



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Αμφίβολα γεννητικά όργανα στην Ελληνορωμαϊκή Αρχαιότητα

Ενότητα 4: Φύλο και Αναπαραγωγή

Νεοκλής Α. Γεωργόπουλος, Αναστασία Κ. Αρμένη

Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα Ιατρικής

Σκοποί ενότητας

- Εισαγωγή στην εξέλιξη της Αναπαραγωγής
- Κατανόηση του μηχανισμού διαφοροποίησης του φύλου στον άνθρωπο και διαταραχών της διαφοροποίησης.

Περιεχόμενα ενότητας

- Εξέλιξη της Αναπαραγωγής στα έμβια όντα
- Διαταραχές διαφοροποίησης του φύλου
- Αμφίβολα γεννητικά όργανα στην Ελληνορωμαϊκή Αρχαιότητα

Περίπτωση 1η : Μηνοφίλα

Σε σχέση με τις ασωτείες, το κορμί της Μηνοφίλας είναι άλλο.

Γιατί γεύεται κάθε ακολασία.


Εμπρός, λοιπόν, Χαλδαίοι, πλησιάστε την.

Γιατί πράγματι ο ουρανός της έχει μέσα του και Σκύλο και Διδύμους.

Μάρκος Αργεντάριος

Κλινική εικόνα-1

Έξω γεννητικά όργανα: ΑΜΦΙΒΟΛΙΑ

- Αιδοίο (ουρανός)
- Πέομορφη δομή (Σκύλος) 
 - Μικροπτεΐα
 - Κλειτοριδομεγαλία
- Όσχεϊκά ογκώματα (Δίδυμοι)

Όσχεϊκοί όρχεις

Κενό όσχεο

(ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη κρυπορχία)

Διαταραχή διαφοροποίησης φύλου

- Θήλυς ψευδεμφροδιτισμός (όχι λόγω όρχεων)
- Αληθής ερμαφροδιτισμός (πιθανώς)
- Άρρεν ψευδεμφροδιτισμός (πιθανώς)

Αληθής ερμαφροδιτισμός;

Αληθής ερμαφροδιτισμός

Γονάδες

1. Ωοθηκόρχις → αμφοτερόπλευρα (ενδοκοιλιακά)
2. Ωοθήκη → ετερόπλευρα (ενδοκοιλιακά)
Όρχις → ετερόπλευρα (όσχεο ή ενδοκοιλιακά)

Ορχικός ιστός: 1 όρχις+ 1 ωοθηκόρχις ή 2 ωοθηκόρχεις
Συνεπώς: 2 εξωκοιλιακές γοναδικές «μάζες»



ΌΧΙ ΑΛΗΘΗΣ ΕΡΜΑΦΡΟΔΙΤΙΣΜΟΣ

Συμπληρωματικά επιγράμματα

Εάν είναι αλήθεια ότι σου αρέσει
ο έρωτας με άνδρες και με
γυναίκες, ξέρω εγώ το φάρμακο
να σε ανακουφίσω.

Ο έρωτας με Μηνοφίλα την
ευίσχιον είναι και τα δύο.

Μάρκος Αργεντάριος

Αγαπήθηκες από τη Μηνοφίλα,
Σωσικράτη όσες φορές ήσουν
πλούσιος. Όχι πια. Τώρα είσαι
φτωχός.

Μάρκος Αργεντάριος

«Παρά φύσιν» η συνήθης
σεξουαλική πρακτική:

A. Μικρό βάθος κόλπου

B. Τυφλός κόλπος

Γ. Σοβαρή μορφή υποσπαδία

Εταίρα του 2^{ου} αιών. π.Χ.:

1. Όχι προφανή σημεία
αρρενοποίησης
2. Δευτερογενή χαρακτηριστικά
του φύλου: ΜΑΣΤΟΙ

Άρρεν ψευδεργμαφροδιτισμός

Διαταραχές ανάπτυξης όρχεων

A. Πλήρης γοναδική δυσγενεσία (Swyer syndrome)

Απουσία σημείων αρρενοποίησης → **ΌΧΙ**

B. Μερική ορχική δυσγενεσία

Υποστροφή της μήτρας (AMH)

