terapijske postupke, uključujući farmakološku nadomjesnu terapiju. Integrirani pristup dijagnostici, terapiji i praćenju ovih stanja ključan je za postizanje najboljih kliničkih ishoda i poboljšanje kvalitete života pogođenih pojedinaca. Kontinuirano istraživanje genetičkih osnova ovih poremećaja omogućit će razvoj ciljanih terapija i unaprijediti medicinsku skrb za ove pacijente.



## 6. Sažetak

Gonadna disgeneza je specifičan podskup poremećaja spolnog razvoja, obuhvaćajući različite genetičke i fenotipske varijacije. Fokusirajući se na potpunu i parcijalnu gonadnu disgenezu, ovaj rad analizira njihove kliničke prezentacije, genetičke uzroke i moguće komplikacije. Pregledom literature obrađeni su mehanizmi razvoja ovih poremećaja, dijagnostički postupci i pristupi liječenju.

Gonadna disgeneza proizlazi iz genetičkih promjena koje uzrokuju oštećenje razvoja gonada, rezultirajući potpunim ili djelomičnim poremećajem. Rad identificira najčešće oblike gonadne disgeneze kao što su 46,XY Swyer sindrom, 45,X/46,XY mozaicizam, Kallmann sindrom i Turner sindrom. Kroz analizu mehanizama spolne diferencijacije, raspravlja se o razvoju unutarnjih i vanjskih spolnih organa te njihovoj disfunkciji kod pacijenata s gonadnom disgenezom.

Dijagnostika gonadne disgeneze zahtijeva integrirani pristup koji uključuje kliničke, laboratorijske, genetičke i slikovne postupke. Kroz detaljnu anamnezu, klinički pregled i laboratorijske testove, utvrđuje se prisutnost hipogonadizma i identificiraju specifični tipovi poremećaja. Genetičke analize i radiološke pretrage dodatno pružaju informacije o uzrocima i fenotipskim varijacijama poremećaja.

Posebna pažnja posvećena je prenatalnoj dijagnostici i prepoznavanju atipičnih znakova koji ukazuju na gonadnu disgenezu. Sve ove varijante gonadne disgeneze zahtijevaju cjeloživotno praćenje i prilagođeni pristup liječenju radi osiguranja najbolje moguće kvalitete života za pacijente.

## 7. Summary

Gonadal dysgenesis has been investigated as a specific subset of disorders of sexual development, encompassing various genetic and phenotypic variations. Focusing on complete

and partial gonadal dysgenesis, this paper analyzes their clinical presentations, genetic causes, and potential complications. Reviewing the literature, mechanisms of these disorders' development, diagnostic procedures, and treatment approaches are addressed.

Gonadal dysgenesis arises from genetic changes that impair gonadal development, resulting in complete or partial disorders. The paper identifies the most common forms of gonadal dysgenesis such as 46,XY Swyer syndrome, 45,X/46,XY mosaicism, Kallmann syndrome, and Turner syndrome, highlighting their genetic and phenotypic differences. Through an analysis of mechanisms of sexual differentiation, the development of internal and external genitalia and their dysfunction in patients with gonadal dysgenesis are discussed.

The diagnosis of gonadal dysgenesis requires an integrated approach involving clinical, laboratory, genetic, and imaging procedures. Through detailed medical history, clinical examination, and laboratory tests, the presence of hypogonadism is determined, and specific types of disorders are identified. Genetic analyses and radiological examinations further provide information on the causes and phenotypic variations of the disorder.

Special attention is given to prenatal diagnosis and recognition of atypical signs indicating gonadal dysgenesis. All these variants of gonadal dysgenesis require lifelong monitoring and a tailored approach to treatment to ensure the best possible quality of life for patients.

## 8. Literatura

1. McCann-Crosby B, Mansouri R, Dietrich JE, McCullough LB, Sutton VR, Austin EG, Schlomer B, Roth DR, Karaviti L, Gunn S, Hicks MJ, Macias CG. State of the art review in gonadal dysgenesis: challenges in diagnosis and management. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2014;2014(1):4. doi: 10.1186/1687-9856-2014-4

