AUMJ Journal Alborz University of Medical Sciences
نشریه دانشگاه علوم‌پزشکی البرز، پاییز ۱۴۰۳، دوره ۱۳، شماره ۴، صفحه‌های ۲۹۵-۲۹۹
گزارش مورد

اختلال تکاملی جنسی نادر در یک نوجوان ایرانی: گزارش موردی از اختلال تکاملی جنسی XX Male

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۲/۱۱ ؛ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۲۲

شهاب نوریان[۱]
پیمان سعیدی[۲*]

چکیده

اختلال تکامل جنسی 46,XX Male (Chapelle Syndrome)، وضعیتی نادر با وقوع یک در هر ۲۰۰۰۰ نوزاد پسر زنده است. فنوتیپ مردانه، بیضه آتروفیک، آزوسپرمیا در اغلب موارد دیده می‌شود؛ و ژینکوماستی، کوتاه‌قدی، هایپوسپادیاس و میکروپنیس از دیگر علائم هستند. در این مقاله نوجوان ایرانی ۱۳ ساله با قد طبیعی را گزارش می‌کنیم که به‌دلیل تأخیر در بلوغ به ما ارجاع داده شده بود. در معاینه، بیضه‌های کوچک، میکروپنیس و مقیاس Tanner G۱ و P٤ داشت. در آزمایشات هایپوگنادیسم هایپرگنادوتروپیک و نتیجه کاریوتایپ ٤٦,XX داشت. نهایتاً برای بیمار تستوسترون‌انانتات ۳۰۰ میلی‌گرم هر سه هفته و برنامه‌ریزی بلندمدت جهت حمایت روانشناسی و غربالگری گنادوبلاستوما انجام‌شد.

واژگان کلیدی: گزارش موردی، اختلالات رشد، تستوسترون، اختلالات بلوغ، کاریوتایپ، هیپوگنادیسم

۱. استادیار، دپارتمان فوق تخصصی غدد و متابولیسم، گروه اطفال، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

*نویسنده مسئول: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
ایمیل: peysaeidi@gmail.com

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61186/aums.13.4.295]

مقدمه

اختلال تکامل جنسی 46,XX Male، وضعیتی نادر با وقوع یک مورد در هر ۲۰۰۰۰ نوزاد پسر زنده است که در گذشته با نام سندروم چاپل (Chapelle Syndrome) شناخته می‌شده است. این بیماری یک بیماری تک‌گیر است که انواع فامیلی هم دارد [۱]؛ و مسئول ۲ درصد از ناباروری‌های مردان است. علائم به سه گروه دسته‌بندی شده‌اند: مردان با فنوتیپ طبیعی مردانه، مردان با ابهام تناسلی، و هرمافرودیت حقیقی. فنوتیپ مردانه، بیضه آتروفیک، و آزوسپرمیا در اغلب موارد دیده می‌شود؛ و ژینکوماستی(Gynecomastia) تقریبا در ۳۵ درصد موارد دیده می‌شود؛ درحالی‌که کوتاهی قد، نهان‌خایگی و هایپوسپادیاس با شیوع کمتری بروز میابند. سایر علائم عبارتند از: سایز کوچک آلت تناسلی (Phallus)، عدم وجود بافت‌های تخمدانی یا مولرین. ناباروری به علت نبود فاکتورهای لازم جهت باروری موجود بر کروموزوم Y عملاً در تمامی موارد یـــافت می‌شود و یافته‌های بافت‌شناسی بیضه، مشابه سندروم کلاین‌فلتر است. بیماران مذکور اغلب در بزرگسالی و به‌دلیل هایپوگنادیسم هایپرگنادوتروپیک، ژینکوماستی، یا ناباروری (فقدان اسپرماتوژنز) تشخیص داده می‌شوند. موارد اندکی در حول زایمان و به دلیل اختلاف نتایج سونوگرافی و کاریوتایپ تشخیص داده شده‌اند [۲،۳].