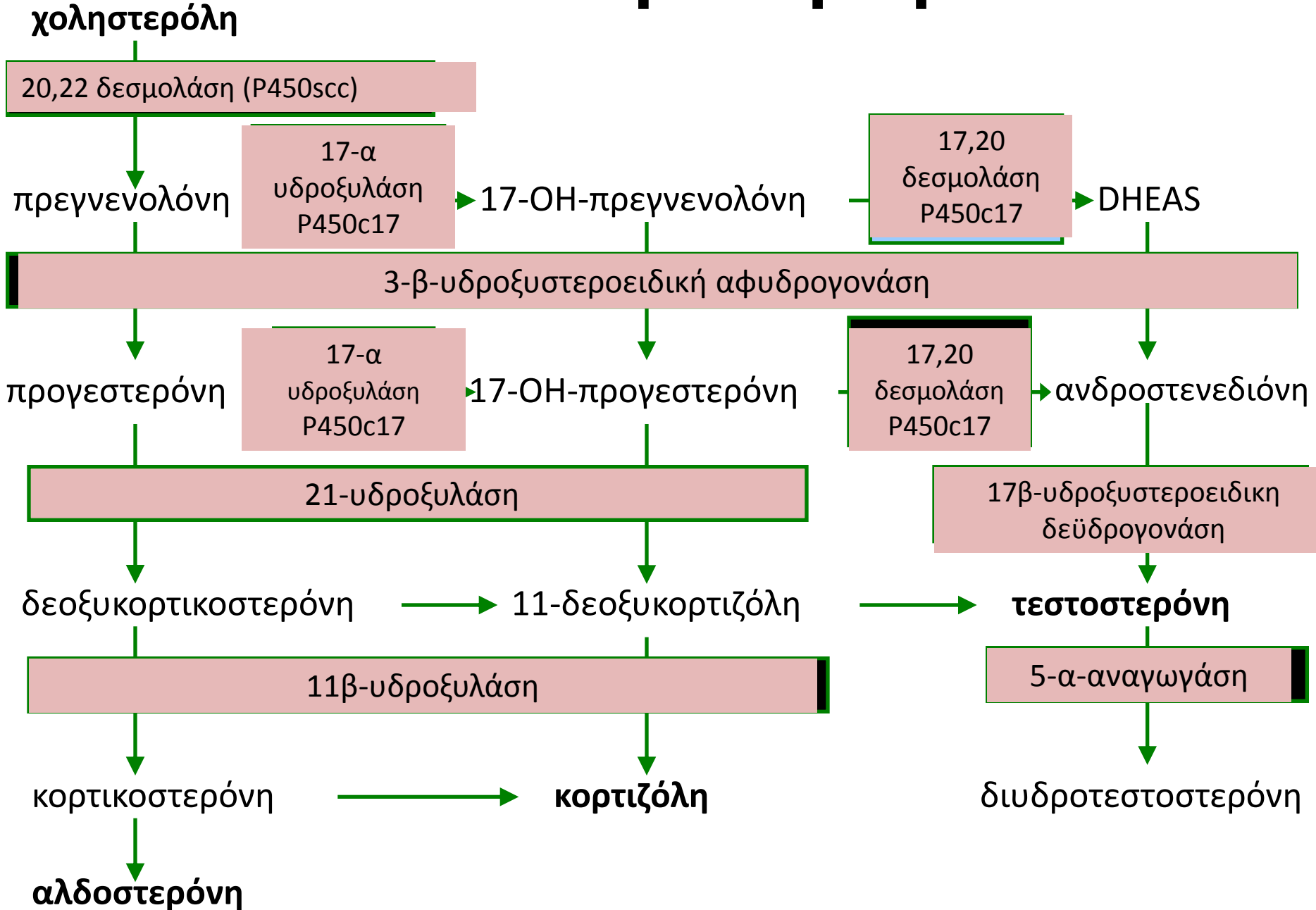
Επαρκή επίπεδα τεστοστερόνης για μερική αρρενοποίηση

Ανεπαρκή επίπεδα τεστοστερόνης για αρωματοποίηση σε οιστρογόνα και ανάπτυξη μαστών → **ΌΧΙ**