2. Breehl L, Caban O. Genetics, Gonadal Dysgenesis. [Updated 2023 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539886/>
3. HeMED - Turner sindrom [Internet]. [pristupljeno 2024 Apr 21]. Dostupno na: <https://hemed.hr/Default.aspx?sid=11739>
4. WELT, Corrine K. Pathogenesis and causes of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). *Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-and-causes-of-spontaneousprimary-ovarian-insufficiency-premature-ovarianfailure>, 2018, 10-150.*
5. Handbook of Diagnostic Endocrinology 3rd Edition by William Winter E M.D. DABCC FAACC FCAP (Editor), Lori J. Sokoll (Editor), Brett Holmquist
6. Pertusa S, Palacios A. 46 XX pure gonadal dysgenesis: an infrequent cause of primary amenorrhoea. *BMJ Case Rep.* 2009;2009:bcr07.2008.0485. doi: 10.1136/bcr.07.2008.0485.
7. Coutin AS, Hamy A, Fondevilla M, Savigny B, Paineau J, Visset J. La dysgénésie gonadique pure à 46 XY [Pure 46XY gonadal dysgenesis]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1996;25(8):792-6. French.
8. Meyer KF, Freitas Filho LG, Silva KI, Trauzcinsky PA, Reuter C, Souza MBM. The XY female and SWYER syndrome. *Urol Case Rep.* 2019; 26:100939. doi: 10.1016/j.eucr.2019.100939.
9. King TF, Conway GS. Swyer syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014; 21(6):504-10. doi: 10.1097/MED.000000000000113.
10. Rudnicka E, Jaroń A, Kruszewska J, Smolarczyk R, Jażdżewski K, Derlatka P, Kucharska AM. A Risk of Gonadoblastoma in Familial Swyer Syndrome-A Case

- Report and Literature Review. *J Clin Med.* 2024; 13(3):785. doi: 10.3390/jcm13030785.
11. Hawkins JR. Mutational analysis of SRY in XY females. *Hum Mutat.* 1993;2(5):347-50. doi: 10.1002/humu.1380020504.
  12. Tang R, Liu X, Pan L, Chen R. Novel mutation in FTHL17 gene in pedigree with 46,XY pure gonadal dysgenesis. *Fertil Steril.* 2019; 111(6):1226-1235.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.027.
  13. Brauner R, Picard-Dieval F, Lottmann H, Rouget S, Bignon-Topalovic J, Bashamboo A, McElreavey K. Familial forms of disorders of sex development may be common if infertility is considered a comorbidity. *BMC Pediatr.* 2016; 16(1):195. doi: 10.1186/s12887-016-0737-0.
  14. Steinmacher S, Brucker SY, Kölle A, Krämer B, Schöller D, Rall K. Malignant Germ Cell Tumors and Their Precursor Gonadal Lesions in Patients with XY-DSD: A Case Series and Review of the Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(11):5648. doi: 10.3390/ijerph18115648.
  15. Roth LM, Cheng L. Gonadoblastoma: origin and outcome. *Hum Pathol.* 2020; 100:47-53. doi: 10.1016/j.humpath.2019.11.005.
  16. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 97, Issue 8, 1 August 2012, E1540–E1549, <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1388>
  17. Telvi L, Lebbar A, Del Pino O, Barbet JP, Chaussain JL. 45,X/46,XY mosaicism: report of 27 cases. *Pediatrics.* 1999 Aug;104(2 Pt 1):304-8. doi: 10.1542/peds.104.2.304.
  18. Petrusevska R, Beudt U, Schäfer D, Schneider M, Brude E, Leitner C, Heller K, Arnemann J. Distribution of marker-Y chromosome containing cells in different

- tissues of a Turner mosaic patient with mixed gonadal dysgenesis. *Clin Genet.* 1996; 49(5):261-6. doi: 10.1111/j.1399-0004.1996.tb03784.x.
19. Guminska A, Oszukowska E, Kuzanski W, Sosnowski M, Wolski JK, Walczak-Jedrzejowska R, Marchlewska K, Niedzielski J, Kula K, Slowikowska-Hilczer J. Less advanced testicular dysgenesis is associated by a higher prevalence of germ cell neoplasia. *Int J Androl.* 2010; 33(1):e153-62. doi: 10.1111/j.1365-2605.2009.00981.x.
  20. Layman LC, Tho SP, Clark AD, Kulharya A, McDonough PG. Phenotypic spectrum of 45,X/46,XY males with a ring Y chromosome and bilaterally descended testes. *Fertil Steril.* 2009; 91(3):791-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.12.078.
  21. Penna Videau S, Araujo H, Ballesta F, Ballescá JL, Vanrell JA. Chromosomal abnormalities and polymorphisms in infertile men. *Arch Androl.* 2001; 46(3):205-10. doi: 10.1080/01485010151096504.
  22. Martinerie L, Morel Y, Gay CL, Pienkowski C, de Kerdanet M, Cabrol S, Lecointre C, Coutant R, Baron S, Colle M, Brauner R, Thibaud E, Leger J, Nihoul-Fekete C, Bouvattier C. Impaired puberty, fertility, and final stature in 45,X/46,XY mixed gonadal dysgenetic patients raised as boys. *Eur J Endocrinol.* 2012; 166(4):687-94. doi: 10.1530/EJE-11-0756.
  23. Cools M, Pleskacova J, Stoop H, Hoebeke P, Van Laecke E, Drop SL, Lebl J, Oosterhuis JW, Looijenga LH, Wolffenbuttel KP; Mosaicism Collaborative Group. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(7):E1171-80. doi: 10.1210/jc.2011-0232.
  24. Chang HJ, Clark RD, Bachman H. The phenotype of 45,X/46,XY mosaicism: an analysis of 92 prenatally diagnosed cases. *Am J Hum Genet.* 1990; 46(1):156-67.