افراد مبتلا به اختلال تکامل جنسی 46XX Male به دو گروه دسته‌بندی می‌شوند: ۱- گروهی که ژن SRY (Sex-determining Region on the Y chromosome) را دارند(SRY+) و ۲- گروهی که آن را ندارند(SRY-)؛ که تنها ۱۰ درصد موارد را شامل می‌شود [۴]. در ۹۰ درصد مردان XX (XX Males) با ژنیتالیای مردانه طبیعی، یکی از کروموزوم‌های X، ژن SRY را حمل می‌کند. در خلل میوز پدر در اسپرماتوژنز، کروموزوم Y یـــا تنها ناحیه SRY روی کروموزوم X جابه‌جا می‌شود. این افراد یک کروموزوم X مادری و یک کروموزوم X پدری حاوی ژن SRY از والدین خود به ارث می‌برند. موارد اندکی از مردان XX با جابه‌جایی 9P نیز شناسایی شده‌اند. اکثر مواردی که قبل از بلوغ شناسایی شده‌اند، هایپوسپادیاس یا میکروپنیس داشته‌اند. در این گروه از افراد ممکن است هیچ توالی ژنی منشأ گرفته از کروموزوم Y وجود نداشته‌باشد که در نتیجه، وجود مکانیسم‌های دیگری برای ایجاد صفات جنسی مردانه را به ذهن متبادر می‌سازد. از هیبریدسازی فلوروسنت in-situ (تکنیک FISH) و in situ labeling برای تشخیص تکه‌های کوچک ژن SRY در ژنوم فرد استفاده می‌شود [۲].

گزارش مورد

یـــک نوجوان ۱۲ سال و ۱۱ ماهه با قد ۱۵۸ سانتی‌متر (صدک ۵۰) (قد پدر: ۱۷۶)، وزن ۵۳ کیلوگرم (صدک ۷۵) به دلیل تاخیر در بلوغ به ما ارجاع داده شده‌بود. درمعاینه بیضه‌های کوچک و میکروپنیس داشت و مقیاس Tanner برای ناحیه تناسلی وی ۱ و برای رویش مو در ناحیه عانه وی، ۳ به ۴ بود. در سایر معاینات، فشار خون طبیعی (126/81 mmHg) بود و مناطق حاوی تیرگی در پوست وی دیده‌نشد. در مراجعه بعدی، نتیجه آزمایشات درخواست شده در جدول ۱آمده است:

K: 4.47	Na: 139
(TSH: 2.06 (Normal: 0.5 to 5.0 mIU/L	Ca: 8.4
(FSH: 67.9 (Normal: 0.3 to 10.0 IU/L	(LH: 21.2 (Normal: 1.24 to 7.8 IU/mL
(Testosterone: 42 (Normal: 300 to 1000 ng/dl	

جدول ۱ - نتایج آزمایشات تشخیصی بیمار

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61186/aums.13.4.295]

با توجه به بالا بودن LH و FSH و پایین بودن تستوسترون، برای وی بررسی‌های بیشتر درخواست‌شد که سونوگرافی شکم و لگن طبیعی گزارش شده‌بود، Bone Age سن ۱۳ سال را نشان می‌داد و نتیجه کاریوتایپ 46,XX بود.

بحث (Discussion)

از نقطه نظر ژنتیکی حداقل سه مسیر برای ایجاد اختلال 46,XX Male وجود دارد: ۱- کروموزوم Y یـا بخشی از آن حاوی SRY به کروموزوم X یا هر کروموزوم دیگر منتقل شود. ۲- جهش یا ابراز شدید وابسته به کروموزوم X در ژن‌های تکامل بیضه مانند SOX2(SRY-related HMG box-۲) که حتی در غیاب SRY منجر به این سندروم می‌شود. ۳- موزاییسم Y که تنها در گنادها رخ‌دهد. ژن SRY با مهار سایر ژن‌های اتوزومال که به آنها ژن‌های Z می‌گویند، در تکامل جنسی نقش حیاتی دارد؛ بنابراین نبود SRY سبب طیف وسیعی از ابهام جنسی می‌شود. اختلال SOX9 روی بازوی بلند کروموزوم ۲۲ و SOX3 روی بازوی بلند کروموزم X از جمله این مثال‌ها هستند. جهش R-spondin-۱ می‌تواند نوعی از این سندرم با هایپرکراتوز کف دست و پا با تمایل به سرطان اسکواموس پوست ایجادکند [۱]. همچنین جهش در DAX1(Dosage-sensitive sex reversal-Adrenal hypoplasia congenita critical region on the X chromosome, gene ۱) و یا WNT4 می‌تواند در فرایند 46,XX Male بدون SRY مهم باشد [۵].