Διαταραχές σύνθεσης ανδρογόνων

Πιθανή ανεπάρκεια	Επινεφριδιακή κρίση	Φαινότυπος	Έξω γεννητικά όργανα	Μαστοί
Υποδοχέας LH	-	Άρρενος/θήλεος	Αμφίβολα	-
StAR (μερική)	+	Θήλεος	Θήλεος	-
20,22 δεσμολάση (μερική)	+	Θήλεος	Θήλεος	-
3βHSD (μερική)	+	Άρρενος	Αμφίβολα	-
17 ^α υδροξυλάση-17, 20 δεσμολάση, POR (πλήρης)	-	Θήλεος	Αμφίβολα	-
17 ^α υδροξυλάση-17, 20 δεσμολάση, POR (μερική)	-	Άρρενος	Αμφίβολα	-
17βHSD/ 5 ^α αναγωγή	-	Θήλεος. Αρρενοποίηση στην εφηβεία	Θήλεος ή Αμφίβολα. Αρρενοποίηση στην εφηβεία	-

Βιοσύνθεση ανδρογόνων



Διαταραχές στη δράση των ανδρογόνων

Μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα των ανδρογόνων (AR)

«ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΕΛΛΕΙΨΗΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΑ ΑΝΔΡΟΓΟΝΑ»

Ευρύ φαινοτυπικό φάσμα:

1. Πλήρως απενεργοποιημένος AR
(σύνδρομο ορχικής θηλεοποίησης)
2. Μερικώς απενεργοποιημένος AR
(ατελές σύνδρομο έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα)

Σύνδρομο θηλεοποιητικού όρχι

- Πλήρως απενεργοποιημένος ο υποδοχέας των ανδρογόνων
 - Φαινότυπος: θήλεος
 - Έξω γεννητικά όργανα: θήλεος (χωρίς σημεία αρρενοποίησης)
 - Μαστοί: αναπτυγμένοι
-
- **Αποκλείεται από την διαφορική διάγνωση**

Ατελές σύνδρομο έλλειψης ευαισθησίας στα ανδρογόνα

- Μερικώς απενεργοποιημένος ο AR

1. Ευρύ φάσμα φαινοτύπων έξω γεννητικών οργάνων

Θήλεος

Άρρενος

Ήπια κλειτοριδομεγαλία
Ελαφριά σύγκλειση
μεγάλων χειλέων

Πέος (μικροπεΐα)
Όσχεο (**κρυφορχία ή ανασπώμενοι
όρχεις**)
Υποσπαδίας

2. Πόροι Muller: -, Πόροι Wolff: +

3. Επαρκείς ποσότητες τεστοστερόνης → Αρωματοποίηση σε
οιστρογόνα → Ανάπτυξη **μαστών**

Περίπτωση 2η : Βαυβώ

Μόλις είπε αυτά τα λόγια, σήκωσε το φόρεμά της για να δείξει το μέρος εκείνο του σώματός της το κρυφό. Και τότε, ένας μικρός Διόνυσος αναδύθηκε από τους κόλπους της Βαυβώς.

Ζωρζ Ντεβερé

Κλινική εικόνα-2

Έξω γεννητικά όργανα: ΑΜΦΙΒΟΛΑ

- Αιδοίο
- Πέος (μικροπεία) ή Κλειτοριδομεγαλία



Διαταραχή διαφοροποίησης του φύλου

1. Αληθής ερμαφροδιτισμός
2. Θήλυς ψευδερμαφροδιτισμός
3. Άρρεν ψευδερμαφροδιτισμός: **ΟΧΙ**

Ο μύθος αναφέρει εγκυμοσύνη της Βαυβώς.
Ακέραιο έσω γεννητικά όργανα
(μήτρα, σάλπιγγες, ωοθήκες)

Αληθής ή θήλυς;

Αληθής ερμαφροδιτισμός

Συχνά ευρήματα

Όχι ασυνήθιστα

Σπάνια

Έμμηνος ρύση

Ωοθυλακιορρηξία

Εγκυμοσύνη

Μαστοί

ΌΜΩΣ

«Παιδικό πέος»

Arnobius and Clemens

1. Πρώιμα στάδια σεξουαλικής ωρίμανσης
2. Μη συμβατότητα με χρονολογική ηλικία
3. Απουσία στύσης

