

گزارش مورد نادری از ابهام جنسی

دکتر الهام هاشمی دهکردی^۱، دکتر مهدی سالک^۲، دکتر مهین هاشمی پور^۳، دکتر محمد حسن مودب^۴

خلاصه

مقدمه: اختلالات تکامل جنسی شامل گروهی از اختلالات مادرزادی هستند که در آن‌ها بین کروموزم جنسی، گناد و دستگاه تناسلی خارجی عدم هماهنگی وجود دارد. بعضی از نوزادان مبتلا به این اختلال با ظاهر غیر طبیعی دستگاه تناسلی خارجی به دنیا می‌آیند که به آن ابهام جنسی اطلاق می‌گردد. ارزیابی فوری این نوزادان جهت تشخیص مواردی که می‌تواند تهدید کننده‌ی حیات باشد و همچنین تعیین جنسیت آن‌ها ضروری است.

گزارش مورد: در این مقاله، شیرخوار پسری با علائم ابهام جنسی معرفی می‌گردد که پس از بررسی‌های بالینی، آزمایشگاهی، تصویربرداری و سیتوژنتیک، مبتلا به سندرم 49,XXXXY گزارش گردید.

نتیجه‌گیری: سندرم 49,XXXXY اختلال نادری از آنپلوئیدی کروموزوم جنسی است که با یک سری از علائم خارج گنادی نیز همراه می‌باشد و پیشنهاد می‌شود در بررسی نوزادان با ابهام جنسی، اختلال تکامل جنسی با اتیولوژی کروموزوم جنسی و موارد نادر آن نظیر سندرم 49,XXXXY نیز در نظر گرفته شود و بررسی‌های سیتوژنتیک نیز انجام گیرد.

واژگان کلیدی: اختلال تکامل جنسی، ابهام جنسی، سندرم 49,XXXXY، دیس‌مورفیسم صورت.

^۱ دستیار فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دانشیار، متخصص اطفال، گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ استاد، فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ استادیار، فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر الهام هاشمی دهکردی، دستیار فوق تخصص غدد و متابولیسم کودکان، گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

E-mail: hashemielham@gmail.com

A Rare Case with Sex Developmental Disorder

Elham Hashemi Dehkordi MD^{*}, Mehdi Salek MD^{**}, Mahin Hashemipour MD^{***},
Mohammad Hassan Moaddab MD^{****}

Abstract

Background: Disorder of sex development (DSD) is defined as a congenital mismatch between sex phenotype, gonadal and sex chromosome, which mainly present with atypical genital appearance or ambiguous genitalia. It consider as a medical emergency and the cases should be evaluate immediately for detection of life threatening conditions and determination of gender.

Case Report: We report a 50 days old infant with 49,XXXXY syndrome presenting with ambiguous genitalia.

Conclusion: 49,XXXXY syndrome is a rare sex chromosome aneuploidy disorder, which represented with its "classical triad" consists of mental retardation, radioulnar synostosis and hypogonadism.

Keywords: Disorder of sex development, Ambiguous genitalia, Facial dysmorfism, 49,xxxxy syndrome.

^{*} Student of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

^{**} Associate Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

^{***} Professor of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

^{****} Assistant Professor of Pediatric Endocrinology, Department of Pediatrics, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Elham Hashemi Dehkordi MD, E-mail: hashemielham@gmail.com

مقدمه

تکامل جنسی حاصل تداخل عمل بین ژن‌های مختلف، پروتئین‌ها، مولکول‌های تنظیم کننده و فاکتورهای اندوکراین و پاراکراین می‌باشد. اختلالات تکامل جنسی شامل گروهی از اختلالات مادرزادی هستند که در آن‌ها بین کروموزم جنسی، گناد و دستگاه تناسلی خارجی عدم هماهنگی وجود دارد. این اختلالات به سه دسته اصلی شامل اختلال تکامل جنسی 46XX (Virilized xx)، اختلال تکامل جنسی 46XY (Under virilized xy) و اختلال کروموزوم جنسی تقسیم می‌شوند. مورد اخیر زمانی ایجاد می‌شود که تعداد کروموزوم‌های جنسی غیر طبیعی باشد؛ نشانگان ترنر یا واریانت‌های آن، نشانگان کلاین فلتر و واریانت‌های آن، دیس ژنزی گنادی مخلوط و جنسیت بینابینی گنادی حقیقی نمونه‌هایی از این اختلال است (۱).