ژن SRY کدکننده TDF (Testis Determining Factor) است و به‌طور طبیعی در قسمت دیستال بازوی کوتاه کروموزوم Y قرار گرفته‌است. به این دلیل که ژن‌های درگیر در اسپرماتوژنز به‌طور طبیعی در بازوی بلند کروموزوم Y قرار گرفته‌اند، در اغلب موارد غایب هستند و بنابراین بارورسازی این افراد میسر نیست. با وجود اینکه حضور ژن SRY با ژنیتالیای طبیعی مردانه و عدم حضور آن با ابهام تناسلی همراهی دارد؛ گزارش های روزافزونی از موارد SRY – با فنوتیپ مردانه وجود دارد که بر وجود نقش ژن‌های دیگری نیز تاکید می‌کند. از جمله: مضاعف‌شدگی بازوی بلند کروموزوم ۲۲ یا حضور ژن SOX9 که در ناحیه دیستال ژن SRY است. اگر ژن اتوزومال دچار تغییر شود فنوتیپ مردانه به وسعت ازدست‌دادن یا عملکرد ژن جهش‌یافته بستگی دارد و درصورت جهش هتروزیگوس در ژنی وابسته به X، فنوتیپ مردانه به سطح فعالیت آن بستگی دارد [۴].

در بیماران XX Male سایز بیضه ها کمتر از ۵ سی‌سی است و هیالینیزاسیون لوله‌های منی منجر به فقدان اسپرماتوژنز می‌شود. اگرچه سطح تستوسترون این بیماران در ابتدای بلوغ طبیعی است؛ به تدریج با افزایش سن به شدت افت می‌کند. بنابراین به تدریج بیمار در گروه هایپوگنادیسم هایپرگنادوتروپیک قرار میگیرد [۱]؛ که باعث غلبه فعالیت استروژن بر آندروژن می‌گردد و منجربه ژینکوماستی می‌شود [۶]. در یـک مطالعه بر روی ۹ بیمار XX Male در فرانسه در سال ۱۹۸۹، سطح تستوسترون تا مرحله P5 Tanner (مرحله ۵ پوبیک مقیاس تنر) طبیعی بود و در بزرگسالی کاهش یافت (به جز دو بیمار). همچنین سطح گنادوتروپین‌ها بعد از مرحله Tanner P3 بالاتر از حد طبیعی بود [۷]. جالب اینجاست که بیمار ما در مرحله P3 به P4 مقیاس Tanner تستوسترون کمتر از طبیعی و گونادوتروپین‌های افزایش‌یافته داشت. همچنین کوتاه‌قدی نیز در بیمار ما وجود نداشت. ۳۰ درصد از گنادهایی که حامل بخش‌هایی از کروموزوم Y هستند، مبتلا به گنادوبلاستوما می‌شوند که لزوم بیوپسی مکرر بیضه و گنادکتومی در آنان مطرح است [۶].

مدیریت این بیماران شامل هورمون‌درمانی، حمایت روانشناسی، مشاوره ژنتیک و اعمال جراحی جهت اصلاح اختلالات ژنیتالیا و ژینکوماستی می‌شود [۱،۸]. هیچکدام از درمان‌های دارویی ناباروری باعث تولید اسپرم در این بیماران نمی‌شوند [۸]. هورمون‌درمانی با تستوسترون باعث جبران هایپوگنادیسم، کمک به بروز صفات ثانویه جنسی و همچنین جلوگیری از ژینکوماستی می‌شود [۶].

نتیجه گیری

در نهایت با توجه به نتیجه کاریوتایپ، تشخیص مسجل شد. در بیمار ما با عنایت به ملاحظات اقتصادی و عدم تفاوت چشمگیر در مدیریت و درمان اختلال وی، بررسی‌های بیشتر از نظر یافتن ژن SRY انجام‌نشد. به‌دلیل پایین‌بودن سطح

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61186/aums.13.4.295]

تستوسترون سرم، تزریق عضلانی تستوسترون‌انانتات ۳۰۰ میلی‌گرم هر سه هفته برای وی شروع‌شد.

بیمار ما همچنین تحت برنامه‌ریزی بلندمدت جهت حمایت روانشناسی برای کاهش اضطراب و مشکلات خانوادگی و روانشناختی ناشی از بلوغ نامناسب، اندازه کوچک تستیس و فالوس، ناباروری و کاریوتایپ دخترانه وی قرارگرفت. مشاوره پاتولوژی جهت برنامه‌ریزی جهت بیوپسی بیضه برای پایش وضعیت بیضه از نظر گنادوبلاستوما انجام‌شد. در نتیجه در هایپوگنادیسم هایپرگنادوتروپیک، اختلالات ژنتیکی و انجام کاریوتایپ حتماً باید مدنظر قرارگیرد.

تقدیر و تشکر

از تمام همکارانی که به ما در انجام این پژوهش یاری رساندند، به‌ویژه دکتر شهرام سواد جهت پیگیری ژنتیک، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ‌گونه تعارض منافع درمورد این مطالعه و نتایج آن ندارند و نتایج حاصله منطبق با داده‌های تحقیق و مقالات می‌باشد.