ΌΧΙ

ΑΛΗΘΕΣ

ΠΕΟΣ

ΣΥΝΕΠΩΣ: ΘΗΛΥΣ ΨΕΥΔΕΡΜΑΦΡΟΔΙΤΙΣΜΟΣ

Περίπτωση 3η : Βυζαντινό «τέρας»

Ένα τέρας αυτού του είδους εμφανίστηκε στην εποχή μας. Έλεγαν ότι διέθετε ταυτόχρονα και τα δύο φύλα και ότι στις ερωτικές του σχέσεις συμπεριφερόταν ενεργητικά και παθητικά. Επιπλέον, όπως λένε, ήταν ασυγκράτητο στον έρωτα, ακόμη και όταν είχε τον παθητικό ρόλο όχι με τη θέλησή του αλλά εκ των πραγμάτων.

Θεόδωρος Σκουταριώτης, 13ος αιών. μΧ.

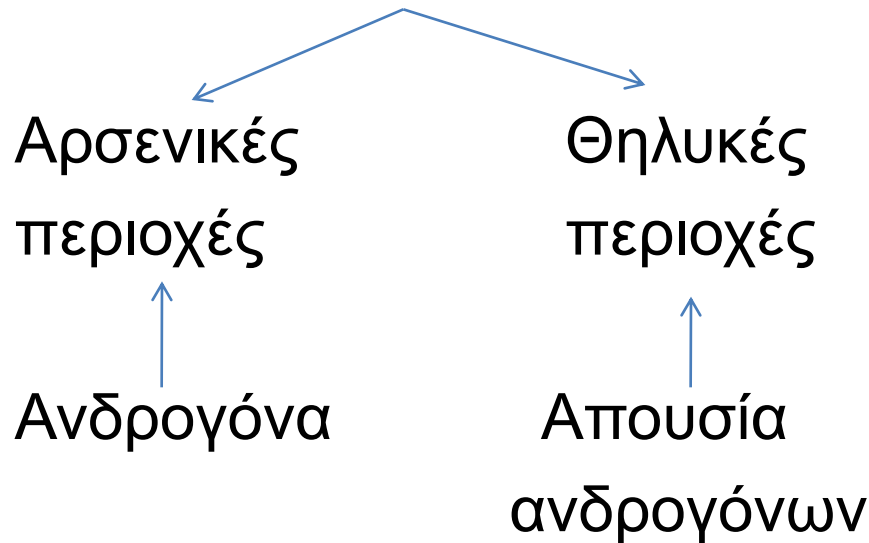
Κλινική εικόνα-3

1. Αμφίβολα γεννητικά όργανα
2. Έντονη σεξουαλική απόκριση και ενεργός σεξουαλική πρακτική είναι ταυτόσημη με τη συμπεριφορά άρρενος.

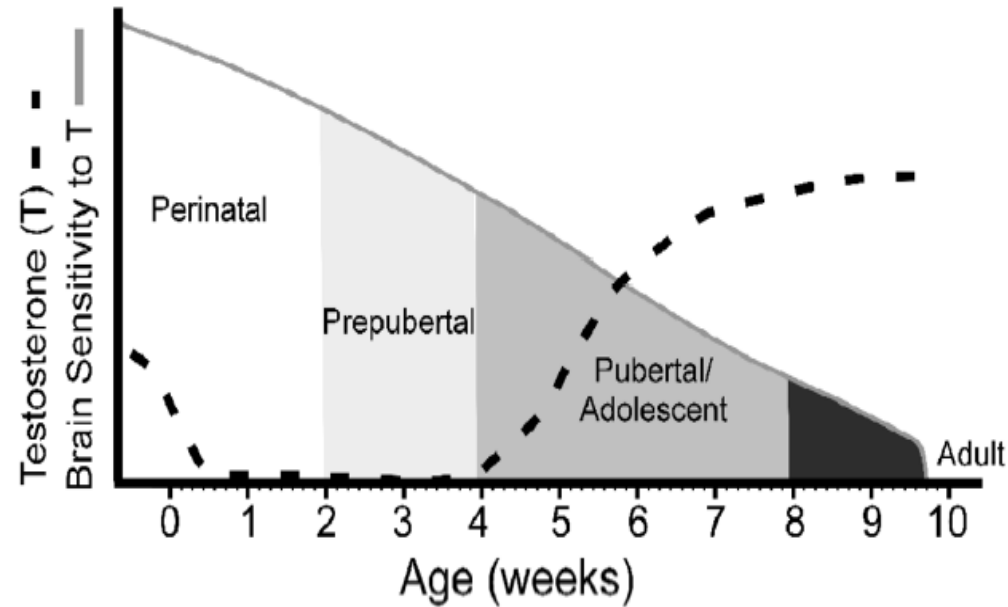
Συνέπεια: Πεόμορφη δομή (μικρό πέος ή κλειτοριδομεγαλία)