مهمترین علامت در مبتلایان به اختلال تکامل جنسی، ابهام جنسی است. از هر ۴۵۰۰ تولد، در یک نوزاد آناتومی دستگاه تناسلی غیر طبیعی است. تعیین جنسیت نوزاد با ابهام جنسی در زمان مناسب، مسأله‌ی بسیار مهمی می‌باشد و در واقع یک فوریت پزشکی محسوب می‌شود. از این رو، باید با انجام معاینات بالینی، بررسی‌های آزمایشگاهی و تصویر برداری و مطالعات ژنتیکی، علت ابهام جنسی مشخص و اقدامات لازم انجام شود (۲).

یافته‌های حاصل از مطالعات انجام شده در کشور در زمینه‌ی بررسی علل ابهام جنسی در کودکان گویای آنست که درصد موارد ابهام جنسی با اتیولوژی اختلال در کروموزوم جنسی بسیار پایین می‌باشد (۲-۳). در مطالعه‌ی رزاقی آذر و همکاران در تهران، شیوع انواع مختلف این عارضه در ۲۸۲ بیمار در طی ۲۰ سال،

اختلال تکامل جنسی 46XX، اختلال تکامل جنسی 46XY و اختلال تکامل جنسی کروموزوم جنسی به ترتیب در ۸۹/۴، ۹/۲ و ۱/۴ درصد بیماران گزارش شد (۲).

در این گزارش موردی، شیرخواری با علایم ابهام جنسی معرفی می‌گردد که پس از بررسی‌های بالینی، آزمایشگاهی، تصویربرداری و سیتوژنتیک، علت ابهام جنسی وی سندرم 49,xxxxy گزارش گردید.

سندرم 49,xxxxy اختلال نادری از آنپلوئیدی کروموزوم جنسی است و میزان بروز آن ۱/۸۵۰۰۰ تولد (در پسران) می‌باشد (۴). اولین مورد بیماری توسط Fraccaro و همکاران در سال ۱۹۶۰ گزارش گردید و پس از آن تا سال ۲۰۰۷ حدود ۱۰۰ مورد از این سندرم گزارش شده است (۵). "تریاد کلاسیک" این سندرم شامل عقب ماندگی ذهنی، هیپوگنادیسم و سینوستوز رادیو اولنار می‌باشد؛ سایر علایم عبارت از وزن کم در هنگام تولد، اختلال رشد و تکامل، اختلال رشد استخوانی، ناهنجاری‌های کرانیوفاسیال، اختلالات قلبی و دفرمیتی‌های اسکلتی می‌باشد (۶-۷).

مواردی از این سندرم در نوزادانی که به منظور بررسی علل ابهام جنسی مراجعه نموده بودند، در مالزی و لهستان گزارش شده است (۸-۹).

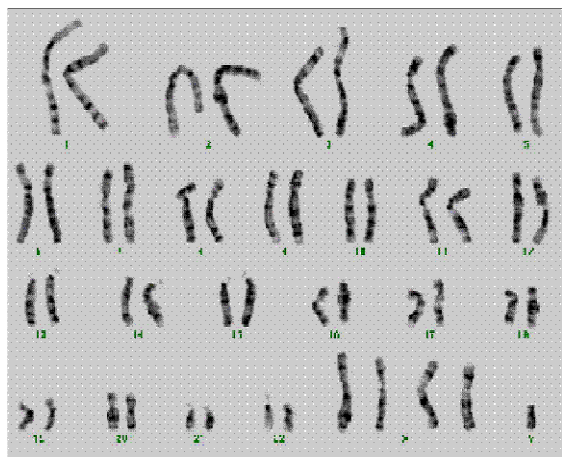
معرفی بیمار

مورد معرفی شده شیرخوار پسر ۵۰ روزه‌ای بود که جهت بررسی علت ابهام جنسی به کلینیک غدد بیمارستان الزهرا (س) ارجاع شده بود. بیمار نوزاد رسیده‌ی پسری بود که با سن حاملگی ۳۷ هفته به علت Cephalopelvic Disproportion (CPD) به روش سزارین متولد شد. وی فرزند اول خانواده بود و والدین با

گاز خون و الکترولیت‌ها و نیز تست عملکرد تیروئید طبیعی بود. سطح ۱۷-هیدروکسی پروژسترون طبیعی بود. در بررسی تست تحریکی hCG، نسبت تستوسترون/دی‌هیدروتستوسترون کمتر از ۱/۱۰ بود.