25. Seminara SB, Hayes FJ, Crowley WF Jr. Gonadotropin-releasing hormone deficiency in the human (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism and Kallmann's syndrome): pathophysiological and genetic considerations. *Endocr Rev.* 1998; 19(5):521-39. doi: 10.1210/edrv.19.5.0344.
26. Oliveira LM, Seminara SB, Beranova M, Hayes FJ, Valkenburgh SB, Schipani E, Costa EM, Latronico AC, Crowley WF Jr, Vallejo M. The importance of autosomal genes in Kallmann syndrome: genotype-phenotype correlations and neuroendocrine characteristics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1532–1538. doi: 10.1210/jc.86.4.1532.
27. Raivio T, Sidis Y, Plummer L, Chen H, Ma J, Mukherjee A, Jacobson-Dickman E, Quinton R, Van Vliet G, Lavoie H, Hughes VA, Dwyer A, Hayes FJ, Xu S, Sparks S, Kaiser UB, Mohammadi M, Pitteloud N. Impaired fibroblast growth factor receptor 1 signaling as a cause of normosmic idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:4380–4390. doi: 10.1210/jc.2009-0179.
28. Sonne J, Lopez-Ojeda W. Kallmann Syndrome. [Updated 2023 May 16]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538210/>
29. Jongmans MC, van Ravenswaaij-Arts CM, Pitteloud N, Ogata T, Sato N, Claahsen-van der Grinten HL, van der Donk K, Seminara S, Bergman JE, Brunner HG, Crowley WF Jr, Hoefsloot LH. CHD7 mutations in patients initially diagnosed with Kallmann syndrome--the clinical overlap with CHARGE syndrome. *Clin Genet.* 2009;75:65–71. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01107.x.,

30. Bashamboo A, Eozenou C, Rojo S, McElreavey K. Anomalies in human sex determination provide unique insights into the complex genetic interactions of early gonad development. *Clin Genet.* 2017; 91(2):143-156.
31. Ledig S, Röpke A, Haeusler G, Hinney B, Wieacker P. BMP15 mutations in XX gonadal dysgenesis and premature ovarian failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(1):84.e1-5.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. ACOG committee opinion. No. 338: Screening for fragile X syndrome. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(6):1483-5. doi: 10.1097/00006250-200606000-00059.
33. de Vries L, Behar DM, Smirin-Yosef P, Lagovsky I, Tzur S, Basel-Vanagaite L. Exome sequencing reveals SYCE1 mutation associated with autosomal recessive primary ovarian insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10):E2129-32. doi: 10.1210/jc.2014-1268.
34. Classic pages in obstetrics and gynecology by Henry H. Turner. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinology*, vol. 23, pp. 566-574, 1938. *Am J Obstet Gynecol.* 1972; 113(2):279.

## 9. Životopis

Ana Golem rođena je 10. ožujka 1998. u Zagrebu. Pohađala je OŠ 22. lipnja u Sisku nakon čega upisuje Gimnaziju Sisak, opći smjer. Paralelno s osnovnoškolskim i srednjoškolskim obrazovanjem, trenira plivanje do kraja drugog razreda srednje škole. Polaganjem državne mature 2018. godine ostvaruje upis na Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Za vrijeme studija članica je udruge na Sveučilištu, FOSS MEDRI te članica suosnivačica Studentske sekcije za medicinsku genetiku. Isto tako, članica je plivačke ekipe Fakulteta koja se natječe na „Humanijadi“.