Διμορφική σεξουαλική συμπεριφορά

- Σεξουαλικός διμορφισμός σε πολλαπλές περιοχές του εγκεφάλου
- Διαφορετικά πρότυπα νευρωνικών κυκλωμάτων



Organizational-Activational Hypothesis



Schulz et al, 2009

- Παρατεταμένη περίοδος προοδευτικά μειούμενης ευαισθησίας των νευρωνικών κυκλωμάτων του εγκεφάλου στη δομική δράση των ανδρογόνων.
- Έναρξη: περιγεννητικά
- Λήξη: όψιμη εφηβεία

Διαφορική διάγνωση

- 46 XY + περίσσεια ανδρογόνων: όχι αμφίβολα γεννητικά όργανα
- Άρρεν ψευδερμαφροδιτισμός: ΟΧΙ
- Αληθής ερμαφροδιτισμός: όχι
- Υποστροφή ορχικού ιστού με την πάροδο της ηλικίας: όχι περίσσεια ανδρογόνων

- **Συνεπώς: 46 XX**

Αρρενοποίηση 46 XX θήλεος

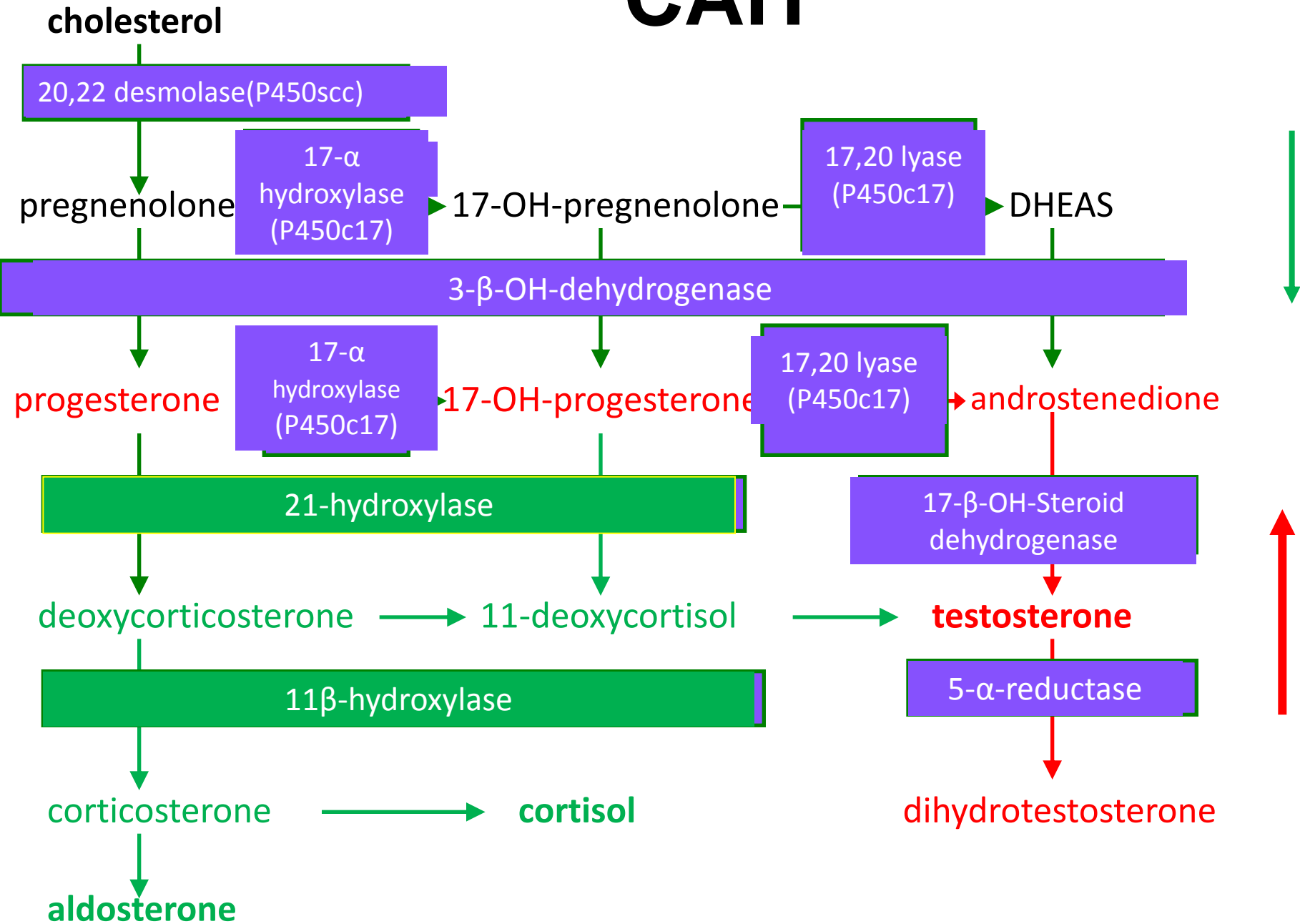
- Αρρενοποιητικός όγκος: Ασύμβατος με αμφίβολα γεννητικά όργανα
- Ενδομήτρια έκθεση σε ανδρογόνα: Δεν αρκεί για την εγγραφή μόνιμου ανδρογονικού αποτελέσματος στο ΚΝΣ.
- Συγγενής Υπερπλασία Επινεφριδίων (CAH): Έκθεση σε ανδρογόνα in utero και μετά την γέννηση