-**یافته‌های رادیولوژیک:** رادیوگرافی استخوان‌ها و سونوگرافی کلیه و مجاری ادراری طبیعی بود. در اکوکاردیوگرافی Patient Ductus Arteriosus (PDA) و Atrial septal defect (ASD) گزارش شد.

-**یافته‌های سیتوژنتیک:** بررسی کروموزومی از کشت مربوط به خون محیطی، کاریوتایپ بیمار را 49,XXXXY نشان داد (شکل ۲).



شکل ۲. بررسی کروموزومی از کشت مربوط به خون محیطی (کاریوتایپ 49,XXXXY)

در پی‌گیری بیمار، شیرخوار دچار اختلال در تکامل و رشد فیزیکی شد و منحنی صدک رشد به زیر صدک ۵ رسید. در ۳ ماهگی عمل جراحی لیگاسیون PDA انجام شد.

بحث

سندرم 49,XXXXY اختلال نادری در کروموزوم جنسی است که بر اساس تقسیم بندی قبلی، واریانتی از

یکدیگر نسبت فامیلی نداشتند. مادر نوزاد، ۲۴ ساله و سالم بود و در زمان بارداری مشکل خاصی نداشت. پدر نوزاد، ۳۰ ساله و سالم بود و سابقه‌ی بیماری خاصی نداشت. در سابقه‌ی خانوادگی بیمار، اختلالات مشابه و مرگ ناگهانی نوزاد وجود نداشت. آپگار دقیقه‌ی ۱ و ۵ نوزاد به ترتیب ۸ و ۹ بود. وزن نوزاد در هنگام تولد ۲۷۰۰ گرم، قد ۵۲/۵ سانتی‌متر و دور سر ۳۵/۵ سانتی‌متر که بر اساس منحنی‌های رشد NCHS-CDC برابر صدک‌های ۵، ۷۵-۵۰ و ۵ بود.

-**یافته‌های بالینی:** شیرخوار مورد مطالعه دارای صورت گرد، پل بینی کوتاه، هیپرتلوریزم و چین اپی‌کانتیک بود؛ هیپوتونی عمومی داشت و در معاینه، Deep tendon reflexes (DTR) کاهش یافته مشاهده شد. در معاینه‌ی قلب سوفل قلبی سمع شد. در معاینه‌ی دستگاه تناسلی، اسکروتوم دو قسمتی بود. هر دو بیضه در اسکروتوم لمس شد که دارای قوام طبیعی بود. حجم بیضه‌ها در حدود ۱ میلی‌لیتر بود. طول پنیس ۱/۶ سانتی‌متر بود. در معاینه‌ی پنواسکروتال، هیپواسپادیازیس مشاهده گردید (شکل ۱).



شکل ۱. وضعیت ظاهری ژنیتالیای نوزاد

-**یافته‌های آزمایشگاهی:** نتایج مربوط به قند خون،

همان گونه که پیشتر اشاره شد، خصوصیات ظاهری صورت جزء ویژگی‌های این سندرم می‌باشد که در مورد بیمار گزارش شده تعدادی از آن‌ها مانند صورت گرد، پل بینی کوتاه، هیپرتلوریسم و چین اپی‌کانتیک وجود داشت. به نظر می‌رسد سایر تظاهرات با افزایش سن بروز نماید (۷).

بر اساس مطالعات موجود، کودکان مبتلا به این سندرم از لحاظ قد و وزن در موقع تولد در صدک‌های پایین قرار دارند ولی با افزایش سن به تدریج در صدک‌های بالاتر قرار می‌گیرند. در مورد بیمار گزارش شده، وضعیت متفاوت بود؛ به طوری که با افزایش سن دچار اختلال در رشد و نزول به صدک‌های پایین‌تر شد. در گزارش موردی از این سندرم در مالزی نیز وضعیتی مشابه ما وجود داشته است (۱۱، ۶).

از دیگر ویژگی‌های این سندرم، وجود آنومالی‌های متعدد اسکلتی است که در مورد بیمار ما، هیچ موردی از آنومالی‌های اسکلتی در معاینه‌ی بالینی و بررسی رادیولوژیک وجود نداشت (۱۴، ۶). با این حال، بیمار در معاینه هیپوتون بود که بر اساس گزارش‌های موجود این حالت در ۳۳ درصد موارد بیماری وجود دارد (۱۱، ۷).