حمایت مالی

این مطالعه به صورت مستقل توسط نویسندگان انجام شده و هیچگونه حمایت مالی از نهاد خاصی دریافت نشده‌است.

ملاحظات اخلاقی

در این مطالعه ملاحظات اخلاقی نظیر حفظ حریم خصوصی، رضایت آگاهانه، احترام به فرهنگ و ارزش‌ها، توجه به پیامدهای روانی و اجتماعی، دقت علمی و توجه به نیازهای بالینی مدنظر گرفته و رعایت شد.

مشارکت نویسندگان

شهاب نوریان: مفهوم و طراحی مطالعه، جمع‌آوری داده‌ها، تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها، نظارت و اجرا، پشتیبانی اجرایی، فنی و مادی. پیمان سعیدی: نگارش نسخه اولیه، نگارش نسخه ویرایش‌شده، تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها

References

1. Mohseni Rad H, Hosseiniasl s. A xx Male (SRY+) Disorder of Sexual Development; A Case Report and Review of Articles. Journal of Research in Urology. 2020;4(2):101-7 [in Persian].
2. Kliegman R, Stanton B, St Geme JW, Schor NF, Behrman RE, Nelson WE. Nelson textbook of pediatrics. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2020.
3. Ergun-Longmire B, Vinci G, Alonso L, Matthew S, Tansil S, Lin-Su K, et al. Clinical, hormonal and cytogenetic evaluation of 46,XX males and review of the literature. J Pediatr Endocrinol Metab. 2005; 18(8):739-48.
4. Sánchez Fuentes S, Amaya García MJ, Enciso Izquierdo FJ, Moyano Calvente SL. [46 XX Male syndrome]. Endocrinologia y nutricion : organo de la Sociedad Espanola de Endocrinologia y Nutricion. 2012;59(4):276-8.
5. Yue F, Zhang H, Xi Q, Jiang Y, Li L, Liu R, Wang R. Molecular cytogenetic analysis and genetic counseling: a case report of eight 46,XX males and a literature review. Molecular Cytogenetics. 2019;12(1):44.
6. Adrião M, Ferreira S, Silva RS, Garcia M, Dória S, Costa C, et al. 46,XX male disorder of sexual development. Clin Pediatr Endocrinol. 2020;29(1):43-5.
7. Abbas NE, Toublanc JE, Boucekkine C, Toublanc M, Affara NA, Job J-C, Fellous M. A possible common origin of "Y-negative" human XX males and XX true hermaphrodites. Human Genetics. 1990;84(4):356-60.
8. Yalcin MM, Ozkan C, Akturk M, Percin FE, Altinova A, Karakoc A, et al. 46 XX male syndrome with hypogonadotropic hypogonadism: A case report. North Clin Istanb. 2019;6(3):308-11.

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]
[DOI: 10.61186/aums.13.4.295]

AUMJ Journal Alborz University of Medical Sciences

Alborz University of Medical Sciences Journal, Autumn 2024, Vol. 13, No 4: 295-299 *Case Report*

An Iranian Adolescent with Disorders of Sex Development: A Case Report of 46,XX Male Disorder

Received: 30 Apr 2024; Accepted: 11 May 2024

Shahab Noorian, MD[1]

Peyman Saeedi, MD[2*]

Abstract

The 46,XX male disorder of sexual development is a rare condition, occurring in approximately one in 20,000 live male births. Clinical manifestations can include testicular atrophy, azoospermia, gynecomastia, short stature, cryptorchidism, hypospadias, and micropenis. We present the case of a 13-year-old Iranian boy referred for delayed puberty. Physical examination revealed small testes and micropenis, corresponding to a Tanner stage of G1 for genitalia and P3-4 for pubic hair. Laboratory tests indicated hypergonadotropic hypogonadism, and karyotyping confirmed a 46,XX karyotype. The patient was started on testosterone enanthate at a dosage of 300 mg every three weeks. Additionally, long-term psychological support and regular gonadal monitoring were incorporated into the management plan

Keywords: Case report, Sexual Development Disorders, Testosterone, Puberty Disorders, Karyotype, Hypogonadism

1.Department of Pediatrics Endocrinology and Metabolisms, Emam Ali Hospital, Alborz University of Medical Sciences and Health Services, Karaj, Iran

2. Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences and Health Services, Karaj, Iran

*Corresponding author: Faculty of Medicine, Alborz University of Medical Sciences and Health Services, Karaj, Iran

E-Mail: peysaeidi@gmail.com

Phone number: +989361193986

[Downloaded from aums.abzums.ac.ir on 2026-10-30]

[DOI: 10.61186/aums.13.4.295]