Θήλυς ψευδεργμαφροδιτισμός

- Ανεπάρκεια 21 υδροξυλάσης
- Ανεπάρκεια 11 υδροξυλάσης

- Κλασσική μορφή (απώλεια άλατος)
- Απλή αρρενοποιητική
- Όψιμης έναρξης

CAH



Περίπτωση 4η : Νεογνό σαν τετράχρονο παιδί

Τα πνεύματα ταραχτήκαν και πάλι από την είδηση ότι στο Φρουσίνο γεννήθηκε βρέφος μεγάλο σαν τετράχρονο παιδί.

Το πιο εκπληκτικό όμως δεν ήταν το μέγεθος του, αλλά ότι κανείς δεν ήξερε να πεί αν ήταν αγόρι ή κορίτσι.

Τίτος Λίβιος

IGF-I, IGF-II

1. Μητρική κυκλοφορία: GH αντικαθίσταται από pGH
2. pGH ο κύριος ρυθμιστής του μητρικού IGF-I
3. Η GH δεν διέρχεται τον πλακούντα. Ασκεί τη δράση της μέσω του μητρικού IGF-I.
4. IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-3, pGH, GHBP (40% του βάρους γέννησης)

Αμφιδύναμη γονάδα

- Η διαφοροποίηση της αμφιδύναμης γονάδας είναι το συνεργικό αποτέλεσμα της έκφρασης πολλαπλών γονιδίων
- WT1, SF1: παραγωγή AMH. Υποστρόφη των πόρων του Muller.
- WT1: Ενεργοποίηση της έκφρασης SRY
- WNT4: Σχηματισμός πόρων του Muller, Νεφρογένεση, Αναστολή των απαραίτητων ενζύμων για την βιοσύνθεση ανδρογόνων.
- DAX1: Σπερματογένεση
- (Στις γυναίκες, προκαλεί αναστολή του SRY)

Ουρογεννητικό σύστημα

• Κοινή η εμβρυολογική προέλευση ουρογεννητικού συστήματος : Παραδείγματα

1. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser σύνδρομο:

Συγγενής απλασία της μήτρας και των άνω 2/3 του κόλπου (Σε 40% των περιπτώσεων συνοδεύεται από διαμαρτίες του ουρογεννητικού)

2. Kallmann σύνδρομο:

Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός, ανοσμία
Νεφρική αγενεσία

Μεταλλάξεις στο WT1

Χαρακτηριστικά:

- Αμφίβολα γεννητικά όργανα (46 XY)
- (Σε 46 XX δυσγενετικές γονάδες)
- Νεφρική νόσος
- Προδιάθεση σε καρκινογένεση

Σύνδρομα: **Frasier**

Denys-Drash

WAGR

- WT1**: Φυσιολογικά αναστέλλει τον υποκινητή του γονιδίου του IGF-II

Σύνδρομα υπερανάπτυξης

- Υπερέκφραση IGF-II
- Ελαφριές διαμαρτίες ουρογεννητικού συστήματος
- Beckwith- Wiedemann
- Simpson-Golabi- Behmel

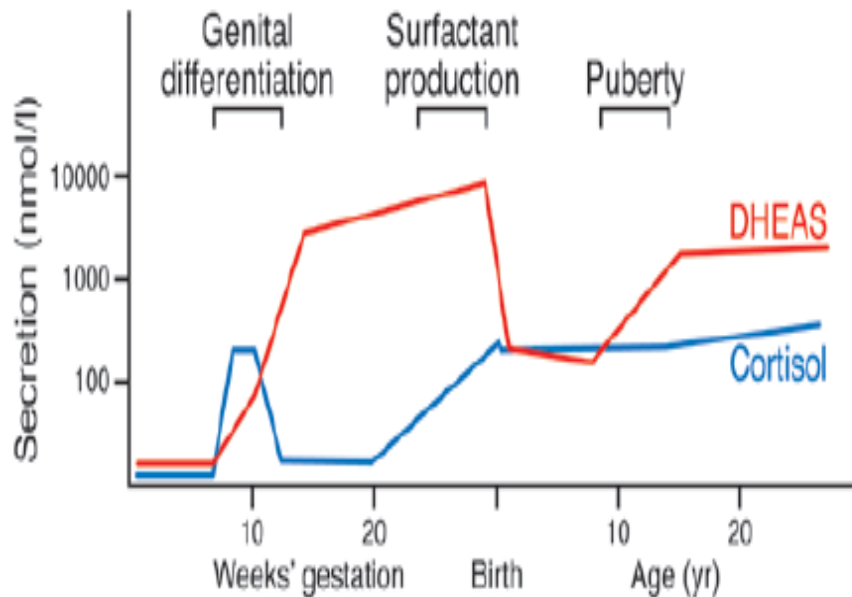
Κορτιζόλη-1

- Κορτιζόλη: Αυξάνει επίπεδα γλυκόζης
- Αυξημένη παραγωγή γλυκόζης (γλυκογονόλυση ή γλυκονεογένεση)
- Μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης από τους ιστούς μέσω αναστολής της απελευθέρωσης ινσουλίνης. Τα αυξημένα επίπεδα γλυκόζης οδηγούν σε αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης και υπερινσουλιναιμία.
- Η υπερινσουλιναιμία είναι ο κύριος ρυθμιστής του IGF-I

Κορτιζόλη-2

- Διαταραχές της παραγωγής και της ευαισθησίας στα γλυκοκορτικοειδή
 - CAH: Αμφίβολα γεννητικά όργανα σε 46 XX θήλεα έμβρυα
 - Σύνδρομο ανθεκτικότητας στα γλυκοκορτικοειδή (μερικώς απενεργοποιημένος ο υποδοχέας των γλυκοκορτικοειδών): Αυξημένη ACTH διέγερση. Αμφίβολα γεννητικά όργανα σε 46 XX θήλεα έμβρυα.
- ΟΧΙ ΜΑΚΡΟΣΩΜΙΑ

Κορτιζόλη στην εμβρυική ζωή



White, 2006

- Οιστραδιόλη για τη συντήρηση της κύησης: εμβρυοπλακουντιακή μονάδα (>8^η εβδομάδα)
- Εμβρυικό επινεφρίδιο:
 1. DHEAS (για οιστραδιόλη)
 2. Κορτιζόλη (7^η-10^η εβδομάδα) για αποφυγή αρρενοποίησης θηλέων εμβρύων