شیوع اختلالات مادرزادی قلبی در مبتلایان به این سندرم ۱۴ درصد می‌باشد و شایع‌ترین اختلال PDA است؛ گرچه مواردی از ASD، VSD (Ventricular septal defect) و تترالوژی فالوت نیز گزارش شده است (۱۵-۱۶). بیمار حاضر دارای PDA و ASD بود.

از دیگر تظاهرات بالینی سندرم 49,xxxxxy هیپوگنادیسم می‌باشد (۱). وجود کروموزوم X اضافی باعث دیس‌ژنزی گنادی، ابهام جنسی و حتی ایجاد فنوتیپ دخترانه در نوزاد پسر می‌گردد. SRY (ناحیه‌ی

نشانگان کلاین فلتر محسوب می‌شد. با وجود آن که هر دو سندرم از نظر دارا بودن هیپوگنادیسم و عقب ماندگی ذهنی مشابه یکدیگر می‌باشند ولی مبتلایان به سندرم 49,xxxxxy دارای ویژگی‌های خاصی هستند که آن‌ها را از نشانگان کلاین فلتر متمایز می‌نماید؛ ویژگی‌هایی نظیر خصوصیات ظاهری صورت، آنومالی‌های متعدد اسکلتی و اختلالات قلبی از نشانه‌های این سندرم است که در نشانگان کلاین فلتر دیده نمی‌شود. شایع‌ترین تظاهرات سندرم 49,xxxxxy در اوایل نوزادی شامل مجموعه‌ای از دیس‌مورفیسم کرانیوفاسیال، ابهام جنسی و اختلالات تکاملی است که منجر به بررسی‌های کروموزومی می‌شود. با این حال مواردی از بیماری دیرتر تشخیص داده می‌شوند (۱۱-۱۰).

سندرم 49,xxxxxy یک سندرم توارثی محسوب نمی‌شود و احتمال بروز موارد ارثی آن تنها ۱ درصد می‌باشد و سن مادر نیز در بروز آن نقشی ندارد. به نظر می‌رسد که کاریوتایپ 49,xxxxxy حاصل عدم جدا شدن کروموزوم‌های مادری در طی تقسیمات میوزی I و II باشد. در نتیجه، تخمک با ۴ کروموزوم X در لقاح با یک کروموزوم Y، سلول تخم با کاریوتایپ 49,xxxxxy را تشکیل می‌دهد (۱۲، ۶).

در بررسی متون، مواردی از سندرم مذکور که با ابهام جنسی مراجعه نموده بودند، گزارش شده است. Ng و همکاران در مالزی اولین مورد این سندرم را که با شکایت ابهام جنسی و دیس‌مورفیسم صورت مراجعه نموده بود، گزارش کردند (۸). به همین ترتیب Wikiera و همکاران در لهستان و Hou و همکاران در تایپه مواردی از سندرم 49,xxxxxy که به دلیل ابهام جنسی ارجاع شده بودند، گزارش کردند (۱۳، ۹).

تکاملی و عقب ماندگی ذهنی می‌باشد و ارتباط مستقیمی بین عقب ماندگی ذهنی و تعداد کروموزوم های X اضافی وجود دارد؛ به طوری که به ازای هر کروموزوم X اضافی، ۱۶-۱۵ درصد از میزان بهره‌ی هوشی کاسته می‌شود. در بیمار حاضر، بررسی‌های تکاملی در مراحل مختلف گویای اختلالات تکاملی و ذهنی بود (۱۷، ۱۴).

از جمله تظاهرات همراه ولی نادر این سندرم، اختلالات و ناهنجاری‌های دستگاه ادراری است که موارد معدودی از آن گزارش شده است (۱۸) و در بیمار ما نیز سونوگرافی کلیه و مجاری ادراری طبیعی بود.

در پایان پیشنهاد می‌شود در بررسی نوزادان با ابهام جنسی، اختلال تکامل جنسی با اتیلوژی کروموزوم جنسی و موارد نادر آن نظیر سندرم 49,XXXXY نیز در نظر گرفته شود و بررسی‌های سیتوژنتیک نیز انجام گیرد.