Περίπτωση 4^η: Διάγνωση

- 46 XY Άρρεν ψευδεργμαφροδιτισμός
- Μετάλλαξη στο WT1 γονίδιο

Περίπτωση 5η : Ετεροφυλετική εφηβεία

Η μεταμόρφωση γυναικών σε άνδρες δεν είναι μύθος (non est fabulosum). Ανακαλύψαμε στα χρονικά ότι στο Κασίνο, επί υπατείας του Π. Λικίνιου Κράσσου και του Γ. Κάσσιου Λογγίνου, μια κοπέλα, που ακόμη βρισκόταν υπό την εξουσία του πατέρα της, έγινε αγόρι και μεταφέρθηκε, με εντολή των οιωνοσκόπων, σε ένα έρημο νησί. Ο Λικίνιος Μουκιανός ανέφερε ότι είχε γνωρίσει προσωπικά στο Άργος κάποιον ονόματι Αρέσκοντα, που στο παρελθόν λεγόταν Αρέσκουσα και είχε μάλιστα παντρευτεί. Αργότερα της φύτρωσαν γένια, μαζί με όλα τα χαρακτηριστικά του ανδρισμού, και έκανε γάμο με γυναίκα. Ο εν λόγω συγγραφέας υπήρξε μάρτυρας της ίδιας περιπέτειας στην περίπτωση ενός αγοριού από τη Σμύρνη. Εγώ πάλι είδα στην Αφρική έναν Θυσδριτανό πολίτη, τον Λ. Κονστίτιο, που έγινε άνδρας τη μέρα του γάμου του (ο άνδρας ζεί ακόμα τώρα που γράφω την αφήγησή μου).

Πλίνιος ο Πρεσβύτερος, *Historia Naturalis VII 36*

Ετεροφυλετική εφηβεία

- Αρρενοποίηση του φαινότυπου και των έξω γεννητικών οργάνων.
 - Εφηβεία: κρίσιμη περίοδος λόγω έντονης παραγωγής στεροειδών ορμονών του φύλου γοναδικής προέλευσης.
 - Ετεροφυλετική ήβη: Αποτέλεσμα της υπερπαραγωγής ανδρογόνων χωρίς την ταυτόχρονη παραγωγή οιστρογόνων.
 - Παρουσία ορχικού ιστού.
-
- Άρρεν ψευδεμφροδιτισμός

Ενζυμικές ανεπάρκειες

- Ανεπάρκεια 17βHSD
- Ανεπάρκεια 5α αναγωγής

Διαφοροποίηση ανδρικών γεννητικών οργάνων

Τεστοστερόνη

- Πόροι Wolff: Επιδιδυμίδα
- Σπερματικός πόρος
- Σπερματικά σωληνάκια

Διυδροτεστοστερόνη (DHT)

- Έξω γεννητικά όργανα
- Ουρογεννητικός κόλπος

Ανεπάρκεια 5α αναγωγής

- Χαμηλότερα επίπεδα DHT (Μικρή προεφηβική αρρενοποίηση)
- Μετεφηβικά:
 - A. Ισοένζυμο 17βHSD (B5)
 - B. Ισοένζυμο 5α αναγωγής (τύπου 1) + Τεστοστερόνη
- Εντονότερη Ετεροφυλετική εφηβεία

Βιβλιογραφία

- Williams Textbook of Endocrinology. Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P, WB Saunders Company. 9th Edition.
- Progress in Clinical Endocrinology. Sammel Sostin, MD, Editor.
- Essentials of Endocrinology. PG Malan and RP Gould. Edited by JLH O'Riordan. Second edition.
- Functional Endocrine Pathology. Editors Kalman Kovacs, Sylvia L.Asa. Blackwell Scientific Publications.
- Clinical Endocrinology. Editor Ashley Grossman. Foreword by Michael Besser. Blackwell Scientific Publications.
- Endocrinology and Metabolism. Philip Felig, John D. Baxter, Lawrence A. Frohman. Third Edition.
- Molecular Endocrinology. Franklyn F. Bolander. Third Edition. Elsevier.

Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιον Πατρών, Νεοκλής Α. Γεωργόπουλος,
Αναστασία Κ. Αρμένη «Αμφίβολα γεννητικά όργανα στην
Ελληνορωμαϊκή Αρχαιότητα. Φύλο και Αναπαραγωγή». Έκδοση: 1.0
Πάτρα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση:
<https://eclass.upatras.gr/courses/MED1045/>.



Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά, Μη Εμπορική Χρήση Παρόμοια Διανομή 4.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.