مربوط به تمایز جنسی بر روی کروموزوم Y ناحیه‌ی اختصاصی برای تکامل بیضه‌ها بر روی کروموزوم Y محسوب می‌شود و ژن DAX1 بر روی کروموزوم X عملکردی عکس ژن پیشین دارد. لذا، وجود یک یا چند کروموزوم X اضافی باعث دیس‌ژنری لوله‌های سمینفر، ناباروری و ژنیتالیی غیر تکامل یافته می‌گردد. شیوع بیضه‌های کوچک، اسکروتوم هیپوپلاستیک و کریپتورکیدیسم در این موارد به ترتیب ۹۴، ۸۰ و ۳۰ درصد گزارش شده است؛ موارد ابهام جنسی نیز در تعدادی از بیماران گزارش شده است. علاوه بر آن، هیپوسپادیازیس نیز آنومالی شایعی با بروز احتمالی ۴-۸/۱۰۰۰ (پسر) محسوب می‌گردد (۱۷-۱۶، ۱). بیمار گزارش شده، دارای اسکروتوم دو قسمتی و هیپوسپادیازیس پنواسکروتال بود. هر دو بیضه در اسکروتوم و دارای قوام طبیعی بود ولی حجم هر دو بیضه و طول پنیس کمتر از مقادیر طبیعی بود. از تظاهرات بیماران مبتلا به این سندرم، اختلالات

References

1. Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, eds. Williams textbook of endocrinology. 10th ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 842-1002.
2. Razzaghi Azar M, Salaheddin D, Solaimani M, Nourbakhsh M, Kariminejad MH. Ambiguous genitalia and review of the cases. *Genetics in the 3rd Millennium* 2007; 5(1): 983-93. [Persian].
3. Ahmadi J, Klantari M, Kajbaf Zadeh A, Samadi SMH. Ambiguous Genitalia Children Medical Center Hospital (1983-1999). *The Journal of Medicine, Tehran University of Medical Sciences* 2003; 61(3): 206-11. [Persian].
4. Kleczkowska A, Fryns JP, Van den Berghe H. X-chromosome polysomy in the male. The Leuven experience 1966-1987. *Hum Genet* 1988; 80(1): 16-22.
5. Fraccaro M, Kaijser K, Lindsten J. A child with 49 chromosomes. *Lancet* 1960; 2(7156): 899-902.
6. Peet J, Weaver DD, Vance GH. 49,XXXXY: a distinct phenotype. Three new cases and review. *J Med Genet* 1998; 35(5): 420-4.
7. Sijmons RH, van Essen AJ, Visser JD, Ipreburg M, Nelck GF, Vos-Bender ML, et al. Congenital knee dislocation in a 49,XXXXY boy. *J Med Genet* 1995; 32(4): 309-11.
8. Ng SF, Boo NY, Wu LL, Shuib S. A rare case of ambiguous genitalia. *Singapore Med J* 2007; 48(9): 858-61.
9. Wikiera B, Głab E, Slezak R, Wójcik E, Noczyńska A. Sex chromosome pentasomy 49,XXXXY connected with hypothyroidism. Case report. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab* 2009; 15(2): 125-7.
10. Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA. Disorders of sex differentiation. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, Editors.

Williams Textbook of Endocrinology. 10th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2003. p. 842-62, 881-5, 961-2.

11. Hayek A, Riccardi V, Atkins L, Hendren H. 49,XXXXY chromosomal anomaly in a neonate. *J Med Genet* 1971; 8(2): 220-1.

12. Plaha DS, Duckett DP, Collacott RA, Young ID. Origin of the X chromosomes in a patient with the 49,XXXXY syndrome. *J Med Genet* 1990; 27(33): 203-4.

13. Hou JW. 49, XXXXY syndrome. *Chang Gung Med J.* 2004; 27(7): 551-4.

14. Linden MG, Bender BG, Robinson A. Sex chromosome tetrasomy and pentasomy. *Pediatrics*

1995; 96(4 Pt 1): 672-82.

15. Karsh RB. Congenital heart disease in 49,XXXXY syndrome. *Pediatrics* 1975; 56(3): 462-4.

16. Peet J, Weaver DD, Vance GH. 49,xxxxy: a distinct phenotype. Three new cases and review. *J Med Genet* 1998; 35(5): 420-4.

17. Jones KL. XXY syndrome, Klinefelter syndrome. In: Jones KL, Editor. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 5th Philadelphia: WB. Saunders; 1997. p. 72-7.

18. Chang JT, Chiu PC, Chen YY, Chao MC, Hsieh KS. 49, XXXXY syndrome with severe vesico-ureteral reflux and hydronephrosis: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan* 2005; 46(1): 35-8.

Archive of SID